



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

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

T E S I S

**PARA OBTENER EL TITULO DE:
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DRA. ROSA EIRA PASCUAL ANTONIO

**DIRECTORA DE TESIS
DRA. BLANCA ESTELA DEL RIO NAVARRO**



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D.F.

FEBRERO, 2011



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

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

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. ROSA EIRA PASCUAL ANTONIO.

Directora de Tesis:

DRA. BLANCA ESTELA DEL RÍO NAVARRO.

Jefe del Departamento de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Profesor titular del Curso Universitario de Alergia e Inmunología
Clínica Pediátrica

Co-Asesores:

Dr. Juan José Luis Sierra Monge

Sub-director de Servicios Auxiliares y de Diagnóstico
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dr Arturo Berber Eslava

Asesor Metodológico externo

Dra. Emilia Hidalgo Castro

Médico Investigador del Departamento de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dr. Dino Pietropaolo Cienfuegos

Médico Adscrito al Departamento de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Lic. en Nut. Sonia Mondragón Almaraz

Investigador del Departamento de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica

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

Por

DRA. ROSA EIRA PASCUAL ANTONIO

Tesis propuesta para obtener el título en

Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica

**Universidad Nacional
Autónoma de México**

2011

AGRADECIMIENTOS

A los responsables de mis más grandes sentimientos.

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

por la **Dra. Rosa Eira Pascual Antonio**

Directora:

Dra. Blanca Estela Del Río Navarro
Jefe del Departamento de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Profesor titular del Curso Universitario de Alergia e Inmunología
Clínica Pediátrica

CAPÍTULO 1: MARCO TEÓRICO.....	8
CAPÍTULO 2: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	24
CAPÍTULO 3: JUSTIFICACIÓN.....	26
CAPÍTULO 4: OBJETIVOS.....	27
CAPÍTULO 5: HIPOTESIS.....	28
CAPÍTULO 6: MATERIALES Y MÉTODOS.....	29
CAPÍTULO 7: RESULTADOS.....	33
CAPÍTULO 8: DISCUSIÓN.....	42
CAPÍTULO 9: CONCLUSIONES.....	46
BIBLIOGRAFÍA.....	47

CAPÍTULO 1: MARCO TEORICO

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

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

De acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud del 2000 (ENSA)⁶ y a la actual encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2006 (ENSANUT1006)⁷ el sobrepeso y la obesidad en adolescentes aumentó de 28 a 30%, uno de cada tres adolescentes tiene sobrepeso u obesidad, y por estudios internacionales del 9 al 12% de esta población tiene asma. Encuestas nacionales realizadas en Estados Unidos muestran también incremento de la prevalencia de obesidad y sobrepeso en adultos al igual que en niños. Para niños de 2 a 5 años la prevalencia de sobrepeso se incrementó de 5% a 13.9% para el grupo de 6 a 11 años la prevalencia aumentó de 6.5% a 18.8% y para los de 12 a 19 años se registró un incremento de 5% a 17.4%.⁸

De acuerdo al estudio Internacional de Asma y Alergia en niños Fase III A (ISAAC por sus siglas en ingles International Study of Allegy and Asthma in Childhood), en la mayoría de los países, incluido México hubo un incremento en la prevalencia de asma en las edades de 13 a 14 años.⁹ Son similares las cifras encontradas en el norte del Distrito Federal (DF) donde la prevalencia fue de 8.2% (IC 95% 7-9.4) en hombres y 11.7% en mujeres (IC 95%10.3-13.2).¹⁰

Los determinantes sociales, ambientales, culturales y genéticos de la obesidad tales como la disminución de la actividad física, adopción de hábitos sedentarios, cambios en los hábitos alimenticios, aumento del consumo de alimentos hipercalóricos ricos en grasas saturadas son considerados responsables del incremento en la prevalencia de la obesidad.^{11,12} Una medida clínica y epidemiológica adecuada de la adiposidad es el índice de masa corporal (IMC), el cual se calcula dividiendo el peso entre el cuadrado de la altura (Peso kg/Talla m²). El IMC tiene una correlación alta con las co-morbilidades propias de la obesidad tanto en niños como en adultos, se observa una asociación del IMC con alteraciones metabólicas, aumento en el riesgo cardiovascular y problemas ortopédicos.^{13, 14} La obesidad en niños y adolescentes se identifica cuando el IMC está por encima del percentil 95% de los valores de referencia para edad y género de los Centros de Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC)¹⁵.

La obesidad mantiene un estado de inflamación sistémica de bajo grado que puede tener efecto a nivel pulmonar y causar exacerbaciones de asma. Estudios transversales muestran que la asociación entre obesidad y asma puede ser diferente entre adultos y niños y más aún se afirma que esta asociación ha sido particularmente fuerte en mujeres y en jóvenes postpuberales, quienes registran IMC más altos así como síntomas de asma, se desconoce la causa pero se ha intentado relacionarlo con los niveles de hormonas, marcadores inflamatorios y distribución de grasa corporal. Camargo y colaboradores¹⁶ realizaron uno de los primeros estudios longitudinales en adultos y demostraron que aquellas mujeres que ganaban peso después de los 18 años tenían un mayor riesgo de desarrollar asma (incidencia) en los próximos cuatro años, independientemente de la ingesta calórica o la actividad física. Castro-Rodríguez¹⁷ en el primer estudio longitudinal en población pediátrica demostró que las niñas, pero no los niños, que se volvían obesas/con sobrepeso entre los 6 y los 11 años de edad tenían siete veces más riesgo de desarrollar asma (incidencia) que aquellas que se mantuvieron eutróficas, independientemente de la actividad física y de la condición alérgica; además, estas niñas obesas/con sobrepeso presentaron una mayor respuesta

broncodilatadora (FEV1) y una mayor variabilidad del PEF que las eutróficas, lo cual les hizo postular que podría haber una anomalía en la regulación del tono bronquial en las mujeres.¹⁸ En los últimos años, más de 20 estudios epidemiológicos, tanto en adultos como en niños, han confirmado la existencia de esta conexión entre la obesidad y la incidencia/prevalencia del asma, principalmente en el género femenino e independientemente de la dieta, la actividad física o la condición alérgica; esta influencia de la obesidad ocurre principalmente con el asma y con la hiperreactividad bronquial pero no con otras enfermedades alérgicas. La obesidad produce una disminución del volumen corriente y de la capacidad residual funcional, por lo que si los volúmenes pulmonares son inversamente proporcionales al grado de adiposidad, de ahí que las mayores alteraciones de la función pulmonar sean observadas en los pacientes obesos mórbidos, quienes presentan el mayor grado de adiposidad. Estos cambios tienen como consecuencia una reducción en el estiramiento del músculo liso (hipótesis del latching) y, de esta forma, la habilidad para responder al estrés fisiológico como el ejercicio es obstaculizada por el pequeño volumen corriente, lo que altera la contracción del músculo liso y empeora la función pulmonar. El músculo liso intrínsecamente tiene un ciclo de excitación y contracción, pero en los obesos estos ciclos son más cortos, lo que asociado a su capacidad funcional disminuida da como resultado una conversión de los ciclos rápidos de actina-miosina hacia ciclos más lentos. Sin embargo, aún se desconoce la relación exacta de dosis-efecto entre la cantidad y/o distribución de la grasa corporal y los cambios en la mecánica respiratoria.¹⁹

El patrón de mecánica ventilatoria restrictivo es el mayor efecto de la obesidad en el pulmón. Dependiendo del grado de alteración en el patrón restrictivo de la vía aérea se puede encontrar una disminución de la Capacidad Funcional Residual (CFR) y la CPT.²⁰ En lo que respecta al paciente asmático, se observa un predominio del patrón obstructivo por disminución de la relación del VEF1 entre la CVF o índice de Tiffaneau (VEF1/CVF). Los asmáticos obesos adolescentes muestran también un predominio de la obstrucción, que ha sido demostrada por

un índice de Tiffaneau menor al 70%, sin diferencias de los volúmenes pulmonares con respecto a los obesos sin diagnóstico de asma, lo cual coincide con los estudios reportados por Tantisira; en los cuales también se concluye que el aumento en el IMC se asocia con aumento de síntomas y uso de medicamentos.²¹ En la mayoría de los estudios realizados en pacientes asmáticos y no asmáticos se evalúa el efecto de la obesidad (medida por el IMC) sobre la función pulmonar; encontrando mejoría significativa de la capacidad pulmonar total, de la capacidad residual funcional y del volumen de reserva espiratoria después de la reducción de peso^{22,23}. Así mismo, el incremento del VEF1 sin cambios en el índice de Tiffaneau refleja el impacto sobre la mejora de los volúmenes pulmonares, lo que representa otro efecto observado en la disminución de peso; lo cual disminuye la obstrucción de la vía aérea y la hiperreactividad de la misma, de igual forma se registra un menor uso de fármacos broncodilatadores, y menor variabilidad en el PEF. Finalmente estudios epidemiológicos concluyen que mientras que el asma puede contribuir a la presentación de obesidad, la obesidad por sí misma puede empeorar la función pulmonar y causar mayor sintomatología en pacientes asmáticos.^{24, 25, 26}

Además de las alteraciones en la función pulmonar en el obeso asmático, al igual que en pacientes obesos no asmáticos, se presentan las complicaciones inherentes a la obesidad, como es el caso de alteraciones metabólicas en la glicemia, presión arterial, lípidos y la resistencia a la insulina causada por la inflamación sistémica sostenida de bajo grado característica de la obesidad.²⁷ Se han reportado complejas interacciones entre el colesterol y la inflamación, se reconoce que el metabolismo del colesterol y la inflamación ejercen un complejo efecto en el pulmón.²⁸ La obesidad en la infancia, al igual que en la edad adulta, se ha relacionado con dislipidemias las cuales se caracterizan por elevación de uno o varios lípidos séricos como: triglicéridos (TG), lipoproteínas de colesterol de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de colesterol de muy baja densidad (VLDL) y una baja de concentración de lipoproteínas de colesterol de alta densidad (HDL)²⁹. En los estudios de Bogalusa³⁰ se ha observado que la obesidad en la

infancia se relaciona con los niveles de colesterol, lipoproteínas, presión sanguínea, insulina y enfermedad coronaria en la edad adulta, además se mostró que el IMC elevado se relaciona con placas ateroscleróticas más extensas en las arterias coronarias entre los 15 y 24 años de edad. Otra conclusión similar es la aportada en el 2007 por los referidos estudios de Bogalusa, en el análisis de la relación y asociación de las variables del síndrome metabólico desde la infancia hasta la edad adulta ³¹ . En la actualidad se considera que los pacientes que reúnen la tríada nivel alto de TG, de colesterol-LDL y nivel bajo de colesterol-DHL tienen un alto riesgo cardiovascular, esta triada es la requerida para la integración de el síndrome metabólico ³² .

El síndrome metabólico, el cual predispone a los individuos afectados a presentar enfermedad cardiovascular y diabetes, es un grupo de complejas anormalidades antropométricas, fisiológicas y bioquímicas, asociadas por mecanismos aún no comprendidos en su totalidad. En 1988 Reaven se refirió a esta entidad como Síndrome "X", posteriormente se le llamó síndrome de resistencia a la insulina, sin proponer aún una definición integral del mismo. La primera organización en proponer una definición estándar para el síndrome metabólico fue la Organización Mundial de la Salud en 1998. Como consecuencia otras organizaciones como es el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina modificó la definición, posteriormente el Programa Nacional de Educación en Colesterol desarrolló una definición que fue fácilmente implementada en la investigación y la práctica clínica; sin embargo hasta después de que las guías del Programa Nacional de Educación en Colesterol en su Tercer Panel de Tratamiento (NCE-ATPIII) fueron difundidas en el 2001 el síndrome metabólico llamó fuertemente la atención en el ámbito médico. ^{33,34} Actualmente de acuerdo a la Federación Internacional de Diabetes se acepta que el termino síndrome metabólico describe un grupo de factores de riesgo metabólicos y cardiovasculares, que típicamente incluyen dislipidemia (altos niveles de triglicéridos, bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad [HDL] en los niveles de colesterol, e incremento del nivel de colesterol de lipoproteínas de baja densidad), presión sanguínea elevada, daño al metabolismo de la glucosa (hiperglucemia, alteración en la tolerancia de la glucosa

o diabetes mellitus), adiposidad central y estados pro-inflamatorios y pro-tromboticos.³⁵ Los primeros reportes y por consecuencia las primeras definiciones del síndrome metabólico fueron realizadas en adultos; con respecto a los estudios presentados en población pediátrica Cruz y colaboradores mostraron que el 30% de los jóvenes Hispanos con sobrepeso tenían ≥ 3 componentes del síndrome metabólico.³⁶ En una muestra de jóvenes obesos, Weiss y colaboradores mostraron que el 39% de los jóvenes con obesidad moderada y el 50% de los obesos graves tenían ≥ 3 componentes del síndrome metabólico.³⁷ Posteriormente Goodman y colaboradores reportaron la prevalencia del síndrome metabólico en adolescentes usando los criterios del programa Nacional de Educación en Colesterol en su tercer panel (de sus siglas en inglés NCEP) de adultos y encontraron que el 4.2% cumplían con esos criterios.³⁸ Los criterios originales propuestos en adultos: obesidad abdominal medida por la circunferencia de cintura, nivel de triglicéridos ≥ 150 mg/dL, nivel de colesterol lipoproteínas de alta densidad (HDL) < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres, presión sanguínea $\geq 130/85$ mmHg y niveles de glucosa en suero en ayuno ≥ 100 mg/dL se han modificado en 2003 y 2004 y desde esas fechas, se han revisado los puntos de corte para muchos de los factores de riesgo individualmente desde que se emitieron y así se han aplicado a la población pediátrica.³⁹ Todas las definiciones del síndrome metabólico incluyen ≥ 3 factores de riesgo, incorporando diferentes puntos de corte dependiendo de edad, sexo y etnia. (Cuadro 1)

Cuadro 1. Definiciones del síndrome metabólico

Característica	Cook y cols ³⁹	Cruz y cols ³⁶	Weiss y cols ³⁷
Nivel de triglicéridos elevados	≥ 110 mg/dL	$\geq 90\%$ para edad y sexo	$\geq 95\%$ para edad, sexo y etnia
Nivel bajo de colesterol HDL	≤ 40 mg/dL	$\leq 10\%$ para edad y sexo	$\leq 10\%$ para edad, sexo y etnia
Adiposidad abdominal	$\geq 90\%$ para edad y sexo	$\geq 90\%$ para edad, sexo y etnia	IMC-z ≥ 2
Hiper glucemia	≥ 110 mg/dL	≥ 140 mg/dL	≥ 140 mg/dL
Presión sanguínea elevada	$\geq 90\%$ para edad y sexo y talla	$\geq 90\%$ para edad, sexo y etnia	≥ 140 mg/dL < 200 mg/dL $\geq 95\%$ para edad, sexo y etnia

El manejo integral de la obesidad tiene como objetivos establecer metas razonables de reducción de peso o corrección de sobrepeso sin comprometer el crecimiento a través de la modificación de la ingesta y del tipo de alimentos, de los hábitos alimentarios y del nivel de actividad física, detectar comorbilidades e iniciar tratamiento precoz para limitar el daño y disminuir el riesgo cardiovascular inherente a la obesidad. Se afirma que una disminución de un 5 % del IMC se ha relacionado con una disminución de los riesgos para enfermedades cardiovasculares.^{40, 41, 42} Desafortunadamente las medidas en la dieta, actividad física y cambio de estilo de vida únicamente producen este cambio en un número reducido de pacientes, por que la mayoría de ellos abandonan el manejo a largo plazo.^{43, 44}

El éxito del descenso de peso y la mejoría o normalización de los niveles de lípidos se ha obtenido en un número mayor de adolescentes sometidos a tratamiento farmacológico, en adolescentes dos han sido los fármacos probados: sibutramina y orlistat; el estudio más relevante con respecto a sibutramina incluyó 498 participantes de 12 a 16 años, los cuales fueron asignados al grupo que recibió sibutramina y terapia conductual o al grupo con placebo más terapia conductual en una proporción 3:1. Una reducción en IMC > 5% se logró en 69.8% de los pacientes con sibutramina y en 21.5% de los pacientes con placebo. Los valores iniciales de triglicéridos fueron respectivamente 126.1 ± 65.7 (n=364) y 144.0 ± 92.8 (n=129). El grupo de sibutramina tuvo un cambio en los niveles de triglicéridos de -24.0 ± 3.27 mg/dl (n=274) y el de placebo de 1.2 ± 5.80 mg/dl (n=77); esto corresponde a una diferencia entre los grupos de -25.2 ± 6.40 (IC 95% -37.8 a -12.7; $p < 0.001$)⁴⁵. Otro estudio realizado en pacientes adolescentes residentes de la ciudad de México que incluyó dos grupos: uno que recibió sibutramina y otro con placebo encontró que el 47.8% de los pacientes del grupo con sibutramina tuvo una reducción del IMC del 10% o mayor en comparación con el 4.3% en el grupo placebo ($p < 0.005$). Asimismo, el 78.3% de los participantes tratados con sibutramina respecto del 39.1% de los del grupo placebo ($p < 0.05$) presentó una reducción del IMC del 5% o más. Los autores

concluyen que el fármaco, en combinación con modificaciones generales del estilo de vida, se asocia con buena eficacia y un buen perfil de seguridad en adolescentes obesos de México.⁴⁶ Sin embargo debido a la incidencia de intentos de suicidio y de depresión, la FDA recomienda su uso bajo supervisión y solo en mayores de 16 años. Otro fármaco ha sido el orlistat un potente inhibidor de la lipasa intestinal que reduce la absorción de grasas, ha mostrado un menor éxito para el descenso de peso, un estudio realizado en adolescentes mostró una reducción en IMC > 5% en 26.5% de los pacientes con orlistat y en 15.7% de los pacientes con placebo. Ambos grupos tuvieron aumento en sus niveles de triglicéridos; 17.90 mg/dl (n=323) con orlistat y 11.68 mg/dl (n=163) con placebo.

⁴⁷, ⁴⁸, ⁴⁹

En otros estudios el enfoque ha sido dirigido a las alteraciones en los lípidos, más que al sobrepeso, se han propuesto intervenciones con orientación alimentaria, actividad física, y/o cambios en el estilo de vida, sin embargo los resultados a largo plazo no son alentadores e inclusive algunos son desfavorables para descender los lípidos.^{50, 51} Por lo anterior y debido a que los fármacos hipolipemiantes son dirigidos a las formas familiares de dislipidemias es preciso proponer alternativas no farmacológicas para el manejo de estas alteraciones, nuestro estudio se enfoca al manejo de la hipertrigliceridemia en pacientes obesos asmáticos y no asmáticos que resultarían beneficiados con la suplementación con ácidos Omega 3.

Los ácidos grasos poliinsaturados, que incluyen ácidos grasos omega-3, se han estudiado ampliamente por su efecto en varias enfermedades y actualmente representan una alternativa para disminuir los niveles séricos de triglicéridos. Los ácidos grasos omega-3 (ácido alfa-linolénico [LNA]) y omega-6 (ácido linoleico [LA]) son ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), esenciales (EFA) porque no pueden ser sintetizados por los seres humanos y por lo tanto deben de ser consumidos. La población occidental u occidentalizada ha ido variando sus costumbres alimentarias durante décadas para adaptarse a los continuos cambios

que ha sufrido, ha adoptado dietas propias de otras zonas que se ajustaban más a sus nuevas necesidades aunque no fueran en absoluto dietas recomendables. Actualmente existe una tendencia en favor de la comida rápida o "fast food".⁵². Los cambios en los hábitos alimentarios han contribuido al aumento que desde hace unos años se ha observado de padecimientos crónicos como son las enfermedades cardiovasculares, psicológicas, inflamatorias y reumáticas.^{53, 54}

Una dieta que proporciona gran cantidad de omega-6 a expensas de la reducción de los omega-3 estimula los fenómenos inflamatorios en el organismo. La relación de equivalencia entre los dos tipos de ácidos grasos (omega-6/omega-3) es crítica porque permite regular cientos de funciones metabólicas. En la actualidad nuestra dieta presenta un consumo de ácido linoleico muy superior a las necesidades del cuerpo humano, con una relación omega-6/omega-3 que puede llegar a ser de 25/1. Actualmente las recomendaciones de los requerimientos de LA en niños y niñas de 8 a 18 años es de 5 a 16g/día correspondiendo al 1 a 2 % de las calorías totales de la dieta y de LNA 0.6 a 1.2 g/día y 0.4% de las calorías totales de la dieta.^{55, 56} La proporción ideal que en el consumo de omega-6/omega-3 es de 4:1. Con respecto a la ingesta de los metabolitos del LNA esto es EPA más DHA es de 0.8g/día con una relación DHA y EPA de 2:1 a 4:1. Desafortunadamente esto no se cumple ya que la dieta occidental tiene una relación de ingesta de omega 6: omega 3 que va de 10:1 hasta 15:1. Se considera que los ácidos grasos Omega-3 son beneficiosos en algunas enfermedades inflamatorias relacionadas porque desplazan ácidos grasos omega-6, incluyendo el ácido araquidónico, en la membrana celular. Esto reduce la creación de los productos finales del metabolismo, incluyendo prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos.^{57, 58}

Se estima que la función de estos ácidos grasos es aportar un alto grado de fluidez a las membranas celulares, permitiendo el movimiento de proteínas en su superficie y dentro de la bicapa lipídica. Estos ácidos grasos se forman a partir de precursores de menor tamaño de cadena: el ácido linoleico da origen al ácido araquidónico, y el ácido alfa linolénico al ácido docosahexaenoico. Esta

transformación ocurre principalmente en el hígado. El principal ácido graso de la familia de los omega 6 es el ácido linoleico (LA), y de la familia de los omega 3, es el ácido α -linolénico (LNA)(ver Figura 1). Esta familia de ácidos grasos no es convertible y tienen papeles bioquímicos muy diferentes. Del ácido linoleico omega 6, el cuerpo puede producir ácido gamma-linoleico (GLA), ácido dihomogama-linoleico (DGLA) y ácido araquidónico (AA); y del ácido alfa-linolénico omega 3, se produce ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA). Cada uno de ellos tiene funciones específicas en el organismo y dependen del consumo de sus precursores. En el caso de los omega-3, el ácido alfa-linolénico es concentrado en el retículo endoplasmático liso en donde entrarán en acción un conjunto de enzimas llamadas desaturasas y elongasas que serán las encargadas de aumentar el número de dobles enlaces y el largo de la cadena de carbonos del ácido alfa-linolénico. De esta forma tras sucesivas desaturaciones y elongaciones, se transforma en un ácido graso de 20 carbonos y 5 dobles enlaces EPA, y de ahí en 24 carbonos y 6 dobles enlaces, el cual puede abandonar el retículo endoplasmático y es transportado al peroxisoma. En este organelo el ácido graso sufre una beta oxidación parcial que lo transforma en C22:6 omega-3 (DHA). El DHA así formado, puede abandonar el peroxisoma retornando al retículo endoplasmático para ser incorporado a los fosfolípidos que más tarde formaran parte de las membranas celulares. Una pequeña fracción de DHA puede ser nuevamente beta oxidada para transformarse en EPA, el que estará también disponible para funciones celulares. De los productos finales del LNA: EPA y DHA sirven como precursores para la serie tres de eicosanoides, importantes mediadores antiinflamatorios que compiten con la formación de eicosanoide 2 que son proinflamatorios y derivan del LA.^{59, 60, 61}

El Ácido Araquidónico (AA) es el precursor más abundante y es obtenido de LA de la dieta. En particular, este AA es el sustrato para las prostaglandinas de la serie 2 (PGE2), prostaciclina (PGI2), tromboxanos (TX2) y leucotrienos de la serie 4 (uno de los más importantes es el leucotrieno B4). Los metabolitos de EPA, DHA y del AA tienen funciones competitivas (ver Fig.1).

Debido a la cantidad incrementada de ácidos grasos n - 6 en la dieta occidental, los productos metabólicos de eicosanoides de AA son formados en cantidades más grandes que los formados por ácidos grasos n - 3 ⁶².

En general, el consumo de ácidos grasos omega-3 del pescado o de suplementos de aceite de pescado reduce la mortalidad por cualquier causa. La acción benéfica del eicosapentaenoico (EPA) más ácido graso docosahexaenoico (DHA) en la salud cardiovascular ha sido demostrada por diferentes grupos de investigación. ^{63, 64, 65} Sin embargo la utilidad de estos ácidos grasos también ha sido cuestionada de acuerdo a lo concluido en una revisión sistemática, en la cual se incluyeron estudios no concluyentes en los cuales se utilizaron dosis bajas de los citados ácidos grasos. ⁶⁶.

Los mecanismos propuestos para disminuir los triglicéridos son los siguientes: los ácidos grasos omega-3 son un substrato pobre para la síntesis de triglicéridos, inhiben la Acyl CoA: 1,2 acetiltransferasa de diacilglicerol que sintetiza Triglicéridos (TG) e incrementan la oxidación de ácidos grasos mediante la mayor activación de la β -oxidación peroxisomal en el hígado, así como también intervienen en la interacción con factores de transcripción a nivel de genes que regulan la oxidación de ácidos grasos en la mitocondria. Esto implica una inhibición de la lipogénesis hepática, ya que interfieren en la secuencia de esterificación e incrementan la oxidación de ácidos grasos en la mitocondria y en el peroxisoma. ^{67, 68}

No hay recomendaciones específicas de omega tres en niños y adolescentes hipertriglicéridémicos. La Asociación Americana del Corazón recomienda para adultos hipertriglicéridémicos de 2 a 4 g/día de ácido eicosapentaenoico (EPA) + ácido docosahexaenoico (DHA) de origen marino en cápsulas. ⁶⁹

La evidencia indica que el consumo de pescado o aceite de pescado en la dieta que contienen PUFA de cadena larga (n-3) tales como el ácido eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) se asocia con beneficio cardiovascular, incluyendo una reducción en las concentraciones circulantes de triglicéridos y

reducción de la mortalidad de enfermedades cardíacas coronarias. Los PUFA de cadena corta (n-3) tales como ácido α -linolenico de aceites vegetales son ineficientes para convertirse a EPA y DHA y no poseen propiedades hipotriglicéridemicas atribuidas al aceite de pescado.⁷⁰

Con respecto a su efecto en asmáticos, considerando a esta entidad como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas, donde la respuesta inflamatoria es compleja, e involucra a una variedad de células inflamatorias como células cebadas, macrófagos alveolares, neutrófilos, eosinófilos, linfocitos, plaquetas, y una variedad de mediadores inflamatorios, la suplementación de omega tres podría disminuir el proceso inflamatorio. Esto debido a que existe la evidencia de que el EPA y el DHA, inhiben competitivamente la vía metabólica de los n-6 del ácido araquidónico y de esta manera reducen la generación de las vías proinflamatorias, no predominando la serie 4 de Leucotrienos (LT) y la serie 2 de Prostanoides (Prostaglandinas y Tromboxanos). Así los metabolitos derivados de los EPA de la serie 5 de Leucotrienos y serie 3 de prostanoides tienen la ventaja de una baja actividad inflamatoria comparados con los análogos de los AA (serie 4 y 2 respectivamente), disminuyendo la potencia broncoconstrictiva y quimiotáctica de los LTB-4 que es dos veces más potente en relación a la actividad de los LTB-5. Se ha visto que a nivel celular la suplementación en la dieta con n-3 ha mostrado reducción de concentración de AA en neutrófilos y de la quimiotaxis de estas células. El significado funcional de esto es que estos mediadores formados de EPA son menos potentes que aquellos formados del ácido araquidónico.^{71,72} Por ejemplo, LTB5 es 10 a 100 veces menos potente como agente quimiotáctico de neutrófilos que LTB4. Estudios recientes han comparado los efectos de PGE2 y PGE3 sobre la producción de citocinas. Otros estudios han identificado un nuevo grupo de mediadores, llamados resolvinas E-series, formados por EPA por COX-2 que parece ejercer efectos anti-inflamatorios.⁷³ Además, los mediadores derivados de DHA llamados resolvinas D-series, docosatrienes y neuroprotectinas también producidas por COX-2, han sido identificados y parecen tener efectos anti-inflamatorios. Otros efectos anti-inflamatorios se han mostrado en la disminución

de quimiotaxis de leucocitos, producción de especies de reactivos de oxígeno y citocinas pro-inflamatorias y en la expresión de moléculas de adhesión.⁷⁴

Los mecanismos mediante los cuales los ácidos grasos n-3 afectan la expresión genética son complejos e involucran múltiples procesos. Por ejemplo los ácidos grasos n-3 regulan 2 grupos de factores de transcripción, tales como proteínas unidas a elementos reguladores de esteroles y receptores activadores de proliferación peroxisomal, que son críticos en la modulación de la expresión de genes que controlan tanto genes tejido-específicos como sistémicos de la homeostasis lipídica.⁷⁵

La eficacia de omega tres en asma surgió de las observaciones hechas en poblaciones con un consumo elevado de n-6 PUFA y bajo de n-3 PUFA. Actualmente los estudios en contra de la suplementación con estos ácidos grasos deben ser estrictamente revisados, ya que incluyen un pequeño número de pacientes y más aún debe ser evaluada la metodología con la que se llevaron a cabo ya que en una revisión sistemática⁷⁶ diferente a la de Cochrane⁷⁷. De los 26 estudios controlados aleatorizados analizados, solo dos fueron realizados en población pediátrica y son los mismos que analiza la revisión Cochrane. Dada la inconsistencia entre los resultados, fue imposible concluir si los omega 3 fueron efectivos como adyuvantes o monoterapia en mejorar los resultados respiratorios (tanto clínicos como en la función pulmonar) en niños o adultos asmáticos. De esta manera en el asma aún no ha sido la evidencia clínica contundente de su efecto sobre la función pulmonar, específicamente evaluada en el volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF1) o en la frecuencia de síntomas, uso de beta dos, recaídas, etc. Así mismo, algunos estudios han tratado de valorar el efecto de los omega 3 sobre la hiperreactividad bronquial así como también en la respuesta de la vía aérea al ejercicio en pacientes asmáticos, usando reto al ejercicio y a la histamina, no encontrando cambios después de 10 semanas de suplementación en pacientes asmáticos, obteniendo resultados controversiales.⁷⁸

El mecanismo de acción de los ácidos omega-3 a nivel genético y transcripcional no se ha elucidado completamente pero las investigaciones hechas se centran en

ciertos receptores de activación de proliferación de peroxisomas (PPARalfa, PPARgamma y PPARdelta) son sensores fisiológicos de glucosa y homeostasis de lípidos. Son blancos de drogas sistémicas; tales como fibratos así como antagonistas de PPARalfa los cuales disminuyen los niveles de lípidos y las glitazonas como agonistas de PPARgamma que disminuye niveles de glucosa. Debido a que las enfermedades metabólicas están asociadas muchas veces con altos niveles de glucosa sanguínea y niveles de lípidos, las drogas que activan tanto PPARalfa/gamma pueden ser una aproximación lógica. Sin embargo, compuestos naturales y sus derivados cercanos se enfocan como drogas futuras como agonistas de enfermedades metabólicas. El EPA y DHA que son ácidos grasos abundantes en el aceite de pescado, son usados tradicionalmente como agonistas en enfermedades metabólicas. Estos ácidos grasos actúan como agonistas de PPAR que transcribe los genes involucrados en la homeostasis de glucosa y lípidos. Por lo que se sostiene la hipótesis que estos ácidos grasos son agonistas fuertes de PPAR. Con estudio de su estructura se indica que los derivados alfa y beta de los ácidos grasos pueden encajar en los PPAR alfa/gamma^{79, 80}

Se ha demostrado usando ELISA, que tanto DHA y EPA oxidados inhiben la expresión endotelial de citocinas inducidas de la proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1) y en menor proporción de IL-8. En ensayos de cambios de movilidad electroforéticos, el EPA oxidado inhibió potencialmente el factor nuclear- κ B (NF- κ B). Por medio de Western blot, se mostro que la inhibición de la activación de NF- κ B no fue causada por la prevención de la fosforilización de I- κ B α debido a que el EPA oxidado no inhibe la fosforilización y ubiquitinización de I- κ B α . Sin embargo, el EPA oxidado inhibe la activación de NF- κ B estando presente PPARalfa para su efecto inhibitorio.⁸¹

Los ácidos DHA y EPA, mejoran las reacciones inflamatorias por varios mecanismos. Al incrementarse las concentraciones en plasma de DHA y EPA se evidenció una disminución significativa de IL-6, IL-1 β y del factor estimulante de colonias de granulocitos. Las concentraciones de DHA y EPA fueron negativamente asociadas con cambios en la liberación de IL-1 β e IL-6. La

reducción de IL-1 β e IL-6 también se correlaciono significativamente con cada una. En contraste el tratamiento con ácidos grasos n-3 no disminuyo el factor de necrosis tumoral alfa, IL-8, IL-10 y GM-CSF.⁸²

El mecanismo mediante el cual se explica el efecto hipotrigliceridémico de los ácidos grasos omega-3 en humanos no ha sido clarificado. En un modelo de trabajo desarrollado a nivel transcripcional genético, el cual involucra el receptor hepático X, el factor nuclear 4- alfa de hepatocitos (HNF-4 α), receptor de farnesol X y el receptor activador de proliferación peroxisomal (PPARs). Todos estos receptores son regulados por proteínas 1-c de unión a elementos de receptores de esterol (SREPB-1c), el principal interruptor que regula la lipogénesis. Los ácidos omega-3 tienen su efecto hipotrigliceridémico debido a la supresión coordinada de la lipogénesis hepática a través de la reducción de SREPB-1c, sobre estimulando la oxidación de grasas en el hígado y musculo esquelético a través de la activación de PPAR y permitiendo el flujo de glucosa a glucógeno a través de la sub expresión de HNF-4 α . Esta red resulta en la repartición metabólica de combustible desde los triglicéridos almacenados hacia la oxidación, con disminución del sustrato disponible para síntesis de lipoproteínas de baja densidad (VLDL). Con sub expresión simultanea de genes que codifican proteínas que estimulan la oxidación de ácidos grasos, los ácidos grasos omega-3 son potentes agentes hipotrigliceridémicos de lo que son los ácidos grasos omega-6. Adicionalmente la peroxidación de los ácidos grasos omega-3 puede reducir la secreción de VLDL a través de la estimulación de la degradación de apolipoproteínas B. Los ácidos grasos omega-3 pueden actuar promoviendo el aclaramiento postprandial de quilomicrones a través de la reducción de la secreción de VLDL y por estimular directamente la actividad de la lipoprotein lipasa. Estos efectos combinados apoyan el uso de ácidos grasos omega-3 como una herramienta clínica de mucho valor para el tratamiento de hipertrigliceridemia.⁸³

Las recomendaciones del Programa Nacional de Educación en Colesterol Paso II (NCEP-II) recomienda suplementar o administrar en la dieta DHA, lo cual afecta la función endotelial en niños con hipercolesterolemia familiar, se ha demostrado que

suplementar con DHA restaura la dilatación mediada por flujo dependiente del endotelio en niños con hipertrigliceridemia. Por lo que el endotelio puede ser un blanco para el DHA, lo cual es consistente con la hipótesis de incremento de la biodisponibilidad de ON con el potencial de prevenir la progresión de la enfermedad coronaria en niños con riesgo incrementado.⁸⁴

Se han realizado estudios para determinar las posibles alteraciones metabólicas a largo plazo por la suplementación con cuatro gramos de EPA y DHA en individuos adultos con enfermedad coronaria y no se ha encontrado alteraciones. En períodos de suplementación moderada de dos a cinco gramos por día, no existe evidencia clínica de aumento en el sangrado o bien de modificaciones de las variables homeostáticas. En otros estudios con dosis de ≥ 7 -10g/d ácidos grasos poliinsaturados se han visto pequeñas alteraciones del tiempo de sangrado y la peroxidación de lípidos, y los tiempos de coagulación se ven alterados cuando se utilizan dosis de 12 gramos por día por más de ocho semanas.⁸⁵

CAPÍTULO 2: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La obesidad y el asma son entidades inflamatorias crónicas, la hipertrigliceridemia es un factor de riesgo para diabetes y alteraciones cardiovasculares; de hecho actualmente la obesidad se ha convertido en un problema de salud pública que se ha sobrepuesto a otras patologías como en el caso del asma. El síndrome metabólico se presenta como una asociación que representa una complicación del proceso inflamatorio sistémico de bajo grado observado en la obesidad. Ya que la hipertrigliceridemia es un factor de riesgo para la diabetes tipo II y las alteraciones cardiovasculares, el manejo de esta entidad en niños obesos forma parte integral del tratamiento para reducir de peso. Las medidas no farmacológicas, las estrategias para bajar de peso y reducir triglicéridos que combinan una dieta adecuada y el aumento en la actividad física tienen eficacia limitada, ya que no se observan efectos duraderos, y la falta de apego y el abandono a ellas, las hace poco prácticas. En niños las medidas farmacológicas hipolipemiantes (fibratos y estatinas) para manejar dislipidemias solo están indicadas en las formas familiares de la enfermedad y aún son necesarios más estudios de seguridad y eficacia al respecto para usarlas en este grupo etáreo.⁸⁶ Una alternativa para el manejo no farmacológico de la hipertrigliceridemia es el suplemento de ácidos grasos omega-3; por lo que es necesario saber cuál es el efecto de la suplementación con omega 3 en adolescentes obesos asmáticos y no asmáticos.

PREGUNTA

¿Cuál es el efecto de la suplementación de tres gramos diarios de aceite de salmón que contienen 2000 mg de EPA y 1000 mg DHA vs tres gramos diarios de grenetina durante tres meses sobre los niveles de triglicéridos y en el VEF₁ en adolescentes obesos asmáticos y no asmáticos?

CAPÍTULO 3: JUSTIFICACIÓN

Además de tener en cuenta las complicaciones cardiovasculares es necesario hacer énfasis en que la obesidad por sí incrementa la intensidad del asma y origina mayor uso de medicamentos, por lo que es estrictamente necesario lograr un manejo holístico de la obesidad. Esto resulta difícil ya que las estrategias alimentarias y de actividad física son útiles pero no mantienen su efecto a largo plazo, lo cual disminuye la eficacia en el descenso de peso y sobretodo en la normalización del perfil de lípidos. Además, la tasa tan alta de abandono con este manejo es una limitante para descender los triglicéridos y otros lípidos⁸⁷. La importancia de esto reside en el efecto dañino a nivel cardiovascular que tienen las alteraciones metabólicas.⁸⁸ Una alternativa terapéutica para disminuir los niveles de triglicéridos es la suplementación con omega 3 que ha demostrado su eficacia en el perfil de lípidos en adultos. Hay resultados contradictorios en asma, e incluso metaanálisis no concluyentes pero aún no contamos con experiencia del efecto de la administración de ácido eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) en adolescentes hipertriglicéridémicos que padezcan obesidad y asma al mismo tiempo. Así, se evaluará el efecto que tiene la suplementación de ácidos omega 3 en este grupo con una patología inflamatoria local a nivel pulmonar como el asma y sistémica de bajo grado como la obesidad.

El estudio de los ácidos grasos omega-3, en especial el EPA y el DHA, ha sido tema de investigación desde hace más de setenta años y desde entonces ha habido un gran número de estudios que han concluido que la suplementación tiene efecto en una recuperación de patologías secundarias como: hipertriglicéridemia, hipertensión e hipercolesterolemia. A pesar del manejo del estilo de vida, los niños con alto riesgo de hiperlipidemia pueden presentar sobrepeso y esto puede en futuro impactar adversamente su perfil lipídico, provocando un incremento significativo en el colesterol total y niveles de

triglicéridos y disminución de los niveles de lipoproteínas de alta densidad durante el tiempo. La adiposidad es prevalente en niños con hiperlipidemia y afecta adversamente su perfil de lípidos y riesgo cardiovascular.⁸⁹

La elevación de triglicéridos en sangre por arriba de los parámetros de referencia confiere un riesgo ya conocido para alteraciones metabólicas. Los ácidos omega-3 EPA y DHA han mostrado disminuir triglicéridos en muchos estudios clínicos y están indicados en individuos con niveles altos de triglicéridos (>500 mg/dL). Las guías actuales recomiendan que los niveles de triglicéridos deben ser menores a 150 mg/dL. Se han hecho revisiones quedan una visión del uso de concentrados de omega-3 para disminuir triglicéridos en personas con hipertrigliceridemia moderada (150-500 mg/dL), encontrándose que los ácidos omega-3 son efectivos en reducir triglicéridos en aproximadamente el 30% de la población y pueden ser combinados con otras drogas para tratar dislipidemia combinada.⁹⁰

De acuerdo a los estudios que muestran su eficacia sobre los niveles de triglicéridos en obesos y a las controversias vertidas de su efecto en asma, consideramos necesario seguir investigando el efecto que tendría la terapia de suplementación. Así, evaluamos el efecto que tiene la suplementación de ácidos grasos omega-3 en adolescentes con una patología inflamatoria local a nivel pulmonar como el asma y sistémica de bajo grado como la obesidad.

El promover que en los niños obesos con hipertrigliceridemia disminuyan clínica y significativamente los niveles de triglicéridos por medio de la suplementación con omega-3, en especial EPA y DHA, representa una herramienta más en el tratamiento de nuestros pacientes, lo cual contribuye a lograr un mejor control de su enfermedad.

CAPÍTULO 4: OBJETIVO

Evaluar el efecto de la suplementación con omega 3 durante 3 meses sobre el nivel plasmático de triglicéridos y Volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF1%) en adolescentes asmáticos con obesidad e hipertrigliceridemia y comparar estos resultados con un grupo testigo que recibirá suplementación con grenetina.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Evaluar en adolescentes obesos asmáticos el efecto de la suplementación con omega 3 durante 3 meses sobre el nivel plasmático de triglicéridos y comparar los resultados con un grupo testigo que reciba grenetina.

- Evaluar en adolescentes obesos asmáticos el efecto de la suplementación con omega 3 durante 3 meses sobre el Volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF1%) y comparar los resultados obtenidos con un grupo testigo que reciba suplementación con grenetina.

CAPÍTULO 5: HIPOTESIS

Los adolescentes asmáticos con hipertrigliceridemia suplementados diariamente con ácidos grasos omega 3 durante TRES meses, presentarán una disminución mayor del 20% del basal de triglicéridos Y presentarán mejoría en la función pulmonar; contra los que tuvieron suplemento de grenetina.

CAPÍTULO 6: MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

- Diseño: Estudio experimental. controlado, aleatorizado, paralelo, longitudinal, comparativo, ciego simple, en dos grupos de adolescentes obesos asmáticos y no asmáticos con triglicéridos por arriba de 150 mg/dL.
- Cada grupo tendrá al mismo tiempo un manejo con EPA-DHA y otro con grenetina.

Suplementos

EPA y DHA

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

Cada cápsula contendrá:

400 mg de EPA y 200 mg de DHA

En cinco cápsulas por día se aportarán:

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

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

GRENETINA.

Con la finalidad de lograr una comparación entre los grupos, se suplementará de forma aleatoria a los pacientes para recibir grenetina u Omega 3 en cada caso. La grenetina (gelatina) pura, es el producto que se obtiene por hidrólisis ácida o alcalina del material colágeno, utilizando pieles de puerco, pieles de res y huesos. Está compuesta de la siguiente manera: 84-90% proteína proveniente del

colágeno, 1-2% sales minerales, el porcentaje restante es agua. Es una proteína compleja, es decir, un polímero compuesto por aminoácidos. CARACTERÍSTICAS: Es una mezcla heterogénea de proteínas solubles en agua cuya composición de aminoácidos aproximada es: Glicina 25.5 %, Alanina 8.7 %, Valina 2.5 %, Leucina 3.2 %, Isoleucina 1.4 %, Cistina y Cisteína 0.1 %, Metionina 1.0 %, Fenilalanina 2.2%, Prolina 18.0 %, Hidroxiprolina 14.1%, Serina 0.4 %, Treonina 0.9 %, Tirosina 0.5 %, Acido Aspártico 6.6 %, Acido Glutámico 11.4 %, Arginina 8.1 %, Lisina 4.1 %, Histidina 0.8 %. Esta proteína carece de los principales aminoácidos esenciales para la nutrición humana como valina, tirosina y triptófano. Como sucede con los polisacáridos, el grado de polimerización, la naturaleza de los monómeros y la secuencia en la cadena proteica determinan sus propiedades generales. La gretina es utilizada en la industria alimenticia y en la farmacéutica sobre todo para el recubrimiento de cápsulas.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 10 a 16 años.
- Sexo femenino o masculino.
- Triglicéridos \geq 150 mg/dL
- Con Obesidad de origen exógeno de acuerdo a las tablas de los CDC \geq 95 percentil.
- Sin asma (para un grupo).
- Otro grupo: con diagnóstico de asma de acuerdo a (GINA) (NAEPP 2007).
 - Con una evolución del asma \geq de 6 meses.
 - Con una intensidad del asma de leve intermitente y persistente sin uso de esteroides inhalados.
 - Con reversibilidad con beta dos \geq 12% o 200 ml en el VEF1 obtenido con el broncodilatador inhalado respecto a su basal.
- Procedentes del área conurbada.
- Consentimiento y asentimiento informado firmado por el paciente y padres o tutores.

- Cooperación para la toma de exámenes de laboratorio y función pulmonar.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Retardo mental, retraso en el desarrollo psicomotor.
- Alteraciones del SNC (epilepsia).
- Pacientes con otras enfermedades pulmonares (fibrosis quística, displasia bronco-pulmonar, tuberculosis pulmonar.).
- Pacientes con cardiopatías.
- Pacientes con reflujo gastroesofágico.
- Pacientes con endocrinopatías (hipotalámica, tiroidea, Diabetes mellitus Tipo 1 o 2).
- Hipertrigliceridemia familiar (TG mayor de 300 mg/dl e historia familiar de esta).
- Hipercolesterolemia familiar.
- Pacientes con síndrome de ovario poliquístico.
- Pacientes con síndromes somatodismórficos (Síndrome de Prader Willi, Barder-Biedl).
- Tratamiento con esteroide sistémicos ciclo corto o continuo tres meses antes.
- Tratamiento con esteroide inhalado tres meses antes.
- Uso de anticonceptivos.
- Uso de vitaminas.
- Asma no controlada clasificada de acuerdo a GINA 2006.
- Infecciones respiratorias cuatro semanas antes.
- Con hipersensibilidad al aceite pescado.
- Tabaquismo activo y/o pasivo.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Inasistencia a una cita.
- Ingesta menor del 90% del número de capsulas con el suplemento.
- Retiro del consentimiento informado.
- Uso de esteroide sistémico e inhalado durante el estudio.

VARIABLES INDEPENDIENTES

- Tipo de suplemento.
 - 3 gramos diarios de EPA y DHA durante 3 meses.
- Tipo de control.
 - 3 gramos diarios de grenetina.

VARIABLES CONFUSORAS

- Consumo de alimentos con alto contenido de omega 3.
- Descenso de peso.

TAMAÑO DE MUESTRA

- Alfa de 0.05, Beta de 20%, Poder 80%.
- 25 por grupo de cada tratamiento omega vs grenetina (22 +10%).
- Muestra obtenida con el programa Biostatitics 2003.

ANALISIS ESTADISTICO

- Medidas de tendencia central (media, DS, IC95%).
- T de Students para muestras pareadas.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Los resultados no podrán generalizarse ya que este estudio se realizará en una población específica, con características muy precisas imposibilitando la descripción de manera general de todos los niños que tienen obesidad y alteraciones metabólicas.

METAS

Obtener información sobre el efecto de tres gramos de ácidos grasos omega 3 en el nivel de triglicéridos y VEF₁ durante 3 meses.

CAPÍTULO 7: RESULTADOS

Durante el periodo de recolección de datos 68 pacientes fueron admitidos en la visita 1, de los cuales el 45.5% (31 pacientes) correspondieron al sexo masculino y el restante 55.5% (37 pacientes) al sexo femenino. La mediana para la edad fue de 12 años, con intervalo de 10 a 16 años. (Tabla 1). De los 68 pacientes 17 correspondían al grupo de obesos asmáticos y 51 al de obesos no asmáticos.

Se observó una disminución del nivel sérico de triglicéridos tanto en el grupo de omega 3 como en el de grenetina al comparar por medio de T de Student de muestras pareadas la visita 1 con la visita 2,3,4; con significancia estadística (cuadros 1 a y 1b).

Los valores séricos de colesterol en el grupo que recibió omega3, registraron disminución al comparar la visita 1 con la visita 3, sin significancia estadística (cuadro 2). El grupo con suplementación a base de grenetina, presentó disminución de los valores séricos de colesterol al comparar la visita 1 con la visita 2, lo anterior con significancia estadística (Cuadro 3).

Con respecto a las lipoproteínas de alta densidad, en el grupo que recibió omega3 se registró un aumento de las mismas al observar la visita 1 y realizar la comparación con la visita 2 y 4, sin embargo no alcanza significancia estadística. (Cuadro 4). El grupo de grenetina presentó una disminución de los valores séricos al comparar la visita 1 con la visita 2, con una $p < 0.05$. (Cuadro 5)

En lo que respecta a la pérdida de peso los pacientes del grupo de omega 3, registraron una pérdida de peso estadísticamente significativa en la visita 1 comparada con la visita 2, 3,4. (Cuadro 6). En el grupo con suplemento de grenetina, los pacientes registraron una disminución en el peso en la visita 3 y 4. (Cuadro 7). Se observó una disminución en el IMC de los pacientes del grupo de omega3, comparado la visita 1 con las visitas 2,3 y 4. (cuadro 8). Con respecto al

IMC en pacientes que tuvieron suplemento de grenetina, se observó una disminución del mismo en las visitas 2 y 4 al compararlos con la primera visita como se muestra en el cuadro 9.

En cuanto a la función pulmonar, la medición del VEF1% en la visita 1, en el grupo que recibió omega-3 presentó una media de 102.27% (106.6-98.14) similar a la media de 100% (94.39-105.60) del grupo con grenetina; los pacientes con suplemento omega 3 presentaron una disminución en el VEF1%, en la visita 1 versus visita 2 y 3, con significancia estadística. (cuadro 10,11) La relación FEV1/CVF, registró disminución estadísticamente significativa en los pacientes que recibieron Omega 3 en la visita 1 comparada con la visita 2 y 4 (cuadro 12) el grupo que recibió grenetina presentó aumento de la relación FEV1/CFV, en la visita 1 comparada con las visitas 2,3,4. (cuadro 13)

En los siguientes cuadros se presenta la información detallada con respecto a cada una de las visitas. Se muestran comparativas de la información descrita.

Tabla 1. Características de género, asma y suplemento de 68 pacientes incluidos en la visita 1		
	No. Casos	Porcentaje (%)
Genero		
Hombres	31	45.5
Mujeres	37	55.5
Asma		
OA	17	36.4
ONA	51	63.6
Suplemento		
Omega-3	31	45.5%
Grenetina	37	55.5%

Cuadro 1ª. Valores de triglicéridos en los pacientes que recibieron Omega 3

Triglicéridos	media	IC95+	IC95-
V1	221.71	246.10	197.32
V2	145.13	167.67	122.59
V1	225.19	249.56	200.82
V3	136.10	164.92	107.28
V1	216.79	242.53	191.05
V4	101.00	117.64	84.36

P<0.05T de Students pareada V1 vs V2,V3 y V4.

Cuadro 1b. Valores de triglicéridos en los pacientes que recibieron Grenetina.

Triglicéridos	media	IC95+	IC95-
V1	190.91	206.90	174.92
V2	152.24	177.25	127.23
V1	190.26	207.93	172.59
V3	133.94	150.36	117.52
V1	190.64	208.16	173.12
V4	127.09	149.87	104.31

P<0.05T de Students pareada V1 vs V2,V3 y V4.

Cuadro 2. Valores de colesterol en los pacientes que recibieron Omega 3

Colesterol.	media	IC95+	IC95-
V1	169.29	179.35	159.23
V2	165.39	176.31	154.47
V1	171.97	182.12	161.82
V3	165.39	177.45	153.33
V1	170.58	180.19	160.97
V4	169.88	181.70	158.06

Cuadro 3. Valores de colesterol en pacientes que recibieron Grenetina

Colesterol.	media	IC95+	IC95-
V1	157.09	169.90	144.28
V2	145.29	157.15	133.43
V1	157.03	171.05	172.59
V3	153.74	164.23	117.52
V1	161.00	178.48	143.52
V4	162.32	176.00	148.64

p<0.05 T de Students pareada V1 vs V2.

Cuadro 4. Valores de HDL en pacientes que recibieron Omega 3

HDL	media	IC95+	IC95-
V1	32.96	35.58	30.36
V2	35.12	37.88	32.37
V1	33.25	35.89	30.62
V3	32.77	35.55	30.00
V1	34.52	37.22	31.78
V4	35.95	40.25	31.66

Cuadro 5. Valores de HDL en pacientes que recibieron Grenetina.

HDL	media	IC95+	IC95-
V1	33.85	36.65	31.06
V2	31.47	34.34	28.60
V1	33.90	36.72	31.09
V3	35.16	39.40	30.92
V1	35.95	39.33	32.58
V4	35.81	38.93	32.71

p<0.05 T de Students pareada V1

cuadro 6. Peso de los pacientes que recibieron Omega3

Peso en kg	media	IC95+	IC95-
V1	70.06	75.40	64.74
V2	68.05	73.15	62.96
V1	71.45	77.28	65.62
V3	68.59	74.05	63.15
V1	35.95	77.23	62.75
V4	35.81	72.62	59.62

p<0.05 T de Students pareada. V1 vs V2.3.4

cuadro 7. Seguimiento de la disminución en los pacientes que recibieron grenetina

Peso en kg	media	IC95+	IC95-
V1	67.51	75.74	67.51
V2	66.74	74.79	66.74
V1	66.99	75.30	66.99
V3	65.41	73.14	65.41
V1	65.69	75.51	65.69
V4	63.35	72.80	63.35

P<0.05 T Students pareada V1 vs V3 yV4

Cuadro 8. Presentación del IMC en pacientes que recibieron Omega 3

IMC	media	IC95+	IC95-
V1	28.48	29.82	27.14
V2	27.47	28.75	26.19
V1	28.71	30.19	27.23
V3	27.30	28.67	25.95
V1	28.59	30.53	26.66
V4	26.69	28.51	24.88

P<0.05 T de Students IMC v1 vs V2.v3 y v4

Cuadro 9. Presentación del IMC en pacientes que recibieron Grenetina

IMC	media	IC95+	IC95-
V1	29.23	30.28	28.20
V2	28.80	29.89	27.71
V1	29.10	30.19	28.02
V3	28.28	29.58	26.99
V1	29.85	31.03	28.69
V4	28.51	29.57	27.45

P<0.05 T de Students IMC v1 vs V2. y v4

Cuadro 10. Valores del VEF1% pacientes que recibieron Omega 3.

VEF1%	media	IC95+	IC95-
V1	102.27	106.06	98.48
V2	95.34	101.33	89.36
V1	102.16	106.04	98.28
V3	98.16	102.00	94.32
V1	104.30	108.83	99.78
V4	100.39	104.99	95.79

P<0.05 T de Students pareada VEF1% V1 vs V2,V3

Cuadro 11. Valores del VEF1% en pacientes que recibieron Grenetina.

VEF1%	media	IC95+	IC95-
V1	102.18	106.12	98.26
V2	102.05	105.69	98.42
V1	101.79	105.96	97.63
V3	100.20	104.86	95.55
V1	101.07	105.86	96.30
V4	100.80	105.88	95.74

Cuadro 12. Indice de Tiffaneau(FEV1/CVF) en pacientes que Recibieron Omega.

VEF1/CVF	media	IC95+	IC95-
V1	0.87	0.90	0.84
V2	0.83	0.84	0.81
V1	0.87	0.90	0.84
V3	0.83	0.85	0.81
V1	0.86	0.88	0.83
V4	0.83	0.85	0.81

P<0.05 T de Students pareada VEF1/CVF V1 vs V2,V4

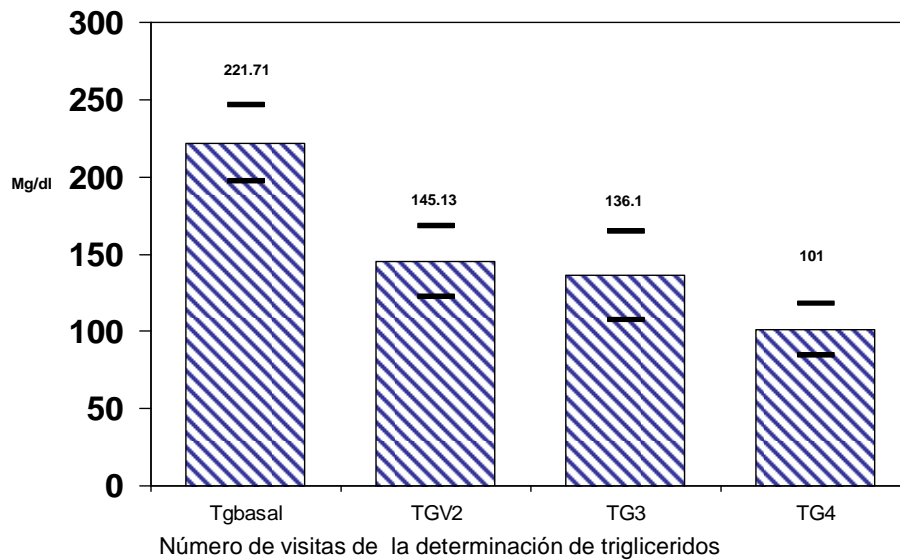
Cuadro 13. . Indice de Tiffaneau(FEV1/CVF) en pacientes que Recibieron grenetina.

VEF1/CVF	media	IC95+	IC95-
V1	0.85	0.83	0.88
V2	0.86	0.83	0.88
V1	0.86	0.83	0.88
V3	0.85	0.82	0.87
V1	0.86	0.83	0.89
V4	0.86	0.83	0.89

P<0.05 T de Students pareada VEF1/CVF V1 vs V2,V3,V4

GRAFICA 1.

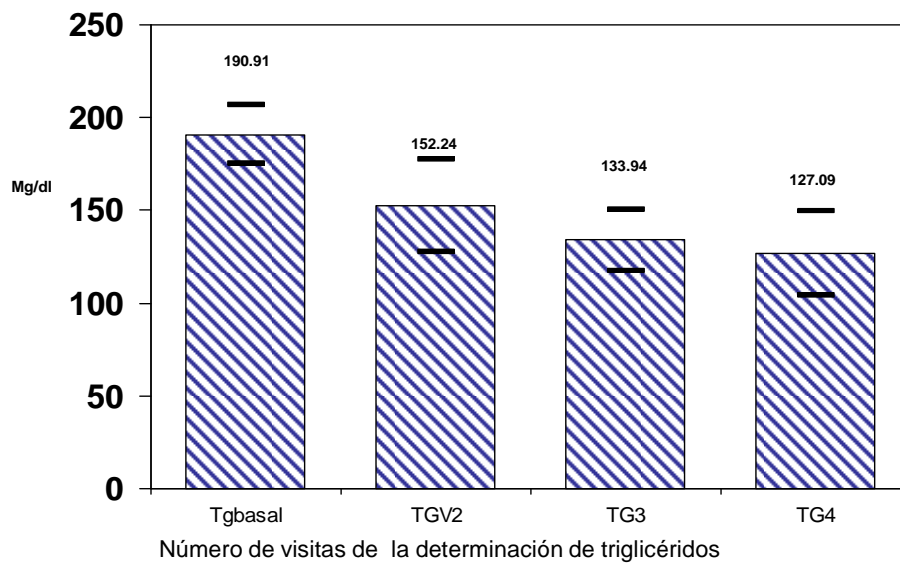
Valores medios e IC95% de trigliceridos antes y después de omega 3 en adolescentes obesos.



P<0.05 T de Students pareada V1 vs V2,V3 y V4.

GRAFICO 2.

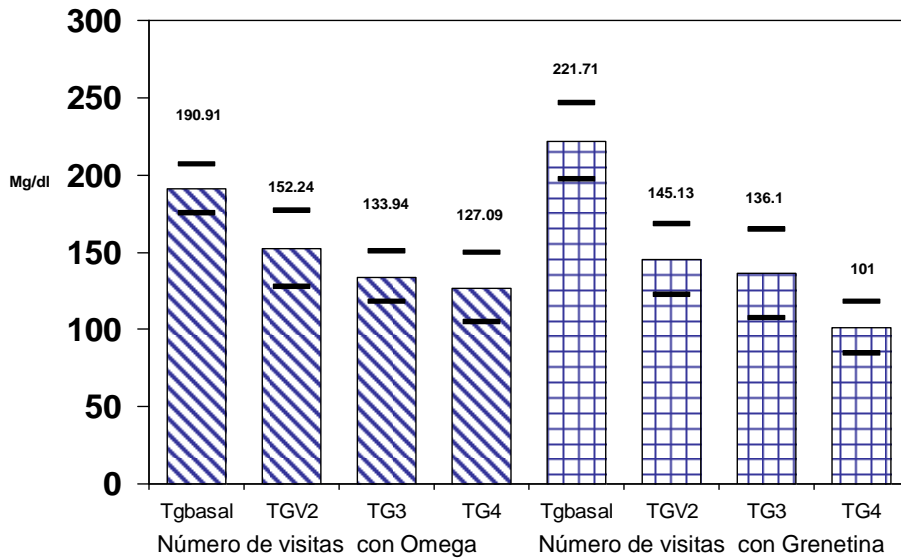
Valores medios e IC95% de trigliceridos antes y después de Grenetina en adolescentes obesos



P<0.05 T de Students pareada V1 vs V2,V3 y V4.

GRAFICO 3

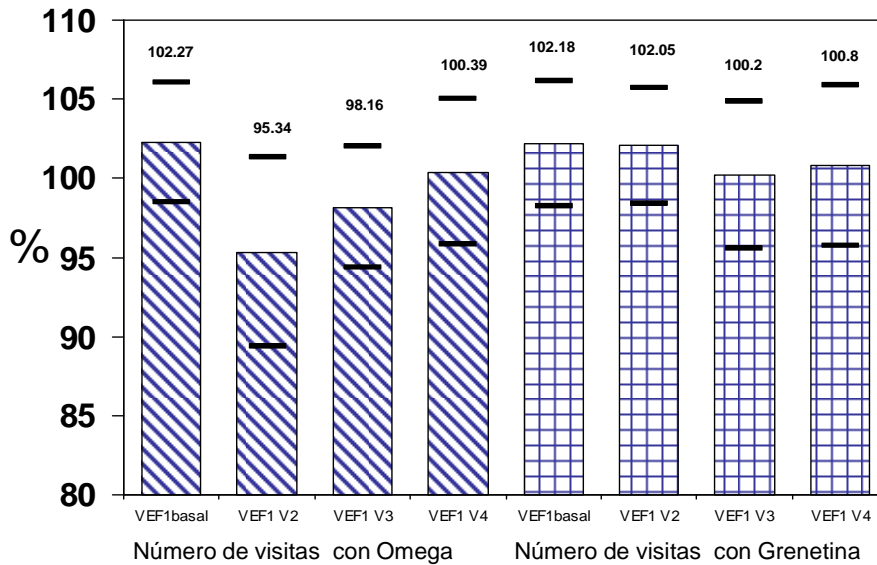
Comparación de valores medios e IC95% de triglicéridos antes y después de Omega 3 y Grenetina en adolescentes obesos.



P<0.05 T de Students pareada V1 vs V2,V3 y V4.

GRAFICO 4.

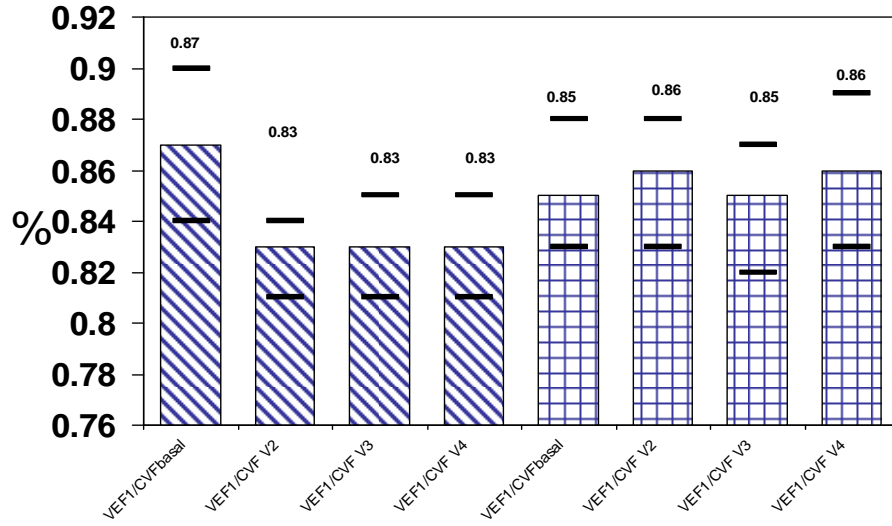
Valores medios e IC95% de los porcentajes del VEF1 después de Omega 3 vs grenetina en dos grupos de adolescentes obesos



P<0.05 T de Students pareada V1 vs V2, y V3.

GRAFICO 5.

Valores medios e IC95% de los porcentajes del Índice de Tiffaneau después de Omega vs grenetina en dos grupos de adolescentes obesos



Número de visitas con Omega Número de visitas con Grenetina
 P<0.05 T de Students pareada V1 vs V2, y V4.

CAPÍTULO 8: DISCUSIÓN

En base a la información existente la obesidad representa actualmente un problema de salud pública, su asociación con dislipidemias, hipertensión arterial, diabetes mellitus así lo demuestran. La información sobre estas entidades no es tan amplia en la población pediátrica ya que los estudios clínicos son escasos y la evidencia actual sobre medidas de tratamiento efectivas y seguras es escasa. De hecho, la hipertrigliceridemia en la edad pediátrica es un desorden raro y heterogéneo. El reconocimiento de la obesidad y su asociación con las comorbilidades ya mencionadas, permite realizar intervenciones efectivas para modificar el curso de la enfermedad, ya que se ha reconocido que los niños actualmente obesos presentan una tendencia importante a mantenerse obesos en la edad adulta. El manejo de las dislipidemias en pediatría idealmente no debe basarse en guías de adultos, por lo que es necesario contar con una aproximación específica. Lo anterior nos exhorta a realizar estudios clínicos y revisar sistemáticamente los datos de la experiencia clínica que nos permitan aportar información aplicable en este campo para ayudar en las decisiones de tratamiento, lo cual fue el propósito del presente estudio.

La obesidad se ha convertido en una causa secundaria importante de hipertrigliceridemia, la cual toma un valor importante en enfermedad cardiovascular ya que es considerada un factor de riesgo independiente para enfermedad coronaria los reportes muestran que entre el 10% y 20% de niños obesos tienen niveles de triglicéridos elevados.⁹¹ Algunos autores han asignado incluso un riesgo de 3.1 veces mayor en enfermedad coronaria con niveles mayores de 80 mg/dL, confirmando que los niveles de triglicéridos se mantienen como factor de riesgo importante aun con elevaciones menores.⁹² En el tratamiento de estos pacientes la primera intervención debe basarse en el estilo de vida y el peso de los mismos, buscando lograr cambios duraderos que permitan lograr un efecto a largo plazo, el siguiente paso debe ser dirigido a la terapia

farmacológica, de acuerdo a lo establecido en las referencias para la población adulta, ya que no se cuenta con datos disponibles para la población pediátrica.

En nuestro estudio, de acuerdo con los resultados observamos que suplementar con omega 3 disminuye significativamente los niveles de triglicéridos ($P < 0.05$), lo cual concuerda con Jonkers y cols.⁹³ quienes reportaron que los ácidos grasos omega-3 son efectivos en disminuir los niveles de triglicéridos, al igual que Balk y cols⁹⁴

El grupo de pacientes suplementado con grenetina también registró disminución significativa en cuanto a los niveles de triglicéridos, ($P < 0.05$). La grenetina, como ya describimos anteriormente, es una proteína compleja compuesta de 84-90% proteína pura, y muestra resultados sorprendentes en este trabajo al lograr disminución en el peso y sobre todo en los niveles de triglicéridos en comparación con Omega 3. Referente a lo anterior, en la literatura actual no existen reportes similares. Sin embargo hay estudios con respecto al efecto de gelatina en el gasto de energía y control del apetito en los cuales los resultados demuestran que ésta puede lograr un efecto de saciedad y aumentar el gasto energético teniendo como efecto la reducción de peso.⁹⁵

Con respecto a los cambios observados en el VEF1 en pacientes suplementados con omega-3, observamos disminución del VEF1% ($P < 0.05$) aunque clínicamente no se corroboró afectación de los pacientes. No se observó efecto significativo con los pacientes que recibieron grenetina. El análisis se realizó incluyendo obesos asmáticos y no asmáticos ya que los resultados en el grupo de obesos asmáticos no fueron estadísticamente significativos, debido a que es un grupo muy pequeño de pacientes. Al comparar los resultados de esta tesis con los obtenidos en una revisión Cochrane y en otra revisión realizada por Reisman y colaboradores^{76,77} en la que se incluyeron estudios tanto en niños como en adultos, podemos confirmar que realmente contamos con pocas pruebas para hacer una recomendación con respecto a que los pacientes obesos asmáticos complementen o modifiquen su ingesta dietética diaria con omega-3 para mejorar la función pulmonar. Así mismo la literatura confirma que no hay riesgos al

consumir este suplemento. Consideramos que es necesario contar con estudios más grandes y con seguimiento a largo.

CAPÍTULO 9: CONCLUSIONES

La suplementación con omega-3 durante tres meses logró una reducción significativa de los niveles basales de triglicéridos(45%) . La suplementación con grenetina registró una disminución significativa (65%) de los niveles séricos de triglicéridos en el mismo tiempo de seguimiento.

El suplementar a los pacientes durante tres meses con omega-3 muestra una disminución significativa en los valores de VEF1%, lo cual no es clínicamente relevante.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Story R. E. Asthma and obesity in children *Current Opinion in Pediatrics* 2007; 19:680–684
- ² Calzada PJ, The Obesity Epidemic: Are Minority Individuals equally affected? *Prim Care Clin Office Pract* 36 (2009) 307–317.
- ³ Ford.ES, et al. The epidemiology of obesity and asthma. *J. Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 897-909.
- ⁴ Brisbon N, Pluma J, Brawer R and Paxman D, The asthma and obesity epidemics: The role placed by the built environment- a public health perspectiva. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1014-1028.
- ⁵ National Asthma Education and Prevention Program. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Full Report 3. Section 2:11-34 2007 <http://www.aarc.org/headlines>.
- ⁶ Del Río-BE, Velásquez-O, Sánchez-C, Lara-A, Berber-A, et al. The high prevalence of overweight and obesity in Mexican children. *Obes res* 2004; 12:215-33
- ⁷ Olaiz-Fernandez G, Rivera Dommarco J. Shamah Levy T Rojas, Villalpando Hernandez S, Hernandez Avila, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca . México : Instituto Nacional de Salud Pública , 2006.
- ⁸ Onís M, Onyango A, Borghi E, Siyam A, Nashida C, Siekmann J, Patrón de crecimiento, sobrepeso, obesidad, de escolares y adolescentes. *Boletín de la Organización Mundial de la Salud*. 2007; 85:660-667.
- ⁹ Pearce N, Ai't-Khaled N, Beasley R, Mallol I, Keil U, Mitchell E, Robertson C and the ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007; 62:757–765.
- ¹⁰ Del-Rio-Navarro B, Del Rio-Chivardi JM, Berber A, Sienra-Monge JJ, Rosas-Vargas MA, Baeza-Bacab M, Asthma prevalence in children living in north Mexico

City and a comparison with other Latin American cities and world regions. *Allergy Asthma Proc.* 2006; 27:334-340.

¹¹ Barlow SE. Expert Committee Recommendations Regarding the Prevention, Assessment, and Treatment of Child and Adolescent Overweight and Obesity: *Pediatrics* 2007;120;S164-S192.

¹² Bradford N. Overweight and obesity in children and adolescents. *Prim Care Clin Office Pract* 36 (2009) 319–339.

¹³ Ogden CL, Carroll MD, Flegal KM. High body mass index for age among US children and adolescents, 2003-2006. *JAMA* 2008; 299:2401-5.

¹⁴ Zhu H, Yan W, Ge D, et al. Relationships of cardiovascular phenotypes with healthy weight, at risk of overweight, and overweight in US youths. *Pediatrics* 2008; 121:115

¹⁵ CDC/NCHS(2000). CDC growth charts: United States. <http://www.cdc.gov/growth%20charts>.

¹⁶ Camargo Jr. CA, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med.* 1999;159:2582-8.

¹⁷ Castro-Rodríguez JA. Asma y obesidad. En: AEPaped. Curso de Actualización Pediatría 2006. Madrid: Exlibris Ediciones 2006; p. 119-24.

¹⁸ Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Increased incidence of asthma-like symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1344-9.

¹⁹ Shore S, Jeffrey J, Fredberg P, Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115: 925-7.

²⁰ Deane S, Thompson A, Obesity and the pulmonologist. *Arch Dis Child* 2006; 91:188–191.

-
- ²¹ Tantisira K.G. et al. Association of body mass with pulmonary functions in the Childhood Asthma Management Program. *Thorax* 2003; 58: 1036-1041.
- ²² Jones RL, Nzekwu MM. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest* 2006;130(3):827–33.
- ²³ D. Beuther. Obesity and asthma. *Clin Chest Med* 2009; 30:479–488.
- ²⁴ Aaron SD, Fergusson D, Dent R, et al. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. *Chest* 2004;125(6): 2046–52. .
- ²⁵ E.M. Clerisme-Beaty Does higher body mass index contribute to worse asthma control in an urban population?, *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:207-12.
- ²⁶ Hakala K, Stenius-Aarniala B and Sovijrvi A. Effects of weight loss on Peak Flow variability Airways obstruction, and lung volumes in Obese patients with asthma. *Chest*.2000;118:1315-1321.
- ²⁷ August G. P, Caprio S, Fennoy LL, Freemark F, Kaufman F. R, Lustig R.H, Silverstein J.H, Speiser P.W, Styne D, and Montori V. Prevention and Treatment of Pediatric Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline Based on Expert Opinion. *J Clin Endocrinol Metab*. December 2008; 93(12):4576–4599
- ²⁸ Fessler M, Massing M, Spruell M, Jaramillo R, Draper DW, Madenspacher J, Arbes SJ, Calatroni A, Zeldin D, Novel relationship of serum cholesterol with asthma and wheeze in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:967-74.
- ²⁹ Peter O. Kwiterovich, Recognition and Management of Dyslipidemia in Children and Adolescents *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2008, 93(11):4200-4209.
- ³⁰ Freedman DS, Kettel Khan L, Dietz WH, Srinivasan SR, et al. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood; The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*; 2001;108 (3): 712-18.

-
- ³¹ Chen W, Srinivasan SR, Li S, Xu J, Berenson GS. Clustering of long-term trends in metabolic syndrome variables from childhood to adulthood in blacks and whites: the Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol*. 2007; 166: 527-33.
- ³² Steinberger, J, Daniels, SR, Eckel, RH, et al. Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2009; 119:628.
- ³³ Ford E, Li C, Defining the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Will the Real Definition Please Stand Up? *J Pediatr* 2008;152:160-4.
- ³⁴ So Jung Lee, Fida Bacha. Comparison of Different Definitions of Pediatric Metabolic Syndrome: Relation to Abdominal Adiposity, Insulin Resistance, Adiponectin, and Inflammatory Biomarkers. *J Pediatr* 2008;152:177-84.
- ³⁵ International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2005. http://www.idf.org/webdata/docs/Metabolic_syndrome_definition.pdf
- ³⁶ Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TT, Ball G, Shaibi GQ, Goran MI. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:108-13.
- ³⁷ Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350:2362-74.
- ³⁸ Goodman E, Daniels SR, Morrison JA, Huang B, Dolan LM. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. *J Pediatr* 2004; 145:445-51.

-
- ³⁹ Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157:821-7.
- ⁴⁰ Morrison JA, Friedman LA, Gray-McGuire C. Metabolic syndrome in childhood predicts adult cardiovascular disease 25 years later: the Princeton Lipid Research Clinics Follow-Up Study. *Pediatrics* 2007; 120(2):340-5.
- ⁴¹ Spiotta R, Luma G, Evaluating Obesity and Cardiovascular Risk Factors in Children and Adolescents. *American Family Physician*. 2008;78(9):1052-1058.
- ⁴² Kirk S, Scott BJ, Pediatric Obesity Epidemic: Treatment Options. *J Am Diet Assoc*. 2005;105:S44-S51
- ⁴³ Screening and Interventions for Overweight in Children and Adolescents: Recommendation Statement. US Preventive Services Task Force. *Pediatrics* 2005;116;205-209.
- ⁴⁴ Lau D, Douketis JD, Morrison KM, Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children. *CMAJ* 2007;176(8 suppl):S1-13
- ⁴⁵ Berkowitz RI, Fujioka K, Daniels SR, Hoppin AG, Owen S, Perry AC, Sothorn MS, Renz CL, Pirner MA, Walch JK, Jasinsky O, Hewkin AC, Blakesley VA; Sibutramine Adolescent Study Group. Effects of sibutramine treatment in obese adolescents: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145:81-90.
- ⁴⁶ Garcia Morales L, Berber A, Macias Lara C, Lucio Ortiz C, Del Rio Navarro BE, Dorantes Alvarez LM. Use of sibutramine in obese mexican adolescents: a 6 month, randomized, double blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Clinical Therapeutics* 2006;28(5):770-82.
- ⁴⁷ Li Z, Maglione M, Tu W, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005; 142(7):532-46.

-
- ⁴⁸ Padwal R, Li SK, Lau DC. Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27(12):1437–46.
- ⁴⁹ Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, et al. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293(23):2873–83.
- ⁵⁰ Frances R. Zappalla, DO, Samuel S. Gidding Lipid Management in Children *Endocrinol Metab Clin N Am* 38 (2009) 171–183.
- ⁵¹ Obarzanek E, Kimm SY, Barton BA, Van Horn L L, Kwiterovich PO Jr, Simons-Morton DG, Hunsberger SA, Lasser NL, Robson AM, Franklin FA Jr, Lauer RM, Stevens VJ, Friedman LA, Dorgan JF, Greenlick MR; DISC Collaborative Research Group. Long-term safety and efficacy of a cholesterol-lowering diet in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol: seven-year results of the Dietary Intervention Study in Children (DISC). *Pediatrics* 2001 Feb;107(2):256-64)
- ⁵² Heather I. Katcher, Alison, M. Hill, Julie L.G. Lanford. Lifestyle Approaches and Dietary Strategies to Lower LDL-Cholesterol and Triglycerides and Raise HDL-Cholesterol *Endocrinol Metab Clin N Am* 38 (2009) 45–78
- ⁵³ Harris WS. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a case for omega-3 index as a new risk factor. *Pharmacol Res.* 2007; 55:217-23.
- ⁵⁴ Irene M. Rosen, Richard W. Sams II. Common Questions in Managing Hyperlipidemia *Prim Care Clin Office Pract* 33 (2006) 903–921.
- ⁵⁵ Harris WS International recommendations for consumption of long-chain omega-3 fatty acids. *Journal of Cardiovascular Medicine* 2007, 8 (suppl 1):S50–S52.
- ⁵⁶ Practice Paper of the American Dietetic Association: Nutrient Density: Meeting Nutrient Goals within. Calorie Needs. *Journal of the American Dietetic Association.* 2007; 107: 5

⁵⁷ Calder P C. n-3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006;83 (suppl):1505S-19S.

⁵⁸ Bagga D, Eang L, Farias-Eisner R, Glaspy JA, Reddy ST. Differential effects of prostaglandin derived from omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids on COX-2 expression and IL-6 secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:1751-6

⁵⁹ Botham KM, Mayes PA. Biosíntesis de ácidos grasos y eicosanoides en Murray RK, Grannerr D, Rodwell VW. *Harper Bioquímica ilustrada. Manual Moderno*. 17 edición. Mexico DF, traducida del la 27 edición 2007:207-219

⁶⁰ Benatti P, Peluso G, Nicolai R, and Calvani N. polyunsaturated fatty acids: biochemical, nutritional and epigenetic properties. *J Am. Coll Nutr* 2004; 23: 281 – 302.

⁶¹ Vessby B, Gustafsson I, Tengblad S, Boberg M and Andersson A. Desaturation and elongation of fatty acids and insulin action. *Annals of the New York academy of sciences* 2002; 967:183-195

⁶² William H. Frishman, Poojitha Beravol. *Alternative and Complementary Medicine for Preventing and Treating Cardiovascular Disease. Alternative and complementary medical approaches in the prevention and treatment of cardiovascular disease. Curr Probl Cardiol* 2005;30:375-460.

⁶³ Chung M, Lichtenstein A, Balk E, Kupelnick B, DeVine D, Lawrence A, Lau J. *Effects of Omega-3 Fatty Acids on Cardiovascular Disease. Evidence Report/Technology Assessment No. 94 (Prepared by Tufts-New England Medical Center Evidence-based Practice Center, under Contract No. 290-02-0022). AHRQ Publication No. 04-E009-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. March 2004.*

⁶⁴ Oh R. The Fish in Secondary Prevention of Heart Disease (FISH) Survey—Primary Care Physicians and omega3 Fatty Acid Prescribing Behaviors. *J Am Board Fam Med* 2006; 19:459–67.

⁶⁵ Garcia-rios A. Omega-3 y enfermedad cardiovascular: más allá de los factores de riesgo. *Nutr. Clin. Diet. Hosp.* 2009; 29(1):4-16

⁶⁶ Hopper L, Thomson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Moore H, Worthington HV, Durrington PN et al. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease (review). *Cochrane Database of systematic. Reviews* 2004, Issue 4 Art. No. CD003177. DOI:10.1002/14651858.CD003177

⁶⁷ Hoffmann M, Wagner M, Abbadi A, Fulda M, Ivo F, Metabolic Engineering of ω -3-Very Long Chain Polyunsaturated Fatty Acid Production by an Exclusively Acyl-CoA-dependent Pathway. *The journal of Biological chemistry* 2008; 28:33, 22352–22362

⁶⁸ Fiolet W. T., Ingeborg A. Brouwer and Coronel Baartscheer R, Cees A. Schumacher, Charly N.W. Belterman, Nicolaas de Jonge, Jan Hester M. Den Ruijter, Géza Berecki, Arie O. Verkerk, Diane Bakker, Antonius. Acute Administration of Fish Oil Inhibits Triggered Activity in Isolated Myocytes From Rabbits and Patients With Heart Failure. *Circulation* 2008; 117;536-544.

⁶⁹ American Heart Association. AHA Scientific Statement: Fish consumption, Fish oil, Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease, 71-0241. *Circulation* 2002; 106:2747-57

⁷⁰ Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006 Nov;189(1):19-30.

⁷¹ Holgate ST. Airway inflammation and remodeling in asthma: current concepts. *Mol Biotechnol.* 2002 ; 22:179-89.

-
- ⁷² Hodge L, Salome CM, Hughes JM, Liu-Brennan D, Rimmer J, Allman M, et al. Effect of dietary intake of omega-3 and omega-6 fatty acids on severity of asthma in children. *Eur Respir J* 1998;11:361-365.
- ⁷³ Bagga D, Eang L, Farias-Eisner R, Glaspy JA, Reddy ST. Differential effects of prostaglandin derived from omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids on COX-2 expression and IL-6 secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:1751-6
- ⁷⁴ Vendin I., Cederholm T., Freund-Levi Y., Basun H. y cols. Effects of docosahexanoic acid-rich n-3 fatty acid supplementation on cytokine release from blood mononuclear leukocytes: the Omega AD study *Am J Clin Nutr* 2008;87(6):1616-1622.
- ⁷⁵ Deckelbaum R.J., Worgall T.S. y Seo T. n-3 Fatty acids and gene expression *Am J Clin Nutr* 2006; 83(suppl):1520S-5S.
- ⁷⁶ Reisman J, Schachter HM, Dales RE, Tran K, Kourad K , Barnes D, Sampson M, Morrison A, Gaboury I and Blackman J .Treating asthma with omega-3 fatty acids: where is the evidence? A systematic review *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2006, 6:26 doi:10.1186/1472-6882-6-26.
- ⁷⁷ Thien FCK, De Luca S, Woods R, Abramson MJ. Dietary marine fatty acids (fish oil) for asthma in adults and children *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD001283. DOI: 10.1002/14651858.CD001283.
- ⁷⁸ Mickleborough TD and Rundell KW. Dietary polyunsaturated fatty acids in asthma- and exercise-induced bronchoconstriction. *European journal of Clinical Nutrition* 2005; 59:1335-1346.
- ⁷⁹ Gani A.O., Are fish oil omega-3 long-chain fatty acids and their derivatives peroxisome proliferator-activated receptor agonist? *Cardiovascular Diabetology* 2008;7:1-6

-
- ⁸⁰ Mishra A., Chaudhary A., Sethi S. Oxidized omega-3 fatty acids inhibit NF- κ B activation via a PPAR α -dependent pathway *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1621-1627.
- ⁸¹ Vendin I., Cederholm T., Freund-Levi Y., Basun H. y cols. Effects of docosahexanoic acid-rich n-3 fatty acid supplementation on cytokine release from blood mononuclear leukocytes: the Omega AD study *Am J Clin Nutr* 2008;87(6):1616-1622.
- ⁸² Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:911-9.
- ⁸³ Davidson M.H. Mechanisms for the hypotriglyceridemic effect of marine omega-3 fatty acids *Am J Cardiol* 2006;98(suppl):27i-33i.
- ⁸⁴ Engler M.M., Engler M.B. Malloy M., Chiu E y cols. Docosahexaenoic acid restores endothelial function in children with hyperlipidemia: results from the EARLY Study *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2004;42(12):672-679.
- ⁸⁵ Bays H, Clinical Overview of Omacor: A Concentrated Formulation of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids *Am J Cardiol* 2006;98[suppl]:71i-76i
- ⁸⁶ Screening for Lipid Disorders in Children: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement US Preventive Services Task Force. *Pediatrics*. 2007; 120:e215-e219.
- ⁸⁷ Moraga FM, Rebollo MJ, Bórquez P, Cáceres J, et al. Tratamiento de la obesidad infantil: Factores pronósticos asociados a una respuesta favorable. *Rev Chil Pediatr* 2003; 74(4):374-80.
- ⁸⁸ Balk E, Chung M, Lichtenstein A, et al. Effects of omega-3 fatty acids on cardiovascular risk factors and intermediate markers of cardiovascular disease. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2004; (93):1-6.
- ⁸⁹ Miller S., Manhiot C., Chahal N., Cullen-Dean G. y cols. Impact of Increasing adiposity in hyperlipidemic children *Clinical Pediatrics* 2008;47(7):679-684.

-
- ⁹⁰ Skulas-Ray A.C., West S.G., Davidson M.H., Kris-Etherton P.M. Omega-3 fatty acid concentrates in the treatment of moderate hypertriglyceridemia *Expert Opin Pharmacother* 2008;9(7):1237-48.
- ⁹¹ Manlhiot C., Larsson P., Gurofsky C., Smith W.R., y cols. Spectrum and Management of Hypertriglyceridemia Among Children in Clinical Practice *Pediatrics* 2009;123;458-465.
- ⁹² Satoh H, Nishino T, Tomita K, Tsutsui H. Fasting triglyceride is a significant risk factor for coronary artery disease in middleaged Japanese men. *Circ J.* 2006; 70(3):227–231.
- ⁹³ Jonkers IJ, Smelt AH, Princen HM, et al. Fish oil increases bile acid synthesis in male patients with hypertriglyceridemia. *J Nutr.* 2006;136(4):987–991.
- ⁹⁴ Balk E, Chung M, Lichtenstein A, et al. Effects of omega-3 fattyacids on cardiovascular risk factors and intermediate markers of cardiovascular disease. *Evid Rep Technol Assess (Summ).* 2004; (93):1–6.
- ⁹⁵ Hochstenbach-W., Westerterp-Plantenga , Veldhorst MA, Westerterp KR. Single-protein casein and gelatin diets affect energy expenditure similarly but substrate balance and appetite differently in adults. *J Nutr.* 2009; Dec 139(12):2285.