



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

FACULTAD DE QUÍMICA

INVESTIGACIÓN CLÍNICA EXPERIMENTAL EN SALUD

TÍTULO

*“IDENTIFICACIÓN DE VARIANTES GENÉTICAS ASOCIADAS A PRESIÓN
ARTERIAL ELEVADA EN NIÑOS MAYAS CON TALLA BAJA”*

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA:

RACHEL STEFHANIA ESCALANTE SOSA

TUTORES PRINCIPALES:

DRA. MARTA ALICIA MENJÍVAR IRAHETA, FACULTAD DE QUÍMICA UNAM
DRA. MARGARITA TERÁN GARCÍA, UNIVERSIDAD DE ILLINOIS

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:

DRA. GLORIA EUGENIA QUEIPO GARCÍA, HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
DRA. ELENA ZAMBRANO GONZÁLEZ, INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS
MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. JUNIO DE 2023



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.

FINANCIAMIENTO

Esta investigación fue apoyada por el Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT-DGAPA-UNAM) con clave IN222920. El estudio fue financiado por el Consejo Nacional de Humanidades, Ciencia y Tecnologías (CONAHCYT) a través de la beca 1149407.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo representa la suma del trabajo y esfuerzo de dos años de mi vida. Me gustaría agradecer a los niños, padres de familia y grupos docentes de las comunidades visitadas, pues sin ellos nada de esto hubiera sido posible. Como dijo una vez Rachel Carson, “el objetivo de la ciencia es descubrir e iluminar la verdad”, todo siempre se hizo con el objetivo de crear conocimiento, consciencia y en la búsqueda de mejorar la calidad de vida de las poblaciones indígenas mayas.

Le agradezco profundamente a mi tutora, la Dra. Marta Menjívar Iraheta, por el constante apoyo, las oportunidades, el conocimiento y acompañamiento brindado. Sobre todo, por la inspiración y aliento a ser mejor profesional, siempre con el objetivo de servir a la sociedad. Por demostrarme que disfrutar lo que hacemos es la clave de la felicidad y el éxito al hacer ciencia.

Un agradecimiento con mención especial a la Dra. Bárbara Peña Espinoza, por los conocimientos impartidos, el apoyo incondicional, la paciencia, y confianza durante todo este tiempo. No me alcanzan las palabras para describir lo mucho que la admiro y estimo, sin duda ha sido una inspiración en todo el proceso.

A mi cotutora la Dra. Margarita Terán García, por sus aportaciones y comentarios siempre atinados, por la guía y el apoyo durante mi estancia de investigación. La experiencia no hubiera sido la misma sin su acompañamiento.

Gracias a mi comité tutor, Dra. Gloria Queipo y Dra. Elena Zambrano e integrantes del jurado Dra. Lilia Castillo, Dra. Adriana Monroy y Dra. Alejandra Cervera por sus comentarios y correcciones para hacer este trabajo el mejor posible.

A mi compañera y amiga, la Dra. Shérilin May Kim, por su apoyo incondicional desde el primer día, por la paciencia, las palabras de ánimos, sin duda el posgrado fue una experiencia única gracias a ti.

A mi familia, por el apoyo y cuidado siempre. A mi hermana, Lizandra, por ser mi mayor motor e inspiración en la vida, por no dejarme caer nunca y darme la mano en cada paso. Gracias por motivarme a cumplir mis sueños. Este logro es tuyo también. A Pinkus, que me acompañó en las noches de estudio y me recargó de energía con la mirada y una pata.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.....	5
ABREVIATURAS.....	5
RESUMEN	8
I. INTRODUCCIÓN.....	10
II. ANTECEDENTES.....	11
FISIOPATOLOGÍA DE LA PRESIÓN ARTERIAL ELEVADA	11
DIAGNÓSTICO DE PRESIÓN ARTERIAL ELEVADA	15
EPIDEMIOLOGÍA	17
POBLACIÓN INDÍGENA MAYA.....	18
FACTORES DE RIESGO DE PRESIÓN ARTERIAL ELEVADA	20
PROGRAMACIÓN FETAL DE LA PRESIÓN ARTERIAL ELEVADA	24
GENÉTICA DE LA PRESIÓN ARTERIAL ELEVADA.....	27
GEN PARAOXONASA-1 (PON1): variante rs662	28
GEN ASOCIADO A MASA GRASA Y OBESIDAD (FTO): variante rs9939609	29
GEN DEL RECEPTOR GAMMA ACTIVADO POR EL PROLIFERADOR DE PEROXISOMAS (PPARG): variante 1801282	29
GEN DE PROTEÍNA DE DEDO DE ZINC 24 (ZNF24): variante rs2032729	30
III. JUSTIFICACIÓN.....	33
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	34
V. OBJETIVOS.....	35
GENERAL:.....	35
ESPECÍFICOS:	35
VI. HIPÓTESIS.....	35
VII. MATERIAL Y MÉTODOS.....	36
TIPO DE ESTUDIO:.....	36
TAMAÑO DE MUESTRA:.....	36
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.....	37
RECOLECCIÓN DE DATOS.....	37
HISTORIA CLÍNICA	38
ANTROPOMETRÍA Y COMPOSICIÓN CORPORAL	39
RECORDATORIO DE 24 HORAS	43
CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE CONSUMO DE ALIMENTOS.....	43
MUESTRA DE SANGRE	43

PRUEBA HABILIDAD INTELECTUAL PARA EL DIBUJO DE UNA PERSONA EN NIÑOS, ADOLESCENTES Y ADULTOS (DAP-IQ).....	44
EXTRACCIÓN DE ADN GENÓMICO (ADNg).....	44
MEDICIÓN DE CONCENTRACIÓN Y PUREZA DE ADNg.....	45
VERIFICACIÓN DE INTEGRIDAD DE ADNg.....	45
GENOTIPIFICACIÓN	45
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	46
VIII. RESULTADOS	47
CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN	47
COMPOSICIÓN CORPORAL	47
BIOQUÍMICOS	49
COGNITIVO.....	49
EVALUACIÓN NUTRICIONAL.....	50
MOLECULAR	55
IX. DISCUSIÓN	56
X. CONCLUSIONES.....	73
REFERENCIAS.....	74
ANEXOS.....	85

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Etiología de la hipertensión secundaria de acuerdo con el órgano o sistema.....	14
Tabla 2. Prácticas recomendadas para la medición de presión arterial en niños y adolescentes.	15
Tabla 3. Categorías y estadios de presión arterial en niños de 1 – 13 años.....	16
Tabla 4. Genes candidatos asociados con alteraciones de presión arterial.....	32
Tabla 5. Datos descriptivos, antropométricos y clínicos de los niños escolares mayas.	48
Tabla 6. Comparación de frecuencias de alteraciones metabólicas entre los niños escolares mayas con presión arterial normal y elevada.	50
Tabla 7. Evaluación de ingestas dietéticas diarias de los niños escolares mayas.....	51
Tabla 8. Frecuencia de consumo de alimentos de niños escolares mayas.....	52
Tabla 9. Comparación de ingestas dietéticas diarias y de frecuencias de alteración entre los niños escolares mayas con presión arterial normal y elevada.....	53
Tabla 10. Comparación de frecuencias alélicas entre niños escolares mayas y las poblaciones reportadas en gnomAD.....	55
Tabla 11. Asociación de la variante rs20322729 con presión arterial sistólica elevada.....	55
Figura 1. Mapa de las poblaciones indígenas de México.....	18
Figura 2. Mapa de la lengua maya por localidades en Yucatán.	19
Figura 3. Metodología del estudio de investigación.	38
Figura 4. Talla.....	40
Figura 5. Peso.....	40
Figura 6. Circunferencia de cuello.....	41
Figura 7. Circunferencia media de brazo.....	41
Figura 8. Circunferencia de muñeca.	40
Figura 9. Circunferencia de cintura.....	41
Figura 10. Pliegue cutáneo tricipital.	41
Figura 11. Composición corporal.....	42
Figura 12. Etapa experimental del estudio de investigación.	44
Figura 13. Gráfico de radar del Índice de Alimentación Saludable (HEI).....	54
Figura 14. Fisiopatología de la obesidad y mecanismos inductores a los componentes del síndrome metabólico..	59

ABREVIATURAS

α	Alfa
A	Adenina
AAP	American Academy of Pediatrics
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ADNg	Ácido Desoxirribonucleico Genómico
AGL	Ácidos Grasos Libres
AI	Aurícula Izquierda
AlkB	Alquilación B
ALT	Alanino aminotransferasa
AngI	Angiotensina I
AngII	Angiotensina II
ARNm	Ácido Ribonucleico Mensajero
AST	Aspartato aminotransferasa
AV	Válvulas Auricoventriculares
β	Beta
bp	Par de Bases (Base Pair)
BPN	Bajo Peso al Nacer
C	Citosina
CDC	Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades
C-HDL	Colesterol Lipoproteína de Alta Densidad
C-LDL	Colesterol Lipoproteína de Baja Densidad
cm	Centímetro
CONEVAL	Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social
DAP-IQ	Prueba de Habilidad Intelectual para el Dibujo de una Persona en Niños, Adolescentes y Adultos (Draw-A-Person Intellectual Ability Test for Children, Adolescents and Adults)
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
DT2	Diabetes Tipo 2
EDTA	Ácido Etilendiaminotetraacético
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
ET	Energía Total
EVA	Envejecimiento Vascular Temprano (Early Vascular Aging)
FAO	Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura
FMI	Índice de Masa Grasa (Fat Mass Index)
<i>FTO</i>	Asociado a masa grasa y obesidad (Fat mass and Obesity Associated)
γ	Gamma
G	Guanina
g/dL	gramos por decilitro
GAA	Glucosa Alterada en Ayuno
GnomAD	Genome Aggregation Database
GRS	Puntaje de Riesgo Genético (Genetic Risk Score)
GWAS	Estudios de Asociación del Genoma Completo (Genome-Wide Association Studies)
HEI	Índice de Alimentación Saludable (Healthy Eating Index)
HRAEPY	Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán
HTA	Hipertensión arterial
ICA	Índice Cintura Altura
ID	Identification
IDF	International Diabetes Federation

IGSR	International Genome Sample Resource
IMC	Índice de Masa Corporal
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
INMEGEN	Instituto Nacional de Medicina Genómica
INSP	Instituto Nacional de Salud Pública
ISAK	International Society for the Advancement of Kinanthropometry
Kcal	Kilocalorías
kDa	kilodalton
mg	miligramos
µg	microgramos
mg/dL	miligramos por decilitro
µl	microlitro
mL	mililitro
mL/min	mililitro por minuto
mmHg	milímetro de mercurio
ng	nanogramo
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
nm	nanómetro
P	Percentil
PAS	Presión Arterial Sistólica
PAD	Presión Arterial Diastólica
PCR-TR	Reacción en Cadena de Polimerasa en Tiempo Real
<i>PPARG</i>	Receptor Gamma Activado por el Proliferador de Peroxisomas (Peroxime Proliferator-Activated Receptor Gamma)
<i>PONI</i>	Paraoxonasa-1
REN	Renina
RI	Resistencia a la Insulina
SIC	Sistema de Información Cultural
SNC	Sistema Nervioso Central
SNP	Polimorfismo de Nucleótido Único (Single Nucleotide Polymorphisms)
SNS	Sistema Nervioso Simpático
SNVs	Variantes de Nucleótido Único (Single-Nucleotide Variants)
SPSS	Programa Estadístico para Ciencias Sociales (Social Sciences Statistical Package)
SRAA	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
T	Timina
U/L	unidades por litro
UNAM	Universidad Nacional Autónoma de México
USDA	Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (U.S. Department of Agriculture)
VI	Ventrículo Izquierdo
<i>ZNF24</i>	Proteína de Dedo de Zinc 24 (Zinc Finger Protein 24)
Z-score	Puntaje z

RESUMEN

Antecedentes: La presión arterial cambia rápidamente durante el crecimiento, por lo que la detección temprana de sus alteraciones es importante en la prevención y desarrollo de HTA. En México, la prevalencia de presión arterial elevada en niños reportada es de ~17.3%, con mayores cifras en niños con sobrepeso u obesidad. La HTA es una enfermedad compleja condicionada por factores genéticos y ambientales. Yucatán se distingue de otros estados del país por su elevada proporción de ancestría amerindia explicada por el grupo indígena maya, siendo el grupo indígena con un componente genético único. Considerando la elevada prevalencia de HTA (21.7%) en adultos, es importante determinar si el factor genético predispone a la población maya a un desarrollo más temprano o agresivo. **Objetivos:** Identificar las variantes genéticas asociadas a presión arterial elevada en niños mayas con talla baja. **Metodología:** Estudio observacional de cohorte transversal con 256 niños escolares mayas de comunidades rurales de Yucatán. Se evaluaron parámetros somatométricos, composición corporal, bioquímicos, clínicos, nutricionales, cognitivos y moleculares de las variantes genéticas de los genes PON1 (rs662), FTO (rs9939609), PPARG (rs1801282) y ZNF24 (rs2032729). De acuerdo con la distribución de los datos se describieron en media, mediana, desviación estándar y cuartiles. Se realizaron pruebas de U-Mann Whitney y regresión logística con $p < 0.05$ como significativo. Las comparaciones de frecuencias se realizaron con la prueba chí-cuadrada. **Resultados:** En los 256 niños evaluados, se encontró una frecuencia de presión arterial elevada de 32%, de retraso del crecimiento lineal de 55.4%, de sobrepeso u obesidad combinada de 43.8%, 43.5% con riesgo cardiometabólico, 50% con hipertrigliceridemia, 18.9% con hipercolesterolemia, 16.8% con hiperlipoproteinemia y 27.2% con hipoalfalipoproteinemia. Se encontraron diferencias significativas para talla baja, exceso de peso, obesidad abdominal, riesgo de obesidad, riesgo cardiometabólico y el índice de masa grasa entre el grupo de niños con presión arterial normal y con presión arterial elevada. No se encontraron diferencias significativas en las ingestas dietéticas entre grupos, pero se hallaron altas frecuencias de deficiencias de micronutrientes. El patrón de ingesta dietética y los hábitos alimentarios fueron similares en ambos grupos. Todas las variantes genéticas de los genes cumplieron con el equilibrio de Hardy-Weinberg, a excepción de la variante del gen PON1. La variante genética del gen ZNF24 (rs2032729) se asoció con la PAS elevada (OR, IC95%)

3.71 (1.51 – 9.12) $p=0.004$ al ajustarse con variables confusoras. **Conclusión:** Los niños escolares mayas tienen una frecuencia de presión arterial elevada por encima de lo reportado a nivel mundial y en otros estados del país. La dieta parece influir de manera indirecta en las elevaciones de presión arterial con el continuo incremento de peso y acumulación de grasa, de la mano con una desnutrición crónica de deficiencias de micronutrientes que alteran los procesos metabólicos normales. Se encontraron altas frecuencias de dislipidemias, hipertransaminasemia e hiperglucemia. Este estudio reveló que la presencia de la variante genética de ZNF24 puede predisponer a mayores valores de presión arterial sistólica.

I. INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es el principal factor de riesgo de enfermedad cardiovascular y ocupa uno de los primeros lugares como causa de muerte en adultos alrededor del mundo (1). En las últimas décadas, el número de niños con presión arterial elevada ha ido en aumento de la mano con el incremento en la prevalencia de obesidad infantil. México se encuentra entre los primeros lugares en obesidad infantil en el mundo, con una prevalencia reportada hasta 2021 del 37.4%. Yucatán se sitúa entre los estados de mayor prevalencia de exceso de peso en el país (2).

La HTA como enfermedad compleja se explica por el conjunto de factores genéticos y ambientales. Los estudios realizados en adultos dificultan controlar los factores de riesgo ambientales a los que han estado expuestos a lo largo de la mayor parte de su vida. Por el contrario, el estudio en niños representa una ventaja, ya que la exposición a estos ha sido menor y, por ende, el daño conferido.

Existen diversos estudios de asociación del genoma completo (GWAS) y de genes candidatos que han identificado variantes genéticas que confieren un mayor riesgo metabólico en la población adulta mexicana y más específicamente, en poblaciones indígenas. Dichos estudios en niños son reducidos, es importante continuar con la búsqueda de las variantes de riesgo que influyan en las alteraciones del metabolismo que propician el desarrollo de HTA.

Yucatán cuenta con el mayor número de habitantes del grupo indígena maya, grupo que se ha determinado cuenta con un componente genético ancestral único y que, por ende, puede encontrarse predispuesto a un desarrollo más lento o rápido de diversas enfermedades. Las variantes genéticas de los genes PON1, FTO, PPARG y ZNF24 se han asociado a alteraciones metabólicas que influyen en el desarrollo de HTA. El estudio busca asociaciones entre estos genes y la presión arterial elevada, la antesala de la HTA en etapas tempranas. El objetivo es identificar si ser portador de estas variantes confiere un mayor riesgo a presión arterial elevada en niños mayas.

II. ANTECEDENTES

FISIOPATOLOGÍA DE LA PRESIÓN ARTERIAL ELEVADA

El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) define la presión arterial como la presión que ejerce la sangre bombeada por el corazón contra las paredes de las arterias (3).

La presión arterial está dada en función del flujo sanguíneo y las resistencias que se oponen a él. El flujo sanguíneo es la cantidad de sangre que atraviesa un punto dado de la circulación en un período determinado, en reposo suele ser de 5,000 mL/min. Cuando el flujo sanguíneo se mantiene en equilibrio, es aerodinámico, mientras que, cuando la velocidad del flujo sanguíneo es demasiado alta, el flujo se vuelve turbulento. La turbulencia aumenta la fricción del flujo en el vaso y lo expone a mayor resistencia (4). La resistencia vascular al flujo depende de la viscosidad de la sangre, la longitud y el diámetro del vaso (5).

Las lecturas de presión arterial se determinan de acuerdo con los sonidos de contracción y relajación cardíaca. El ciclo cardíaco es la secuencia completa de contracción y relajación ventricular, donde la contracción se conoce como sístole, y la relajación como diástole. La fase diastólica del ciclo inicia con la apertura de las válvulas auricoventriculares (AV), la sangre venosa pulmonar oxigenada fluye por las venas pulmonares hacia la aurícula izquierda (AI), donde la válvula mitral se abre cuando la presión ventricular izquierda se sitúa por debajo de la presión auricular izquierda y comienza el llenado del ventrículo izquierdo (VI). La sangre de la aurícula se vacía con rapidez y provoca un cambio ligero de presión, la apertura de la válvula mitral tiene muy poca resistencia al flujo, solamente se necesita una diferencia de presión pequeña para producir el llenado ventricular (≈ 80 mmHg). Desde el VI, la sangre es bombeada a través de la válvula aórtica hacia la aorta para ser distribuida hacia los tejidos (6,7).

La fase sistólica empieza cuando la presión intraventricular se sitúa por arriba de la auricular, lo que provoca el cierre repentino de la válvula AV. La sangre venosa regresa desde los tejidos sistémicos hacia la aurícula derecha, por medio de las venas cava superior e inferior y pasa a través de la válvula tricúspide hacia el ventrículo derecho. Desde ahí, es bombeada a través de la válvula pulmonar hacia la circulación pulmonar por medio de las arterias pulmonares. El volumen de sangre bombeado en este ciclo en un minuto se conoce como gasto cardíaco y se puede calcular con la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico (7).

La regulación de la presión arterial está determinada por diversos sistemas como el sistema nervioso autónomo, los centros de regulación cardiovascular del sistema nervioso central (SNC), factores vasodilatadores y vasoconstrictores y el riñón (8). Generalmente, la regulación de la presión arterial es independiente del control del flujo sanguíneo local o del control del gasto cardíaco. Cada tejido tiene la capacidad de modificar su resistencia vascular para mantener el flujo sanguíneo normal durante las fluctuaciones de la presión arterial entre 70 – 175 mmHg (6).

La regulación a corto plazo está dada por el sistema nervioso simpático (SNS). La respuesta a la estimulación simpática aumenta la frecuencia cardíaca y el volumen de bombeo. La corrección de los valores de presión arterial se realiza a través de mecanismos de reflejos en los barorreceptores. Las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos sintetizan sustancias que afectan el grado de relajación o contracción de la pared arterial, de acuerdo con su estado. Las sustancias vasoconstrictoras son la noradrenalina, adrenalina, angiotensina II (AngII) y vasopresina, y las vasodilatadoras son la bradicinina, histamina y el óxido nítrico (6).

Las elevaciones crónicas de presión arterial provocan vasoconstricción de las arterias pequeñas para reducir el diámetro luminal y normalizar la tensión de la pared vascular del vaso sanguíneo. En las grandes arterias que no se contraen, se estimula la remodelación hipertrófica que incrementa el tamaño de las células del músculo liso vascular. Esta respuesta estimula la formación de proteínas de matriz extracelular para reforzar la resistencia de la pared vascular y sobrellevar la presión arterial elevada. La hipertrofia aumenta la rigidez de los vasos sanguíneos (4).

La regulación a largo plazo está relacionada con el equilibrio del volumen del líquido, función principal de los riñones. A medida que aumenta la presión arterial también incrementa el volumen de orina excretado. En valores de 100 mmHg la excreción será normal, mientras que, en valores de 200 mmHg hay 6 – 8 veces mayor excreción. De la mano con el aumento en el volumen de orina excretado, hay un incremento en la excreción de sodio (6).

Los riñones cuentan con el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). Este sistema ayuda a corregir el descenso de la presión. Las células yuxtaglomerulares del riñón sintetizan y almacenan renina (REN) en su forma inactiva (prorenina), cuando disminuye la presión arterial se escinde la molécula y se libera, esta actúa sobre una proteína globulina plasmática, el angiotensinógeno, para liberar angiotensina I (AngI). Después, la AngI se escindiría por la enzima convertidora de angiotensina para formar Ang II. (6,9).

La Ang II, como ya se mencionó, es una sustancia vasoconstrictora muy potente, la constricción intensa de las arteriolas aumenta la resistencia periférica total y aumenta la presión arterial. La AngII estimula la secreción de aldosterona por las glándulas suprarrenales y aumenta la reabsorción de sal y agua en los túbulos renales (retención de sal y agua), lo que aumenta el volumen del líquido y la presión arterial (4,6,9).

La presión arterial elevada en niños se asocia con un mayor riesgo cardiovascular e HTA en etapas posteriores de la vida. Estudios en modelos animales han hallado un engrosamiento arterial relacionado con el envejecimiento vascular temprano (EVA). El envejecimiento de las arterias largas se caracteriza por la disminución de elastina y el incremento en el contenido de colágeno. El EVA se puede definir como la inhabilidad para contrarrestar el daño arterial de diversos mecanismos mecánicos, metabólicos y de estrés químico. Se ha observado que las arterias de adolescentes con EVA presentan características de riesgo cardiovascular como se esperarían en años posteriores (considerando la edad y el conjunto de factores ambientales) si el proceso de envejecimiento no estuviera acelerado. El EVA podría ayudar a entender la relación entre los cambios hemodinámicos en las elevaciones tempranas de presión arterial (10).

El Bogalusa Heart Study, un estudio con seguimiento de niños hasta la adultez, mostró que niños con valores de presión arterial por encima del percentil 80 tenían mayor probabilidad de desarrollar HTA en etapas posteriores de su vida. Además, demostraron que la presión arterial sistólica (PAS) y la exposición a PAS elevada en la niñez fueron los principales predictores de aumento en el engrosamiento arterial en la adultez (11,12).

La HTA se ha clasificado de acuerdo con su etiología en primaria y secundaria, la HTA primaria o esencial constituye la enfermedad sin una causa aparente o desconocida, pero es considerada multifactorial, y aqueja en su mayoría a adolescentes (13). La HTA secundaria varía con la edad del niño y el órgano o sistema afectado, y suele diagnosticarse durante la infancia. La Tabla 1 resume algunas de las principales causas de HTA secundaria de acuerdo con el órgano o sistema del que deriva la alteración.

Tabla 1. Etiología de la hipertensión secundaria de acuerdo con el órgano o sistema.

<i>Riñón</i>
Anormalidades parenquimales Uropatía obstructiva Nefropatía por reflujo Mutaciones que afecten la reabsorción tubular
<i>Vascular</i>
Coartación de aorta Síndrome de la aorta media Vasculitis
<i>Central</i>
Incremento de la presión intracraneal Convulsiones Disautonomía Síndrome Guillain-Barré Anomalías vasomotoras
<i>Endócrino</i>
Hiper o hipotiroidismo Hiperplasia adrenal congénita Síndrome de Cushing y tumores pituitarios Feocromocitoma Adenoma adrenal y carcinoma con exceso de producción de mineralocorticoides Aldosteronismo glucocorticoide Síndrome de exceso de mineralocorticoides

Etiología de la hipertensión secundaria. Modificado. Barrett. et al. 2010 (5).

DIAGNÓSTICO DE PRESIÓN ARTERIAL ELEVADA

La presión arterial cambia rápidamente durante el crecimiento, razón por la que las valoraciones de presión arterial en niños son específicas para su sexo, edad y talla. Todos los niños mayores de tres años y adolescentes deben mantener chequeos de presión arterial durante cada visita médica, con una medida anual como mínimo (13). A partir de los cinco años hasta el inicio de la pubertad, la PAS aumenta 1.2 mmHg y la presión arterial diastólica (PAD) 0.5 – 1 mmHg por año con mínimas diferencias entre niños y niñas (14).

Es esencial mantener una técnica adecuada para identificar aquellos niños fuera de las cifras recomendadas. Debido a que la presión arterial puede variar considerablemente entre mediciones, se deben realizar tres tomas con 5 minutos de diferencia entre ellas, en una visita por medida auscultatoria u oscilométrica, siguiendo las recomendaciones de la American Academy of Pediatrics (AAP) (Tabla 2) (15).

Tabla 2. Prácticas recomendadas para la medición de presión arterial en niños y adolescentes.

1. El niño debe estar sentado con la espalda soportada y los pies sin cruzar en el piso, en un cuarto en silencio por 3-5 min previo a la medida.
2. La presión arterial debe medirse en el brazo derecho, y este debe situarse a la altura del corazón, debe encontrarse soportado y descubierto por encima del brazalete. El niño y el observador no deben hablar durante la medida.
3. Se debe usar una medida de brazalete adecuada.
4. Para la medición auscultatoria debe situarse la campana del estetoscopio sobre la arterial braquial en la fosa antecubital y la zona inferior de este, 2-3 cm por encima de la fosa.
5. Cuando se realice la medición en las piernas, el paciente debe situarse en posición decúbito prono (de ser posible), el brazalete debe ubicarse a la altura media del muslo y el estetoscopio sobre la arteria poplítea.

Prácticas recomendadas para la medición de presión arterial en niños y adolescentes. Modificado. American Academy of Pediatrics, 2017 (15).

En niños, la presión arterial se define con los valores de PAS y PAD de las categorías presentadas en la Tabla 3.

Presión arterial normal	< 90 percentil
Presión arterial elevada	≥90 a <95 percentil
Estadio 1 Hipertensión	≥95 a <95 percentil + 12 mmHg
Estadio 2 Hipertensión	≥95 percentil + 12 mmHg

Clasificación de presión arterial en niños y adolescentes. Modificado. American Academy of Pediatrics, 2017 (15).

Una vez que se han detectado cifras de presión arterial mayores al percentil 90 se debe obtener un promedio de tres medidas y confirmarse por método auscultatorio, para posteriormente, diagnosticar un estadio de HTA de acuerdo con las guías (13,15).

Cuando se detecta un caso de HTA en niños, es importante mostrar la técnica adecuada para monitoreo ambulatorio y referir con un médico para proceder con un tratamiento óptimo (15).

EPIDEMIOLOGÍA

El National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) reveló una tendencia en incremento en las cifras de presión arterial elevada en niños en las últimas décadas, con mayor frecuencia en niños México-Americanos (13).

La presión arterial elevada supone una causa de muerte prematura a nivel mundial en adultos y, se ha estimado que alrededor de 1,400 millones de adultos la padecen. Es un problema de salud pública que ha alcanzado proporciones epidémicas, especialmente en países de bajos y medianos ingresos, lo que sugiere una posible relación con la pobreza (16). Un estudio de revisión reveló que la prevalencia de presión arterial elevada en niños alrededor del mundo fue de hasta 17.3%, sin embargo, las cifras son mayores en niños con sobrepeso y obesidad (10,15,17).

En países latinoamericanos como Cuba, Argentina, Uruguay y Chile la prevalencia de presión arterial elevada varía entre 4.2 – 8.6%. México, por su parte, carece de estudios epidemiológicos que determinen la prevalencia de esta patología en poblaciones pediátricas. Acosta et al. (18) reportó una frecuencia de presión arterial elevada de 21% en niños mexicanos escolares. De igual manera, en Yucatán, pocos estudios evalúan la presión arterial elevada en niños, en 2018 se reportó una frecuencia de 15.7%, y ese estudio encontró que, de esos mismos, el 80.9% presentó alteraciones únicamente en la PAS (19,20). Es importante distinguir que estos estudios reportan únicamente a la población pediátrica mestiza del estado, que además pertenece a un contexto semi o urbanizado. En 2020, un estudio piloto realizado en comunidades indígenas mayas por el Laboratorio de Genómica de la Diabetes de la Unidad de Mérida de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) reportó una frecuencia de presión arterial elevada de 48% en niños mayas de comunidades de contexto rural.

POBLACIÓN INDÍGENA MAYA

De acuerdo con el Sistema de Información Cultural (SIC) del Gobierno de México actualmente el país concentra 71 pueblos indígenas, aunque sólo existen 68 lenguas indígenas (21). El grupo indígena maya es el segundo pueblo mesoamericano más grande de México (22). Los indígenas mayas constituyen actualmente uno de los núcleos indígenas de mayor peso, siendo el estado de Yucatán el que concentra a la mayor parte de la población indígena de la península. (23).

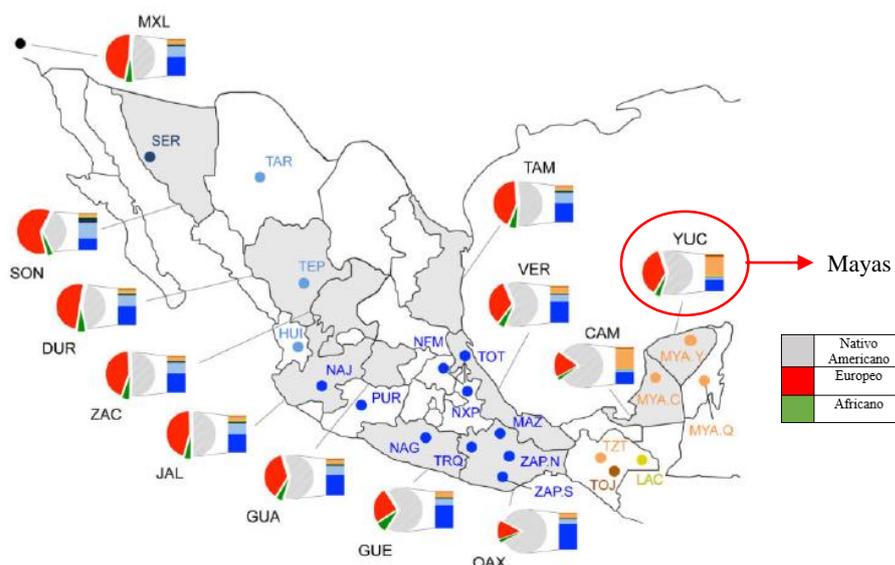


Figura 1. Mapa de las poblaciones indígenas de México. Modificada. Moreno-Estrada et al. (24)

Moreno et al. (24) elaboró un mapa de la ancestría de los pueblos indígenas de México donde identificaron que la Península de Yucatán, a diferencia de los estados del resto del país, concentraba una mayor proporción de ancestría nativo americana que pertenecía al grupo indígena maya, singularidad a la que denominaron como “componente maya” (Figura 1). El Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) reportó que la genética yucateca está compuesta en un 59% por ancestría maya, 38% por ancestría europea, ~2% por asiática y <1% de africana. Yucatán tuvo los valores más bajos de contribución de los diferentes componentes continentales y contaba con un componente ancestral distinto al resto, la contribución maya. Esto permitió inferir que los mayas representan por ende, un grupo étnico genética y geográficamente diferente a los demás grupos indígenas del país (25).

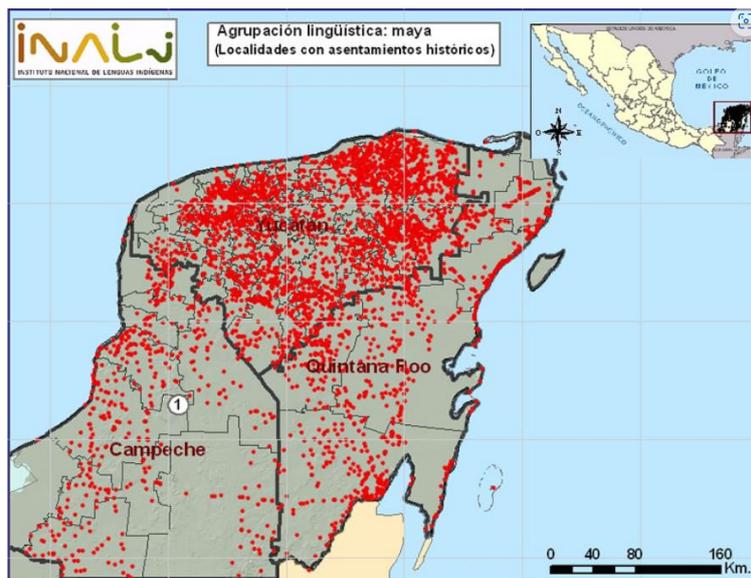


Figura 2. Mapa de la lengua maya por localidades en Yucatán. Instituto Nacional de los Pueblos Indígenas (26).

El Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) reportó que Yucatán es el estado con mayor población hablante de lengua indígena en todo el país, con el 37.3% de su población mayor a cinco años. Si bien, el empleo de la lengua maya es el criterio más empleado a nivel regional para identificar a alguien como perteneciente al grupo étnico, no es el único criterio válido. La Figura 2 ilustra la distribución de la lengua maya alrededor de la península de Yucatán. La fortaleza del uso de la lengua maya como criterio yace en su alto índice de permanencia (27).

El Centro de Estudios Mayas de la UNAM estableció que la identidad de los indígenas mayas ha permanecido gracias a la concurrencia de tres factores principales: el uso cotidiano de la lengua maya, la permanencia de costumbres (estructurado en torno a la milpa) y la organización social de carácter autónomo (27). Además, el Acuerdo sobre Identidad y Derechos de los Pueblos Indígenas ha determinado que los elementos fundamentales de la identidad maya son: la descendencia directa de los antiguos mayas, la lengua proveniente de la raíz común maya, una cosmovisión basada en que la tierra es la madre que da la vida y el maíz un signo sagrado (eje de la cultura) y la autoidentificación (28).

FACTORES DE RIESGO DE PRESIÓN ARTERIAL ELEVADA

La HTA es considerada una enfermedad compleja determinada por una combinación de genes y factores ambientales que propician el desarrollo de esta a menor o mayor velocidad. La presión arterial elevada como su antesala, supone alteraciones tempranas en los mecanismos fisiopatológicos de su desarrollo. Se ha descrito que el 95% de las elevaciones de presión arterial son de origen multifactorial y poligénico (29).

Los principales factores de riesgo ambientales son: el estado nutricional (bajo peso al nacer (BPN), talla baja, exceso de peso y/u obesidad abdominal) la dieta y la actividad física, mientras que, entre los principales factores de riesgo genético se incluyen los antecedentes familiares de HTA o enfermedad cardiovascular, la etnicidad, y las variantes de nucleótido único (SNVs) (30,31).

El incremento del Índice de Masa Corporal (IMC) y la obesidad abdominal se han correlacionado con un aumento en las cifras de presión arterial en niños y adolescentes con HTA. Freedman et al. (32) encontró que los niños con sobrepeso tenían 4.5 y 2.4 veces más riesgo de poseer presión arterial sistólica y diastólica elevada, respectivamente. De la mano, un estudio realizado en 2009 reportó que los niños con sobrepeso y obesidad tuvieron 7.35 veces más riesgo de presentar presión arterial elevada en comparación con niños de peso normal (19).

Se ha descrito que la relación entre la obesidad y mayores valores de presión arterial podría basarse en una hiperactividad del SNS, resistencia a la insulina (RI) y alteraciones en la estructura y función vascular. El estado de hiperactividad incrementa la frecuencia cardíaca y aumenta los niveles de catecolaminas en plasma (33).¹

Por otro lado, la desnutrición aguda y crónica ha mostrado tener efectos adversos en el desarrollo de enfermedades crónicas. Niños con BPN parecen tener mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares e HTA.

¹ Las catecolaminas son compuestos orgánicos derivados del grupo catecol con una cadena lateral etil o etanolamina. El catecol es un anillo bencénico con dos hidróxilos. Son neurotransmisores del sistema nervioso simpático.

Aquellos que han recibido una nutrición pobre durante la gestación y nacen con bajo peso, presentan una recuperación del peso más rápida gracias a la disponibilidad de alimento en la infancia y niñez, la ganancia rápida de peso representa un reto metabólico que resulta en una inadecuada respuesta adaptativa y un mayor riesgo de enfermedades crónicas en la adultez (10). Niños con BPN han mostrado valores significativamente más altos de presión arterial a los 6 años en comparación con aquellos de peso normal al nacer (10).

La desnutrición crónica se presenta de forma clínica con talla baja para la edad durante la niñez. Barker et al. (34) en un estudio encontró un mayor riesgo de enfermedad coronaria en adultos que nacieron más pequeños. La desnutrición en cualquier etapa de la vida, representa en gran medida el ambiente intrauterino al que se estuvo expuesto. La estatura más baja y la presencia de talla baja ha sido asociada en diversas poblaciones con un mayor riesgo cardiovascular, sin embargo, aún no se elucidan los mecanismos detrás de estas alteraciones. Un estudio con modelos étnicos variados halló que la PAS era 10.8 mmHg y 11.5 mmHg más alta en hombres y mujeres de estatura más baja que en aquellos de mayor altura, respectivamente (35). Otro estudio con una cohorte de seguimiento, asoció una menor estatura con un incremento de la presión de pulso y la PAS, pero no la diastólica (36).

Además del ambiente intrauterino, el ambiente durante la niñez, adolescencia y adultez es importante en el desarrollo de HTA. Lurbe et al. (37) realizó un estudio donde demostró que si bien los niños con BPN tenían mayores valores de presión arterial, el peso actual de los niños al crecer tenía una mayor asociación con la presión arterial que el peso al nacimiento, destacando que el crecimiento acelerado podría agravar los efectos del retraso del crecimiento intrauterino (37,38).

México ha experimentado cambios socioculturales acelerados dados por el incremento de la economía. La transición nutricional en México y en países en desarrollo se ha caracterizado por el aumento en el consumo de alimentos ricos en grasas saturadas, azúcares, sodio y la disminución de frutas, verduras y grasas saludables (39). Durante las últimas décadas se ha demostrado la relación entre las deficiencias nutricionales durante la gestación (en el ambiente intrauterino) y el mayor riesgo de HTA en la adolescencia y adultez.

La mayor disponibilidad y exposición a alimentos procesados o importados ha provocado un cambio en los hábitos y patrones dietéticos de la población, afectando a niños que ahora presentan una doble carga de mala nutrición (conjunción de exceso de peso y desnutrición crónica con déficit de micronutrientes) (40).

Fomentar patrones dietéticos saludables en niños es una de las estrategias más importantes en la prevención del sobrepeso y obesidad y la disminución de los factores de riesgo cardiovascular. A nivel mundial se ha reforzado la búsqueda de la adopción de la dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), que se enfoca en el consumo de frutas, verduras, lácteos bajos en grasa, granos enteros y proteínas vegetales, para asegurar un alto consumo de fibra, magnesio, calcio y potasio, uno moderado de proteína y uno bajo en grasas saturadas, colesterol y sodio (41). Esta dieta ha demostrado reducir los valores de lipoproteína de baja densidad (C-LDL), PAS, PAD y el riesgo cardiovascular, de enfermedad coronaria e infarto. Además, se ha asociado con el mantenimiento de un IMC y circunferencia de cintura saludable. Asghari et al. (42) encontró que ante una mayor adherencia a la dieta DASH la incidencia de HTA, glucosa elevada y obesidad abdominal disminuyó en niños y adolescentes, también, reportó menor riesgo de desarrollar síndrome metabólico (SM).

Además de una alimentación saludable, la prevención de enfermedades cardiovasculares y el control de peso, incluye la promoción a realizar actividad física y ejercicio. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido la actividad física como cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos (43), sin embargo, a diferencia de la creencia popular, no es suficiente con realizar las actividades diarias mínimas, existen recomendaciones por grupo etario para mantener un estilo de vida saludable.

De acuerdo con las recomendaciones internacionales, los niños y adolescentes entre 5 – 17 años deben realizar en promedio al menos 60 minutos de actividades físicas moderadas a intensas, principalmente aeróbicas al día. Además, deben incorporar actividades que involucren el fortalecimiento de músculos y huesos, al menos tres veces por semana (43).

Realizar actividad física de manera regular ha mostrado tener efectos benéficos sobre diferentes factores de riesgo cardiovascular, se ha asociado con la reducción de peso, valores de presión arterial, los niveles séricos de C-LDL y colesterol total. Además, aumenta la sensibilidad a la insulina, favoreciendo el control de glucosa sérica.

La actividad física regular mejora el transporte y uso de oxígeno, logrando que las actividades diarias puedan realizarse con menos fatiga. Existe literatura que respalda que el entrenamiento físico mejora la capacidad de dilatación de los vasos sanguíneos y refuerza el funcionamiento de la pared vascular (44). En niños y adolescentes se ha asociado con mejor desempeño académico y función ejecutiva, así como reducción en los síntomas de depresión (43).

PROGRAMACIÓN FETAL DE LA PRESIÓN ARTERIAL ELEVADA

Como se mencionó anteriormente, la población maya se caracteriza por sus elevadas cifras de talla baja. De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2021, la prevalencia más alta de talla baja se reportó en la región península (24.4%) del país, a su vez que, la talla baja fue más prevalente en las localidades rurales en comparación con las urbanas (18.8% vs. 10.3%) (2).

La talla baja es la condición en la que la talla de un individuo se encuentra por debajo de dos desviaciones estándar de la media para la población de referencia para la edad y el sexo (45). El período desde la concepción hasta el fin de la infancia representa una ventana crítica en la plasticidad celular del crecimiento, debido a este fenómeno se ha sugerido que la talla baja en Yucatán puede estar relacionada con la mala nutrición de la madre durante la gestación (46).

Las cifras de la Medición de la Pobreza del 2020 del Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social (CONEVAL) revelaron que el 43.9% y el 8.5% de la población mexicana se encuentra en situación de pobreza y pobreza extrema respectivamente, sin embargo, estas cifras ascienden hasta el 73.2% y 29.2% en la población indígena (47). En Yucatán en 2020, el 49.5% de la población se encontraba en situación de pobreza y el 11.3% en pobreza extrema, cifras por encima de la media nacional (48).

Dentro de los municipios y comunidades en los que la proporción del número de mayahablantes es superior al 70% se presenta un grado de marginación alto y muy alto, que en muchas ocasiones deriva en inseguridad alimentaria. La Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) define la inseguridad alimentaria como la incapacidad de acceder de forma regular a suficientes alimentos inocuos y nutritivos para un crecimiento y desarrollo normal y para llevar una vida activa y saludable (49). A nivel nacional se reportó que 22.5% presentaba carencia por acceso a la alimentación nutritiva y de calidad. Yucatán reincide al mostrar cifras por encima de la media nacional (24.6%) (47,48). La escasa disponibilidad y acceso al patrón alimentario resulta en mala nutrición en los sujetos de la comunidad, que trasciende de generación en generación.

Barker fue el primero en sugerir que los eventos adversos durante el desarrollo fetal podrían influir en el riesgo a enfermedades metabólicas. La programación fetal es el proceso por el cual un estímulo en un punto crítico de desarrollo tiene efectos a largo plazo. Se piensa que las alteraciones metabólicas in utero pueden establecer patrones fisiológicos y estructurales durante la vida adulta (50). El estudio sobre la hambruna holandesa reportó que sujetos expuestos a periodos de desnutrición durante la gestación temprana presentaron mayores tasas de enfermedad coronaria en comparación con aquellos no expuestos. Además, estudios experimentales y epidemiológicos han sugerido que la nutrición en el ambiente intrauterino modula la función de los tejidos metabólicamente activos en la vida adulta. Se ha establecido que la restricción calórica y de nutrientes resulta en un crecimiento acelerado posnatal (10).

La hipótesis de la programación de la HTA dice que los niños con una nutrición insuficiente durante los primeros años de vida pueden presentar una masa renal reducida. Brenner et al. (51) propuso que la reducción en la masa renal podría influir en el desarrollo de HTA esencial. En un estudio encontró que el número de nefronas estaba inversamente relacionado al riesgo de HTA, enfermedad renal crónica y fallo renal (51–53). La reducción de la masa renal se expresa con un menor número de nefronas o con una menor área de filtrado en el glomérulo (52). Otros autores también han reportado que, en modelos animales un estado de estrés intrauterino se asocia con menor peso al nacer y menor número de nefronas (10).

Los mecanismos fisiopatológicos propuestos a través de los cuales un ambiente intrauterino adverso incrementa el riesgo de desarrollo de HTA son menor número de nefronas, elevada exposición a glucocorticoides, estrés oxidativo y el SRAA. La reducción en el número de nefronas puede provocar una retención de sodio y agua y conllevar elevaciones de presión arterial para excretar la carga de solutos (10,52).

El estrés materno durante la gestación (dado por nutrición materna inadecuada, estrés emocional o psicológico), así como la mala nutrición durante la infancia incrementan los niveles de glucocorticoides. Estos actúan en los receptores del músculo liso promoviendo la entrada de sodio y calcio en las células y produciendo vasoconstricción. Este mecanismo puede agravar el efecto vasoconstrictor de la AngII (52,54,55).

La nutrición materna insuficiente, las sobrecargas de sodio maternas y la posible disfunción placentaria se han asociado con un incremento en el estrés oxidativo en el riñón fetal. El estrés oxidativo tiene diversos efectos sobre el flujo sanguíneo intrarrenal que se han asociado con presión arterial elevada posterior (56).

Por último, las dietas con restricción proteica y con elevada ingesta de grasa se han asociado con una disminución de REN intrarrenal en modelos animales. La supresión del SRAA en etapas tempranas de desarrollo se ha asociado con un incremento del estrés oxidativo intrarrenal y con presión arterial elevada (10).

GENÉTICA DE LA PRESIÓN ARTERIAL ELEVADA

Los indicios del componente genético de la presión arterial provienen de estudios familiares que encontraron una correlación positiva entre poseer familiares de primer grado con antecedentes de HTA y presentar HTA esencial (13). Estos estudios han estimado que la heredabilidad de la HTA varía entre un 31 – 34% en medidas únicas de PAS y PAD, pero, puede incrementar hasta un 57% si el fenotipo es a largo plazo (57).

Por su parte, se han identificado más de 150 locis que alojan genes directa o indirectamente relacionados con distintos fenotipos de presión arterial. La literatura sobre la genética de la HTA ha revelado variantes genéticas asociadas con elevaciones de presión arterial e HTA en adultos, y aunque esta es extensa, los estudios en población pediátrica son escasos en comparación. En México, los estudios de asociación y de genes candidatos permiten identificar variantes genéticas de riesgo en distintas poblaciones (58–60).

De acuerdo con lo hallado en la revisión de la literatura se seleccionaron las variantes genéticas que ayuden a elucidar los mecanismos de acción por los cuales la población maya puede tener mayor susceptibilidad a presentar presión arterial elevada y posteriormente, HTA. Es importante entender que, por su naturaleza multifactorial y la variabilidad genética interindividual, es imposible adjudicar una sola causa al desarrollo de la enfermedad. Las alteraciones metabólicas presentes en un mismo individuo al mismo tiempo pueden deberse a una combinación de genes de riesgo y/o a la interacción de los mismos con distintos factores ambientales (61,62).

Como se mencionó previamente, existen diversos mecanismos regulatorios de la presión arterial, por lo que es pertinente determinar qué genes pueden mediar la susceptibilidad al riesgo de HTA. Se ha puesto especial atención a aquellos relacionados con el SRAA, el sistema vasomotor, el metabolismo de lípidos y el SNS (30,63,64).

Se seleccionaron tres genes con una elevada frecuencia alélica en la población mexicana, que han reportado una asociación con elevaciones de presión arterial o HTA en adultos o adolescentes y uno, novedoso con posible influencia en la salud endotelial.

A continuación, se describen estos genes y sus variantes:

GEN PARAOXONASA-1 (PON1): variante rs662

El gen de la paraoxonasa-1 codifica una glucoproteína calcio-dependiente que consta de 354 aminoácidos con una masa molecular de 43 kDa. El análisis estructural mediante cristalografía de rayos X reveló su estructura en hélice β de seis palas, con un túnel central que alberga dos iones de calcio. Cada ion de calcio, dependiendo de su ubicación dentro de la enzima, juega un papel importante en la actividad de PON1. El ion de calcio ubicado más profundamente dentro del túnel tiene un papel estructural que es crítico para la estabilidad conformacional de PON1. El otro ion de calcio que se encuentra en la parte inferior de la cavidad del sitio activo tiene una función catalítica y es importante para el posicionamiento del sustrato y la activación del enlace éster. Además, tres hélices se encuentran por encima del sitio activo de PON1: H1, H2 y H3, donde H1 y H2 tienen funciones en las interacciones PON1-HDL (lipoproteína de alta densidad) (65).

El gen PON1 humano es un miembro de una familia multigénica que consta de tres miembros en total. PON1, PON2 y PON3 se encuentran uno al lado del otro en el cromosoma 7 y comparten una amplia homología estructural, sin embargo, PON1 se puede diferenciar de PON2 y PON3 por los tres residuos de nucleótidos adicionales en el exón 4 (66,67). Los genes de esta familia se expresan en varios tejidos de mamíferos, siendo PON1 y PON3 sintetizados principalmente en el hígado.

La PON1 es de gran interés por sus distintas funciones, puede metabolizar diversos metabolitos activos de insecticidas organofosforados. También, metaboliza partículas de C-LDL oxidadas y protege de oxidación a los fosfolípidos de las partículas de C-HDL (67). De igual manera, puede metabolizar varios fármacos gracias a su actividad lactonasa.

Diversas líneas de estudio han sugerido que la PON1 promueve efectos antioxidantes y ateroprotectores (68). El potencial antiaterogénico de la paraoxonasa podría deberse a su capacidad de hidrolizar lípidos oxidados limitando su acumulación en las LDL. Se ha hallado que la sobre expresión del gen resulta en disminución de los epítomos de reconocimiento de los anticuerpos específicos para aductos lipídicos-proteicos oxidados (68). Se han identificado diversas variantes de nucleótido único para el gen PON1, ocho

en la región promotora y 176 dentro de la secuencia génica, algunos de los cuales ejercen cambios en el nivel y la actividad de PON1 (65). El polimorfismo de en la posición 192 (Q192R) involucra una mutación o cambio del aminoácido glutamina por arginina, es el más estudiado y prometedor con resultados sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular. Este afecta la actividad PON1, donde la isoforma Q192 hidroliza paraoxón y metaboliza C-LDL oxidado de manera más efectiva que la isoforma R192. Se ha establecido que una baja actividad de PON1 está ligada con un mayor riesgo de enfermedad coronaria.

GEN ASOCIADO A MASA GRASA Y OBESIDAD (FTO): variante rs9939609

También conocido como dioxigenasa dependiente de alfa-cetoglutarato, es una enzima que en humanos está codificada por el gen FTO ubicado en el cromosoma 16. Como un homólogo en las proteínas de la familia AlkB, es la primera desmetilasa de ARNm que se ha identificado (69).

Las funciones del FTO parecen relacionarse, al igual que las de los genes responsables de los síndromes de obesidad monogénica no sindrómica, con el control hipotalámico de la saciedad, la hiperfagia y la ansiedad manifiesta ante la restricción de comida; también existen trabajos que han estudiado su relación con la susceptibilidad a comportamientos adictivos. Así, se ha demostrado su expresión en los núcleos cerebrales que ejercen el control de la alimentación, modificándose ante situaciones de ayuno (69).

A pesar de que las revisiones bibliográficas señalan cierta controversia respecto a ciertas variantes genéticas del gen entre diferentes etnias. Su variabilidad interindividual sigue considerándose de enorme interés. Se han corroborado los primeros resultados extraídos de los GWAS y se ha confirmado ampliamente la relación de la variante rs9939609 con la existencia de sobrepeso grave y algunas de sus comorbilidades en poblaciones europeas. La variante rs9939609, situada en el primer intrón, se ha relacionado con un mayor riesgo de obesidad y diabetes tipo 2 (DT2). Las variantes del gen FTO mostraron una asociación significativa con el riesgo de HTA relacionado con la obesidad (69,70).

GEN DEL RECEPTOR GAMMA ACTIVADO POR EL PROLIFERADOR DE PEROXISOMAS (PPARG): variante 1801282

El receptor gamma activado por proliferador de peroxisoma es una proteína de aproximadamente 56 kDa que pertenece a la super familia de los receptores nucleares. Esta familia de receptores nucleares media los efectos, a nivel del control de la expresión génica, de las hormonas esteroidales, de los glucocorticoides, de la tiroxina, del ácido retinoico y de la vitamina D. Se conocen 3 isoformas de PPAR, denominadas α , β y γ , que son codificadas por genes individuales con alto grado de similitud. Los PPARs participan en la regulación de la expresión de genes específicos, a través de un mecanismo que es común a los miembros de la super familia de receptores nucleares. La unión del ligando a PPAR resulta en la activación de éste como factor transcripcional. El receptor dimeriza, formando un heterodímero con el receptor del ácido 9-cis retinoico. El receptor activado se une a secuencias de ADN específicas y la unión del ligando induce un cambio conformacional en el receptor nuclear, que permite el reclutamiento de los coactivadores o co-represores de la transcripción (71).

En 1990, se determinó que en los roedores los proliferadores peroxisomales activan una proteína, denominada PPAR, que estimula la proliferación de los peroxisomas y al mismo tiempo, incrementa la actividad de varias enzimas responsables de la β -oxidación de ácidos grasos

La función más estudiada de PPAR γ es aquella vinculada al proceso de adipogénesis. La expresión ectópica de PPAR en líneas celulares de origen mesodérmico resulta en la diferenciación de éstas en adipocitos. PPAR γ también regula la expresión de varias proteínas responsables de la acumulación de lípidos (triglicéridos) en los adipocitos. Por otra parte, la diferenciación de los adipocitos tendría repercusión en la respuesta inmune, dada la secreción de citoquinas (71,72). La variante rs1201282 tiene una mutación en la posición 12 con un cambio de aminoácido prolina por alanina. Ser portador del alelo de riesgo de la variante se ha asociado con un mayor IMC y mayor riesgo de diabetes. De la mano, este mismo alelo se ha relacionado con mayores valores de C-LDL y triglicéridos (73,74).

GEN DE PROTEÍNA DE DEDO DE ZINC 24 (ZNF24): variante rs2032729

Permite la activación de la transcripción de unión al ADN, específica de la ARN polimerasa II, además tiene una actividad idéntica de unión a proteínas. Participa en la

regulación negativa de la transcripción y la regulación positiva de la transcripción por la ARN polimerasa II (75). Actualmente no cuenta con tantos estudios asociados a presión arterial elevada e HTA, por lo que se considera un gen novedoso, sin embargo, se han hallado estudios en cultivos celulares que asociaron la presencia de la variante del gen con un potencial angiogénico sobre la microvasculatura (76).

La Tabla 4, resume de manera breve las características genéticas y de frecuencia poblacional más importantes.

Tabla 4. Genes candidatos asociados con alteraciones de presión arterial.							
Gen/SNP ID Localización	Tipo de variante	Frecuencia alélica GnomAD	Función	Fenotipo	Población	Autores	Revista científica
PPARG Receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas Cromosoma 3	rs1801282 Mutación de cambio de sentido	C: 0.88 G: 0.12	Codifica a un miembro de la familia de los receptores activados por el proliferador de peroxisomas, este regula la diferenciación del adipocito y la homeostasis de la glucosa.	Incremento de la PAS y PAD	Adolescentes	Bener, Darwish, Al-Hamaq et al. 2021	The Application of Clinical Genetics
PON1 Paraoxonasa 1 Cromosoma 7	rs662 Mutación de cambio de sentido	C: 0.49 T: 0.51	Codifica a la enzima paraxonasa con actividad lactonasa y éster hidrolasa. Capacidad enzimática protectora contra la modificación oxidativa de las LDL.	Incremento de la presión arterial media	Adultos	Rojas-García, Solís-Heredia et al. 2004	Toxicology and Applied Pharmacology ELSEVIER
FTO Gen asociado a masa grasa y obesidad Cromosoma 16	rs9939609 Mutación intrónica	T: 0.75 A: 0.25	Codifica una enzima desmetilasa de ARNm.	Incremento del riesgo de HTA	Adultos	He, Fu, Miao et al. 2014	Metabolism Clinical and Experimental
ZNF24 Proteína de dedo de zinc 24 Cromosoma 18	rs2032729 Mutación de cambio de sentido	C: 0.70 T: 0.30	Codifica el gen que permite la activación de la transcripción de unión al ADN.	Disfunción endotelial	Cultivo celular	Jia, Huang, Bischoff et al. 2015	FASEB Journal

Abreviaturas; SNP ID: Identificador de Polimorfismo de nucleótido único, Single Nucleotide Polymorphisms Identification; GnomAD: Genome Aggregation Database. Los alelos ancestrales se marcan en negrita.

III. JUSTIFICACIÓN

Las encuestas de nutrición y salud en México no realizan mediciones de presión arterial en niños por lo que no detectan sus alteraciones previo a la adultez. El contexto genético y ambiental de los mexicanos supone un mayor riesgo a alteraciones metabólicas y enfermedades crónicas. En Yucatán la prevalencia de HTA en adultos continua en aumento, hasta 2022 se encontraba por encima de la media nacional (21.7% vs. 18.4%).

A finales del año pasado se lanzó el proyecto “Cuida tu corazón” como modelo de prevención, y consiste en medidas precisas de presión arterial, detección de factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares y protocolo de tratamiento, sin embargo, este proyecto sólo brinda atención a adultos. Diversos estudios han reportado que las elevaciones de presión arterial (incluso leves) en etapas tempranas del desarrollo suponen un daño en la vasculatura del organismo y mayor riesgo cardiovascular.

Los indígenas mayas de zonas rurales en Yucatán no cuentan con acceso a servicios de salud, ni disponibilidad y poder adquisitivo para alimentos variados. Existe una elevada frecuencia de problemas metabólicos en niños, con una mayor predisposición a obesidad y dislipidemias.

Estudiar el componente genético detrás de la presión arterial elevada en niños permite dar recomendaciones personalizadas en una ventana crítica del desarrollo para prevenir y disminuir el riesgo a enfermedades crónicas.

De la mano, hacer notorio el contexto en el que viven las comunidades rurales mayas del estado nos permitirá entender el impacto que tienen los diversos factores ambientales característicos de la misma en la salud de los niños. La suma en el conocimiento detrás de la etiología de la enfermedad brindará más herramientas para crear intervenciones y programas de prevención, detección y tratamiento adecuados para la población.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La elevada frecuencia de sujetos maya hablantes con HTA en la población adulta en Yucatán y la falta de estudios sobre la carga genética de las variantes asociadas con HTA en niños mayas, brinda una oportunidad de estudio para un mejor entendimiento de los mecanismos involucrados en las elevaciones de presión arterial.

Múltiples estudios han reportado la asociación entre elevaciones de presión arterial con un mayor riesgo cardiovascular y, como resultado HTA y enfermedad coronaria.

A pesar del continuo incremento de las cifras mundiales de presión arterial elevada en niños, el sistema de salud en México carece de planes de prevención, detección y acción efectivos. Las campañas de detección, el entrenamiento de personal, material y el equipo requerido, muchas veces es insuficiente.

La búsqueda de variantes genéticas asociadas a presión arterial elevada en niños mayas con talla baja podría esclarecer la razón por la que esta población es más susceptible a mayores valores de presión arterial desde etapas tempranas del desarrollo. Al tiempo, podrá identificar aquellas variantes genéticas que confieren un mayor riesgo en la población indígena maya.

Estas acciones brindarían la pauta a más estudios que sostengan la aplicación de medicina personalizada en la prevención, detección y tratamiento de la presión arterial elevada en niños mayas.

V. OBJETIVOS

GENERAL:

- I. Identificar variantes genéticas asociadas a presión arterial elevada en niños mayas con talla baja.

ESPECÍFICOS:

- II. Determinar la frecuencia de presión arterial elevada en niños mayas con talla baja.
- III. Determinar la frecuencia de las variantes genéticas rs662, rs1801282, rs9939609 y rs2032729 de los genes PON1, PPARG, FTO y ZNF24 en niños mayas con talla baja.
- IV. Determinar las alteraciones metabólicas de los niños mayas con talla baja y presión arterial elevada.
- V. Determinar la asociación de las variantes genéticas rs662, rs1801282, rs9939609 y rs2032729 de los genes PON1, PPARG, FTO y ZNF24 con presión arterial elevada en niños mayas con talla baja.

VI. HIPÓTESIS

H₁: Las variantes genéticas rs662, rs1801282, rs9939609 y rs2032729 de los genes PON1, PPARG, FTO y ZNF24 se asociarán con presión arterial elevada en niños mayas con talla baja.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO:

Estudio observacional de corte transversal.

TAMAÑO DE MUESTRA:

Para calcular la muestra se utilizó la fórmula de poblaciones finitas (ver Ecuación 1), y se consideró: la población escolar total matriculada hasta 2021 en Yucatán, la prevalencia de presión arterial elevada en Yucatán, un poder estadístico del 80% y un nivel de confianza del 95%. Se tomó en cuenta un 15% de deserción durante el estudio. El número de muestra total necesario fue de 239 niños escolares.

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Ecuación 1.

Donde:

n: Tamaño de la muestra

N: Tamaño de la población = 228, 631 niños escolares en Yucatán 2020-2021

Z_{α}^2 : Valor crítico de z para significancia de 0.05 y nivel de confianza a 95% = 1.96

p: Proporción esperada del fenómeno en la población expuesta = 16% de presión arterial elevada en Yucatán

q: Proporción esperada del fenómeno en la población no expuesta (1 - p) = 84%

d: Precisión absoluta = 5%

$$n = \frac{228,631 * 1.96^2 * 0.16 * 0.84}{0.05^2 * (228,631 - 1) + 1.96^2 * 0.16 * 0.84}$$

$$n = 207$$

$$n + 15\% \text{ deserción} = 239$$

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Criterios de eliminación
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Niños escolares de entre 8 – 10 años o cursando 3° y 4° año de primaria en el mismo centro educativo. ➤ Originarios y habitantes de al menos tres generaciones de las comunidades de Yucatán. ➤ Lengua o apellidos mayas. ➤ Habitantes de comunidades rurales (<2500 habitantes). ➤ Contar con consentimiento y asentimiento informado firmado. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Niños que no deseen participar en el estudio. ➤ Niños con patologías como: coartación aórtica, enfermedad renal, síndrome de Cushing, hipertiroidismo, lupus eritematoso sistémico y síndrome de Turner. ➤ Niños con uso de fármacos antihipertensivos, hipoglucemiantes e hipolipemiantes. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Niños con datos incompletos. ➤ Niños con muestra sanguínea inadecuada o insuficiente.

RECOLECCIÓN DE DATOS

Se reclutaron 256 niños de entre 8 y 10 años matriculados en escuelas primarias de comunidades rurales del sureste del estado de Yucatán. A cada tutor se le informó sobre el proyecto de investigación y se firmaron cartas de consentimiento y asentimiento informado previamente aprobados por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán (HRAEPY).

Como se muestra en la Figura 4, la metodología del estudio se dividió en dos etapas: la etapa exploratoria y la etapa experimental, durante la primera se realizó la recolecta de información y muestra sanguínea y durante la segunda, se realizó el análisis molecular.

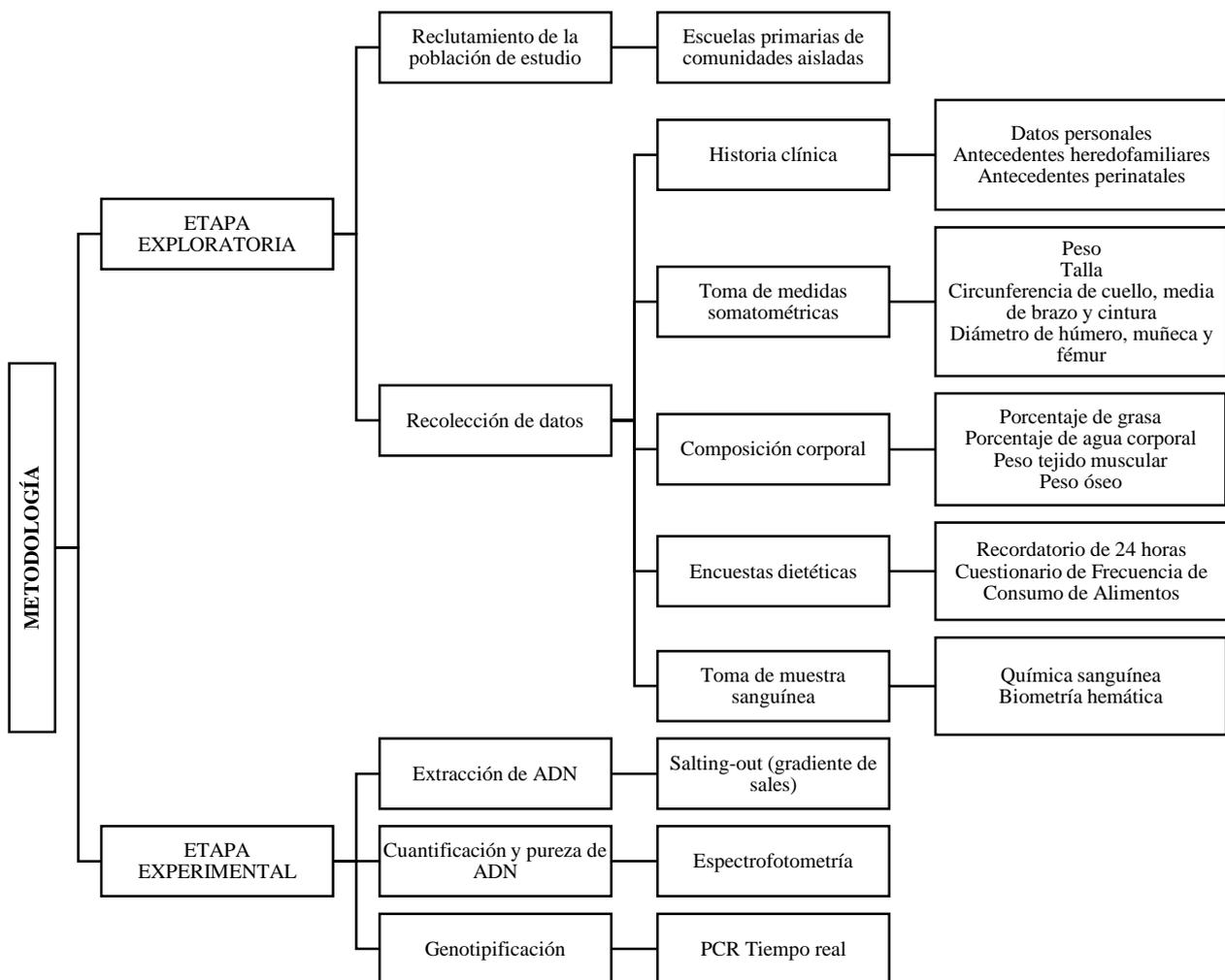


Figura 3. Metodología del estudio de investigación.

En la etapa exploratoria, la recolección de datos se realizó mediante instrumentos diseñados para los propósitos del proyecto, a partir de instrumentos validados, que posteriormente serán descritos. Como se mencionó, se recolectó una muestra de sangre venosa periférica para posterior análisis bioquímico y molecular.

HISTORIA CLÍNICA

La historia clínica incluye datos generales del tutor y del niño, características socioeconómicas de la familia, antecedentes heredofamiliares, antecedentes patológicos y no patológicos, antecedentes pre y perinatales, actividad física diaria, estadio puberal de Tanner, encuestas dietéticas, signos vitales, datos antropométricos y de composición corporal.

La presión arterial fue medida con un baumanómetro electrónico validado para estudios clínicos marca OMRON, siguiendo las recomendaciones de la AAP y la American Heart Association, mencionadas en secciones previas. Se obtuvieron los percentiles de PAS y PAD con el Age-based Pediatric Blood Pressure Reference Charts de la Baylor College of Medicine de acuerdo con la recomendación de la AAP (77).

ANTROPOMETRÍA Y COMPOSICIÓN CORPORAL

La antropometría es la medición de las dimensiones del cuerpo que incluye longitudes, anchuras, circunferencias y pliegues cutáneos, a través de puntos anatómicos de referencia. Todas las medidas se realizaron siguiendo las instrucciones y recomendaciones de la International Society for the Advancement of Kinanthropometry (ISAK), grupo internacional que determina los estándares corporales (78). Se usaron como equipos de medición una báscula marca SECA modelo 869, un analizador de bioimpedancia eléctrica marca TANITA modelo BC-1500, un estadiómetro portátil marca SECA modelo 217, una cinta antropométrica metálica marca LUFKIN, un plicómetro marca LANGE y un paquímetro marca VITRUVIAN. Los sujetos se pararon con las piernas rectas, los talones unidos y de espalda al estadiómetro, se ubicó la cabeza del sujeto en el plano de Frankfort y se solicitó que inhalen profundamente y contenga el aire para tomar la medida de talla (Figura 4). Para registrar el peso se solicitó que se retirarán cualquier prenda pesada y los calcetines, se posicionaron a los sujetos descalzos sobre el centro de la báscula de forma erecta y relajada, con la vista fija en un plano horizontal y las palmas de las manos extendidas y descansando lateralmente en los muslos (Figura 5) (78,79).

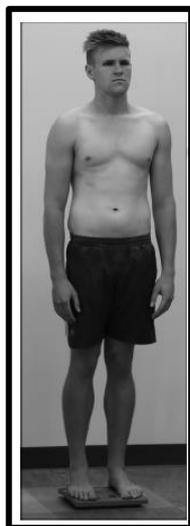


Figura 5. Peso

La circunferencia de cuello se midió inmediatamente por encima del cartílago de la tiroides y en forma perpendicular al axis del cuello, manteniendo la cabeza del sujeto en el plano de Frankfort (Figura 6). Para la circunferencia media de brazo, el sujeto se mantuvo de pie, erecto y con los brazos laterales al cuerpo y se identificó el punto medio del brazo descubierta solicitando al individuo flexionarlo a 90° con la palma hacia arriba y midiendo la distancia entre la punta lateral superior y la punta distal del acromion, una vez marcado el punto medio, se tomó la medida con el brazo relajado y suelto (Figura 7) (78,79). Posteriormente, para la circunferencia de muñeca situándonos frente al sujeto, se le solicitó extendiera el brazo en un ángulo de 45° con la palma hacia arriba y se situó la cinta perpendicular al eje del antebrazo, rodeando el perímetro de toda la muñeca a la altura de la apófisis estiloides sin comprimir tejido suave (Figura 8) (79). Por último, con el sujeto de frente y los brazos cruzados sobre los hombros, se ubicó el punto medio entre el reborde costal y la cresta iliaca y se midió la circunferencia de cintura (Figura 9) (78).



Figura 6. Circunferencia de cuello. Figura 7. Circunferencia media de brazo. Figura 8. Circunferencia de muñeca.



Figura 9. Circunferencia de cintura.

Usando el punto anatómico para la circunferencia media de brazo como referencia, se realizó una pequeña marca a 1 cm de este para registrar el pliegue cutáneo tricípital, se formó el pliegue de manera paralela al eje longitudinal y se midió con el plicómetro colocado perpendicularmente (Figura 10) (78,79).

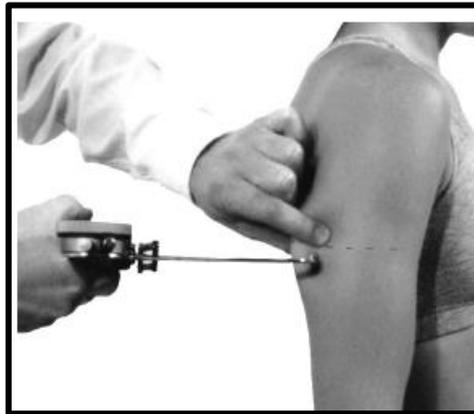


Figura 10. Pliegue cutáneo tricípital.

Finalmente, se registraron los datos de peso, porcentaje de grasa, porcentaje de agua, peso del componente muscular y peso del componente óseo por bioimpedancia. Los sujetos descalzos fueron instruidos para quitarse los calcetines y limpiarse las plantas de los pies antes de subirse a la báscula, se les ayudó a situar los talones correctamente en los electrodos de base y aseguramos una posición correcta al tomar los electrodos de manos (Figura 11) (80).

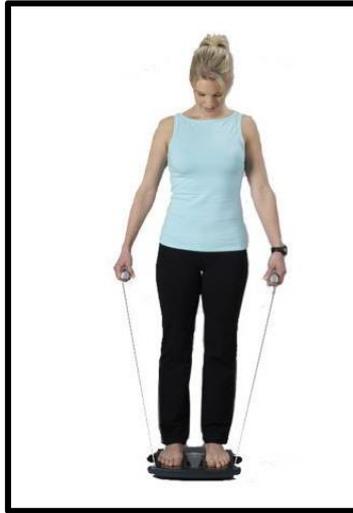


Figura 11. Composición corporal.

RECORDATORIO DE 24 HORAS

El recordatorio de 24 horas es un instrumento de evaluación dietética validado por el Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) utilizado para determinar las ingestas dietéticas diarias dadas por los alimentos y bebidas consumidos el día previo al levantamiento. Su aplicación en modalidad cuantitativa permite incluir espacios para indicar preparaciones y/o cantidades específicas que permitan reportar la dieta habitual de los sujetos evaluados (81). El levantamiento del recordatorio de 24 horas se realizó con el tutor del niño y en presencia del mismo para evitar sesgo, gracias a su modalidad cuantitativa se estimaron los aportes dietéticos diarios de macro y micronutrientes. Se utilizó el software Nutrimind basado en el Sistema Mexicano de Alimentos Equivalentes y en el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA) para el cálculo de las ingestas diarias de macro y micronutrientes. Se realizó el cálculo del índice de alimentación saludable (por sus siglas en inglés, HEI) de acuerdo con las sugerencias de la página de la USDA (82).

CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE CONSUMO DE ALIMENTOS

El cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos incluye una lista de alimentos y bebidas con opciones de frecuencia diaria, semanal y mensual con que suelen ser consumidos para evaluar la calidad de la dieta habitual de los sujetos (81). El cuestionario se registró con el tutor del niño, y se prefirió registrar frecuencias semanales para poder evaluar la dieta habitual o más parecida a la cotidiana.

MUESTRA DE SANGRE

Se extrajeron ~10 mL de sangre venosa periférica por flebotomía de antebrazo tras ayuno previo de 10-12 horas en tubos BD vacutainer con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) para posterior determinación de glucosa, creatinina, nitrógeno ureico, ácido úrico, colesterol total, C-HDL, triglicéridos, proteínas totales, albúmina, aspartato aminotransferasa y alanino aminotransferasa.

PRUEBA HABILIDAD INTELECTUAL PARA EL DIBUJO DE UNA PERSONA EN NIÑOS, ADOLESCENTES Y ADULTOS (DAP-IQ)

La prueba de habilidad intelectual a través del dibujo de una persona puede realizarse en niños, adolescentes y adultos (83). Se empleó solicitando a cada niño por separado que dibuje una figura humana (preferentemente a sí mismo), completa, de frente y que no consistiera simplemente en palitos y bolitas. Se permitió que el niño utilice borrador e incluso se les brindó hojas nuevas a aquellos que las solicitaron. Además, no se limitó en tiempo ni se presionó a los niños durante la realización del mismo.

En la etapa experimental, se realizó el análisis molecular de las muestras sanguíneas, siguiendo los pasos que se muestran en la Figura 12.

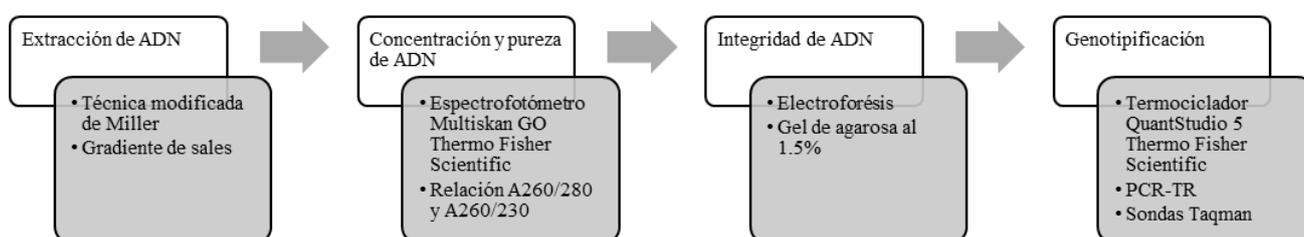


Figura 12. Etapa experimental del estudio de investigación.

EXTRACCIÓN DE ADN GENÓMICO (ADNg)

Se extrajo el ADNg de leucocitos a través de la técnica salting-out o de gradiente de sales modificada de Miller. Se estandarizaron los cálculos de la técnica para volumen sanguíneo de 1 mL y 2 mL, tomando en cuenta el volumen de muestra obtenido. El procedimiento se detalla en el Anexo 7.

MEDICIÓN DE CONCENTRACIÓN Y PUREZA DE ADNg

Tras realizar la extracción de ADN, se utilizaron 2 µl de la muestra de ADN para determinar las concentraciones y purezas en el espectrofotómetro Multiskan GO, marca Thermo Scientific usando el software SkanIt 5.0 para Microplate Readers RE, versión 5.0.0.42. Para cuantificar la concentración de ADN el equipo ejecuta la medición en un espectro de absorción entre 220 – 340 nm. Se fijaron como criterios de pureza una relación de A280/260 entre 1.7 - 1.9 y una de A260/230 ≥ 2 . Posterior a este punto de control de calidad de la muestra, se procedió a realizar la preparación de diluciones de las muestras madre para obtener 20 ng de ADN en 50 µl. El procedimiento se detalla en el Anexo 9.

VERIFICACIÓN DE INTEGRIDAD DE ADNg

Las integridades de las muestras de ADNg se verificaron en geles de agarosa al 1.5%, utilizando el revelador Gel Green, de acuerdo con el procedimiento que se detalla más adelante. Se utilizó una cámara de electroforesis horizontal marca Thermo Scientific modelo Easycast B1A con capacidad de tanque de 400 ml y dimensiones de gel de 7 x 8 cm y se visualizaron los resultados en un transiluminador UVP marca Analytik Jena. El procedimiento se detalla en el Anexo 8.

GENOTIPIFICACIÓN

Con las diluciones de las muestras a 20 ng se realizaron las genotipificaciones de las variantes genéticas rs662 del gen PON1, rs1801282 del gen PPARG, rs9939609 del gen FTO y rs2032729 del gen ZNF24 por ensayo de discriminación alélica. Se utilizaron sondas TaqMan para ensayos de genotipificación (SNP Genotyping Assays) de cada una de las variantes genéticas mencionadas previamente. La genotipificación se realizó con la técnica de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-TR) en una placa de 96 pozos en un termociclador QuantStudio 5, marca Thermo Scientific, con número de serie 272521512. El procedimiento se detalla en el Anexo 10.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos recolectados se analizaron con el Programa Estadístico para Ciencias Sociales (SPSS) versión 25. Los resultados cualitativos se expresaron en frecuencias, mientras que, para los resultados cuantitativos se evaluó primero la distribución asemeja una curva de normalidad con la prueba Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas con distribución normal se expresaron en medias y desviaciones, y, aquellas sin distribución normal, se expresaron en medianas y cuartiles.

Se utilizó la prueba t-Student y U-Mann-Whitney para comparar las variables continuas con y sin distribución normal entre grupos, respectivamente. También se empleó la prueba Chí-cuadrada (χ^2) para comparar las frecuencias entre los grupos.

Además, se realizó el cálculo de frecuencias alélicas y genóticas de las variantes genéticas evaluadas y se determinó su cumplimiento con el equilibrio de Hardy-Weinberg. De la mano, con las cifras reportadas en el Genome Aggregation Database (gnomAD) y por la International Genome Sample Resource (IGSR) que incluye los datos del 1000 Genomes Project, se realizó una comparación de frecuencias alélicas a través de una prueba de Chí-cuadrada. Finalmente, para identificar la asociación entre las variantes genéticas y la presión arterial elevada u otra alteración metabólica, se utilizó un modelo de regresión logística multivariada bajo un modelo de herencia dominante ajustado con las covariables de sexo, edad, IMC y estadio puberal Tanner.

VIII. RESULTADOS

El tamaño de la muestra total concentra 256 niños escolares mayas de siete comunidades rurales del sur-oriente de Yucatán: Xocén, Tahmek, San José Oriente, Manuel Cepeda Peraza, Alfonso Caso, Tixhualantún y Tahdziú. En la Tabla 5 se presentan los resultados descriptivos, antropométricos y clínicos de los niños escolares mayas reclutados en el estudio. Se encontraron frecuencias similares de niños y niñas y, la edad promedio fue de 9 años y 3 meses.

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

La historia clínica reveló que el 22.6% tenía antecedentes de sobrepeso u obesidad, 12.4% de HTA, 6% de hipercolesterolemia, 7.9% de hipertrigliceridemia, 0.8% de enfermedad renal y 1.1% de enfermedad cardiovascular, en al menos un familiar de primera línea. Se realizó una evaluación socioeconómica indirecta y se encontró que el 87.1% de los padres de familia sólo contaban con educación básica cursada, 76.9% de los hogares se componían de 4 – 6 integrantes y 90.4% de los hogares gasta al menos \$50.00 pesos al día en alimentos.

COMPOSICIÓN CORPORAL

La evaluación antropométrica mostró que el 55.5% de los niños presentó retraso en el crecimiento dado por el indicador de talla para edad y el 39.7% de los niños presentó sobrepeso u obesidad dado por el indicador de IMC para la edad. Además, se realizó una evaluación de la composición corporal con diferentes indicadores de adiposidad y se halló que el 42.2% de los niños tenía obesidad abdominal de acuerdo con el indicador de circunferencia de cintura para la edad, sin embargo, sólo el 24.7% de los niños obtuvo exceso de adiposidad por el indicador de circunferencia media de brazo para la edad. De manera similar, al evaluar por circunferencia de cuello, el 24.8% de los niños tenía exceso de adiposidad, y al evaluar el pliegue cutáneo tricípital para la edad se halló que el 21.1% de los niños tenía exceso de grasa. Por último, el cálculo del índice de masa grasa (FMI) arrojó que el 65.1% de los niños presentaba adiposidad elevada.

El índice de cintura altura (ICA) mostró que el 43.5% de los niños se encuentra en riesgo cardiometabólico, finalmente, el 32% de los niños presentó presión arterial elevada.

Tabla 5. Datos descriptivos, antropométricos y clínicos de los niños escolares mayas.

Característica	Niños mayas (n=256)	Punto de corte	Frecuencia de alteración
<i>Datos generales y composición corporal</i>			
Sexo	49%		
Masculino	51%		
Femenino (%)			
Edad (años y meses)	9.88 ± 0.90		
Talla para la edad (z-score)	-1.26 ± 1.10	>-3 z-score ¹ -3 a -2 z-score ¹ -2 a -1 z-score ¹	Talla muy baja: 3.5% Talla baja: 19.1% Talla ligeramente baja: 32.8%
IMC para la edad (z-score)	75.1 (46 – 95.9)	>1 z-score ¹ >2 z-score ¹	Sobrepeso: 21.9% Obesidad: 21.9%
Circunferencia de cintura (percentil)	83.35 (53.98 – 90.87)	>75P ²	Obesidad abdominal: 42.2%
Circunferencia de brazo (percentil)	81.13 (48.98 – 91.45)	>85P ²	Exceso de adiposidad: 24.7%
Circunferencia de cuello (cm)	27.5 (26.5 – 30)	Ajustados por edad y sexo	Exceso de adiposidad: 36.8%
Grasa corporal (%)	15.51 ± 5.72	H: >20% ³ M: >25% ³	Riesgo de obesidad: 11.2%
Pliegue cutáneo tricipital (percentil)	73.38 (58.28 – 78.50)	>85P ²	Exceso de grasa: 21.1%
Presión arterial para la edad (percentil)	87.50 (52.75 – 94.25) 74.50 (55.75 – 81.50)	≥90 a <95P ⁴ ≥90 a <95P ⁴	Presión arterial sistólica elevada: 16.4% Presión arterial diastólica elevada: 2.3% Presión arterial elevada: 13.3%
Riesgo cardiometabólico	0.50 (0.45 – 0.55)	ICA ≥0.5 ⁵	43.5%
Índice de masa grasa (kg/m ²) (FMI)	5.78 (4.93 – 6.61)	Ajustados por edad y sexo	Elevada adiposidad: 65.1%
<i>Datos bioquímicos</i>			
Hemoglobina (g/dL)	13.45 (12.80 – 14)	<11.5 g/dL ¹	Anemia: 3.9%
Eosinófilos (%)	2.85 (2 – 4.30)	>5% ⁹	Eosinofilia: 53.2%
Glucosa (mg/dL)	96.90 (90.82 – 100.0)	≥100 mg/dL ⁶	Hiperglucemia: 12.4%
Triglicéridos (mg/dL)	140 (80.75 – 187.25)	≥100 mg/dL ⁷	Hipertrigliceridemia: 50%
Colesterol total (mg/dL)	155 (137 – 181)	≥170 mg/dL ⁸	Hipercolesterolemia: 18.9%
C-LDL (mg/dL)	79 (65.80 – 101.90)	≥110 mg/dL ⁸	Hiperlipoproteinemia: 16.8%
C-HDL (mg/dL)	46.20 (36.77 – 52.37)	<40 mg/dL ⁶	Hipoalfalipoproteinemia: 27.2%
AST (U/L)	27 (23.50 – 34)	>40 U/L ⁹	Hipertransaminasemia: 12.9%
ALT (U/L)	20 (15 – 34.50)	>35 U/L ⁹	Hipertransaminasemia: 16.3%
Síndrome metabólico			38.1% ⁷

Abreviaturas: IMC: Índice de masa corporal, C-LDL: Colesterol lipoproteína de baja densidad, C-HDL: Colesterol lipoproteína de alta densidad, AST: Aspartatoaminotransferasa, ALT: Alaninoaminotransferasa, z-score: Puntaje z, P: percentil. Los datos se presentan en media, mediana, desviación estándar y percentiles (25-75) y frecuencias. ¹World Health Organization (84) , ²Frisancho (45), ³Costa-Urrutia (85), ⁴American Academy of Pediatrics (15), ⁵Aguilar-Morales (86) , ⁶International Diabetes Federation (87), ⁷De Ferranti (88), ⁸National Cholesterol Education Program Expert Pediatric Panel (89) . ⁹Asociación Española de Pediatría (90).

BIOQUÍMICOS

En la evaluación de los resultados de biometría hemática, llamó la atención que sólo el 3.9% de los niños presentaba anemia en ese momento.

El 53.2% presentó eosinofilia, estos se elevan en defensa del organismo a parásitos o procesos alérgicos, sin embargo, ninguno de los niños reportó ser alérgico a algún alimento, polvo y humedad al momento del levantamiento de datos. Se seleccionó un subgrupo de 40 niños para realizarles un estudio coproparasitario y 40% de ellos obtuvo un resultado positivo.

Por otro lado, los resultados bioquímicos de química sanguínea revelaron que el 12.4% de los niños presentó hiperglucemia, el 49.8% hipertrigliceridemia, el 18.6% hipercolesterolemia, el 17.1% hiperlipoproteinemia y el 27.2% hipoalfalipoproteinemia. Por último, se calculó la frecuencia de SM y se halló en el 38.1% de los niños estudiados.

COGNITIVO

La evaluación de la habilidad cognitiva arrojó que el 53.4% de los niños evaluados obtuvieron puntajes que reflejan una deficiencia de inteligencia, limítrofe o baja.

Para el segundo análisis se formaron dos grupos de acuerdo al diagnóstico de presión arterial que obtuvieron. En la Tabla 6 se presenta la comparación de frecuencias de alteraciones antropométricas y metabólicas entre grupos. El grupo de presión arterial normal se conformó por 174 niños, mientras que el de presión arterial elevada estaba conformado por 82 niños. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para talla baja, obesidad, obesidad abdominal, exceso de adiposidad y riesgo cardiometabólico.

Tabla 6. Comparación de frecuencias de alteraciones metabólicas entre los niños escolares mayas con presión arterial normal y elevada.

Característica	Niños mayas con presión arterial normal (n=174)	Niños mayas con presión arterial elevada (n=82)	p
Sexo			
Masculino	48%	52%	0.571
Femenino	52%	48%	
<i>Composición corporal</i>			
Talla para la edad (z-score <-2)	23%	11%	0.023*
IMC para la edad (z-score >1)	36.2%	59.8%	0.000*
Circunferencia de cintura (>75 percentil)	33.9%	59.8%	0.000*
Circunferencia de brazo (>85 percentil)	19%*	37%	0.657
Pliegue tricípital cutáneo (>85 percentil)	15.5%	32.9%	0.005*
Riesgo cardiometabólico (ICA \geq 0.5)	36.8%	56.1%	0.007*
Grasa corporal (>21%/>25%)	8.8%	16%	0.134
Índice de masa grasa	55.2%	86.4%	0.000*
<i>Bioquímicos</i>			
Hiper glucemia (\geq 100 mg/dL)	11.5%	14.1%	0.674
Hipertrigliceridemia (\geq 100 mg/dL)	48.1%	53.5%	0.396
Hipercolesterolemia (\geq 170 mg/dL)	17.7%	21.1%	0.592
Hiperlipoproteinemia (\geq 110 mg/dL)	17.6%	15.5%	0.706
Hipoalfalipoproteinemia (<40 mg/dL)	25.2%	31%	0.344
Hipertransaminasemia (AST >40/ALT >35 U/L)	12.2%/13.7%	14.1%/21.1%	0.674 0.192

Abreviaturas: Z-score: Puntaje z, IMC: Índice de masa corporal, ICA: Índice cintura altura. Los datos se presentan en frecuencias. *Diferencias significativas entre grupos ($p < 0.05$) dadas por la prueba chí-cuadrada.

EVALUACIÓN NUTRICIONAL

Como parte de la integración de los datos nutricionales se analizaron los recordatorios de 24 horas para obtener las ingestas dietéticas diarias y compararlas con las recomendaciones nutricionales para niños mexicanos. La Tabla 7 muestra las frecuencias de exceso o deficiencias nutricionales. Se analizaron 188 recordatorios de 24 horas y se encontró que el 31.4% de los niños consumía un exceso de hidratos de carbono, el 19.1% obtuvo una deficiencia en la ingesta diaria de proteínas, el 38.8% tenía una ingesta diaria de lípidos deficiente y el 35.1% tenía una ingesta excesiva de lípidos. Con respecto a la ingesta de micronutrientes, se halló que >50% de los niños tenía una ingesta deficiente de vitamina B3, vitamina B9, vitamina B12, vitamina C, fibra y hierro, >70% tenía deficiencias de vitamina B5 y fósforo y que >90% tenía deficiencias de vitamina A, vitamina E y calcio.

Tabla 7. Evaluación de ingestas dietéticas diarias de los niños escolares mayas.

Nutrimiento	Niños mayas (n=184)	Punto de corte	Frecuencia de alteración
Hidratos de carbono (%)	58.05 ± 10.49	55 – 63% ¹	31.5% ⁺
Proteínas (%)	14.17 (12.12 – 17)	12 – 15% ¹	19% ⁺⁺
Lípidos (%)	27.14 ± 10.03	25 – 30% ¹	34.2% ⁺
Fibra (g)	19 (12 – 28.75)	≥22 g ¹	56.5% ⁺⁺
Vitamina A (µg)	180.50 (79.50 – 319)	M: ≥580 µg ¹ F: ≥730 µg ¹	96.2% ⁺⁺
Tiamina (mg)	2 (1 – 184)	≥0.7 mg ¹	2.7% ⁺⁺
Riboflavina (mg)	2 (1 – 57)	≥0.8 mg ¹	9.8% ⁺⁺
Niacina (mg)	11 (7 – 19)	≥12 mg ¹	52.2% ⁺⁺
Ácido pantoténico (mg)	2 (1 – 3)	≥4 mg ¹	87% ⁺⁺
Piridoxina (mg)	1 (1 – 240.75)	≥0.8 mg ¹	21.2% ⁺⁺
Ácido fólico (µg)	357 (242.50 – 506)	≥360 µg ¹	52.2% ⁺⁺
Cianocobalamina (µg)	1 (1 – 3)	≥1.7 µg ¹	59.8% ⁺⁺
Vitamina C (mg)	36 (12.30 – 70.80)	≥45 mg ¹	56.2% ⁺⁺
Vitamina D (µg)	7 (1 – 51.75)	≥5 µg ¹	44.6% ⁺⁺
Vitamina E (mg)	1 (0 – 4)	≥11 mg ¹	95.7% ⁺⁺
Colesterol (mg)	163.50 (60.25 – 441.52)	≤130 mg ¹	57.6% ⁺
Ácidos grasos saturados (% ET)	5.52 (3.48 – 7.58)	<7% ²	32.6% ⁺
Ácidos grasos poliinsaturados (% ET)	3.42 (2.20 – 5.29)	≥6% ²	83.2% ⁺
Azúcares (% ET)	10.71 (6.46 – 14.61)	<10% ²	4.3% ⁺
Calcio (mg)	579.50 (422.50 – 796.25)	≥1300 mg ¹	92.9% ⁺⁺
Fósforo (mg)	813.50 (534.75 – 1221.75)	≥1250 mg ¹	78.3% ⁺⁺
Hierro (mg)	15.60 (10.07 – 33)	M: ≥20 mg ¹ F: ≥16 mg ¹	60.9% ⁺⁺
Magnesio (mg)	230.50 (169.25 – 315.25)	≥240 mg ¹	54.3% ⁺⁺
Potasio (mg)	1427.50 (1032.75 – 1939.75)	M: ≥2500 mg ² F: ≥2300 mg ²	90.8% ⁺⁺
Selenio (µg)	52.50 (32.25 – 72)	≥35 µg ¹	26.6% ⁺⁺
Sodio (mg)	1120 (551.87 – 1886.25)	<2000 mg ²	20.7% ⁺
Zinc (mg)	7 (5 – 9)	4-8 años: >5 mg ² 9-13 años: >8 mg ²	60.3% ⁺⁺
Índice de alimentación saludable (HEI)	53.75 (45 – 60)	<80 ³	Dieta inadecuada: 100%

Abreviaturas: ET: Energía total, HEI: Healthy eating index. Los datos se presentan en media, mediana, desviación estándar y percentiles (23,75) y frecuencias. ¹Bourges (91,92), ²World Health Organization (93), ³U.S. Department of Agriculture (82). ⁺Exceso, ⁺⁺Deficiencia.

La Tabla 8 describe la frecuencia en el consumo de alimentos que caracterizan a las comunidades estudiadas. Las verduras, frutas, soya, proteínas animales, leche, aguacate, dulces y caramelos, comida rápida regional y convencional fueron los grupos con consumo nulo y bajo (<2 veces por semana), mientras que, las leguminosas, el huevo, las tortillas de maíz, el pan dulce, el aceite vegetal, el azúcar de mesa, los refrescos, los jugos procesados y el café tienen un consumo moderado a elevado (≥ 3 veces por semana).

Tabla 8. Frecuencia de consumo de alimentos de niños escolares mayas.

Grupo de alimento	Frecuencia	Categoría de consumo
Verduras	35.6%	Bajo
Frutas	30%	Bajo
<i>Leguminosas</i>		
Frijol y lenteja	>20%	Moderado
Soya	90.6%	Nulo
<i>Proteínas</i>		
Aves y cerdo	>60%	Bajo
Res	41.7%	Bajo
Huevo	50.5%	Moderado
Mariscos y pescados	>50%	Nulo
Leche	18.3%	Bajo
<i>Cereales</i>		
Tortilla de maíz	81.7%	Alto
Pan dulce	28.3%	Moderado
<i>Grasas</i>		
Aceite vegetal	80.6%	Alto
Aguacate	35%	Nulo
<i>Azúcares</i>		
Azúcar simple	55.2%	Alto
Dulces/Caramelos	40.8%	Bajo
Refrescos	28%	Moderado
Jugos procesados	32.2%	Moderado
<i>Comida rápida</i>		
Regional	66.1%	Bajo
Convencional	12.8%	Bajo
Café	22.9%	Alto

Categorías de consumo: Bajo: 1 – 2 veces por semana, Moderado: 3 – 4 veces por semana, Alto: >5 veces por semana.

Además de la evaluación cuantitativa, se realizó una evaluación de la calidad de la dieta a través del índice de alimentación saludable (HEI) y se obtuvo que ningún niño obtuvo el puntaje para una buena dieta, el 46.1% obtuvo una dieta pobre y el 53.9% obtuvo que la dieta necesita cambios. Se realizó la comparación de las ingestas dietéticas entre los grupos de presión arterial normal y elevada y se encontró que ambos grupos tienen deficiencias severas de micronutrientos (Tabla 9).

Tabla 9. Comparación de ingestas dietéticas diarias y de frecuencias de alteración entre los niños escolares mayas con presión arterial normal y elevada.

Nutrimiento	Niños mayas con presión arterial normal (n=116)	Niños mayas con presión arterial elevada (n=68)	<i>p</i>
Energía (kcal)	1686.50 (1238.25 – 2056.27)	1693.50 (1371.25 – 2025.25)	-
Hidratos de carbono (>63%)	34.5%	26.5%	0.462
Proteínas (<12%)	18.1%	20.6%	0.592
Lípidos (>30%)	31%	39.7%	0.183
Fibra (<22 g)	55.2%	58.8%	0.567
Vitamina A (<580/<730 µg)	97.4%	94.1%	0.306
Tiamina (<0.7 mg)	4.3%	0%	-
Riboflavina (<0.8 mg)	9.5%	10.3%	1
Niacina (mg) (<12 mg)	48.3%	58.8%	0.118
Ácido pantoténico (<4 mg)	85.3%	89.7%	0.285
Piridoxina (<0.8 mg)	19%	25%	0.305
Ácido fólico (<360 µg)	59.5%	39.7%	0.004*
Cianocobalamina (<1.7 µg)	54.3%	69.1%	0.029*
Vitamina C (<45 mg)	59.5%	50.7%	0.200
Vitamina D (<5 µg)	46.6%	41.2%	0.392
Vitamina E (<11 mg)	94.8%	97.1%	0.470
Colesterol (>130 mg)	60.3%	52.9%	0.318
Ácidos grasos saturados (≥7% ET)	28.4%	39.7%	0.073
Ácidos grasos poliinsaturados (<6% ET)	82.9%	83.8%	0.849
Azúcares (≥10% ET)	3.4%	5.9%	0.306
Calcio (<1300 mg)	94%	91.2%	0.420
Fósforo (<1250 mg)	75%	83.8%	0.114
Hierro (<20/<16 mg)	59.5%	63.2%	0.662
Magnesio (<240 mg)	54.3%	54.4%	1
Potasio (<2300/<2500 mg)	89.7%	92.6%	0.446
Selenio (<35 µg)	30.2%	20.6%	0.144
Sodio (<2000 mg)	19.8%	22.1%	0.728
Zinc (<5/<8 mg)	58.7%	63.1%	0.336
Índice de Alimentación Saludable (HEI <80)	100%	100%	1

Abreviaturas: HEI: Healthy eating index, ET: Energía total. Los datos se presentan en frecuencias. *Diferencias significativas entre grupos ($p < 0.05$) dadas por la prueba chí-cuadrada.

La Figura 13 muestra en un gráfico de radar el puntaje ideal y cómo debe distribuirse una dieta saludable de acuerdo con las recomendaciones internacionales (línea punteada azul), contra el consumo y patrón dietético de los niños mayas en el momento del muestreo (línea roja).

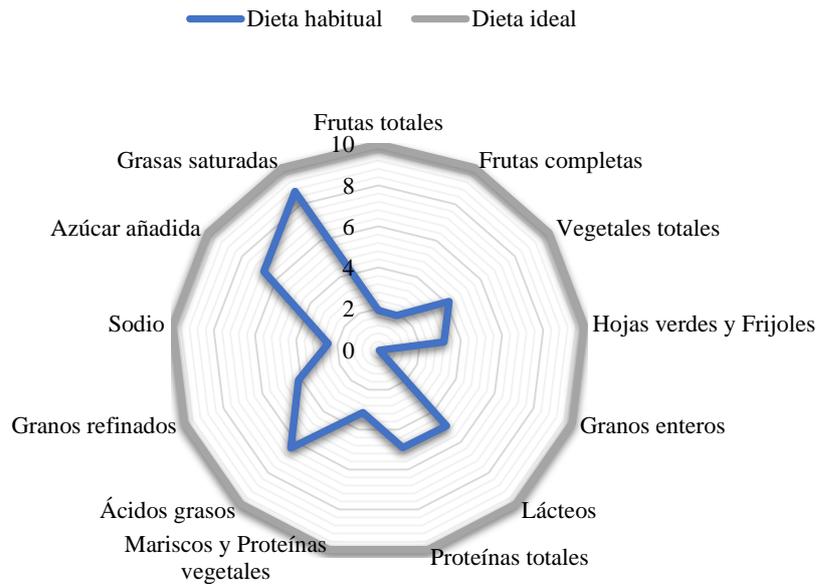


Figura 13. Gráfico de radar del Índice de Alimentación Saludable (HEI).

MOLECULAR

La comparación de las frecuencias alélicas entre poblaciones de los genes PON1, FTO, PPARG y ZNF24 se muestra en la Tabla 10.

Tabla 10. Comparación de frecuencias alélicas entre niños escolares mayas y las poblaciones reportadas en gnomAD.

Gen SNV	Población de estudio		Poblaciones gnomAD			
	Alelo	Niños mayas	AFR	AMR	EAS	EUR
PON1	C	0.59	0.67	0.49	0.65	0.28*
<i>rs662</i>	T	0.41	0.33	0.51	0.35	0.72*
FTO	A	0.13	0.48*	0.25*	0.13	0.42*
<i>rs9939609</i>	T	0.87	0.52*	0.75*	0.87	0.58*
PPARG	C	0.72	0.02*	0.11*	0.03*	0.12*
<i>rs1801282</i>	G	0.28	0.98*	0.89*	0.97*	0.88*
ZNF24	C	0.55	0.14*	0.23*	0.67	0.10*
<i>rs2032729</i>	T	0.45	0.86*	0.77*	0.33	0.90*

Abreviaturas: SNV: Single nucleotide variant, Variante de nucleótido único, C: Citocina, T: Timina, A: Adenina, G: Guanina, AFR: Africanos/Afroamericanos, AMR: Latinos/Mezcla Americana, EAS: Asiáticos del este, EUR: Europeos (no incluye finlandeses). Los alelos de riesgo sobresalen en negrita. *Diferencia significativa $p < 0.05$ entre niños mayas y poblaciones gnomAD.

Se realizó un análisis por modelos de genotipos (modelo dominante) y se encontró una asociación entre la variante *rs2032729* del gen ZNF24 y la PAS elevada (OR, IC95%) 3.71 (1.51 – 9.12) $p=0.004$ (Tabla 11).

Tabla 11. Asociación de la variante *rs2032729* con presión arterial sistólica elevada.

Gen	SNV	Alelo de riesgo	Odds ratio (95%, IC)	<i>p</i>
ZNF24	<i>rs2032729</i>	C	3.71 (1.51 – 9.12)	0.004

Abreviaturas: SNV: Single nucleotide variant, Variante de nucleótido único, IC: Intervalo de confianza, C: Citosina. Los odds ratio se calcularon usando regresión logística ajustada por sexo, edad, estadio puberal Tanner y z-score IMC para la edad, usando un modelo de herencia dominante.

IX. DISCUSIÓN

En México, la presión arterial elevada en niños aún es un tema sólo visitado en estudios pequeños, ya que los estudios epidemiológicos de mayor nivel no han adoptado las recomendaciones internacionales para la prevención y diagnóstico oportuno. La falta de medidas de atención con respecto a esta patología ha permitido un continuo incremento en su frecuencia en niños y adolescentes a nivel nacional. En Yucatán, Pérez-Miss y colaboradores (94) reportaron en 2021 una frecuencia de presión arterial en escolares del 15.5%, sin embargo, este se realizó en una zona urbanizada, mientras que, May-Kim (95) en 2022 reveló una frecuencia de presión arterial elevada de 48% en niños escolares mayas de zonas rurales. El presente trabajo reporta las cifras actualizadas de presión arterial elevada y de los principales factores de riesgo ambientales en niños mayas de zonas rurales de Yucatán. Al tiempo, ayuda a elucidar los mecanismos fisiopatológicos en los que influyen los genes estudiados.

Entre la infancia y adolescencia se comienzan a observar las etapas tempranas de elevaciones de presión arterial con daños en la microvasculatura. La investigación en salud en grupos pediátricos ha mostrado mayor efectividad para medidas preventivas e intervenciones en comparación con las realizadas en adultos gracias a las ventanas críticas en el desarrollo de los niños. La ventana crítica se refiere a períodos específicos durante los cuales el desarrollo normal es más vulnerable a factores estresores (genético-ambientales), resultando en modificaciones fenotípicas anormales (96).

El reclutamiento en las 7 comunidades rurales se realizó únicamente en niños matriculados en tercero y cuarto grado de escuelas primarias, siendo un total de 256 niños escolares mayas.

Se encontró una alta frecuencia de presión arterial elevada (32%), de sobrepeso u obesidad combinada (43.8%) y de retraso del crecimiento lineal (55.4%). Como se ha mencionado previamente, ninguna edición de las encuestas nacionales considera la toma de presión arterial en niños como parte de su metodología, por lo que esta no se reporta.

Acosta et al. (18) encontró cifras 10% debajo de lo hallado en este estudio en niños escolares, sin embargo este fue realizado en el noroeste del país. Esta diferencia puede deberse tanto a factores genéticos, como ambientales, ya que como Moreno y colaboradores (24) mostraron en el atlas de las poblaciones indígenas, el norte del país cuenta con una composición genética con mayor proporción europea y, su proporción nativa americana está explicada por los grupos indígenas Seri, Tarahumara, Tepehuan y Huichol, a diferencia de lo observado en el sureste. Además, es importante recalcar que las prácticas culturales, alimentarias y el estilo de vida son diferentes en las zonas urbanas que en las rurales. Cuando hablamos de Yucatán, nuestras cifras duplican lo reportado por autores previos (19,94), y son similares a las tendencias observadas por Peraza (20) donde la zona sur obtuvo una mayor frecuencia en comparación con el norte y centro.

La frecuencia de exceso de peso hallada en este estudio respalda la tendencia creciente sobre el sobrepeso y la obesidad como un problema de salud pública que afecta a todos los grupos etarios y que va en continuo ascenso.

Actualmente, México es el país número uno en obesidad infantil en el mundo, la ENSANUT 2021 (2) reportó una prevalencia combinada de sobrepeso u obesidad de 37.4% a nivel nacional. Además, realizó la estratificación de acuerdo con el tipo de localidad en el que viven y reveló que se presenta una mayor prevalencia en las zonas urbanas en comparación con las rurales.

Yucatán se encuentra entre los estados con mayor prevalencia de obesidad infantil en el país y supera las cifras nacionales (45.2%) (97). En el sobrepeso u obesidad, el exceso de grasa puede distribuirse por todo el cuerpo o concentrarse en zonas específicas y dependiendo de ellas, representará un mayor o menor riesgo a enfermedades crónicas no transmisibles, con el fin de entender el tipo de distribución en la población de estudio se realizó la evaluación de la composición corporal con antropometría y bioimpedancia.

Se encontró una frecuencia de obesidad abdominal del 42.2%, exceso de grasa subcutánea en el 21.1%, y riesgo de obesidad en el 11.2%, cifras por encima de lo reportado por Azcorra et. al evaluando los mismos indicadores antropométricos (98). Se encontró una frecuencia de 36.8% de niños con exceso de adiposidad a través de la medida de circunferencia de cuello. En México, pocos estudios incluyen la medición de la circunferencia de cuello, sin embargo, su uso se ha validado como una medida antropométrica del depósito de grasa local en el tronco superior.

En poblaciones pediátricas, esta medida se ha llevado a la práctica clínica como indicador de obesidad central, y se ha asociado con presión arterial elevada y SM (99,100). Alrededor del mundo se han determinado diferentes puntos de corte para distintas poblaciones, Valencia-Sosa et al. (100) propuso valores percentiles de referencia para la población infantil mexicana, tomando en cuenta la edad y el sexo, llama la atención que los valores de referencia son menores a los encontrados en americanos, por lo que existe una diferencia en la frecuencia de exceso de adiposidad de al menos un 20%. Estas cifras enmarcan la importancia de usar puntos de corte diseñados para la población pediátrica mexicana y, el monitoreo a través de ellos de la lejanía de la media para su edad y sexo. La circunferencia de cintura y el pliegue cutáneo tricípital permiten evaluar los dos principales tipos de tejido adiposo, el visceral y el subcutáneo, respectivamente. Diversos autores han documentado la relevancia clínica del tejido adiposo visceral como principal factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, RI y DT2, además de ser uno de los componentes evaluados en el SM (101–106).

Se incluyó el cálculo del índice de masa grasa (FMI) además del índice de masa corporal, ya que como se ha evidenciado en la literatura, el uso del peso corporal total no es confiable por sí mismo para la evaluación de la composición corporal, pues tiene poco poder predictivo de masa grasa. De la mano, el porcentaje de masa grasa se ha asociado altamente con el IMC y aunque este no considera la talla, se usa como indicador de exceso de peso (107). Algunas poblaciones muestran una tendencia a valores más elevados de porcentaje de masa grasa, entre ellos, los asiáticos y mexicanos. El FMI es un indicador que considera la talla en el cálculo de la masa grasa y que ha mostrado un alto nivel de precisión para diagnosticar hipertrofia del tejido adiposo. Este se ha correlacionado con alteraciones del perfil lipídico, mayores valores de circunferencia de cintura y mayor riesgo cardiovascular (108). Tomando en cuenta la variabilidad entre las poblaciones, Ramírez et al. (109) validó una ecuación para niños mexicanos que incluyó poblaciones indígenas de Yucatán, esta considera el sexo y la medición del pliegue tricípital cutáneo como factores de corrección, y mostró ser exacta y precisa para la evaluación de la composición corporal en niños mexicanos indígenas. Como parte del estudio se calcularon los valores de FMI con la ecuación tradicional y la ecuación de Ramírez y se observó una diferencia de >40% en la frecuencia de niños con exceso de masa grasa. Aunque la diferencia es elevada y la posibilidad de sesgo existe, permite detectar a niños en posible riesgo metabólico por exceso de masa grasa.

La grasa visceral se compone de adipocitos de menor tamaño (con menor capacidad de almacenamiento), más vascularizados y con un gran número de receptores beta-adrenérgicos, por lo que tiene una mayor actividad metabólica (101). Los pacientes con obesidad abdominal muestran una tendencia a presentar alteraciones en el metabolismo de glucosa y lípidos, con alteraciones en el almacenamiento y movilización de ácidos grasos libres (AGL), además, el exceso de grasa disminuye la sensibilidad a la insulina y eventualmente, resistencia a ella (Figura 14). Esta combinación de alteraciones lleva a un incremento de la lipólisis y flujo de AGL hacia tejidos no adiposos y sensibles a la insulina (101).

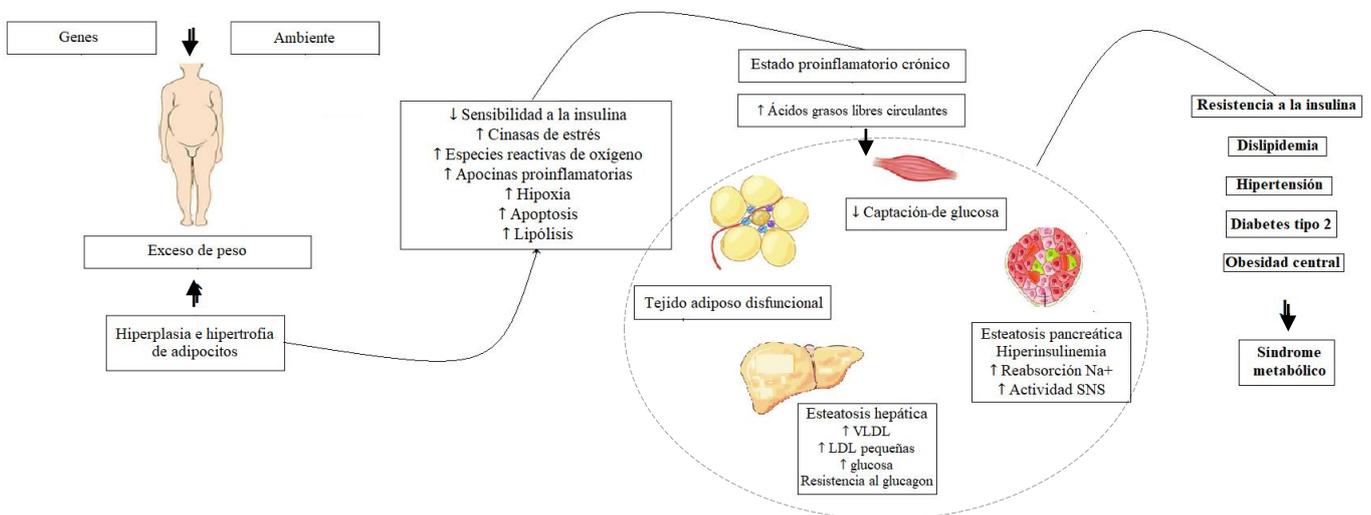


Figura 14. . Fisiopatología de la obesidad y mecanismos inductores a los componentes del síndrome metabólico. Cuando existe exceso de peso, se dan cambios en los adipocitos y se produce hipertrofia y posteriormente hiperplasia de los mismos. Estos cambios se acompañan de una disminución en la sensibilidad a la insulina, el aumento de cinasas de estrés y proinflamatorias y un aumento de la lipólisis, Cuando el adipocito alcanza su punto crítico de expansión, los AGL viajan hacia diferentes tejidos, promoviendo un mayor depósito de grasa en ellos. En el músculo, el exceso de AGL disminuye la capacidad de oxidación y captación de glucosa, en el hígado, hay un incremento en la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) con acumulación de triglicéridos y de moléculas pequeñas y densas de LDL, además, la alta oxidación de AGL incrementa los niveles de Acetil-CoA y la gluconeogénesis, a su vez que, la Acetil-CoA disminuye la glucólisis, esto favorece la producción de glucosa, hiperglucemia y la resistencia al glucagón.

El índice cintura-altura (ICA) es un indicador antropométrico para la detección de obesidad central que se ha situado como el predictor más significativo de riesgo cardiovascular y con mayor certeza para predecir factores de riesgo relacionados con la distribución de la grasa. La ventaja del ICA por sobre la detección por IMC yace en la corrección por la altura de la medición de la circunferencia abdominal (110).

Diversos estudios han demostrado la efectividad en la detección de alteraciones metabólicas en niños con un punto de corte ≥ 0.5 , específicamente. Un estudio a cargo de Valle-Leal et al. (111) en niños mexicanos encontró que un valor de ICA ≥ 0.5 mostró una sensibilidad del 100% en la detección de hiperglucemia, 93% en hipercolesterolemia y 77% en hipertrigliceridemia, en comparación con el IMC. Esto explica los hallazgos previos de Rodea-Montero et. al. (112) en adolescentes mexicanos, donde el ICA tuvo mayor efectividad para predecir SM en comparación con el IMC y la circunferencia de cintura. En este estudio se encontraron mayores cifras de niños en riesgo cardiovascular que las reportadas por May-Kim et al. en niños de comunidades mayas rurales de Yucatán (43.5% vs. 37%). La mayor frecuencia podría deberse a que en este estudio se encontró un mayor número de niños con sobrepeso u obesidad. Por el contrario, otro estudio en Yucatán (113), reportó una mayor frecuencia de riesgo cardiovascular de 47.5% en niños escolares, sin embargo, dicho estudio fue realizado en escuelas primarias de zona urbana donde además se encontraron menores y mayores frecuencias de talla baja y exceso de peso, respectivamente, por lo que se podría suponer que la ganancia de peso no logra compensar la estatura alcanzada.

Las alteraciones en el perfil lipídico y la obesidad infantil están asociadas a mayor riesgo de enfermedades crónicas como la enfermedad cardiovascular, SM y DT2 (85). Costa-Urrutia et. al. encontró que los niños obesos tenían 2.4 veces mayor riesgo de tener elevados de triglicéridos y 4 veces mayor riesgo de valores bajos de C-HDL (85). Como se mencionó previamente, la frecuencia de exceso de peso hallada en los niños mayas fue superior a las cifras mundiales actuales (43.8% vs. 33.6%), además, el 50% presentó hipertrigliceridemia, 18.0% hipercolesterolemia, el 16.8% hiperlipoproteinemia y el 27.2% hipoalfalipoproteinemia, cifras similares a las reportadas por González-Cortés et. al. en niños indígenas de zonas marginadas (114). Las diferencias leves en el perfil lipídico pueden justificarse con la variabilidad genética de los grupos indígenas estudiados, ya que el estudio de González-Cortés se realizó en grupos indígenas asentados en el centro del país (usualmente huastecos, nahuas y pames), mientras que este estudio representa únicamente al grupo indígena maya. Además de la variabilidad genética, las prácticas culturales y la disponibilidad de alimentos son diferentes en el centro y el sur del país.

Las alteraciones en el metabolismo lipídico, suelen acompañarse o anteceder las alteraciones en el metabolismo de glucosa, en México, se ha estimado que para 2025 habrá 500,000 niños con la glucosa alterada en ayuno (GAA) y 160,000 con DT2 (115). Diferentes autores han relacionado la obesidad con la GAA y a esta con mayores niveles de C-LDL, triglicéridos, PAS y baja sensibilidad a la insulina (116,117). En este estudio se encontró una frecuencia de GAA del 12.4%, similar a lo reportado por Zvarova et al. (118) (14.3%) en la zona maya de la península de Yucatán. A diferencia del presente, la prevalencia reportada por Zvarova incluía la suma de las frecuencias detectadas mediante glucosa en ayuno y glucosa postprandial, además, ese estudio incluyó sujetos <20 años, por lo que el 1.9% extra podría representar a aquellos participantes de mayor edad que ya estuvieron expuestos a los cambios hormonales que acompañan la pubertad y adolescencia.

Al notar las elevadas frecuencias de alteraciones metabólicas, se calculó la frecuencia de SM, siendo un 38.1%. Cabe mencionar que los criterios y puntos de corte utilizados fueron los de Ferranti (88) para presión arterial, circunferencia de cintura y triglicéridos y los de la International Diabetes Federation (IDF) (87) para C-HDL y glucosa, ya que de acuerdo con un estudio en niños escolares mexicanos, donde se compararon las definiciones actuales para SM, el uso de puntos de corte más bajos permite incluir al mayor número de niños con al menos una alteración metabólica. Peña-Espinoza et. al. (119) encontró que utilizando los criterios de Ferranti, obtuvo una frecuencia de SM de 45.9% en niños escolares mexicanos de 9 – 13 años, la variación en la frecuencia puede explicarse por la amplitud en edades y la variabilidad genética del grupo indígena maya, ya que en el estudio previamente mencionado no se especifica la inclusión de algún grupo indígena. Sin embargo, nuestros resultados secundan lo reportado en 2022 en niños mayas (120). Cabe mencionar que las cifras halladas por los autores mencionados y en este estudio, se encuentran por encima de los reportado a nivel nacional en niños y adolescentes (38.1% vs. 20%) (121).

De la mano con el estudio de química sanguínea, se realizó biometría hemática para detectar la presencia de patologías hematológicas o de otros sistemas. Se encontró que el 24.8% de los niños tuvo valores anormales de eosinófilos (o eosinofilia). La eosinofilia de forma secundaria o indirecta es la más frecuente y se da principalmente por trastornos alérgicos, parasitarios o por fármacos, en la práctica clínica lo más frecuentemente observado es la eosinofilia por presencia de parásitos (122).

Tomando en consideración la posibilidad de más de una etiología, se seleccionó un subgrupo aleatorio de 40 niños para realizarles un estudio coproparasitario y, se observó que el 40% tuvo un resultado positivo. Recordemos que de acuerdo con la medición de la pobreza de CONEVAL, el 49.5% de la población en Yucatán se encuentra en pobreza, el 11.3% en pobreza extrema, el 21.8% tiene rezago educativo, el 75.3% carece de acceso a los servicios de salud, el 88% carece de una vivienda de calidad y con espacios suficientes y el 65.4% carece de acceso a los servicios básicos en la vivienda (48). Tomando en cuenta estas cifras, podemos suponer que en comunidades rurales el contexto es peor, en las comunidades estudiadas >85% de los tutores encuestados contaban únicamente con la educación básica (primaria), es posible que el desconocimiento en los mecanismos de transmisión de los parásitos, de los hábitos higiénicos personales básicos (lavado de manos correcto, caminar descalzos) y la higiene de alimentos provoque un círculo vicioso de contagio en el ambiente familiar.

En los niños escolares mayas hallamos que el 77.9% refiere desparasitarse, pero sólo el 27.5% refiere hacerlo cada 6 meses como es recomendado. Además, dentro de estas comunidades, el 46.8% de los niños encuestados respondió ingerir agua de pozo o potable (de la llave). En los países en vía de desarrollo, con servicios sanitarios, educación y cultura de higiene inadecuada, las parasitosis son uno de los principales problemas encontrados. Y, aunque la tasa de mortalidad por estas enfermedades es baja, la morbilidad es alta, ya que puede causar retraso en el crecimiento, pérdida de peso, pérdida de apetito, problemas cognitivos y mala absorción de nutrimentos. El impacto de la parasitosis se ha asociado con deterioro del estado nutricional, físico y cognitivo, gracias al incremento de mala absorción de nutrimentos y diarreas constantes (123,124).

En 2020, la Sociedad Mexicana de Cardiología reveló que la mayor prevalencia de factores de riesgo en la población mexicana era de hipercolesterolemia, las dislipidemias tienen una relación directa con la alimentación inadecuada (125). La ENSANUT 2021 reportó que la prevalencia de inseguridad alimentaria fue de 60.8%, correspondiendo un 34.9% al grupo que sacrifica la calidad de la dieta ante la falta de acceso a los alimentos.

La deficiencia de micronutrientes crónica, incrementa el riesgo de presentar desnutrición crónica con retraso en el crecimiento lineal o talla baja, especialmente, cuando estas deficiencias ocurren durante el período gestacional o dentro de los primeros 1000 días de vida.

CONEVAL reportó en 2020 que el 75.4% de la población en Yucatán carecía de acceso a la alimentación nutritiva y de calidad (48). En este estudio >55% de los jefes del hogar reportaron gastar entre \$50.00 – \$100.00 pesos al día en alimentos para 4 – 6 personas.

En las últimas décadas el país ha enfrentado una transición nutricional gracias a la aparente mejoría en el nivel socioeconómico, sin embargo, como se ha descrito, las estadísticas muestran que aún existe una diferencia abismal en la distribución de la riqueza en las diferentes regiones y contextos del país. Los mexicanos están cambiando la dieta tradicional por una dieta occidental con alto consumo de comida procesada de elevada densidad energética. Algunos estudios años atrás describieron la dieta rural de acuerdo con la descripción de hábitos, tradiciones y recursos de la región y en ese momento, la dieta típica rural estaba basada en maíz, frijol y pequeñas cantidades de frutas y verduras, sin embargo, era deficiente en energía, proteína y grasa de origen animal (126).

México es uno de los países líder en enfermedades asociadas con dieta inadecuada (127). En 2010, un estudio realizó encuestas dietéticas en madres e hijos mayas y encontró un elevado consumo de tortillas de maíz, de pan de trigo tipo baguettes producido de manera local (pan francés), aceites vegetales y aderezos, como mayonesa, de la mano, reportaron que >70% de las madres y >60% de los niños tuvieron un consumo moderado a elevado de azúcar y bebidas azucaradas (127).

La Tabla 8 resume el consumo de los alimentos que caracterizan a las comunidades estudiadas. Similar a lo reportado por Azcorra et. al. (128) nosotros encontramos que los niños escolares mayas consumen bajas cantidades de frutas, verduras, hidratos de carbono altos en fibra, carne de aves y res, leche y sus derivados, y, contrario a ellos, se halló un consumo moderado de leguminosas (frijol y lenteja) y huevo.

En la globalización de la dieta de los mayas ha destacado el consumo de bebidas carbonatadas endulzadas y harinas refinadas. Se ha sugerido que el elevado consumo de estos supone una manera económica de satisfacer y premiar a los miembros de la familia. Actualmente, México se ha situado como el mayor consumidor de coca cola per cápita y, se ha sugerido que Yucatán es el estado con mayor consumo en el país. De la mano con esta tendencia, encontramos un consumo moderado de refrescos y jugos procesados en los niños escolares.

Considerando las frecuencias de consumo podemos asegurar que estas comunidades tienen una dieta inadecuada y sin variedad. De acuerdo con la evaluación de la calidad de la dieta, el 100% de los niños tuvo una dieta inadecuada que requiere cambios, sin embargo, se debe mencionar que esta evaluación cuenta con limitaciones que quizás hayan sesgado la frecuencia reportada. Por un lado, el HEI es un instrumento de evaluación creado por la USDA en concordancia con las guías dietéticas para americanos. Esto supone un primer sesgo en la extrapolación de datos, ya que, como es de suponer, los americanos y mexicanos tienen recomendaciones dietéticas diarias diferentes. En segundo lugar, los componentes del HEI están diseñados de acuerdo con el tipo de medición de alimentos que Estados Unidos usa para sus guías y recomendaciones, es decir, equivalentes de onzas y equivalentes de taza, con medidas equivalentes en gramaje distintas a las utilizadas en México. Finalmente, el tercer punto de sesgo se encuentra en los alimentos concentrados para evaluar la calidad de la dieta, ya que no incluye alimentos endémicos de México, esto es de gran importancia especialmente en este estudio, ya que las comunidades indígenas tienen un mayor consumo de alimentos locales gracias a la práctica de la milpa y agricultura, en las comunidades alejadas de la ciudad se cultivan y cosechan los propios alimentos, debido a la falta de acceso y disponibilidad a otros alimentos.

Al evaluar la ingesta dietética diaria de nutrientes y compararlas con las recomendaciones para niños mexicanos encontramos que >31% de los niños consume un exceso de hidratos de carbono y lípidos al día, 19% tuvo una ingesta deficiente de proteínas, 56.5% de fibra, >90% de vitamina A, vitamina E y calcio, y >50% de niacina, ácido pantoténico, ácido fólico y cianocobalamina. Gracias al uso del HEI pudimos evaluar los patrones dietéticos que caracterizan a estas comunidades y hallamos que su dieta tiene una mayor tendencia de consumo de grasas saturadas, azúcares añadidos, granos refinados y ácidos grasos en general y menor de granos enteros, frutas, verduras y lácteos. Sin embargo, el 95% de los niños escolares mayas consumieron una cantidad de grasas saturadas y azúcar por debajo de lo recomendado por las agencias internacionales (129). Esto quiere decir que, aunque la ingesta general está dentro del valor recomendado para disminuir el riesgo de sobrepeso u obesidad y enfermedades crónicas, la mayor proporción de su dieta se basa en alimentos ricos en grasas, harinas refinadas y azúcares añadidos.

Las deficiencias de micronutrientos afectan principalmente a las poblaciones vulnerables debido a la escasez en una variedad de alimentos ricos en estos. De acuerdo con el INSP en México, uno de cada cuatro niños escolares presenta al menos una deficiencia de micronutrientos como hierro, zinc, vitamina A, vitamina B12 o vitamina D (que son las más frecuentemente halladas) (130). Se ha estimado que, en México, las deficiencias nutricionales halladas con mayor frecuencia en niños escolares son de hierro, zinc y vitaminas A, D y B12, en este estudio encontramos al menos 20% más frecuencias de deficiencias que las reportadas por Ramírez-Silva et al. en 2020 (131) para estos micronutrientos. Sin embargo, vale la pena hacer mención que otros estudios reportan diferencias en frecuencias dependiendo del contexto de la comunidad, con mayores cifras en las comunidades rurales. Muchas veces aunque inaparentes, las deficiencias subclínicas se acompañan de problemas como retraso en el crecimiento, aumento en la morbilidad, disminución de la habilidad cognitiva, entre otros (132).

Es muy común que deficiencias de varios micronutrientos coexistan. La vitamina A tiene función en la diferenciación celular, en el mantenimiento de los tejidos epiteliales, en el sistema inmune, reproductor, en la formación ósea y por ende, en el crecimiento, su deficiencia se ha asociado con mayor frecuencia de infecciones, ceguera nocturna y xerosis (133). El β -caroteno (provitamina A) ha mostrado actividad antioxidante en estudios in vitro. Un meta-análisis calculó una reducción del 31% en el riesgo relativo de muerte cardiovascular en aquellos sujetos con una dieta rica en β -carotenos (134). Por su parte, la vitamina C es un potente donador electrónico, que puede eliminar directamente radicales libres a través de su actividad antioxidante (135). Esta induce la diuresis, mejora la distensibilidad arterial, la función endotelial, la producción de óxido nítrico y el flujo por vasodilatación, además, activa los canales de potasio y favorece la eficacia de fármacos antihipertensivos con afinidad de unión al receptor AT1 de la AngII (136–138). La ingesta dietética de vitamina C se ha correlacionado inversamente con la PAS, PAD y frecuencia cardíaca. La dosificación con 250 mg dos veces al día en ocho semanas mostró disminuir entre 5 – 7 mmHg y 2 – 4 mmHg la presión arterial sistólica y diastólica, respectivamente (139). Otro micronutriente antioxidante es la vitamina E (tocoferoles), que ha mostrado influencia en la presión arterial en sus variantes alfa y gama, ambos mejoraron la sensibilidad a la insulina y favorecen la expresión de adiponectina a través de la vía PPAR γ con potencial a disminuir la presión arterial y la glucosa sérica (140,141).

En conjunto los nutrimentos antioxidantes eliminan radicales libres y especies reactivas de oxígeno, evitando la oxidación y modificación de moléculas de C-LDL, desacelerando el proceso de aterosclerosis (134).

El complejo B tiene una diversidad de funciones, entre ellas principalmente actúan como coenzimas e intervienen en el metabolismo energético. La deficiencia de estas se relaciona con retraso en los procesos metabólicos y de regeneración neuronal, específicamente, en niños, la deficiencia de vitamina B12 se ha asociado a cefalea tensional (142). La vitamina B6 (piridoxina) participa como cofactor enzimático en diversas reacciones implicadas en el metabolismo energético, en la síntesis de neurotransmisores y hormonas del SNC, influye en el desarrollo cerebral e inmunitario durante el embarazo y la infancia (143). Los niveles séricos bajos de vitamina B6 se han asociado con HTA, Aybak et al. (144) encontró que dosis elevadas de piridoxina (5 mg/día) en cuatro semanas disminuyeron en 14 mmHg y 10 mmHg, los niveles de presión arterial sistólica y diastólica, respectivamente. Se ha hallado que la suplementación con piridoxina incrementa la síntesis de cisteína, promueve la producción de glutatión y mejora la RI (145).

El hierro es un mineral esencial en la respiración celular, la oxidación de ácidos grasos y la síntesis de ADN. Su deficiencia se ha asociado con retraso en el crecimiento, disminución de la habilidad o capacidad cognitiva y mayor susceptibilidad a infecciones (146–148). El calcio, interviene en el sistema nervioso, el desarrollo de huesos, dientes y de una coagulación de la sangre normal. El Nurses Health Study (149) encontró una relación inversa entre la ingesta dietética de calcio y la presión arterial los primeros cuatro años en un estudio longitudinal de seguimiento. A pesar de estos hallazgos, los efectos del calcio sobre la presión arterial han sido inconsistentes, se ha sugerido estos efectos benéficos se observan en sujetos con dietas bajas en calcio o una ingesta deficiente, sin embargo, en individuos con una ingesta dietética adecuada, una mayor ingesta de calcio tiene poco o nulo efecto en disminuir la presión arterial (150–152). Diversos estudios epidemiológicos y clínicos han demostrado una reducción en la presión arterial al incrementar la ingesta dietética de potasio en pacientes normo e hipertensos. Krishna et al. (153) encontró que sujetos normotensos con restricción de potasio de corto plazo mostraron sensibilidad a la sal.

El potasio incrementa la natriuresis, modula la sensibilidad de los barorreceptores, induce vasodilatación, disminuye la sensibilidad a catecolaminas y AngII y la actividad del sistema nervios simpático en las células endoteliales, mejorando la función vascular (135,152).

Por último, el mineral más estudiado por sus efectos sobre la presión arterial es el sodio. Estudios clínicos controlados han demostrado que un incremento en la ingesta de sodio se asocia con una mayor presión arterial y aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, cerebrovascular, infarto al miocardio, insuficiencia renal, proteinuria e hiperactividad del SNS (135). Poulter et al. (154) encontró que una comunidad rural con consumo de una dieta baja en sodio obtuvo elevaciones de presión arterial al migrar a un ambiente urbano, los migrantes tuvieron mayores valores de presión arterial que los sujetos que se mantuvieron en la comunidad. El incremento de la ingesta de sodio tiene efectos adversos sobre las células endoteliales, favoreciendo su engrosamiento y reduciendo su tamaño y área de superficie, además, disminuye la producción de óxido nítrico (155,156).

Las deficiencias durante los primeros años de vida suelen tener efectos en el crecimiento y desarrollo de los niños, que se observan a largo plazo y pueden repercutir en su capacidad individual, social y laboral. La persistencia del círculo vicioso de hambre, desnutrición y deficiencias nutricionales está asociada con mayor riesgo de mala nutrición, un problema de salud pública de gran relevancia. Alrededor del mundo, el tipo de alimentación más estudiado y que ha mostrado mayores beneficios en la salud y prevención de enfermedades crónica ha sido la dieta DASH, esta se caracteriza principalmente por ser rica en consumo de frutas, verduras, productos lácteos libres o bajos en grasa, granos enteros, pescado, aves, frijoles, semillas y nueces. Contiene menos sodio, azúcares añadidos, grasas y carnes rojas que la dieta occidental, similar a la mexicana. La dieta DASH se basa en prevenir el desarrollo de HTA y disminuir los valores de presión arterial a través del control de peso, una menor ingesta de sodio y grasas y una mayor de micronutrientes como potasio, magnesio y calcio (157).

En la comparación entre los niños escolares mayas con presión arterial normal y elevada se observó que el grupo con presión arterial elevada tenía mayores frecuencias de niños con exceso de peso (59.8% vs. 36.2%), obesidad central (59.8% vs. 24.1%), riesgo de obesidad (16% vs. 8.8%) y riesgo cardiometabólico (56.1% vs. 37.4%).

De la mano, también se encontraron mayores alteraciones metabólicas, con mayores frecuencias de hiperglucemia (14.1% vs. 11.5%), hipertrigliceridemia (53.5% vs. 48.1%), hipercolesterolemia (21.1% vs. 17.7%), hipoalfalipoproteinemia (31% vs. 25.2%) e hipertransaminasemia. Al tratar de elucidar la causa de las diferencias en el perfil metabólico, se realizó una comparación de ingestas nutricionales entre los mismos grupos y sorprendentemente, las frecuencias de deficiencias y excesos de nutrimentos fueron similares en ambos grupos, por lo que descartamos el posible efecto de la dieta en los cambios metabólicos.

La obesidad abdominal está asociada con 2-3 veces mayor riesgo de HTA en europeos y americanos, y numerosos estudios han confirmado la relación entre el IMC y la presión arterial. Kotsis et al. sugirió que, aunque la obesidad por diversos mecanismos induce HTA, es principalmente por la activación del SNS y la alteración de la sensibilidad de los baroreceptores. Como se mostró en la figura 10, los sujetos con exceso de peso y obesidad muestran cambios en las vías metabólicas de los lípidos, con un incremento en los valores circulantes de AGL, se ha estimado que aproximadamente el 60 – 70% de los sujetos con obesidad cursa con dislipidemias. Esto podría explicar por qué el grupo con presión arterial elevada congrega una mayor proporción de sujetos con exceso de peso y obesidad abdominal. La alteración de lípidos más frecuentemente hallada en México es la hipoalfalipoproteinemia (158), Costa-Urrutia et al. (85) reportó en 2021 una frecuencia de 17% en niños mexicanos donde se incluían grupos indígenas Yaquis y Seris, mientras que este estudio encontraron cifras de casi el doble para el grupo indígena maya. Se cree que las poblaciones con ancestría nativo americana tienen mayor susceptibilidad de algunas alteraciones metabólicas, entre ellas, las dislipidemias. Estudios han mostrado que las poblaciones hispanas tienen concentraciones más bajas de C-HDL en comparación con otros grupos étnicos, incluso después de ajustar los análisis con variables confusoras (158).

Como se ha mencionado, la HTA es una enfermedad multifactorial y poligénica, por lo que la combinación de factores ambientales y genéticos contribuirá en su desarrollo. El factor de riesgo ambiental más importante es la dieta, en México se ha estimado que el 28% y 62% de los casos de DT2 y enfermedades cardiovasculares, respectivamente, son atribuibles a la dieta (159,160). Se ha descrito previamente que los hábitos alimentarios y el estilo de vida de los niños escolares mayas presenta un desequilibrio que aumenta su riesgo a desarrollar enfermedades crónicas por aumento de peso.

Los factores de riesgo genético en pacientes con exceso de peso se han asociado con un incremento en las complicaciones de enfermedades complejas. Considerando la revisión de la literatura y los resultados bioquímicos obtenidos en los niños mayas de este estudio se procedió a realizar el análisis molecular de las variantes genéticas de los genes PON1, PPARG, FTO y ZNF24, que han sido asociados con alteraciones metabólicas y los fenotipos de presión arterial o HTA en adultos y adolescentes.

En GWAS se han identificado >130 locis relacionados con la obesidad, dada la relación cercana entre la obesidad y otras patologías, no sorprende que los mismos genes intervengan en fenotipos implicados con la HTA. El gen FTO es el primer gen identificado de la obesidad y estudios recientes han mostrado que variantes genéticas de este pueden predecir el riesgo de enfermedad cardiovascular y predisponer a mayores valores de presión arterial (161,162). Los portadores homocigotos del alelo de riesgo de la variante rs9939609 del gen FTO (AA) se han asociado con el desarrollo de obesidad y con mayores valores de presión arterial (159). El gen se expresa en el área hipotalámica y se ha relacionado con la regulación del gasto energético y el apetito (163). Un meta-análisis sugirió que la asociación entre el gen FTO y la HTA estaba mediada por el IMC, respaldando la influencia de la ganancia de peso y la alteración del metabolismo energético en las elevaciones de presión arterial (70). El estudio encontró una frecuencia alélica igual a la reportada en asiáticos, pero mucho más baja que la reportada en poblaciones africanas, europeas e incluso en la mezcla americano-latino. A la actualidad, es el primer estudio que busca la asociación del gen FTO y la presión arterial elevada en niños escolares de etnia maya, y aunque la variante genética se encontró en equilibrio de Hardy-Weinberg, no se halló la misma, sin embargo, no se descarta la posibilidad de encontrarla al modificar el tamaño de la muestra.

Por su parte, el gen PON1 codifica una enzima calcio dependiente, asociada con la prevención de aterosclerosis a través de su actividad antioxidante, antiinflamatoria, antiapoptosis, antitrombosis y su propiedad modificadora de lípidos. Además, estila el flujo de colesterol, metaboliza los fosfolípidos en el C-HDL y C-LDL y preserva la función antioxidante del C-HDL (164). Ha cobrado popularidad como un factor protector contra la modificación oxidativa del C-LDL a través de la hidrólisis de lipoperóxidos activos. Estudios epidemiológicos han reportado una amplia variabilidad individual en los valores séricos de PON1, y se ha sugerido que esta variabilidad yace en las múltiples variantes del gen (165).

La disminución de la actividad de PON1 se ha relacionado con niveles elevados de homocisteína, causando homocisteinilación de proteínas y posterior daño vascular (166). La variante rs662 del gen se encuentra en la región codificante y es considerada la mayor determinante de la actividad sérica de la paraoxonasa, se ha asociado con dislipidemia y obesidad, por lo que se ha hallado una relación con el desarrollo de SM y enfermedad cardiovascular. Un estudio en México encontró que aquellos niños homocigotos del alelo de riesgo (CC) de la variante rs662 se asociaron con un mayor riesgo de RI y obesidad (167,168). Otro estudio, encontró que los portadores de al menos un alelo de riesgo (C) de la variante tenían 7 veces más riesgo de menores valores séricos de C-HDL en comparación con el alelo T. Las frecuencias alélicas fueron similares a las reportadas por otros autores en chinos y afroamericanos (169,170).

El gen PPARG es uno de los más estudiados, es miembro de una super familia de receptores nucleares de hormonas que regulan la transcripción de genes involucrados en el crecimiento celular, la diferenciación del adipocito, el metabolismo del colesterol y ácidos grasos, termogénesis adaptativa, entre otros (171). La variante rs1801282 del gen PPARG se ha asociado con la obesidad en mexicanos por su actividad en la regulación de la adipogénesis. Los portadores de al menos un alelo de riesgo (G) del gen de PPARG se asociaron significativamente con obesidad, además, en este grupo del centro de país, la frecuencia alélica del alelo de riesgo fue menor que la encontrada en este estudio (10.7% vs. 28%) (172). La variante rs1801282 ha tenido hallazgos contradictorios entre poblaciones, algunos la asocian con mayor riesgo de obesidad, mientras que los chinos la encuentran como factor protector. Se ha sugerido que las diferencias en el comportamiento del gen se deben a su interacción y respuesta con el ambiente. De cualquier manera, los estudios en mexicanos, han mostrado una asociación negativa entre el polimorfismo y los niveles de triglicéridos (171). Un estudio en adultos mayas reportó una frecuencia alélica del alelo de riesgo 10% menor que la hallada en este estudio, sin embargo, similar a lo hallado por otros autores, encontraron que los portadores de al menos un alelo de riesgo (G) mostraron niveles significativamente mayores de C-LDL (173).

Finalmente, la variante rs2032729 del gen ZNF24 ha sido poco estudiada, sin embargo, se ha relacionado con posible disfunción endotelial y con la inhibición de la angiogénesis.

El gen ZNF24 parece reprimir la transcripción del gen del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF), en estudios in vivo se ha observado que ZNF24 se une al segmento 11 bp dentro de la región promotora proximal del gen (174). Se ha demostrado que el aumento de la expresión del gen VEGF por disminución de la expresión del gen ZNF24 provoca daño vascular severo y alteración en la circulación. Un estudio halló que el gen ZNF24 se relaciona positivamente con el potencial angiogénico de la microvasculatura de las células endoteliales (76). En este estudio se encontró una frecuencia alélica del alelo de riesgo de 55%, muy por encima de lo reportado para africanos, europeos y americano-latinos. Además, se encontró una asociación entre el homocigoto del alelo de riesgo (CC) de la variante rs2032729 y la presión arterial sistólica elevada, con un OR de 3.71 y una p de 0.004, ajustada por sexo, edad, z-score de IMC y estadio puberal Tanner. Esta asociación abre la puerta a estudios in vivo sobre el posible efecto de la sobreexpresión de ZNF24 y la resultante supresión de la expresión del gen VEGF en el desarrollo de disfunción endotelial a tempranas edades, más allá, la elevada frecuencia alélica nos sugiere que este gen es muy común dentro de los niños mayas de estas comunidades.

Hay que tomar en cuenta la combinación de los genes presentes en estos niños escolares mayas y la carga genética que estos suponen en el desarrollo de la enfermedad. Diversos estudios respaldan el uso de la información genética para predecir el desarrollo de HTA a través de la construcción y cálculo de puntajes de riesgo genético (GRS) a partir de variantes genéticas asociadas a presión arterial. El GRS conjunta las variantes con significancia estadística de estudios GWAS en un solo indicador/predictor (61).

El futuro de la medicina personalizada consiste en el continuo estudio de los factores de riesgo genéticos y ambientales que confieren un mayor riesgo a desarrollar enfermedades complejas. El estudio en niños abre la posibilidad de realizar medicina preventiva a través de la educación, la modificación de hábitos y mejora del estilo de vida. Estos factores modificables son una oportunidad en el retraso de la aparición de cambios epigenéticos desfavorables en los niños. De la mano, el conocimiento de la carga genética y el riesgo conferido al portar diferentes variantes genéticas, permite brindar recomendaciones adecuadas e individualizadas sobre el tratamiento clínico y dietético de los niños.

Entre las limitaciones del estudio se encuentran que, por su lejanía y el difícil acceso a las comunidades, sólo se pudo realizar una visita y medición de la presión arterial, además, debido a que son comunidades reducidas y muy conservadoras, el contacto con los niños debía ser siempre el menor posible, lo que dificultó la cantidad de indicadores y mediciones recabadas. De igual manera, es importante mencionar que las deficiencias de micronutrientes se definieron de acuerdo con las ingestas diarias y su comparación con las recomendaciones en niños escolares mexicanos y no se realizaron mediciones séricas de estos, el cálculo representa indirectamente una falta de los mismos, más no, es un diagnóstico clínico. Aunque el tamaño de la muestra calculado fue alcanzado, se recomienda aumentar el mismo para dar mayor validez a los hallazgos genéticos. Por último, es importante mencionar que la evaluación de la habilidad cognitiva no supone ni reemplaza un examen de coeficiente intelectual.

X. CONCLUSIONES

El presente estudio permitió contextualizar a las comunidades indígenas mayas, su estilo de vida y sus problemas de salud actual. Se encontraron elevadas frecuencias de talla baja, retraso del crecimiento lineal, exceso de peso y presión arterial elevada.

Hasta el momento, no existe un estudio previo que reporte cifras similares de talla baja, retraso del crecimiento lineal, exceso de peso y presión arterial elevada en las comunidades mayas de Yucatán. Estas características y las alteraciones metabólicas halladas, pueden ayudar a elucidar los mecanismos por los cuales existe una mayor susceptibilidad a desarrollar HTA.

Se encontró una elevada frecuencia de alteraciones en el perfil de lípidos y de la glucosa alterada en ayuno. Estos datos respaldan lo hallado en estudios previos sobre la mayor susceptibilidad a dislipidemia en poblaciones mexicanas, y en comunidades indígenas mayas.

Se hallaron elevadas frecuencias de deficiencias nutricionales que pueden aumentar el riesgo de menor desarrollo cognitivo, retraso en el crecimiento lineal, susceptibilidad inmunológica y alteración de funciones metabólicas necesarias para la regulación de la presión arterial. Se encontró una alta frecuencia de niños con habilidad cognitiva deficiente y de eosinofilia, condición que puede agravar las mismas deficiencias.

Se encontró una asociación entre la variante genética de ZNF24 con PAS elevada. Existen pocos estudios alrededor de este gen y sus funciones, el estudio más profundo de este podría abrir el camino al entendimiento de nuevos procesos fisiopatológicos posiblemente involucrados en el desarrollo de HTA.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Hipertensión [Internet]. Notas descriptivas. 2019 [cited 2021 May 11]. p. 1. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
2. Shamah-Levy T, Romero-Martínez M, Barrientos-Gutiérrez T, Cuevas-Nasu L, Bautista-Arredondo S, Colchero M, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2021 sobre Covid-19. Resultados nacionales. Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, México; 2022.
3. (CDC) C for DC and P. High Blood Pressure [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 25]. p. 1. Available from: <https://www.cdc.gov/bloodpressure/facts.htm>
4. Hall JE. El corazón. In: Guyton AC, editor. Tratado de fisiología médica. 13a ed. España: Elsevier; 2016. p. 283–429.
5. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. Fisiología médica. 23a edició. México, D.F.: McGraw-Hill; 2010. 720 p.
6. Hall JE. La circulación. In: Tratado de fisiología médica. 13a ed. Mississippi: Elsevier; 2016. p. 229.
7. Boron WF, Boulpaep EL. Fisiología médica. 3era ed. Barcelona, España: Elsevier; 2017.
8. Fernández-Tresguerres JA, Cachofeiro V, Cardinali DP, Delpón E, Díaz-Rubio E, Escriche E, et al. Fisiología médica. 5ta ed. Madrid: McGraw-Hill; 2020.
9. Hall JE. Fisiología médica. 13a ed. Guyton AC, editor. España: Elsevier; 2016. 2924 p.
10. Hypertension ES of. Hypertension in Children and Adolescents [Internet]. Lurbe E, Wühl E, editors. Switzerland: Springer International Publishing; 2019. 281 p. (Updates in Hypertension and Cardiovascular Protection). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-18167-3>
11. Li S, Chen W, Srinivasan S, Berenson G. Childhood blood pressure as a predictor of arterial stiffness in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension*. 2004;43:541–6.
12. Bao W, Threefoot S, Srinivasan S, Berenson G. Essential hypertension predicted by tracking of elevated blood pressure from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens*. 1995;8:657–65.
13. Sankar Raj VM, Greydanys DE. Hypertension in children: Current concepts. *J Altern Med Res*. 2020;12(4):339–58.
14. Rosas-Peralta M, Medina-Concebida LE, Borrayo-Sánchez G, Madrid-Miller A, Ramírez-Arias E, Pérez-Rodríguez G. Hipertensión arterial sistémica en el niño y adolescente. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016;54(1):52–66.
15. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* [Internet]. 2017 [cited 2021 Oct 24];140(3). Available from: www.aappublications.org/news
16. Núñez-Ruiz AA, Gómez-Álvarez EB. Hipertensión arterial sistémica asociada a factores psicosociales en México: un enfoque multidimensional. *Cardiovasc Metab Sci* [Internet]. 2022;33(S3):250–3. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=105192>
17. Bell CS, Samuel JP, Samuels JA. Prevalence of Hypertension in Children. Applying the New American Academy of Pediatrics Clinical Practice Guideline. *Hypertension*. 2019;73:148–52.
18. Acosta-Berrelleza N, Guerrero-Lara T, Murrieta-Miramontes E, Alvarez-Bastidas L, Valle-Leal J. Niveles de presión arterial en niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad en el noroeste de México. *Enfermería Univ*. 2017;14(3):170–5.
19. Saury-Paredes LA. Prevalence of high blood pressure and their association with body mass index

- in children between 5 and 11 years of Nahbalam, Yucatan. *Gac Med Mex.* 2016;152:574–8.
20. Peraza-López EE, Zapata-Peraza AL. Asociación de la obesidad abdominal y alteraciones de la presión arterial con estrategias de afrontamiento ante la carestía alimentaria en niños en edad escolar. *Rev Biomédica.* 2018;29(3):51–9.
 21. (SIC) S de IC. Pueblos indígenas [Internet]. Gobierno de México. 2022 [cited 2022 Dec 15]. p. 1. Available from: https://sic.gob.mx/index.php?table=grupo_etnico
 22. Yucatán UA de. Yucatán: Identidad y cultura Maya [Internet]. Centro de Investigación Regionales “Dr. Hideyo Noguchi.” 2015 [cited 2021 Oct 27]. p. 1. Available from: <https://www.mayas.uady.mx/>
 23. Bracamonte y Sosa P, Lizama Quijano J. Marginalidad indígena: una perspectiva histórica de Yucatán. *Desacatos* [Internet]. 2003;(13):83–98. Available from: <http://www.scielo.org.mx/pdf/desacatos/n13/a6.pdf>
 24. Moreno-Estrada A, Gignoux C, Fernández-López JC, Zakharia F, Sikora M, Contreras A, et al. The genetics of Mexico recapitulates native american substructure and affects biomedical traits. *Science* (80-) [Internet]. 2014;344(6189):1280–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4156478/pdf/nihms614608.pdf>
 25. Silva-Zolezzi I, Hidalgo-Miranda A, Estrada-Gil J, Fernandez-Lopez JC, Uribe-Figueroa L, Contreras A, et al. Analysis of genomic diversity in Mexican Mestizo populations to develop genomic medicine in Mexico. *PNAS* [Internet]. 2009;106(21):8611–6. Available from: <https://www.pnas.org/content/pnas/106/21/8611.full.pdf>
 26. Instituto Nacional de los Pueblos Indígenas. Mayas. Atlas de los Pueblos Indígenas. 2020. p. 1.
 27. Humberto Ruz M. Mayas: primera parte. 1a Edición. PNUD, editor. México: Comisión Nacional para el Desarrollo de los Pueblos Indígenas (CDI); 2006. 163 p.
 28. Guatemala G de la R de, (URNG) URNG. Acuerdos sobre Identidad y Derechos de los Pueblos Indígenas. In: Landívar UR, editor. Acuerdos de Paz. 2a ed. Guatemala: Misión de Verificación de las Naciones Unidas en Guatemala (MINUGUA); 2007.
 29. Quiroga de Michelena MI. Hipertensión arterial - Aspectos genéticos. *An Fac med* [Internet]. 2010;71(4):231–5. Available from: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v71n4/a04v71n4.pdf>
 30. Butler MG. Pediatric Hypertension. *J Med Liban.* 2010;58(3):175–8.
 31. Guarner.Lans V, Ramírez-Higuera A, Rubio-Ruiz M, Castrejón-Téllez V, Soto M, Pérez-Torres I. Early programming of Adult Systemic Essential Hypertension. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):28.
 32. Sorof J, Daniels S. Obesity Hypertension in Children. A problem of epidemic proportions. *Hypertension.* 2002;40:441–7.
 33. Sorof J, Daniels S. Obesity Hipertension in children. *Hypertension.* 2002;40:441–7.
 34. Barker D, Osmond C, Forsén T, Kajantie E, Eriksson J. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med.* 2005;353:1802–9.
 35. Bourgeois B, Watts K, Thomas D, Carmichael O, Hu F, Heo M, et al. Associations between height and blood pressure in the United State population. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(50):7.
 36. Langenberg C, Hardy R, Kuh D, Wadsworth ME. Influence of height, leg and trunk length on pulse pressure, systolic and diastolic blood pressure. *J Hypertens.* 2003;21:537–43.
 37. Lurbe E, Garciaa-Vicent C, Alvarez V, Redón J. Birth weight influences blood pressure values and variability in children and adolescents. *Hypertension.* 2001;38:389–93.
 38. Lurbe E, Garcia-Vicent C, Torro M, Aguila F, Redon J. Associations of birth weight and postnatal weight gain with cardiometabolic risk parameters at 5 years of age. *Hypertension2.* 2014;63(6):1326–32.
 39. Ibarra LS. Review: Transición alimentaria en México. *Razón y Palabra.* 2016;20(94):162–79.

40. World Health Organization (WHO). Double burden of malnutrition [Internet]. *Nutrition*. 2020 [cited 2023 Feb 2]. p. 1. Available from: <https://apps.who.int/nutrition/double-burden-malnutrition/en/index.html#>
41. Cohen J, Lehnerd M, Houser R, Rimm E. Dietary Approaches to Stop Hypertension Diet, Weight Status and Blood Pressure among Children and Adolescents: National Health and Nutrition Examination Surveys 2003-2012. *J Acad Nutr Diet*. 2017;117(9):1437-44.
42. Asghari G, Yuzbashian E, Mirmiran P, Hooshmand F, Najafi R, Azizi F. Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Dietary Pattern is Associated with Reduced Incidence of Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *J Pediatr*. 2016;174:178-84.
43. Organización Mundial de la Salud (OMS). Actividad física [Internet]. *Notas descriptivas*. 2022 [cited 2023 Feb 2]. p. 1. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>
44. Myers J. Exercise and Cardiovascular Health. *Circulation*. 2003;107:2-5.
45. Frisancho R. *Anthropometric Standards: An Interactive Nutritional Reference of Body Size and Body Composition for Children and Adults*. Michigan: Ann Arbor: University of Michigan Press; 2008.
46. Varela-Silva MI, Sanchez S, Bogin B, Dickinson F, Azcorra H. Growth Stunting and Low Height-for-Age in the Yucatan Peninsula. In: *Culture, Environment and Health in the Yucatan Peninsula* [Internet]. Suiza: Springer International Publishing; 2020. p. 65-75. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-27001-8_4
47. Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social (CONEVAL). *Medición de Pobreza 2020* [Internet]. México: Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social; 2021. Available from: https://www.coneval.org.mx/Medicion/PublishingImages/Pobreza_2020/Pobreza_2018-2020.jpg
48. (CONEVAL) CN de E de la P de DS. *Medición de Pobreza 2020 - Entidades Federativas. Yucatán* [Internet]. Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social; 2021 [cited 2021 May 11]. p. 1. Available from: <https://www.coneval.org.mx/coordinacion/entidades/Yucatan/Paginas/principal.aspx>
49. (FAO) O de las NU para la A y la A. *El estado de la Seguridad Alimentaria y la Nutrición en el mundo 2021* [Internet]. Roma; 2021. Available from: <https://www.fao.org/3/cb4474es/cb4474es.pdf>
50. Ramírez-Vélez R. Programación Fetal in utero y su impacto en la salud del adulto. *Endocrinol Nutr*. 2012;59(6):383-93.
51. Brenner B, Garcia D, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am J Hypertens*. 1988;1(4):335-47.
52. Bechere MT, Sesso R, Martins P, Sawaya A. Increased blood pressure in adolescents of low socioeconomic status with short stature. *Pediatr Nephrol*. 2003;18:435-9.
53. Brenner B, Chertow G. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis*. 1994;23(2):171-5.
54. McGowan P, Matthews S. Prenatal stress, glucocorticoids and developmental programming of the stress response. *Endocrinology*. 2018;159:69-82.
55. Tegethoff M, Greene N, Olsen J, Schaffner E, Meinlschmidt G. Stress during pregnancy and offspring pediatric disease: a National Cohort Study. *Env Heal Perspect*. 2011;119(11):1647-52.
56. Vehaskari V. Developmental origins of adult hypertension: new insights into the role of the kidney. *Pediatr Nephrol*. 2007;22:490-5.
57. Ehret GB. Genome-Wide Association Studies: Contribution of Genomics to Understanding Blood Pressure and Essential Hypertension. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2010 Feb 27;12(1):17-25. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11906-009-0086-6>

58. Coral-Vázquez RM, Romero Arauz JF, Canizales-Quinteros S, Coronel A, Valencia Villalvazo EY, Hernández Rivera J, et al. Analysis of polymorphisms and haplotypes in genes associated with vascular tone, hypertension and oxidative stress in Mexican-Mestizo women with severe preeclampsia. *Clin Biochem* [Internet]. 2013 May;46(7–8):627–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009912012007096>
59. Ramírez-Bello J, Pérez-Méndez O, Ramírez-Fuentes S, Carrillo-Sánchez S, Vargas-Alarcón G, Fragoso J. Genética y genómica de la hipertensión arterial: una actualización. *Arch Cardiol Mex*. 2011;81(3):240–50.
60. Ríos-González BE, Ibarra-Cortés B, Ramírez-López G, Sánchez-Corona J, Magaña-Torres MT. Association of Polymorphisms of Genes Involved in Lipid Metabolism with Blood Pressure and Lipid Values in Mexican Hypertensive Individuals. *Dis Markers* [Internet]. 2014;2014:1–9. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/dm/2014/150358/>
61. Vaura F, Kauko A, Suvila K, Havulinna AS, Mars N, Salomaa V, et al. Polygenic Risk Scores Predict Hypertension Onset and Cardiovascular Risk. *Hypertension* [Internet]. 2021 Apr;77(4):1119–27. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16471>
62. Liang M. Epigenetic Mechanisms and Hypertension. *Hypertension* [Internet]. 2018 Dec;72(6):1244–54. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11171>
63. Quiroga de Michelena MI. Hipertensión arterial - Aspectos genéticos. *An Fac med*. 2010;71(4):231–5.
64. Wei LK, Au A, Teh LK, Lye HS. Recent Advances in the Genetics of Hypertension. In: *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2016. p. 561–81. Available from: http://link.springer.com/10.1007/5584_2016_75
65. Shunmoogam N, Naidoo P, Chilton R. Paraoxonase (PON)-1: a brief overview on genetics, structure, polymorphisms and clinical relevance. *Vasc Health Risk Manag* [Internet]. 2018 Jun;Volume 14(137–143):137–43. Available from: <https://www.dovepress.com/paraoxonase-pon-1-a-brief-overview-on-genetics-structure-polymorphisms-peer-reviewed-article-VHRM>
66. Primo-Parma S, Sorenson R, Teiber J, La Du B. The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family. *Genomics*. 1996;33(498–509).
67. Costa LG, Vitalone A, Cole TB, Furlong CE. Modulation of paraoxonase (PON1) activity. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2005 Feb;69(4):541–50. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006295204006197>
68. Bhattacharyya T, Nicholls S, Topol E, Zhang R, Yang X, Schmitt D, et al. Relationship of Paraoxonase 1 (PON1) Gene Polymorphisms and Functional Activity with Systemic Oxidative Stress and Cardiovascular Risk. *J Am Med Assoc*. 2008;299(11):1265–76.
69. Zhao X, Yang Y, Sun B-F, Zhao Y-L, Yang Y-G. FTO and obesity: mechanisms of association. *Curr Diab Rep*. 2014;14(5).
70. He D, Fu M, Miao S, Hotta K, Chandak G, Xi B. FTO gene variant and risk of hypertension: a meta-analysis of 57,464 hypertensive cases and 41,256 controls. *Metabolism*. 2014;63(5):633–9.
71. Lefterona M, Haakonsson A, Lazar M, Mandrup S. PPAR γ and the global map of adipogenesis and beyond. *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25(6):293–302.
72. Sarhangi N, Sharifi F, Hashemian L, Doabsari M, Heshmatzad K, Rahbara M, et al. PPAR γ (Pro12Ala) genetic variant and risk of T2DM: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10.
73. Stryjecki C, Peralta-Romero J, Alyass A, Karam-Araujo R, Suarez F, Gomez-Zamudio K. Association between PPAR γ 32 Pro12Ala genotype and insulin resistance is modified by circulating lipids in Mexican children. *Sci Rep*. 2016;6:1–7.
74. Canizales-Quinteros S, Aguilar-Salinas C, Ortiz-López MG, Rodríguez-Cruz M, Villarreal-Molina

- M, Coral-Vázquez R. Association of PPARG2 Pro12Ala variant with larger body mass index in Mestizo and Amerindian populations of Mexico. *Hum Biol.* 2007;79(1):111–9.
75. Information NC for B. ZNF24: zinc finger protein 24 [Internet]. National Library of Medicine. 2023 [cited 2023 Feb 2]. p. 1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7572>
 76. Jia D, Huang L, Bischoff J, Moses M. The endogenous zinc finger transcription factor, ZNF24, modulates the angiogenic potential of human microvascular endothelial cells. *FASEB J.* 2015;29(4):1371–82.
 77. Shypailo R. Age-based Pediatric Blood Pressure Reference Charts [Internet]. Children’s Nutrition Research Center. Houston, Texas: Baylor College of Medicine; 2018 [cited 2022 Jan 4]. p. 1. Available from: <http://www.bcm.edu/bodycomplab/BPappZjs/BPvAgeAPPz.htm>
 78. Esparza Ros F, Vaquero-Cristóbal R, Marfell-Jones M. Protocolo Internacional para la Valoración Antropométrica. (ISAK) SI para el A de la C, editor. Sociedad Internacional para el Avance de la Cineantropometría (ISAK); 2019. 154 p.
 79. Haua Navarro K. Alimentación: estrategias de evaluación. In: Interamericana, editor. ABCD de la Evaluación del Estado de Nutrición. 1st ed. México: McGraw-Hill; 2010. p. 225–51.
 80. Ironman. Instruction Manual InnerScan Radio Wireless Segmental Body Composition Platform. Japón: TANITA; 2015. p. 31.
 81. Shamah Levy T, Villalpando Hernández S, Rivera-Donmarco J. Manual de Procedimientos para Proyectos de Nutrición. Cuernavaca, México; 2006. 148 p.
 82. (USDA) USD of A. Healthy Eating Index [Internet]. Food and Nutrition Service. 2022 [cited 2023 Feb 2]. p. 1. Available from: <https://www.fns.usda.gov/healthy-eating-index-hei>
 83. Merino Soto C, Honores Mendoza L, García Ramírez W. Prueba del dibujo de una persona para estimar la habilidad intelectual para en niños, adolescentes y adultos, DAP-IQ. *Rev Psicopedag.* 2009;26(79):77–87.
 84. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2007 Sep;85(9):660–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18026621>
 85. Costa-Urrutia P, Colistro V, Franco-Trecu V, Granados J, Álvarez Fariña R, Rodríguez-Arellano ME. Dyslipidemia, Obesity, and Ethnicity in Mexican Children. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021 Dec 1;18(23):12659. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/23/12659>
 86. Aguilar-Morales I, Colin-Ramirez E, Rivera-Mancía S, Vallejo M, Vázquez-Antona C. Performance of Waist-To-Height Ratio, Waist Circumference, and Body Mass Index in Discriminating Cardio-Metabolic Risk Factors in a Sample of School-Aged Mexican Children. *Nutrients* [Internet]. 2018 Dec 1;10(12):1850. Available from: <http://www.mdpi.com/2072-6643/10/12/1850>
 87. Zimmet P, Alberti K, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes.* 2007;8(5):299–306.
 88. de Ferranti S, Gauvreau K, Ludwig D, Neufeld E, Newburger J, Rifai N. Prevalence of metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation.* 2004;110(16):2494–7.
 89. Adolescents EP on IG for CH and RR in C and. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics.* 2011;128(5):S213–56.
 90. Ros Arnal I, Reyes Andrade J, Mercadal Hally M, Blesa Baviera LC, García Tirado D, Campuzano Martín SH, et al. Actuación diagnóstica ante hipertransaminasemia en pediatría: documento de consenso de Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap) y Sociedad Española d. *An Pediatría* [Internet]. 2022 May;96(5):448.e1-448.e11. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1695403322000601>

91. Bourges H, Casanueva E, Rosado JL. Recomendaciones de ingestión de nutrimentos para la población mexicana. Bases fisiológicas. I. 1st ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2005. 398 p.
92. Bourges H, Casanueva E, Rosado JL. Recomendaciones de ingestión de nutrimentos para la población mexicana. Bases fisiológicas. II. Energía, proteínas, lípidos, hidratos de carbono y fibra. 1st ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2009. 247 p.
93. World Health Organization (WHO). Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health [Internet]. 2004 [cited 2023 Feb 4]. Available from: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/strategy/eb11344/en/>
94. Pérez-Miss JJ, Vázquez-Encalada FC, Moreno-Macías L, Cuevas-Ferrera R de F, Kú-Doport AG, Sansores-España DJ, et al. Cifras de tensión arterial y factores asociados en niños de edad escolar de Mérida, Yucatán. *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr* [Internet]. 2021 Aug 10;8(3):126–33. Available from: http://www.revistadeendocrinologia.com/frame_esp.php?id=237
95. May Kim CS. Evaluación del efecto de una intervención con un suplemento alimenticio sobre el estado nutricional en niños escolares de una población maya de Yucatán con mala nutrición. Universidad Nacional Autónoma de México; 2022.
96. Burggren W, Mueller C. Developmental Critical Windows and Sensitive Periods as Three-Dimensional Constructs in Time and Space. *Physiol Biochem Zool*. 2015;88(2):91–102.
97. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados por entidad federativa, Yucatán. *Inst Nac Salud Pública* [Internet]. 2013; Available from: <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2012/doctos/informes/Yucatan-OCT.pdf>
98. Azcorra H, Vázquez-Vázquez A, Baqueiro JE, Salazar-Rendón JC. Crecimiento y estado nutricional de escolares de tres comunidades de Yucatán, México. *Arch Latinoam Nutr*. 2016;66(2):135–41.
99. González-Cortés CA, Téran-García M, Luevano-Contreras C, Portales-Pérez DP, Vargas-Morales JM, Cubillas-Tejeda AC, et al. Neck Circumference and Its Association with Cardiometabolic Risk Factors in Pediatric Population. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2019 May 21;55(5):183. Available from: <https://www.mdpi.com/1648-9144/55/5/183>
100. Valencia-Sosa E, Chávez-Palencia C, Vallarta-Robledo JR, Romero-Velarde E, Larrosa-Haro A, Vásquez-Garibay EM, et al. Percentile Reference Values for the Neck Circumference of Mexican Children. *Children* [Internet]. 2021 May 18;8(5):407. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9067/8/5/407>
101. Pablos Velasco PL, Martínez Martín FJ. Significado clínico de la obesidad abdominal. *Endocrinol Nutr*. 2007;54(5):265–71.
102. Kaufer-Horwitz M, Pérez Hernández JF. La obesidad: aspectos fisiopatológicos y clínicos. *Interdisciplina*. 2020;10(26):147–75.
103. Salvador J, Silva C, Pujante P, Frübeck G. Obesidad abdominal: un estandarte del riesgo cardiometabólico. *Endocrinol Nut*. 2008;55(9):420–32.
104. Pouliot M, Despress J, Lemiex S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblar A. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol*. 1994;73:460–8.
105. Onat A, Avci G, Barlan M, Uyarel H, Uzunlar B, Sansoy V. Measures of abdominal obesity assessed for visceral adiposity and relation to coronary risk. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28:1018–25.
106. Concepción L, Martí-Bonmatí L, Aliaga R, Delgado F, Morillas C, Hernández A. Estudio de la grasa abdominal mediante resonancia magnética: comparación con parámetros antropométricos y de riesgo cardiovascular. *Med Clin*. 2001;117:366–9.

107. Müller M, Bosy-Westphal A. Effect of over- and underfeeding on body composition and related metabolic functions in humans. *Curr Diabetes Rep*. 2019;19:108.
108. Alpízar M, Frydman TD, Reséndiz-Rojas J de J, Trejo-Rangel MA, Aldecoa-Castillo JM De. Fat Mass Index (FMI) as a Trustworthy Overweight and Obesity Marker in Mexican Pediatric Population. *Children* [Internet]. 2020 Mar 10;7(3):19. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9067/7/3/19>
109. Ramírez E, Valencia ME, Bourges H, Espinosa T, Moya-Camarena SY, Salazar G, et al. Body composition prediction equations based on deuterium oxide dilution method in Mexican children: a national study. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2012 Oct 18;66(10):1099–103. Available from: <https://www.nature.com/articles/ejcn201289>
110. Padrón-Martínez M, Perea-Martínez A, López-Navarrete G. Relación cintura/estatura, una herramienta útil para detectar riesgos cardiovascular y metabólico en niños. *Acta Pediatr Mex*. 2016;37(5):297–301.
111. Valle-Leal J, Abundis-Castro L, Hernández-Escareño J, Flores-Rubio S. Índice cintura-estatura como indicador de riesgo metabólico en niños. *Rev Chil Pediatr* [Internet]. 2016 May;87(3):180–5. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0370410615002661>
112. Rodea-Montero ER, Evia-Viscarra ML, Apolinar-Jiménez E. Waist-to-Height Ratio Is a Better Anthropometric Index than Waist Circumference and BMI in Predicting Metabolic Syndrome among Obese Mexican Adolescents. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2014;2014:1–9. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ije/2014/195407/>
113. Domingo-Bolio V, Medina-Vera I, Shamah-Levy T, Moreno-Macías L, Avila-Nava A. Evaluation of Cardiovascular Risk by Waist-to-Height Ratio in School-Age Children. *Metab Syndr Relat Disord* [Internet]. 2021 Sep 14;19(10). Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/met.2021.0048>
114. González-Cortés CA, Batres MV-, García CA-, Vargas-Morales JM, Portales-Pérez DP, Cossío-Torres PE. Nutrition Indicators, Dyslipidemia and Arterial Pressure in the Pediatric Population Located in Low and High Marginalisation Zones in Mexico. *Biomed Pharmacol J* [Internet]. 2022 Jun 30;15(2):613–22. Available from: <https://biomedpharmajournal.org/vol15no2/nutrition-indicators-dyslipidemia-and-arterial-pressure-in-the-pediatric-population-located-in-low-and-high-marginalisation-zones-in-mexico/>
115. Lobstein T, Jackson-Leach R. Planning for the worst: estimates of obesity and comorbidities in school-age children in 2025. *Pediatr Obes* [Internet]. 2016 Oct;11(5):321–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijpo.12185>
116. Di Bonito P, Pacifico L, Chiesa C, Valerio G, Miraglia del Giudice E, Maffei C, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in children and adolescents with overweight/obesity. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2017 Apr 16;40(4):409–16. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40618-016-0576-8>
117. Kloppenborg JT, Fonvig CE, Nielsen TRH, Møllerup PM, Bøjsøe C, Pedersen O, et al. Impaired fasting glucose and the metabolic profile in Danish children and adolescents with normal weight, overweight, or obesity. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2018 May 28;19(3):356–65. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pedi.12604>
118. Zvarova K, Zvarova Z, Callas PW, Malone-Rising D. New estimates of pre-diabetes and type 2 diabetes prevalence in Mexican Quintana Roo. *Int J Diabetes Dev Ctries* [Internet]. 2013 Mar 7;33(1):8–12. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13410-012-0101-3>
119. Peña-Espinoza BI, Granados-Silvestre M de los Á, Sánchez-Pozos K, Ortiz-López MG, Menjivar M. Síndrome metabólico en niños mexicanos: poca efectividad de las definiciones diagnósticas. *Endocrinol Diabetes y Nutr* [Internet]. 2017 Aug;64(7):369–76. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2530016417301441>
120. May-Kim S, Peña-Espinoza BI, Menjivar M. Malnutrition in Maya children: High prevalence of linear growth deficiency. *Am J Biol Anthropol* [Internet]. 2022 Apr 2;177(4):620–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajpa.24496>

121. Wachter-Rodarte N. Epidemiología del síndrome metabólico. *Gac Med Mex*. 2009;145(5):384–91.
122. Pérez-Arellano JL, Pardo J, Hernández-Cabrera M, Carranza C, Ángel-Moreno A, Muro A. Manejo práctico de una eosinofilia. *An Med Interna*. 2004;21(5):244–52.
123. Rodríguez AY, Camacho JM, Baracaldo CM. Estado nutricional, parasitismo intestinal y sus factores de riesgo en una población vulnerable del municipio de Iza (Boyacá), Colombia año 2013. *Rev Chil Nutr*. 2016;43(1):45–53.
124. Vidal-Anzardo M, Yagui Moscoso M, Beltrán Fabian M. Parasitosis intestinal: Helmintos. *An la Fac Med* [Internet]. 2020 Mar 31;81(1). Available from: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anales/article/view/17784>
125. Pavía A, Alexanderson E, Ahumada M, Alcocer M, Arenas J, Arenas L, et al. Mexican guidelines in the diagnosis and treatment of dyslipidemias and atherosclerosis. Statement of the Mexican Society of Cardiology. *Med Int Méx*. 2020;36(3):390–413.
126. Ramírez Mayans JA, García Campos M, Cervantes Bustamante R, Mata Rivera N, Zárate Mondragón F, Mason Cordero T, et al. Transición alimentaria en México. *An Pediatr*. 2003;58(6):568–73.
127. Bogin B, Azcorra H, Ávila-Escalante M, Castillo-Burguete M, Varela-Silva I, Dickinson F. Globalization and Children’s Diets: The Case of Yucatan, Mexico. In: Azcorra H, Dickinson F, editors. *Culture, Environment and Health in the Yucatan Peninsula A Human Ecology Perspective*. 1st ed. Switzerland: Springer Nature; 2020. p. 337.
128. Azcorra H, Dickinson F. *Culture, Environment and Health in the Yucatan Peninsula*. 1st ed. Azcorra H, Dickinson F, editors. Suiza: Springer Nature; 2020. 337 p.
129. Organización Mundial de la Salud. Alimentación sana [Internet]. Geneva; 2018. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>
130. De la Cruz-Góngora V, Martínez-Tapia B, Shamah-Levy T, Villalpando S. Nutritional status of iron, vitamin B12, vitamin A and anemia in Mexican children: results from the Ensanut 2018-19. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2021 May 3;63:359–70. Available from: <https://www.saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/12158>
131. Ramírez-Silva I, Rodríguez-Ramírez S, Barragán-Vázquez S, Castellanos-Gutiérrez A, Reyes-García A, Martínez-Piña A. Prevalence of inadequate intake of vitamins and minerals in the Mexican population correcting by nutrient retention factors, Ensanut 2016. *Salud Pública Mex*. 2020;
132. Rosado J, Bourges H, Saint-Martin B. Deficiencia de vitaminas y minerales en México. Una revisión crítica del estado de la información: I. Deficiencia de minerales. *Salud Pública Mex*. 1995;37:130–9.
133. MR V-L. La desnutrición y la obesidad: dos problemas de salud que coexisten en México. *Rev Mex Pediatr*. 2016;83(1):5–6.
134. Reddy KS, Katan MB. Diet, nutrition and the prevention of hypertension and cardiovascular diseases. *Public Health Nutr* [Internet]. 2004 Feb 2;7(1a):167–86. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1368980004000199/type/journal_article
135. Houston M. The role of nutrition and nutraceutical supplements in the treatment of hypertension. *World J Cardiol* [Internet]. 2014;6(2):38. Available from: <http://www.wjgnet.com/1949-8462/full/v6/i2/38.htm>
136. Sherman DL, Keaney JF, Biegelsen ES, Duffy SJ, Coffman JD, Vita JA. Pharmacological concentrations of ascorbic acid are required for the beneficial effect on endothelial vasomotor function in hypertension. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. 2000 Apr;35(4):936–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10775565>
137. Duffy SJ, Gokce N, Holbrook M, Huang A, Frei B, Keaney JF, et al. Treatment of hypertension with ascorbic acid. *Lancet (London, England)* [Internet]. 1999 Dec 11;354(9195):2048–9.

Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10636373>

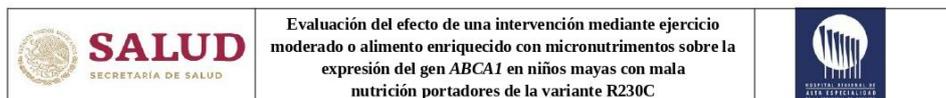
138. Simon JA. Vitamin C and cardiovascular disease: a review. *J Am Coll Nutr* [Internet]. 1992 Apr;11(2):107–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1578086>
139. Plantinga Y, Ghiadoni L, Magagna A, Giannarelli C, Franzoni F, Taddei S, et al. Supplementation with vitamins C and E improves arterial stiffness and endothelial function in essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* [Internet]. 2007 Apr;20(4):392–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17386345>
140. Ward NC, Wu JHY, Clarke MW, Puddey IB, Burke V, Croft KD, et al. The effect of vitamin E on blood pressure in individuals with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hypertens* [Internet]. 2007 Jan;25(1):227–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17143195>
141. Gray B, Swick J, Ronnenberg AG. Vitamin E and adiponectin: proposed mechanism for vitamin E-induced improvement in insulin sensitivity. *Nutr Rev* [Internet]. 2011 Mar;69(3):155–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21348879>
142. Nava-Mesa M., Aispuru Lanche GR. Papel de las vitaminas B, tiamina, piridoxina y cianocobalamina en el dolor de espalda y otras condiciones musculoesqueléticas: revisión narrativa. *Med Fam Semer* [Internet]. 2021 Nov;47(8):551–62. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1138359321000654>
143. (NIH) NI of H. Datos sobre la vitamina B6 [Internet]. Estados Unidos: Office of Dietary Supplements; 2019. p. 3. Available from: <https://ods.od.nih.gov/pdf/factsheets/VitaminB6-DatosEnEspañol.pdf>
144. Aybak M, Sermet A, Ayyildiz MO, Karakilçik AZ. Effect of oral pyridoxine hydrochloride supplementation on arterial blood pressure in patients with essential hypertension. *Arzneimittelforschung* [Internet]. 1995 Dec;45(12):1271–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8595083>
145. Paulose CS, Dakshinamurti K, Packer S, Stephens NL. Sympathetic stimulation and hypertension in the pyridoxine-deficient adult rat. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. 1988 Apr;11(4):387–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3356457>
146. Bernal Juárez M. Efecto de un patrón de ablactación tradicional sobre el perfil ferrocínético y el crecimiento del lactante menor. Universidad Iberoamericana; 1992.
147. Vega Franco L, Mejía A, Robles B, Moreno L, Pérez Y. Cociente intelectual y desnutrición. La deficiencia de hierro y la concentración de plomo como variables confusoras. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1991;48:826–31.
148. Valdés R. Evaluación funcional del estado de nutrición de hierro. Universidad Iberoamericana; 1988.
149. Witteman J, Willett W, Stampfer M, Colditz G, Sacks F. A prospective study of nutritional factors and hypertension among US women. *Circulation*. 1989;80:1320–7.
150. Butcher H, Cook R, Guyatt G, Lang J, Cook D. Effects of dietary calcium supplementation on blood pressure. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 1996;275:1016–22.
151. Allender P, Cutler J, Follmann D, Pryer J, Elliott P. Dietary calcium and blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Intern Med*. 1996;124:825–31.
152. Savica V, Bellinghieri G, Kopple JD. The Effect of Nutrition on Blood Pressure. *Annu Rev Nutr* [Internet]. 2010 Jul 1;30(1):365–401. Available from: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-nutr-010510-103954>
153. Krishna G, Miller E, Kapoor S. Increased blood pressure during potassium depletion in normotensive men. *N Engl J Med*. 1989;320:1177–82.
154. Poulter N, Khaw K, Hopwood B, Mugambi M, Peart W, Rose G. The Kenyan Luo migration study: observations on the initiation of a rise in blood pressure. *Br Med J*. 1990;300(967–972).

155. Oberleithner H, Riethmüller C, Schillers H, MacGregor GA, de Wardener HE, Hausberg M. Plasma sodium stiffens vascular endothelium and reduces nitric oxide release. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2007 Oct 9;104(41):16281–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17911245>
156. Fels J, Oberleithner H, Kusche-Vihrog K. Ménage à trois: aldosterone, sodium and nitric oxide in vascular endothelium. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2010 Dec;1802(12):1193–202. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20302930>
157. National Heart, Lung and Blood Institute. In brief: Your guide to lowering your blood pressure with DASH [Internet]. Estados Unidos; 2015. Available from: https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/public/heart/dash_brief.pdf
158. Rivas-Gomez B, Almeda-Valdéz P, Tussíé-Luna M, Aguilar-Salinas C. Dyslipidemia in Mexico, a call for action. *Rev Invest Clin*. 2018;70:211–6.
159. Pérez-Herrera A, Cruz-López M. Childhood obesity: current situation in Mexico. *Nutr Hosp*. 2019;36(2):463–9.
160. Evaluation I of HM and. Global burden of disease 2010 [Internet]. 2014 [cited 2023 Feb 4]. p. 1. Available from: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
161. Liu C, Mou S, Pan C. The FTO gene rs9939609 polymorphism predicts risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(8):e71901.
162. Freathy R, Timpson N, Lawlor D. Common variation in the FTO gene alters diabetes-related metabolic traits to the extent expected given its effect on BMI. *Diabetes*. 2008;57(5):1419–26.
163. García-Solis P, Reyes-Bastidas M, Flores K, García O, Rosado K, Méndez-Villa L. Fat mass obesity-associated (FTO) (rs9939609) and melanocortin 4 receptor (MC4R) (rs17782313) SNP are positively associated with obesity and blood pressure. *Br J Nutr*. 2016;1.7.
164. Grzegorzewska AE, Adamska P, Iwańczyk-Skalska E, Ostromecka K, Niepolski L, Marcinkowski W, et al. Paraoxonase 1 concerning dyslipidaemia, cardiovascular diseases, and mortality in haemodialysis patients. *Sci Rep* [Internet]. 2021 Mar 24;11(1):6773. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-86231-0>
165. Rojas-García AE, Solís-Heredia MJ, Piña-Guzmán B, Vega L, López-Carrillo L, Quintanilla-Vega B. Genetic polymorphisms and activity of PON1 in a Mexican population. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 2005 Jun 15;205(3):282–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041008X04004843>
166. Jakubowski H. Calcium-dependent human serum homocysteine thiolactone hydrolase. A protective mechanism against protein N-homocysteinylation. *J Biol Chem*. 2000;275:3957–62.
167. Alegría-Torres J, García-Domínguez M, Cruz M, Aradillas-García C. Q192R polymorphism of paraoxonase 1 gene associated with insulin resistance in Mexican children. *Arch Med Res*. 2015;46(1):78–83.
168. Huen K, Harkey K, Beckman K, Ezkenazi B, Holland N. Associations of PON1 and genetic ancestry with obesity in early childhood. *PLoS One*. 2013;8(5).
169. Chen J, Kumar MW, Chan M, Berkowitz G, Wetmur J. Increased influence of genetic variation on PON1 activity in neonates. *Environ Heal Perspec*. 2003;111:1403–9.
170. Pérez-Herrera N, May-Pech C, Hernández-Ochoa I, Castro-Mañé J, Rojas-García E, Borja-Aburto VH, et al. PON1Q192R polymorphism is associated with lipid profile in Mexican men with Mayan ascendancy. *Exp Mol Pathol* [Internet]. 2008 Oct;85(2):129–34. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014480008000518>
171. Muñoz-Yáñez C, Pérez-Morales R, Moreno-Macías H, Calleros-Rincón E, Ballesteros G, González RA, et al. Polymorphisms FTO rs9939609, PPARG rs1801282 and ADIPOQ rs4632532 and rs182052 but not lifestyle are associated with obesity related-traits in Mexican children. *Genet Mol Biol* [Internet]. 2016 Jul 14;39(4):547–53. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-

172. Velazquez-Roman J, Angulo-Zamudio U, León-Sicarios N, Medina-Serrano J, DeLira-Bustillos N, Villamil-Ramírez H, et al. Association of FTO, ABCA1, ADRB3 and PPARG variants with obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome in a Northwest Mexican adult population. *J Diabetes Complications*. 2021;6.
173. Lara-Riegos JC, Ortiz-López MG, Peña-Espinoza BI, Montúfar-Robles I, Peña-Rico MA, Sánchez-Pozos K, et al. Diabetes susceptibility in Mayas: Evidence for the involvement of polymorphisms in HHEX, HNF4 α , KCNJ11, PPAR γ , CDKN2A/2B, SLC30A8, CDC123/CAMK1D, TCF7L2, ABCA1 and SLC16A11 genes. *Gene*. 2015;8.
174. Rao N, Lee YF, Ge R. Novel endogenous angiogenesis inhibitors and their therapeutic potential. *Acta Pharmacol Sin* [Internet]. 2015 Oct 14;36(10):1177–90. Available from: <http://www.nature.com/articles/aps201573>

ANEXOS

Anexo 1. Consentimiento informado



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PROTOCOLO 2018-002

El presente consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la Salud, la Declaración de Helsinki y las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Para decidir si participa o no en este estudio, usted debe de tener el conocimiento suficiente acerca de los riesgos y beneficios que esto implica, con el fin de tomar una decisión acertada. Este documento le dará información detallada acerca del estudio de investigación, la cual podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al terminar de leer este documento se le pedirá que forme parte del proyecto y de ser así, bajo ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

Invitación a participar y descripción del proyecto

Estimado Sr(a). _____
el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán le invita a participar en el estudio de investigación que tiene como objetivo la evaluación del efecto del ejercicio moderado y del consumo de un alimento enriquecido con micronutrientes sobre la expresión del gen *ABCA1* en los niños Mayas portadores de la variante R230C con mala nutrición. Antes de que usted acepte que su hijo (a) participe en este estudio, se le presenta este documento de nombre "Consentimiento informado", que tiene como objetivo comunicarle de los posibles riesgos y beneficios para que usted pueda tomar una decisión informada y voluntaria.

El consentimiento informado le proporciona información sobre el estudio al que se le está invitando a participar a su hijo (a), por ello es de suma importancia que lo lea cuidadosamente antes de tomar alguna decisión y si usted lo considera, puede comentarlo con quien desee (un amigo, un familiar de confianza, etc). Si usted tiene preguntas puede hacerlas directamente a su médico tratante o al personal del estudio quienes le ayudarán a resolver cualquier duda.

Una vez que tenga conocimiento sobre el estudio y los procedimientos que se llevarán a cabo, se le pedirá que firme esta forma para poder participar en el estudio. Su decisión es voluntaria, lo que significa que usted es totalmente libre de que su hijo (a) ingrese o no en el estudio. Podrá retirar su consentimiento en cualquier momento y sin tener que explicar las razones sin que esto signifique una disminución en la calidad de la atención médica que se le brinde, ni afectará la relación con su médico. Si decide no participar, usted puede platicar con su médico sobre los cuidados médicos regulares. Su médico puede retirarlo o recomendarle no participar en caso de que así lo considere. Este estudio representará un recurso de investigación útil para conocer el efecto de la actividad física y de un suplemento alimenticio sobre la expresión del gen *ABCA1* (variante R230C) en niños escolares con mala nutrición de una población maya de Yucatán.

 SALUD <small>SECRETARÍA DE SALUD</small>	Evaluación del efecto de una intervención mediante ejercicio moderado o alimento enriquecido con micronutrientes sobre la expresión del gen ABCA1 en niños mayas con mala nutrición portadores de la variante R230C	
--	--	---

Procedimiento del estudio

Toma de parámetros somatométricos, nutricionales, psicométricos y de una muestra de sangre, mediante punción venosa del brazo (10 ml), para la realización de las siguientes evaluaciones:

- Determinación de datos bioquímicos y hormonales, así como de micronutrientes.
- Una vez que el niño (a) reciba los tratamientos (actividad física y suplemento), es probable que:
 - Se requiera extracción de ADN y ARN para estudiar genes involucrados en la aparición y desarrollo de mala nutrición.
 - Se realicen otros análisis en dicha muestra de sangre para el estudio de enfermedades diferentes.
 - Si el participante acepta solo los estudios descritos para los tratamientos mencionados, su muestra de destruirá después de completar la prueba. Si el participante acepta que se guarde su muestra para futuros estudios, el investigador garantiza que antes de guardarla se eliminará de la muestra todos los vínculos con la identidad y no podrá ser destruida; pero no se podrá relacionar con el participante, por lo que no será posible conocer la identidad a partir de ella.

Riesgos e inconvenientes

El reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la Salud señala que la obtención de muestras biológicas representa un riesgo mínimo dentro de la investigación. Los riesgos de la toma de muestra sanguínea son: posibilidad de sangrado ligero o moretones en el sitio de aplicación. El personal que tendrá esta misión está capacitado para ello, lo que minimiza los riesgos de complicaciones.

Privacidad

Los datos acerca de su identidad y su información médica NO serán revelados en ningún momento como lo estipula la ley, por tanto, en la recolección de datos clínicos, usted no enfrenta riesgos mayores a los relativos a la protección de la confidencialidad la cual será protegida mediante la codificación de sus muestras y de su información.

Beneficios Potenciales

- Conocimiento y mejoramiento del estado de salud del niño.
- Identificación de problemas somatométricos, nutricionales, psicométricos. bioquímicos y clínicos en el niño.
- Generación de nuevos conocimientos sobre mala nutrición y sobre la modulación de la expresión del gen ABCA1 (variante R320C).
- Difusión de los resultados obtenidos en espacios académicos y con fines científicos.

Participación y retiro del estudio

Su participación es VOLUNTARIA. Si usted decide no participar, no se afectará su relación con el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, con su médico general, o con su derecho a recibir atención médica o cualquier otro servicio al que tenga derecho. Si decide participar, tiene la libertad de retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán. Se le informará a tiempo si se obtiene nueva información que pueda afectar su decisión para continuar en el estudio.

El investigador puede excluirlo del estudio si usted no tiene el apego suficiente al tratamiento. También podrá ser retirado del estudio en caso de que su médico lo considere necesario para su beneficio.

Confidencialidad y manejo de su información

Su nombre no será usado en ninguno de los estudios. Las muestras biológicas obtenidas serán codificadas con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Por disposición legal las muestras biológicas, incluyendo la sangre, son catalogadas como residuos peligrosos biológico-infecciosos y por esta razón durante el curso de la investigación su muestra no podrá serle devuelta. Es posible que sus muestras biológicas, así como su información médica y/o genética puedan ser usadas para otros proyectos de investigación análogos o relacionados con la enfermedad en estudio. No podrán ser usados para estudios de investigación que no estén relacionados con condiciones distintas a las estudiadas en este proyecto. Sus muestras podrán ser almacenadas por los investigadores hasta por 5 años. Los códigos que identifican su muestra estarán solo disponibles a los investigadores titulares, quienes están obligados, por ley, a no divulgar su identidad. Estos códigos serán guardados en un archivero con llave y solo tendrán acceso los investigadores. Existe la posibilidad de que su privacidad sea afectada como resultado de su participación en el estudio. Su confidencialidad será protegida como lo marca la ley. El código es un número de identificación que no incluye datos personales. Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto:

- 1) Si es necesario para proteger sus derechos y bienestar (por ejemplo, si usted requiera tratamiento de emergencia); o
- 2) Es solicitado por la ley.

Monitores o auditores del estudio podrán tener acceso a la información de los participantes.

Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro y destrucción de su material biológico y de su información. Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tienen su nombre.

La Comisión de Ética en Investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán aprobó la realización de este estudio. Dicho comité es quien revisa, aprueba y supervisa los estudios de investigación en humanos en el Hospital. En el futuro, si identificamos información que consideremos importante para su salud, consultaremos con dicha Comisión de ética que supervisa el estudio para decidir la mejor forma de darle esta información a usted y a su médico. Además, le

 <p>SALUD SECRETARÍA DE SALUD</p>	<p>Evaluación del efecto de una intervención mediante ejercicio moderado o alimento enriquecido con micronutrientes sobre la expresión del gen <i>ABCA1</i> en niños mayas con mala nutrición portadores de la variante R230C</p>	 <p>UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE MEDICINA</p>
---	---	---

solicitamos que nos autorice de contactarlo, en caso de ser necesario, para solicitarle información adicional que podría ser relevante para el desarrollo de este proyecto.

Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos.

Si usted lo solicita su médico será informado sobre su participación en el estudio.

Teléfonos de contacto de los investigadores

El investigador responsable del proyecto es la Dra. Marta Alicia Menjívar Iraheta, investigadora principal de la Universidad Nacional Autónoma de México, y la Dra. Bárbara Itzel Peña Espinoza, investigadora participante de la misma institución, quienes proporcionarán la información actualizada que se obtenga de esta investigación y garantizarán la confidencialidad de esta información. Si tiene alguna duda sobre el proceso expresado en este escrito no dude exponerla hasta resolver todas sus interrogantes a través de los teléfonos: 5622 3737 y 999-688-53-04 (extensión 7620).

 SALUD <small>SECRETARÍA DE SALUD</small>	Evaluación del efecto de una intervención mediante ejercicio moderado o alimento enriquecido con micronutrientes sobre la expresión del gen ABCA1 en niños mayas con mala nutrición portadores de la variante R230C	
--	--	---

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO DEL SUJETO

He leído cuidadosamente este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas pertinentes y todas me han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, marque con una **X** si está de acuerdo con todos los siguientes puntos:

Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.

Estoy de acuerdo en donar de forma voluntaria mis muestras biológicas para ser utilizadas en este estudio. Así mismo, mi información médica y biológica podrá ser utilizada con los mismos fines.

Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere colectar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud.

Mi firma o huella también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.

Declaración del paciente

Yo, _____
 declaro que es mi decisión participar en el estudio. Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el del Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán y no sufriré perjuicio en mi atención médica o en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en el estudio. Si tengo preguntas sobre el estudio, puede ponerme en contacto en cualquier momento con la Dra. Marta Alicia Menjívar Iraheta que colabora en el área de Investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán al Teléfono 999-688-53-04 ext. (extensión 7620). Debo informar a los investigadores de cualquier cambio en mi estado de salud o en la ciudad donde resido, tan pronto como sea posible. He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

Reiterando, el propósito de este estudio me ha sido explicado en mi entera satisfacción y todas mis dudas han sido resueltas. Yo, voluntariamente acepto participar en este estudio. Estoy enterado de que los datos obtenidos en esta investigación pueden ser publicados y difundidos con fines científicos, siempre manteniéndolos anónimos.

Evaluación del efecto de una intervención mediante ejercicio moderado o alimento enriquecido con micronutrientes sobre la expresión del gen ABCA1 en niños mayas con mala nutrición portadores de la variante R230C

Indique con una X en cuál de los siguientes puntos otorga su consentimiento de participar:

- _____ Estoy de acuerdo con la toma de muestra sanguínea.
- _____ Estoy de acuerdo con que la muestra sea almacenada.
- _____ Otorgo mi consentimiento para el uso de mi material genético.

Entonces, Yo, voluntariamente acepto que deseo que mi hijo participe en el estudio.

Por consiguiente se debe firmar a continuación.

Nombre del Participante	Firma o huella del Participante	Fecha
Nombre del Investigador	Firma del investigador	Fecha
Nombre del Testigo 1	Firma o huella del Testigo 1	Fecha

Relación con el participante: _____

Dirección: _____

Nombre del Testigo 2

Firma o huella del Testigo 2

Fecha

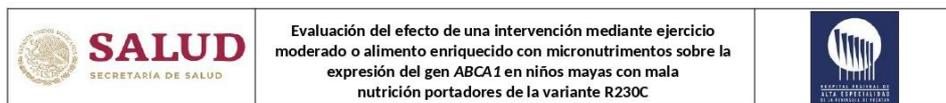
Relación con el participante: _____

Dirección: _____

Firma del Investigador

Dra. Marta Alicia Menjívar Iraheta
Investigadora
Laboratorio de Genómica de la Diabetes
Parque Científico y Tecnológico de Yucatán
Facultad de Química
Universidad Nacional Autónoma de México
Teléfono: 999-688-53-04 ext. 7620

Anexo 2. Asentimiento informado



PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN (No. 2018-002)

Evaluación del efecto de una intervención mediante ejercicio moderado o alimento enriquecido con micronutrientes sobre la expresión del gen *ABCA1* en niños mayas con mala nutrición portadores de la variante R230C

CARTA DE ASENTIMIENTO HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Mi nombre es
del Programa de Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud, de la Facultad de Química, de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Mi trabajo consiste en ayudar a los investigadores y a las personas que trabajan en la UNAM a conocer mejor el estado nutricional y las enfermedades metabólicas, para encontrar mejores tratamientos y medidas de prevención para niños como tú.

Para poder alcanzar dichos objetivos, necesitamos analizar la sangre de niños como tú para poder obtener conclusiones que sean de ayuda en la búsqueda de mejores tratamientos y medidas de prevención.

Por este motivo quiero saber si te gustaría participar en este estudio. Ya hemos hablado con tus padres/ tutores y ellos saben que te estamos preguntando si quieres participar.

Si decides participar en este estudio:

1. Te mediremos la presión arterial, estatura, circunferencias (muñeca, brazo y cintura), pliegue cutáneo del brazo, diámetros de los huesos, fuerza y estatus cognitivo. También te mediremos en un escáner de composición corporal.
2. Te realizaremos algunas preguntas sobre tus hábitos alimenticios y de ejercicio.
3. Te sacaremos un poco de sangre para saber cuál es tu estado de salud. Cuando te saquemos la sangre, sentirás un piquete cuando la aguja se introduzca en tu piel y a

veces después de un rato puede aparecer un moretón que se quita al cabo de algunos días. También podrás sentirte mareado pero se te pasará después de estar sentado un rato; además se te dará una bebida y un alimento.

4. Tu sangre se guardará durante mucho tiempo en un sitio llamado “Banco de muestras” donde no hay datos personales. No diremos a otras personas que estás participando en este estudio.
5. Necesitaremos que sigas las instrucciones del doctor de la comunidad y de tu maestro (a), cuando te indiquen que consumas alimentos y realices actividad física.
6. Es probable que realicemos de nuevo la toma de medidas y de sangre, para poder monitorear tu estado de salud.

Es muy importante que sepas que:

1. Si cuando empieces a participar en el estudio tienes alguna duda puedes preguntar todo lo que quieras y en cualquier momento.
2. Aunque ahora decidas participar, si más adelante no quieres continuar puedes dejar el estudio cuando tú quieras y nadie se enojará contigo; tampoco recibirás algún castigo por ello.
3. Si decides que no quieres participar en el estudio, no pasa nada y nadie se va a enojar ni tampoco recibirás algún castigo.
4. Si decides participar en el estudio y firmar esta hoja, se guardará junto con el resto de la información que tenemos sobre ti.

ASENTIMIENTO POR ESCRITO

OBTENCIÓN DE DATOS SOMATOMÉTRICOS, NUTRICIONALES, PSICOMÉTRICOS Y DE SANGRE PARA SU PROCESAMIENTO Y ALMACENAMIENTO
ESTUDIO DE INTERVENCIÓN

YO, [nombre y apellidos] _____

Declaro que:

1. He leído o me han leído la Hoja de Información al Paciente y he entendido todo lo que se describe en ella.
2. Me han contestado todas las dudas que tenía sobre el estudio.
3. Yo sé que puedo decidir no participar en este estudio y que nadie me regañará o castigará por ello.
4. Yo sé que si decido participar me sacarán sangre y que esto me puede doler un poco.
5. Yo sé que si cuando empiece el estudio tengo alguna duda, puedo preguntar las veces que lo necesite.
6. Yo sé que cuando empiece el estudio, en cualquier momento puedo decir que ya no quiero seguir participando y nadie me regañará o castigará por ello.
7. Yo sé que si decido dejar el estudio puedo pedir que mi sangre se elimine del banco de muestras.
8. He decidido participar voluntariamente en el estudio.

Firma del niño/a

¿Los padres o tutores han firmado el consentimiento informado?

Sí No

Página 3 de 3

Anexo 3. Historia Clínica Nutricional

	Universidad Nacional Autónoma de México - Facultad de Química Programa de Maestría y Doctorado en Investigación Clínica Experimental en Salud Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán	
---	---	---

HISTORIA CLÍNICA – NUTRICIONAL

1. DATOS DE IDENTIFICACIÓN

Nombre del niño:			
Escuela:		Folio:	
Grado escolar:		Fecha:	
Nombre del tutor:			
Sexo:		Fecha de nacimiento:	
M <input type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>	Día	Mes Año
Edad completa:		A M D	

2. ANTECEDENTES FAMILIARES (Indicar el parentesco directo: 1. Padre, 2. Madre, 3. Abuelos)

<input type="checkbox"/> Sobrepeso u obesidad	<input type="checkbox"/> Hipercolesterolemia
<input type="checkbox"/> Hiperuricemia	<input type="checkbox"/> Hipertrigliceridemia
<input type="checkbox"/> Diabetes T2	<input type="checkbox"/> Enfermedad renal
<input type="checkbox"/> Cáncer	<input type="checkbox"/> Cálculos biliares
<input type="checkbox"/> Hipertensión arterial	<input type="checkbox"/> Cálculos renales
<input type="checkbox"/> Alteraciones cardiovasculares	<input type="checkbox"/> Tabaquismo
<input type="checkbox"/> Asma (enfermedades respiratorias)	<input type="checkbox"/> Alcoholismo
<input type="checkbox"/> Alergias	<input type="checkbox"/> Otras

3. PERFIL SOCIOECONÓMICO

Número de personas que habitan el hogar	1 - 3 personas	4 - 6 personas	> 7 personas
Máximo grado de estudios del encargado del hogar	Educación básica ¹	Educación media superior ²	Educación superior ³
Gasto diario destinado a la alimentación	< \$50.00	\$50.00 - \$100.00	> \$100.00

¹Preescolar, primaria y secundaria. ²Bachillerato. ³Universidad y posgrado.

4. ANTECEDENTES PERINATALES

Complicaciones durante el embarazo Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe <input type="checkbox"/> Si, ¿cuál? _____	Complicaciones durante el parto Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe <input type="checkbox"/> Si, ¿cuál? _____
Complicaciones neonatales (< 30 días de vida) Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe <input type="checkbox"/> Si, ¿cuál? _____	Longitud al nacer _____ cm
Peso al nacer <input type="checkbox"/> No sabe	Talla de la madre _____ cm
1. <input type="checkbox"/> < 2.5 kg	Tiempo de gestación
2. <input type="checkbox"/> 2.5 kg - 3.5 kg	1. <input type="checkbox"/> < 6 meses
3. <input type="checkbox"/> > 3.5 kg	2. <input type="checkbox"/> 7 - 8 meses
	3. <input type="checkbox"/> 9 meses

5. VACUNACIÓN Y DESPARASITACIÓN

Esquema de vacunación completo Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe <input type="checkbox"/>	Desparasitación Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe <input type="checkbox"/> Si, ¿hace cuánto? _____
--	--

6. EXAMEN FÍSICO

Revisión por partes y sistemas			
1. Ojos y vista	Debilidad visual	Resequedad	Ceguera nocturna
2. Boca y dentadura	Gingivitis	Caries	Esmalte moteado
3. Piel	Acantosis nigricans	Resequedad	Dermatitis
4. Faneras	Signo de bandera	Caída de cabello	Coiloniquia
5. General	Edema	Cansancio crónico	Diarrea crónica
6. Otros			

Proyecto: "Identificación de variantes genéticas asociadas a presión arterial elevada en niños mayas con talla baja"



7. ACTIVIDAD FÍSICA

Intensidad	Actividad	Valor	Minutos por día	Puntaje (METs)
Baja	Dormir o descansar	1.0		
	Ver televisión	1.0		
	Estar sentado ¹	1.3		
	Comer (todas las comidas)	1.5		
	Caminar a paso lento	2.0		
Moderada	Caminar a paso rápido	3.5		
	Bailar	5.0		
	Jardinería (actividades en el patio)	3.8		
	Actividades domésticas ²	3.3		
	Caza y recolección	2.5		
	Juego físico moderado ³	3.0		
	Trabajo moderado ⁴	4.5		
	Paseo/jugar con animales domésticos	3.0		
Alta	Andar en bicicleta sin carga	7.5		
	Subir laderas	8.0		
	Correr	8.0		
	Juego físico intenso ⁵	10.0		
	Trabajo intenso ⁶	8.0		
	Andar en bicicleta con carga	10.0		
Total				

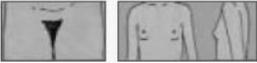
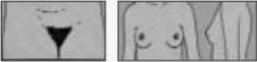
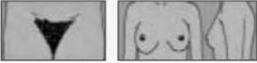
¹Jugando, estudiando, en escuela, etc. ²Lavar platos, barrer, trapear. ³Juegos tradicionales, juegos no competitivos, etc. ⁴Pintar, hacer tejados, etc. ⁵Juegos competitivos (fútbol, natación, etc.). ⁶Excavación, albañilería, etc.

8. DATOS NUTRICIONALES

Lactancia materna exclusiva (mínimo 6 meses) Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No, ¿cuántos meses? _____	Consumo de fórmula Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ¿Desde cuándo? _____ meses ¿Cuánto tiempo? _____ meses
¿A qué edad inició la alimentación complementaria? 1. <input type="checkbox"/> 0 - 6 meses 2. <input type="checkbox"/> 7 - 11 meses 3. <input type="checkbox"/> 1 año	Apetito 1. <input type="checkbox"/> Bueno 2. <input type="checkbox"/> Malo 3. <input type="checkbox"/> Regular
¿Cuántos vasos de agua consume al día? 1. <input type="checkbox"/> 10 vasos 2. <input type="checkbox"/> 9 - 7 vasos 3. <input type="checkbox"/> < 7 vasos	Tipo del agua usada para la alimentación 1. <input type="checkbox"/> Purificada (garrafón) 2. <input type="checkbox"/> Potable (tubo) 3. <input type="checkbox"/> Pozo 4. <input type="checkbox"/> Otro. ¿Cuál? _____
¿Cuántas veces come al día? 1. <input type="checkbox"/> Desayuno 2. <input type="checkbox"/> Almuerzo 3. <input type="checkbox"/> Cena 4. <input type="checkbox"/> Colación ¿Cuántas? _____	Exposición al humo de leña Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Alimentos no tolerados: _____
Ante la reciente situación de pandemia y diversos desastres naturales (tormentas tropicales y huracanes), ¿ha dejado de consumir algún tipo de alimento? <input type="checkbox"/> Sí, ¿cuáles? _____ <input type="checkbox"/> No	



9. ESCALA DE TANNER

Niñas		
Marcar en el recuadro del lado izquierdo el estadio correspondiente		
<input type="checkbox"/>		Estadio 1. Pecho infantil, no vello púbico.
<input type="checkbox"/>		Estadio 2. Botón mamario, vello púbico no rizado escaso, en labios mayores.
<input type="checkbox"/>		Estadio 3. Aumento y elevación de pecho y areola. Vello rizado, basto y oscuro sobre pubis.
<input type="checkbox"/>		Estadio 4. Areola y pezón sobreelevado sobre mama. Vello púbico tipo adulto no sobre muslos.
<input type="checkbox"/>		Estadio 5. Pecho adulto, areola no sobreelevada. Vello adulto zona medial muslo.

Niños	
Marcar en el recuadro del lado izquierdo el estadio correspondiente	
<input type="checkbox"/>	 <p>Estadio 1. Sin vello púbico. Testículos y pene infantiles.</p>
<input type="checkbox"/>	 <p>Estadio 2. Aumento del escroto y testículos, piel del escroto enrojecida y arrugada, pene infantil. Vello púbico escaso en la base del pene.</p>
<input type="checkbox"/>	 <p>Estadio 3. Alargamiento y engrosamiento del pene. Aumento de testículos y escroto. Vello sobre pubis rizado, grueso y oscuro.</p>
<input type="checkbox"/>	 <p>Estadio 4. Ensanchamiento del pene y del glande, aumento de testículos, aumento y oscurecimiento del escroto. Vello púbico adulto que no cubre los muslos.</p>
	<p>Estadio 5. Genitales adultos. Vello adulto que se extiende a zona medial de muslos.</p>



FRECUENCIA DE CONSUMO

Nombre: _____ Fecha: _____ Folio: _____

Alimentos	Nunca	Al mes				A la semana				Al día			
		1	2	3	> 4	1	2	3	> 4	1	2	3	> 4
Verduras													
Frutas													
Cereales y tubérculos	Tortilla de harina												
	Tortilla de Maiz												
	Tortilla a mano												
	Pan blanco												
	Pan de dulce												
	Arroz												
	Avena												
	Galletas												
	Pasta												
	Cereal de caja												
	Atole												
	Papa/Yuca/Macal												
	Leguminosas y oleaginosas	Frijol / Ibes											
Lentejas													
Garbanzos													
Soya													
Cacahuates													
Alimentos de origen animal	Aves												
	Res												
	Cerdo												
	Huevo												
	Mariscos												
	Pescado												
	Pescado enlatado												
	Jamón												
	Salchicha												
	Pastel pimiento												
Lácteos	Leche												
	Leche de sabor												
	Yogurt												
	Queso												
Grasas	Aceite												
	Manteca												
	Mantequilla												
	Aguacate												
	Mayonesa												
Azúcares	Azúcar												
	Miel												
	Cátsup												
	Dulces												
	Refrescos												
	Jugos procesados												
	Procesados REG ¹												
Procesados GEN ²													
Otros	Café												

¹Procesados regionales: Panuchos, salbutes, tamales, etc. ²Procesados generales: Hamburguesas, Hot-dogs, pizzas, etc.

Anexo 4. Datos antropométricos y de composición corporal



Universidad Nacional Autónoma de México - Facultad de Química
 Programa de Maestría y Doctorado en Investigación Clínica Experimental en Salud
 Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán



DATOS SOMATOMÉTRICOS Nombre: _____ Fecha: _____ Folio: _____

Fecha de nacimiento			
Edad	Años	Meses	

Pliegue tricipital			mm
---------------------------	--	--	----

Cardio	TA (1)		mm / Hg
	TA (2)		mm / Hg
	FC		Lat / min

Circunferencias	Muñeca		cm
	Brazo		cm
	Cintura		cm
	Cuello		cm

General	Peso		kg
	Talla		m

Diámetros	Muñeca		mm
	Húmero		mm
	Fémur		mm

Bioimpedancia	Peso		kg
	Grasa		%
	Agua		%
	Músculo		kg
	Hueso		kg

Dinamometría	Derecha	Izquierda	
			kg
			kg

Proyecto: "Identificación de variantes genéticas asociadas a presión arterial elevada en niños mayas con talla baja"

Anexo 5. Determinación de biometría hemática

Medición y caracterización de las células sanguíneas a través del análisis de las series roja, blanca y las plaquetas.

SERIE ROJA

- HEMOGLOBINA

Proteína conjugada cuya función principal es el transporte de O_2/CO_2 de los pulmones a los tejidos y viceversa. Esta se determina por cianometahemoglobina, método de elección por su estabilidad en soluciones diluidas. La sangre se hemoliza por agregado de un agente densoactivo, con el ferrocianuro de potasio se oxidan el átomo de hierro a ferroso y férrico para producir metahemoglobina.

- HEMATÓCRITO

Medición del porcentaje del volumen total de sangre ocupado por los eritrocitos. Se determina a través de la separación de eritrocitos y plasma mediante una centrifugación.

- VOLUMEN GLOBULAR MEDIO

Índice que permite identificar la etiología detrás de la anemia. Permite discriminar entre la variación macrocítica o microcítica y se calcula dividiendo el hematocrito multiplicado por 10 entre el número de eritrocitos.

SERIE BLANCA

La serie blanca nos brinda datos sobre la concentración y morfología de los leucocitos. Estas observaciones se realizan en un examen del frotis sanguíneo teñido.

Anexo 6. Técnica de extracción de ADNg modificada de Miller por gradiente de sales (salting-out)

Se extrajo el ADN de leucocitos a través de la técnica de gradiente de sales (salting-out) modificada de Miller y se estandarizaron los cálculos de reactivos de la técnica para volumen sanguíneo de 1 ml y 2 ml, tomando en cuenta la cantidad de muestra obtenida.

Los reactivos y las cantidades para preparación estandarizadas para la técnica se muestran en las siguientes tablas:

Reactivo	Ingredientes
Sacarosa tritón 2x	1L: Sacarosa = 219 g Tris base = 2.42 g Cloruro de magnesio (MgCl ₂) = 2.03 g Tritón 100x = 10 ml
Buffer de lisis nuclear	500 ml: Tris base = 1.21 g Cloruro de sodio (NaCl) = 23.4 g Ácido etilendiaminotetraacético disódico (Na ₂ EDTA) = 0.75 g
Cloruro de sodio saturado (NaCl)	1L: Cloruro de sodio (NaCl) = 350 g

Compuesto de reacción	Cantidad	
	2 ml	1 ml
Muestra de sangre	2 ml	1 ml
Sacarosa tritón 2x	5ml	2.5 ml
Agua estéril	3 ml	1.5 ml
Sacarosa tritón 1x	3 ml	1.5 ml
Buffer de lisis	800 µl	400 µl
Dodecilsulfato sódico (SDS) 10%	45 µl	23 µl
Proteinasa K	20 µl	15 µl
NaCl saturado	480 µl	240 µl
Agua grado biología molecular	200 µl	100 µl

El procedimiento se detalla a continuación:

1. En un tubo Falcon de 15 ml se agrega la muestra de sangre, sacarosa tritón 2x frío y agua estéril, para alcanzar un volumen final 6-10 ml (dependiendo de la muestra).
2. Se mezcla por inversión suavemente y se incuba en hielo por 20 minutos, realizando movimiento de inversión cada 3 minutos.
3. Se centrifuga a 2500 rpm durante 15 minutos a 4°C.
4. Se decanta el sobrenadante y sin voltear se limpia la boca del tubo con gasas estériles. Este paso es un punto crítico de control de calidad, ya que se debe procurar que el pellet quede limpio.
5. Se agrega sacarosa tritón 1x frío y se lava.
6. Se mezcla para deshacer el pellet por agitación leve.
7. Se centrifuga a 2500 rpm durante 15 minutos a 4°C.
8. Se decanta el sobrenadante y se limpia el tubo con gasa estéril.
9. De ser necesario, se puede realizar un segundo lavado con sacarosa tritón 1x frío y repetir los pasos 7 y 8.
10. Se agrega buffer de lisis, SDS 10% y proteinasa K y se mezcla ligeramente.
11. Se incuba en el baño maría a 37°C por 20 minutos para activar la proteinasa K, y después de 1 hora se verifica que no haya pellet.
12. Se incuba por 24 horas.
13. Pasada la incubación, se agrega NaCl saturado y se agita vigorosamente.
14. Se centrifuga a 3000 rpm durante 20 minutos.
15. Se incuba en hielo durante 20 minutos.
16. Se transfiere el sobrenadante a otro tubo Falcon de 15 ml y se agregan 1-2 volúmenes de etanol absoluto frío. Se debe observar que precipite el ADN a modo de hebra.
17. Con una pipeta Pasteur estéril se recolecta la hebra sin tocar las paredes del tubo.
18. Si llegase a faltar fragmentos de ADN, se tapa el tubo y con movimiento de inversión suave, se deja precipitar y se procede a recolectar el resto del ADN.
19. La pipeta Pasteur se lava con 200µL de etanol al 70% frío en un tubo eppendorf de 600µL.
20. Se deja secar la pipeta con la muestra de ADN, procurando que la punta no toque ninguna superficie.
21. Una vez seca la punta, se resuspende el ADN con 200µL de agua grado biología molecular en un tubo eppendorf de 600µL.
22. Estos tubos se dejan en incubación durante 20 minutos en el termoblock a 37°C.
23. Se almacena a -20°C.

Anexo 7. Técnica de verificación de integridad de ADNg y diluciones con gel de agarosa

Las integridades de las muestras de ADN se verificaron en geles de agarosa al 1.5%, utilizando el revelador Gel Green, de acuerdo con el procedimiento que se detalla más adelante. Se utilizó una cámara de electroforesis horizontal marca Thermo Scientific modelo Easycast B1A con capacidad de tanque de 400 ml y dimensiones de gel de 7 x 8 cm y se visualizaron los resultados en un transiluminador UVP marca Analytik Jena.

El procedimiento se detalla a continuación:

1. Preparación del gel de agarosa al 1.5%: Pesar en una báscula analítica 0.75g de agarosa (grado biotecnología, marca AMRESCO, lote no. 1112C324) con ayuda de un abatelengua estéril.
2. En un matraz Erlenmeyer de 250 ml se agrega la agarosa y 50 ml de buffer TBE1x, se mezcla en movimiento circulares suaves.
3. Se calienta en horno de microondas durante 1 minuto, hasta que se observe una mezcla homogénea, se debe evitar que se formen burbujas, por lo que de ser necesario se puede calentar por intervalos de tiempo.
4. Una vez que descienda la temperatura de la mezcla, agrega 5 µl de revelador gel Green en el matraz y mezclar en movimientos circulares suaves.
5. Se deposita la mezcla en el soporte de gel de la cámara de electroforesis y se inserta el peine.
6. Se deja gelificar durante aproximadamente 20 – 30 minutos.
7. Una vez gelificado se retira el peine y se sumerge en buffer TBE 1x hasta la marca indicada en la cámara de electroforesis.
8. En un papel parafilm se colocarán 3 µl de las muestras de ADN y 3 µl de buffer de carga, para mezclarse y finalmente alcanzar un volumen final de 6 µl.
9. Cada una de las muestras se cargará en un pozo del gel.
10. Se corre el gel a 90 volts durante 30 minutos y posteriormente se visualiza en transiluminador.

Anexo 8. Técnica de medición de concentración y pureza de ADNg

Tras realizar la extracción de ADNg, se utilizaron 2 μ l de la muestra de ADN para determinar las concentraciones y purezas en el espectrofotómetro Multiskan GO, marca Thermo Scientific usando el software SkanIt 5.0 para Microplate Readers RE, versión 5.0.0.42. Para cuantificar la concentración de ADNg el equipo ejecuta la medición en un espectro de absorción entre 220-340 nm. Se fijaron como criterios de pureza una relación de A280/260 entre 1.7 -1.9 y una de A260/230 ≥ 2 . Posterior a este punto de control de calidad de la muestra, se procedió a realizar la preparación de diluciones de las muestras madre para obtener 20 ng de ADN en 50 μ l.

El procedimiento se detalla a continuación:

1. Dibujar la placa de lectura en el programa del espectrofotómetro SkanIt para muestras con duplicado de acuerdo con los espectros de medición especificados previamente
2. Limpiar la placa de lectura del espectrofotómetro con agua grado biología molecular
3. Cargar la placa con 2 controles negativos con agua grado biología molecular como primer lugar
4. Cargar la placa con 1 μ l de la muestra de ADNg
5. Asegurar que la placa cierre sin crear burbujas o salpicaduras
6. Meter la placa en el espectrofotómetro e indicar el inicio de la lectura

Anexo 9. Técnica de genotipificación en PCR de Tiempo Real

La siguiente tabla describe la información de las sondas de TaqMan SNP Genotyping Assay utilizadas:

SNP ID	Gen	Nombre	Localización	ID catálogo
rs662	PON1	Paraoxonasa-1	Chr.7: 95308134	C_2548962_20
rs9939609	FTO	Asociado con la masa grasa y obesidad	Chr.16: 53786615	C_30090620_10
rs1801282	PPARG	Receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas	Chr.3: 12351626	C_1129864_10
rs2032729	ZNF24	Dedo de zinc 24	Chr.18: 35337680	C_12082809_10

En las sondas TaqMan SNP Genotyping Assay la fluorescencia detectada indica el siguiente genotipo:

- Reportero VIC: Homocigoto Alelo 1
- Reportero FAM: Homocigoto Alelo 2
- Ambos: Heterocigoto

Las secuencias de nucleótidos de las sondas TaqMan SNP Genotyping Assays (VIC/FAM) empleadas fueron:

- PON1, rs662
TAAACCCAAATACATCTCCAGGAT[C/T]GTAAGTAGGGGTCAAGAAAATAGTG
- FTO, rs9939609
GGTTCCTTGCGACTGCTGTGAATTT[A/T]GTGATGCACTTGGATAGTCTCTGTT
- PPARG, rs1801282
AACTCTGGGAGATTCTCCTATTGAC[C/G]CAGAAAGCGATTCCTTCACTGATAC
- ZNF23, rs2032729
TTTAAAATTTGAGGAACACCCATA[C/T]TGAGAGTGCCAGGAACTTCATGGGA

El procedimiento siguió el orden que a continuación se describe:

1. En el software del termociclador se diseña la placa u hoja de trabajo con 96 pozos, considerando los controles templados negativos sin contenido de ADN. Las condiciones marcadas para el ensayo son 60°C durante 2 minutos, 95°C durante 10 minutos, 40 ciclos de 95°C durante 15 minutos y finalmente, 60°C durante 1 minuto.
2. Al mismo tiempo, las diluciones de las muestras de ADN deben estar en refrigeración para facilitar su manipulación durante la carga de la placa.
3. Se carga la placa con 1 µl de la muestra de ADN
4. Se prepara la mezcla de reacción con 5 µl de TaqMan Genotyping Master Mix, 0.2 µl de 20x TaqMan SNP Genotyping Assay y 13.8 µl de agua grado biología molecular para cada pozo. Se incluyen 4 controles templados negativos con agua grado biología molecular.
5. Se carga la placa con la mezcla de reacción en cada pozo de la placa.
6. Ingresa la placa en el equipo y deja correr durante 1:30 horas.

Anexo 10. Definición de variables y unidades de medida

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Definición operacional	Unidad de medida
Municipio	División territorial y entidad administrativa a nivel local. ¹	Nominal	Registro en historia clínica	1= Alfonso Caso 2= Manuel Cepeda 3= San José Oriente 4= Tahdziú 5= Tahmek 6= Tixhualantún 7= Xocén
Desparasitación	Acción para deshacerse de los parásitos intestinales, a través de medicamentos desparasitantes. ¹	Nominal	Registro en historia clínica	1= Si 2= No 3= No sabe
Lactancia materna exclusiva (LME)	Tipo de alimentación donde el bebé sólo recibe leche materna y ningún otro alimento sólido o líquido, a excepción de soluciones rehidratantes, vitaminas, minerales o medicamentos. Recomendada los primeros 6 meses. ²	Nominal	Registro en historia clínica	1= Si 2= No
Alimentación complementaria (AC)	Proceso por el cual se ofrecen al lactante alimentos sólidos o líquidos distintos de la leche materna o de una fórmula infantil, como complemento y no como sustitución de esta. ³	Nominal	Registro en historia clínica	1= 0-6 meses 2= 7-11 meses 3= 1 año
Estadio Tanner	Escala de madurez sexual a través del desarrollo físico de niños, adolescentes y adultos. ¹	Cuantitativa discreta	Registro en historia clínica	No. entero

Sexo	Condición orgánica, masculina femenina, de los animales y las plantas. ¹	Nominal	Registro en historia clínica	1= Femenino 2= Masculino
Edad	Tiempo que ha vivido una persona. ¹	Cuantitativa continua	Registro en historia clínica	Años y meses
Longitud al nacer	Distancia entre el talón y el vértice de la cabeza del neonato. ⁴	Cuantitativa continua	Registro en historia clínica	cm
Peso al nacer	Primer peso del neonato. ⁴	Ordinal	Registro en historia clínica	1= <2.5 kg 2= 2.5-3.5 kg 3= >3.5 kg 4= No sabe
Talla	Estatura o altura de las personas. ¹	Cuantitativa continua	Tomado con estadiómetro	cm
Peso	Fuerza con que la tierra atrae a un cuerpo. ¹	Cuantitativa continua	Tomada con báscula	kg
Índice de masa corporal (IMC)	Indicador para medir la relación entre el peso y la talla. ⁵	Cuantitativa continua	Calculada con el peso y la talla	Kg/m ²
Circunferencia de cintura	Medida antropométrica al nivel de la parte más angosta del torso. ⁴	Cuantitativa continua	Tomada con cinta antropométrica	cm
Circunferencia media de brazo	Medida antropométrica del perímetro del punto medio del brazo. ⁴	Cuantitativa continua	Tomada con cinta antropométrica	cm
Circunferencia de cuello	Medida antropométrica del perímetro del cuello. ⁴	Cuantitativa continua	Tomada con cinta antropométrica	cm
Grasa corporal	Representación de la reserva energética del organismo. ⁴	Cuantitativa continua	Registro en equipo de bioimpedancia	%
Pliegue tricípital cutáneo (PCT)	Medición antropométrica en la línea media de la parte posterior del brazo (tríceps), a 1 cm de la altura del punto medio del brazo. ⁴	Cuantitativa continua	Tomado con plicómetro	mm

Presión arterial	Fuerza de la sangre contra las paredes de las arterias en cada latido del corazón. ¹	Cuantitativa continua	Tomada con equipo oscilométrico	mmHg
Índice cintura altura (ICA)	Indicador para medir la relación entre la cintura y la talla. ⁴	Nominal	Calculado con la circunferencia de cintura y la talla	1= Riesgo cardiometabólico 2= Sin riesgo cardiometabólico
Hemoglobina	Proteína de la sangre, de color rojo característico que transporta oxígeno. ¹	Cuantitativa continua	Resultado de laboratorio	g/dL
Eosinófilos	Dicho de un leucocito que interviene en la respuesta del organismo frente a los parásitos y en las reacciones alérgicas. ¹	Cuantitativa continua	Resultado de laboratorio	$\times 10^9/L$
Glucosa sérica	Cantidad de glucosa circulante en sangre.	Cuantitativa continua	Resultado de laboratorio	mg/dL
Triglicéridos séricos	Cantidad de triglicéridos circulante en sangre.	Cuantitativa continua	Resultado de laboratorio	mg/dL
Colesterol total sérico	Cantidad de colesterol total circulante en sangre.	Cuantitativa continua	Resultado de laboratorio	mg/dL
Colesterol LDL sérico	Cantidad de colesterol LDL circulante en sangre.	Cuantitativa continua	Resultado de laboratorio	mg/dL
Colesterol HDL	Cantidad de colesterol HDL circulante en sangre.	Cuantitativa continua	Resultado de laboratorio	mg/dL
Aspartato aminotransferasa (AST)	Cantidad de enzima hepática circulante.	Cuantitativa continua	Resultado de laboratorio	UI
Alanina aminotransferasa (ALT)	Cantidad de enzima hepática circulante.	Cuantitativa continua	Resultado de laboratorio	UI

Hidratos de carbono	Ingesta de hidratos de carbono al día.	Cuantitativa continua	Registro en recordatorio de 24 horas	%
Proteínas	Ingesta de proteínas al día.	Cuantitativa continua	Registro en recordatorio de 24 horas	%
Lípidos	Ingesta de lípidos al día.	Cuantitativa continua	Registro en recordatorio de 24 horas	%
Vitamina A	Ingesta de vitamina A al día.	Cuantitativa continua	Registro en recordatorio de 24 horas	µg
Vitamina B1	Ingesta de vitamina B1 al día.	Cuantitativa continua	Registro en recordatorio de 24 horas	mg
Vitamina B2	Ingesta de vitamina B2 al día.	Cuantitativa continua	Registro en recordatorio de 24 horas	mg
Vitamina B3	Ingesta de vitamina B3 al día.	Cuantitativa continua	Registro en recordatorio de 24 horas	mg
Vitamina B5	Ingesta de vitamina B5 al día.	Cuantitativa continua	Registro en recordatorio de 24 horas	mg
Vitamina B6	Ingesta de vitamina B6 al día.	Cuantitativa continua	Registro en recordatorio de 24 horas	mg
Vitamina B9	Ingesta de vitamina B9 al día.	Cuantitativa continua	Registro en recordatorio de 24 horas	µg
Vitamina B12	Ingesta de vitamina B12 al día.	Cuantitativa continua	Registro en recordatorio de 24 horas	µg
Vitamina C	Ingesta de vitamina C al día.	Cuantitativa continua	Registro en recordatorio de 24 horas	mg
Vitamina D	Ingesta de vitamina D al día.	Cuantitativa continua	Registro en recordatorio de 24 horas	µg
Vitamina E	Ingesta de vitamina E al día.	Cuantitativa continua	Registro en recordatorio de 24 horas	mg
Fibra	Ingesta de fibra al día.	Cuantitativa continua	Registro en recordatorio de 24 horas	G
Colesterol	Ingesta de colesterol al día.	Cuantitativa continua	Registro en recordatorio de 24 horas	mg

Calcio	Ingesta de calcio al día.	Cuantitativa continua	Registro en recordatorio de 24 horas	mg
Fósforo	Ingesta de fósforo al día.	Cuantitativa continua	Registro en recordatorio de 24 horas	mg
Hierro	Ingesta de hierro al día.	Cuantitativa continua	Registro en recordatorio de 24 horas	mg
Magnesio	Ingesta de magnesio al día.	Cuantitativa continua	Registro en recordatorio de 24 horas	mg
Selenio	Ingesta de selenio al día.	Cuantitativa continua	Registro en recordatorio de 24 horas	µg
Sodio	Ingesta de sodio al día.	Cuantitativa continua	Registro en recordatorio de 24 horas	mg
Índice de alimentación saludable (HEI)	Permite evaluar el nivel de cumplimiento que tiene un grupo poblacional en relación a las guías alimentarias. ⁶	Ordinal	Calculado por registro de recordatorio de 24 horas	0= Buena 1= Necesita cambios 2= Pobre
Talla para la edad	Indicador antropométrico que refleja el crecimiento alcanzado en altura a la edad del niño en un momento dado.	Ordinal	Calculado con software antropométrico	0= Normal 1= Talla ligeramente baja 2= Talla baja 3= Talla muy baja
IMC para la edad	Indicador antropométrico para la valoración del peso del niño en un momento dado.	Ordinal	Calculado con software antropométrico	0= Normal 1= Sobrepeso 2= obesidad 3= Desnutrición

¹Real Academia Española, ²Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia, ³Asociación Española de Pediatría,

⁴ABCD de la Nutrición. ⁵Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades, ⁶Departamento de Agricultura de los Estados Unidos.