



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

**CAMBIOS EN LA PRUEBA DE EJERCICIO EN
PACIENTES CON OBESIDAD PRE Y POST
INTERVENCIÓN CON DIETA, EJERCICIO Y
ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SUBESPECIALISTA EN:**

NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DR. JOSÉ DAVID MICHELLE PÉREZ URIBE

ASESOR DE TESIS:

DR. JOSÉ LUIS LEZANA FERNÁNDEZ



HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F

Febrero 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. José Karam Bechara
Jefe del Servicio de Neumología
Hospital Infantil de México
Federico Gómez

Dr. José Luis Lezana Fernández
Médico Adscrito a la Clínica de Fibrosis Quística,
Laboratorio de Neumología y Fisiología Pulmonar
Hospital Infantil de México
Federico Gómez

AGRADECIMIENTOS:

*Agradezco a Dios por haberme dado la vida, a mi familia,
mi amada esposa y hoy mi profesión...*

*... a mi Mamá, Papá y Hermana por todo su apoyo incondicional durante
todos estos años, por dedicarme su tiempo, darme cobijo, consejo, por
estar siempre conmigo cuando más los necesito, por su inmensa
comprensión y amor...*

*... a ti mujer, amada esposa mía Alma Aidé, por estar a mi lado
apoyándome a cada minuto y en cada decisión de mi vida, en mi
profesión, por compartir juntos una vida de dicha, amor,
esperanza y triunfo...*

*... a la Dra. Vanessa Campos Lozada por ser un ejemplo de disciplina,
excelencia y abrirme las puertas a la pediatría...*

*... al Dr. Luis Mass Fabri por ser mi maestro de Pediatría y un ejemplo a
seguir no solo en lo Médico, también como persona...*

*... al Dr. Alberto Orozco Gutiérrez por su consejo, apoyo y dedicación
durante mi formación de Pediatra...*

*... al Dr. José Luis Lezana Fernández por dedicarme su tiempo, su
profesionalismo, por enseñarme Neumología Pediátrica, por ser primero
mi profesor y sobre todo mi maestro...*

INDICE

Portada	01
Firma de tutor	02
Agradecimientos	03
Índice	04
Introducción	05
Planteamiento del Problema	08
Antecedentes y Marco teórico	09
Objetivos	27
Hipótesis	28
Justificación	29
Alcance	30
Metodología	31
Resultados y Análisis	40
Conclusiones	44
Recomendaciones	49
Anexos	51
Bibliografía	54

Palabras Clave: Obesidad, Índice de Masa Corporal, Prueba de Ejercicio, Consumo de Oxígeno, Cociente Respiratorio, Ácidos Grasos Omega 3, Grenetina.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica, compleja y multifactorial que se puede prevenir. Es un proceso que suele iniciarse en la infancia y la adolescencia, y que se debe a un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético. En su origen se involucran factores genéticos y ambientales, cuyo desenlace es la acumulación excesiva de grasa corporal para el valor esperado según el sexo, talla y edad¹.

La obesidad infantil ha sido definida considerando la relación entre el peso total y la talla estimada mediante el índice de masa corporal ($IMC = \text{peso en Kg} / \text{talla en m}^2$). El sobrepeso infantil se establece a partir del centil 75 en las curvas del IMC y la obesidad infantil a partir del centil 85¹.

Se estima que cada año mueren 18 millones de personas alrededor del mundo por enfermedad cardiovascular, siendo la diabetes mellitus e hipertensión arterial los principales factores de riesgo. El incremento en los casos de diabetes e hipertensión crecen junto con la prevalencia de sobrepeso y obesidad. Actualmente hay más de 1.1 billones de adultos alrededor del mundo que presentan sobrepeso, 312 millones cursan con obesidad y en niños al menos 155 millones están con sobrepeso u obesidad. En los países en vías de desarrollo, la obesidad se ha triplicado en los últimos 20 años, y su prevalencia se encuentra entre el 10 al 25%. La importancia de esto se relaciona con el incremento en la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 la cual está estrechamente relacionada con la obesidad. Alrededor del 90% de los casos de diabetes mellitus tipo 2 son atribuidos al sobrepeso².

En los Estados Unidos, en los últimos 30 años la prevalencia de obesidad se ha incrementado de 23 al 31%³. En la población pediátrica se ha estimado que al menos el 19% de los niños entre 6 y 11 años de edad están con sobrepeso. La importancia de esto radica en la relación que existe entre un índice de masa corporal (IMC) elevado con el riesgo de enfermedad cardiovascular⁴. La obesidad, intolerancia a la glucosa e hipertensión arterial en

la población pediátrica están asociados con una alta frecuencia de muerte prematura a partir de causas endógenas⁵ así como con una mayor morbilidad – mortalidad cardiovascular⁶.

En México, la incidencia y prevalencia de obesidad han aumentado de manera alarmante en los últimos 20 años hasta alcanzar cifras de 10 a 20% en la infancia, 30 a 40% en la adolescencia y hasta 60 a 70% en los adultos¹.

En lo que se refiere a los aspectos neumológicos, la asociación entre un mayor índice de masa corporal y asma ha quedado de manifiesto en diversos estudios^{7,8,9}. Al realizar una prueba de ejercicio en personas con obesidad se ha demostrado un mayor consumo de oxígeno¹⁰. A pesar de que se ha establecido una relación entre obesidad, hipertensión, cardiopatía isquémica y diabetes, la morbilidad respiratoria ligada a la obesidad y al sobrepeso frecuentemente se pasa por alto, incluso en los informes técnicos elaborados por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Las alteraciones que produce el sobrepeso y la obesidad en el sistema respiratorio son muy variadas, y van desde alteraciones en la mecánica ventilatoria a enfermedades más complejas como el Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS) con una prevalencia hasta de 40% y el Síndrome de Obesidad - Hipoventilación (SOH) que se presenta en el 15% de los pacientes con SAOS. Otra relación controversial es la de obesidad y asma, en la cual se han propuesto diversos mecanismos: inflamatorios, mecánicos y genéticos¹¹.

También se comprobado que la pobre actividad física es un factor de riesgo para obesidad, resistencia a la insulina, inflamación y enfermedad cardiovascular. La actividad física puede mejorar la Capacidad Vital Funcional (CVF), la resistencia a la insulina e índice de masa corporal en niños con obesidad¹².

Mediante una prueba de ejercicio se puede realizar una medición objetiva sobre cómo influye la obesidad en la función pulmonar al determinar el consumo de oxígeno (VO_2), el cociente respiratorio (RER) como fuente del

sustrato energético, del registro de signos vitales presión arterial y frecuencia cardiaca como indicadores de un esfuerzo máximo durante esta prueba. La reducción en el índice de masas corporal (IMC) en niños con obesidad mejora el consumo de oxígeno, la frecuencia cardiaca, la presión arterial, el volumen ventilatorio así como la duración de la prueba de ejercicio⁶ y en sentido opuesto, el incremento en la masa grasa está asociado con una disminución en la capacidad para realizar actividad física en niños con sobrepeso y obesidad¹⁰.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con obesidad presentan alteraciones en la fisiología respiratoria que condicionan una limitación en la tolerancia al ejercicio e incremento del gasto energético debido a un incremento en su masa corporal por sobrepeso, lo cual limita la actividad del sistema cardiorespiratorio.

Por lo tanto, la orientación dietética, la actividad física cotidiana y la ingesta en la dieta de sustancias que reducen el estrés oxidativo podrían mejorar el peso e índice de masa corporal, por lo tanto, presentarán un menor gasto energético y una mejor tolerancia al ejercicio así como una mejor respuesta cardiorespiratoria.

ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO

A nivel mundial, la prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles esta incrementándose de manera alarmante. Aproximadamente 18 millones de personas mueren cada año por enfermedades cardiovasculares, de las cuales la diabetes e hipertensión arterial son los principales factores de riesgo². Por ejemplo, en los últimos 30 años, la prevalencia de obesidad en los Estados Unidos se ha incrementado de 23 a 31%³. Se ha estimado que el 19% de los niños de 6 a 11 años de edad están clasificados con sobrepeso, con un índice de masa corporal (IMC) mayor al percentil 95 para la edad y sexo de acuerdo a lo establecido por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC)⁴. El hecho de que la obesidad se haya incrementado en este periodo no puede ser explicado solamente por factores genéticos, además este fenómeno se presentó en todos los niveles socioeconómicos³.

El incremento en los casos de diabetes e hipertensión junto con la obesidad, sobrepeso, desnutrición y enfermedades infecciosas, representaron durante la década pasada uno de los mayores problemas de salud tratables en países en vías de desarrollo. Actualmente más de 1.1 billones de adultos alrededor del mundo presentan sobrepeso y de estos, 312 millones cursan con obesidad. Al menos 155 millones de niños en el mundo cursan con sobrepeso u obesidad. En los últimos 20 años, la obesidad se ha triplicado en países en vías de desarrollo que han adoptado el estilo de vida occidental caracterizada por una mínima actividad física y un consumo excesivo de alimentos baratos con contenido alto en calorías. Este estilo de vida afecta a los niños de estos países con un incremento en la prevalencia de sobrepeso del 10 al 25% y obesidad del 2 al 10%. Los países del Medio Oriente, Sureste de Asia y China son en los que se presenta la mayor amenaza. El sobrepeso y la obesidad también representa un alto impacto en costos humanos – financieros. En los países desarrollados los costos en salud por sobrepeso – obesidad representan del 2 al 7%. En Estados Unidos en 2001 esto representó 123 billones de dólares².

El incremento en la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 está estrechamente relacionado con el incremento en la prevalencia de la obesidad. Aproximadamente el 90% de los casos de diabetes mellitus tipo 2 son atribuidos al sobrepeso, por lo tanto, 197 millones de personas alrededor del mundo tendrán intolerancia a la glucosa debido a la obesidad asociada al síndrome metabólico. Se espera que esta cifra se incremente a 420 millones para el año 2025².

Se ha observado que en comunidades de países en vías de desarrollo en las cuales se ha preservado su estilo de vida, la frecuencia de diabetes mellitus es baja. Por el contrario, en migrantes Árabes, Asiáticos e Hispanos que adoptan un estilo de vida occidental están en alto riesgo, y la prevalencia de diabetes se ha incrementado de 14 a 20%. En consecuencia, la diabetes mellitus emerge como un problema de salud mundial que amenaza con llegar a niveles de pandemia para el año 2030, para el cual se prevé un aumento de 171 millones en el año 2000 a 366 millones para el año 2030. Para los países en vías de desarrollo se espera un aumento de 84 millones a 228 millones de personas afectadas. Las complicaciones cardiovasculares graves de la obesidad y la diabetes podrán sobrecargar a los sistemas de salud de los países en vías de desarrollo. El riesgo de enfermedad cardiovascular es considerablemente mayor entre personas con obesidad (cinco veces más) con respecto a personas con un peso normal. Con respecto a la hipertensión se espera un incremento de 1 billón de hipertensos en el año 2000 a 1.56 billones con hipertensión para el año 2025².

En un estudio realizado para conocer cuáles son los factores de riesgo cardiovasculares en la edad pediátrica relacionados con una muerte temprana, que incluyó a 4857 niños con una edad promedio de 11.3 años de edad, se identificó que en 166 defunciones (3.4% de la cohorte) la muerte temprana fue más frecuente en niños con un mayor índice de masa corporal (al doble) con respecto a niños con un menor índice de masa corporal (incidencia 2.30; con intervalo de confianza de 95%= 1.46 a 3.62). La frecuencia de muerte por

causas endógenas entre niños con intolerancia a la glucosa fue 73% más alta con respecto a niños con cifras de glicemia más bajas⁵.

Una pobre actividad física y la presencia de obesidad son consideradas factores de riesgo para resistencia a la insulina (RI), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), inflamación y enfermedad cardiovascular. En adultos con una escasa actividad física se han realizado mediciones del CVF y del consumo máximo de oxígeno (VO_2) como un factor de riesgo para resistencia a la insulina e inflamación independientemente de la presencia de obesidad. Los beneficios de la actividad física en la sensibilidad a la insulina, disminución en la producción de mediadores inflamatorios como $TNF\alpha$, disminución del IMC e incremento del VO_{2max} y adiponectina quedaron demostrados en un estudio realizado en 35 niños no obesos en los cuales al incrementar la actividad física (al menos durante 45 minutos en 5 sesiones en 14 días durante 9 meses) presentaron una disminución en el IMC z-score (-0.14 ± 0.33 , $p<0.02$), RI (-0.15 ± 0.35 , $p0.016$), $TNF\alpha$ (-2.55 ± 1.79 pg/ml, $p<0.001$), con incremento del VO_{2max} ($+1.58\pm 2.34$ ml/kg/min, $p<0.001$), adiponectina ($+7.553\pm 11.100$ ng/ml, $p<0.001$) y en la masa muscular después de 9 meses de actividad física ($+2.282\pm 1882$ g, $p<0,001$). Por lo tanto, una actividad física regular beneficia en aspectos neumológicos y metabólicos, e inclusive en pacientes no obesos¹².

En lo que se refiere a la obesidad en niños esta progresa de manera alarmante. Su importancia radica en que se ha identificado al sobrepeso en la infancia como un factor de riesgo para enfermedad coronaria. Los factores de riesgo para la enfermedad coronaria tales como hipertensión, dislipidemia, intolerancia a la glucosa y anormalidades vasculares están presentes en los niños con sobrepeso. En un estudio de cohorte de niños de Copenhagen, Dinamarca, que incluyó a 276835 niños se encontró que un IMC elevado en la infancia es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular en la edad adulta, logrando establecer inclusive la edad en la infancia entre los 7 a 13 años de edad para los niños y 10 a 13 años de edad para las niñas. En este estudio, sin embargo no se contempló el nivel socioeconómico de los pacientes, el cual pudiera influir en el riesgo de enfermedad cardiovascular de

acuerdo a los autores del estudio. Un ejemplo que se menciona en este estudio es el caso de un niño de 13 años de edad que pesa 11,2kg más que el promedio para su edad, lo cual incrementa en 33% las probabilidades de tener una enfermedad coronaria antes de los 60 años⁴.

En México, la incidencia y la prevalencia de la obesidad se han incrementado en los últimos 60 años, y de manera alarmante en los últimos 20 años hasta alcanzar cifras de 10 a 20% en la infancia, de 30 a 40% en la adolescencia y de 60 a 70% en los adultos¹.

De acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud 2006 (ENSA 2006) la prevalencia de obesidad en México entre la población de 5 a 11 años de edad fue de 18.6% en el año de 1999 y de 26.0% en el 2006, lo cual representó un incremento del 39.7% a nivel nacional en un periodo de tan solo 7 años. La distribución de acuerdo al sexo fue la siguiente: niños 5.3% y niñas 5.9% en año 1999, y para el 2006 la prevalencia en niños fue de 9.4% y en niñas 8.7%, lo cual representó un incremento del 77% en niños y del 47% en niñas¹.

En lo que se refiere a los aspectos Neumológicos, la morbilidad respiratoria a ligada a la obesidad y el sobrepeso frecuentemente se pasa por alto, inclusive en los informes técnicos de la OMS. Mientras que existen programas de salud destinados a la relación entre obesidad, hipertensión y cardiopatía isquémica, el aspecto Neumológico no es considerado una prioridad de salud dentro de estos programas. Los cambios observados en la fisiología respiratoria de personas con obesidad y sobrepeso incluyen alteraciones en la mecánica ventilatoria, músculos respiratorios, regulación de la ventilación y control de la respiración como ejemplos¹¹.

En lo que se refiere a la mecánica ventilatoria, la ventilación es consecuencia del cambio de presión generado por la actividad de los músculos respiratorios y las condiciones elásticas del tórax. La capacidad residual funcional representa el punto de equilibrio del sistema respiratorio, en el cual la presión elástica de la caja torácica y la presión elástica del tórax son iguales y

de sentido opuesto: como consecuencia el tórax se encuentra en reposo. Con la contracción de los músculos inspiratorios se genera cierta presión que es capaz de vencer la fuerza elástica del pulmón, y es entonces cuando se produce una inspiración. Cuando el volumen del tórax alcanza el 70% de la capacidad pulmonar total, la presión elástica de la caja torácica se opone a la expansión del tórax. Al cesar el esfuerzo inspiratorio, la espiración se produce de manera pasiva, como resultado de la presión de retracción elástica pulmonar¹¹.

La obesidad incide de varias maneras. En primer lugar la sobrecarga de masa se traduce en un cambio de las características elásticas de la caja torácica, de tal forma que disminuye la capacidad de oposición a las fuerzas de retracción elástica del pulmón, lo cual se traduce en un incremento en las resistencias elásticas tanto del pulmón como de la caja torácica, lo cual condiciona un aumento del trabajo respiratorio¹¹.

A nivel de la musculatura de la respiración, se ha documentado un incremento en la actividad del electromiograma del diafragma, lo cual expresa una ineficiencia en su contracción. En algunas ocasiones los pacientes con obesidad muestran un patrón respiratorio muy similar al observado en situaciones de debilidad muscular¹¹.

En lo que se refiere al control de la ventilación, el comportamiento de los centros respiratorios en las personas con obesidad tampoco es homogéneo. Se ha puesto de manifiesto una elevada presión de oclusión ($P_{0.1}$) parámetro que refleja el estado del impulso respiratorio central, probablemente como consecuencia de las resistencias elásticas del tórax. También en este sentido, hay un grupo de pacientes obesos que muestran una baja respuesta a estímulos químicos, sobre todo, al estímulo hipercápnico, lo que traduce una hiposensibilidad de los quimiorreceptores centrales. Las explicaciones para los fenómenos antes mencionados han sido dos: en algunos pacientes con obesidad es posible que presentan alguna alteración primaria en los centros

respiratorios; y por otro lado, esta condición podría expresar un mecanismo de adaptación destinado a disminuir la fatiga muscular¹¹.

La obesidad constituye el principal factor de riesgo para el desarrollo del Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS), con una prevalencia de hasta el 40%. La obesidad determina una infiltración de grasa submucosa en la vía respiratoria superior que condiciona una disminución de su calibre y una pérdida del tono muscular que favorece el colapso. Además, el incremento del impulso respiratorio secundario a las elevadas cargas torácicas también contribuye a la pérdida del equilibrio de presiones necesario para mantener la permeabilidad de la vía respiratoria durante la inspiración¹¹. Con respecto al Síndrome de Obesidad Hipoventilación (SOH), este constituye la expresión máxima del SAOS, y se presenta hasta en el 15% de los pacientes con SAOS¹¹.

También en este mecanismo del SAOS, se presenta una relajación de la musculatura de la laringe durante la fase REM del sueño, lo cual disminuye el calibre de la vía aérea, lo cual produce obstrucción de la vía aérea, en especial, en pacientes con factores predisponentes como los que presentan obesidad, el resultado final será hipoxemia. Las manifestaciones clínicas son: somnolencia durante el día, cefalea matutina y vómito, pobre aprovechamiento escolar y disminución en la calidad de vida¹¹.

La repercusión de la obesidad sobre la función cardiovascular y respiratoria en algunas ocasiones aun es causa de controversia. En un estudio que se realizó con 31 pacientes con obesidad mórbida (IMC $50 \pm 9 \text{ kg/m}^2$) y a 30 individuos como control (IMC $24 \pm 2 \text{ kg/m}^2$), sin diferencia significativa en cuanto al sexo y edad. El objetivo del estudio fue determinar la función cardiopulmonar en estos dos grupos de pacientes los resultados fueron los siguientes: en el grupo con obesidad mórbida tuvieron una menor duración en la prueba de ejercicio con respecto al grupo control ($14 \pm 3 \text{ min}$ Vs $27 \pm 4 \text{ min}$, $p < 0.001$). Durante el esfuerzo, los pacientes con obesidad mórbida Vs controles presentaron un mayor un consumo de oxígeno (VO_2max L/min de 2.37 ± 0.5 Vs

2±0.5; p<0.05) (VO_2 ml/kg/min de 17±3.4 Vs 32±4; p<0.001), un esfuerzo sub – máximo por su frecuencia cardiaca (FC 156±16 Vs 173±15; p<0.001), una presión arterial diastólica más elevada (95±14 Vs 88±9mmHg), un cociente respiratorio menor RQ (0.87±0.2 Vs 1±0.2; p<0.001). Por lo tanto, se concluyo que los pacientes con obesidad mórbida tienen una capacidad de trabajo reducida debido al gran consumo energético que realizan al movilizar su masa corporal, además, que finalizan la prueba de ejercicio realizando un esfuerzo sub – máximo. No obstante, durante este ejercicio, presenta una función cardiopulmonar dentro de límites normales¹³.

Los beneficios de la cirugía reductora (para disminuir índice de masa corporal) y su relación con la función cardiovascular han sido demostrados en diversos estudios. Por ejemplo, en un estudio prospectivo realizado en 11 mujeres con obesidad severa, a las cuales se les realizó gastroplastía con banda vertical (VBG), con un índice de masa corporal determinado mediante calorimetría indirecta en 41kg/ml (rango de 36 a 46) previo a la cirugía y un año después de la cirugía con IMC de 32kg/ml (rango de 25 a 37), la velocidad en la prueba de caminata se incremento de 2,7km/hora (rango 1.3 a 3.4km/hora) antes de la cirugía a 3.8km/hora (rango de 2.0 a 4.2km/hora) un año posterior a la cirugía (p=0.003)¹⁴.

En un estudio prospectivo en el cual se realizó cirugía bariátrica a 31 pacientes de 38±8 años de edad con obesidad mórbida (IMC >40kg/m²), con el objetivo de investigar los efectos de la pérdida de peso mediante cirugía bariátrica en la capacidad de realizar una prueba de ejercicio, los resultados fueron los siguientes: un año después de la cirugía el peso se redujo de 146±33kg a 95±19kg (p<0.001), con una reducción del IMC de 51±4kg/m² a 33±6kg/m² (p<0.001). En lo que se refiere al aspecto respiratorio, el consumo de oxígeno (VO_2 en L/min) de 0.32±0.08L/min (previo 0.41±1L/min, p<0.001), y un (VO_2 ml/kg/min) de 3.5±0.9ml/kg/min (previo 2.9±0.8ml/kg/min, p<0.002) y durante un esfuerzo máximo 2.25±0.5L/min (previo 2.30±0.6L/min, p<0.5), de 24.3±6.3ml/kg/min (previo 15.9±3.3ml/kg/min, p<0.001), RER 1.03±0.09 (previo 0.87±0.07). También es importante mencionar que posterior a la realización de

la cirugía bariátrica reductora los pacientes presentaron una mayor resistencia a la duración de la prueba con 21 ± 4.2 minutos (previo 13 ± 3.8 minutos, $p < 0.001$) y alcanzaron un 90% de la frecuencia cardiaca máxima predicha (previo 83%) lo cual nos traduce un esfuerzo sub – máximo que mejoró después de la cirugía a un esfuerzo máximo⁶. Sin embargo, al realizar un ajuste por Masa Grasa Libre (FFM), no existe diferencia entre el VO_2 antes ó después de la cirugía. En lo que se refiere al patrón ventilatorio en reposo (frecuencia respiratorio y VE) no existió diferencia antes ó después de la cirugía, pero durante el ejercicio, fue más alta después de la cirugía reductora ($p < 0.002$)⁶. En este estudio se concluye que después de la cirugía reductora de peso en pacientes con obesidad mórbida, hay un incremento bastante considerable en la capacidad de realizar una prueba de ejercicio. También se demostró que la pérdida de peso reduce el gasto energético en los pacientes con obesidad mórbida mejorando su capacidad al ejercicio y su reserva cardiaca. No se encontró mejoría significativa en la función cardiovascular. También se demostró que previo a la cirugía reductora los pacientes con obesidad presentaban un gran esfuerzo respiratorio y cardiovascular identificado mediante un alto VO_2 , frecuencia cardiaca, presión arterial y VE. Gran parte de la reserva cardiovascular de estos sujetos era destinada para su sola movilización. Después de la cirugía, los pacientes realizan la misma cantidad de trabajo externo con una menor respuesta cardiovascular. Lo anterior sugiere que la energía empleada para movilizar su gran cuerpo está limitada por un factor de actividad aeróbica. También se ha comprobado estos pacientes obesos usan poco más de 58% del VO_2 al caminar a una velocidad de 2,5km/h, mientras que los sujetos no obesos usan poco menos de 34%. La pérdida de peso mediante cirugía está relacionada con una marcada mejoría de la disnea⁶.

En un estudio realizado en 129 adolescentes obesos (IMC $> 41.4 \text{kg/m}^2 \pm 9.7 \text{kg/m}^2$) con un rango de edad de 14.5 ± 1.8 años comparados con 34 adolescentes no obesos (IMC $20.1 \pm 1.9 \text{kg/m}^2$) con rango de edad 14.5 ± 1.5 años, cuyo objetivo fue conocer si el incremento en la masa grasa está asociado con una disminución en la capacidad de realizar una prueba de

ejercicio debido a un incremento en la tasa metabólica resultado de la movilización una gran cantidad de masa corporal, lo cual puede ser un factor determinante en la reserva cardiovascular, los resultados de este estudio mostraron que el Consumo de Oxígeno al Umbral Láctico (LTVO₂), el consumo de oxígeno máximo (VO₂max) y el LTVO₂ como porcentaje el VO₂max no fueron diferentes entre los pacientes con obesidad y los controles sanos durante la prueba de ejercicio. Sin embargo, el Consumo Absoluto de Oxígeno Entregado (ULVO₂) fue significativamente mayor en los pacientes obesos (ULVO₂ml/min en obesos 696±220) que en sujetos sanos (ULVO₂ml/min 396±122, con p<0.0001); el ULVO₂ a partir del VO₂max en los pacientes obesos fue de 35±8% (LTVO₂ 63±15%), comparado con el de los sujetos sanos que represento el 20±5% del VO₂max (LTVO₂ 39±12%, con p<0.0001). Con respecto al IMC, este estuvo asociado positivamente con ULVO₂ (r=0.76; p<0.0001), también se asoció positivamente con el VO₂max (r=0.41; p<0.0001), y para el caso de los pacientes no obesos no existió relación entre el IMC con VO₂max (r=0.27; p0.16). Al realizar un análisis univariable se encontró una relación positiva entre el ULVO₂ y un menor IMC (r=0.69, p<0.0001) y masa grasa (r=0.78, p<0001); sin embargo el VO₂max fue positivamente asociado con un menor IMC (r=0.44, p<0.0001) pero no así con la masa grasa (r=0.09, p0.34). Con respecto a la frecuencia cardiaca, está fue significativamente mayor en los pacientes con obesidad Vs sujetos sanos previo a la prueba de ejercicio (94±14 Vs 82±15 pulsaciones, p<0.0002), y durante la prueba de ejercicio la frecuencia cardiaca fue significativamente menor en los pacientes con obesidad Vs control sano (175±18 Vs 197±17 pulsaciones, p<0.0001). Se identifico una relación negativa entre el IMC y la frecuencia cardiaca (r=0.53, p<0.0001). Con respecto a la distancia recorrida en la prueba de ejercicio esta fue considerablemente menor en los pacientes con obesidad (1159±194 metros) con respecto a los sujetos sanos (1983±323 metros, p0.0001), por lo tanto se identifico una asociación negativa entre el IMC y la distancia recorrida (r=0.81, p<0001). También se identifico la masa grasa es el mejor predictor con respecto a la distancia recorrida en la prueba de ejercicio (r=-0.79, p<0.0001), aunque la frecuencia cardiaca medida durante la prueba de ejercicio se asocio de manera positiva con la distancia recorrida (r=0.65, p<0.0001). Al final de

este estudio se concluyó que el exceso de tejido adiposo en los pacientes con obesidad implica un mayor gasto metabólico demostrado en la prueba de ejercicio. En los adolescentes con sobrepeso el simple hecho de movilizar sus extremidades inferiores implica un mayor consumo de O₂ lo cual lleva a un gasto de la reserva cardiorrespiratoria significativamente mayor. En conclusión, una gran parte de la intolerancia al ejercicio en los pacientes con obesidad podría estar relacionada con una alta demanda metabólica para la movilización de la masa grasa¹⁰.

En un estudio realizado en niños de 6 a 17 años de edad para evaluar el consumo de oxígeno VO₂ con respecto al índice de masa corporal, que incluyó a 60 niños, 30 con un IMC 27.4 ±4,5 kg/m², y 30 controles con IMC 18.8± 2.7kg/m², ambos grupos realizaron una prueba de ejercicio. La duración del ejercicio para el grupo de obesidad fue significativamente más corto que los controles (p0.010), pero los niños obesos registraron mayores valores absolutos de consumo de oxígeno (VO₂ L/min de 1.907±0.671 L/min Vs VO₂ L/min de 1.495±0.562 L/min; p0.013;) (VO₂ml/kg/min 29.2±3.8ml/kg/min Vs VO₂ml/kg/min 33.6±3.5ml/kg/min; p<0,001). Por lo tanto, el gasto metabólico absoluto durante el ejercicio es mayor en el grupo de obesidad en comparación con los controles¹⁵.

En lo que se refiere a la relación de asma y obesidad, se ha identificado una reducción del Volumen de Reserva Espiratorio (ERV) y de la Capacidad Residual Funcional (FRC) comparado con sujetos normales, e inclusive, estos parámetros disminuyen aun más cuando el paciente se encuentra en posición supina, debido al efecto gravitacional que ejerce la masa abdominal. La Capacidad Pulmonar Total (TLC) y Capacidad Vital (VC) también pueden estar reducidos, sin embargo, el Volumen Residual (RV) se mantienen normales generalmente inclusive en obesos mórbidos. También se ha documentado un incremento del Índice de Masa Corporal (IMC) con disminución del FEV₁. Esta disminución es proporcional a los cambios en la Capacidad Vital Forzada (FVC), de manera que la relación FEV₁/FVC se mantiene. Los depósitos de grasa en el tórax y el abdomen causan disminución de los movimientos en la

caja del tórax y del diafragma. La compliance del tórax está disminuida y el trabajo respiratorio está incrementado. Esta infiltración grasa de los músculos causa disminución del calibre de la vía aérea superior, mientras que los depósitos sub-cutáneos también incrementan el trabajo respiratorio. En el caso específico del asma, esta enfermedad se caracteriza por una hiperreactividad e inflamación crónica de la vía aérea con reversibilidad de la obstrucción con beta 2 agonistas. Se ha propuesto que la disminución en la luz de vía aérea periférica en pacientes obesos puede causar incremento en la hiperreactividad de la vía aérea con un patrón de respiración superficial, el cual frecuentemente se observa en obesos. Otros mecanismo propuesta para la relación asma / obesidad es el relacionado con la presencia de reflujo gastroesofágico, el cual es más frecuente en pacientes obesos; la disminución en la ingesta de antioxidantes, el incremento en la producción de IL-6 y ciclooxigenasa 2 a partir de tejido adiposo causa inflamación en la vía aérea¹⁶.

En un estudio realizado entre 1991 a 1993 en 5993 niños Caucásicos Australianos con edad de 7 a 12 años se encontró que el incremento en el IMC es un factor de riesgo para la presencia de tos y sibilancias, pero no para asma ó hiperreactividad de la vía aérea. En 2004, en un estudio realizado en 5984 niños de Israel, la presencia de sibilancias fue más frecuente en niños obesos que en no – obesos, y el diagnóstico de asma y tratamiento inhalado por lo tanto fue más frecuente entre los niños obesos, pero la hiperreactividad bronquial fue más frecuente en niños no-obesos asmáticos. En Canadá, en un estudio de 1994 a 1995 se encontró una prevalencia mayor de asma y un mayor índice de masa corporal entre pacientes femeninos con obesidad con respecto al sexo masculino, esta relación también se confirmó en un estudio realizado en población de Taiwán. En un estudio realizado por la Comunidad Europea de Salud, se encontró que la asociación de síntomas de asma y obesidad es similar en hombres y mujeres. Otra explicación podría ser que los niños con obesidad tienen una menor actividad física, y por lo tanto al realizar ejercicio presentan más síntomas de dificultad respiratoria que los niños de su edad. Un incremento en estos síntomas en pacientes obesos hace aun más difícil el diagnóstico de asma¹⁶.

En un estudio que evaluó la relación que existe entre obesidad, índice de masa corporal (IMC), actividades deportivas de manera regular, ver televisión y la dieta con respecto a la presencia de sibilancias y asma, incluyó a 20016 niños, con edades entre 6 a 7 años. Los padres completaron los cuestionarios previamente estandarizados. Se utilizó un modelo de regresión logística para estimar la odds ratio (OR) y un intervalo de confianza del 95% (IC). Se ajustaron varios factores de confusión teniendo en cuenta el IMC, la actividad deportiva regular, ver televisión y los elementos seleccionados en la dieta. De los 20016 entrevistados, un total de 1575 niños (7,9%) reportaron presencia de sibilancias al momento del estudio y 1343 (6,7%) diagnóstico de asma. En un modelo de análisis multivariado, el IMC elevado se asoció con la presencia sibilancias y diagnóstico de asma, los niños que se encuentran en el centil más alto (en comparación con el centil más bajo) tenían un mayor riesgo de sibilancias (OR = 1,47, IC=1.20-1.82) o diagnóstico de asma (OR=1,61; IC 1.28 a 2.01). La presencia de sibilancias o asma no se asoció con la actividad deportiva regular. Los niños que pasaron 5 horas o más al día viendo la televisión eran más propensos a experimentar sibilancias (OR=1,53; IC 1.08 a 2.17) o diagnóstico de asma (OR=1,51; IC 1.4 a 2.2) en comparación con aquellos que veían la televisión menos de 1 hora al día. Si se agrega sal a la comida, hay una fuerte asociación con la presencia de sibilancias (OR= 2,58; IC 1,41 a 4,71) y el diagnóstico de asma (OR=2,68; IC 1,41 a 5.09). Por lo tanto, un IMC elevado / peso, pasar mucho tiempo viendo la televisión, y una ingesta de sal alta en la dieta, cada uno de manera independiente, aumentan el riesgo de síntomas de asma en los niños¹⁷.

En lo que se refiere al proceso inflamatorio en los pacientes con obesidad / asma, en estudio que se realizó en 10 pacientes con IMC >30kg/m² con asma, cuyo objetivo fue demostrar que la disminución en la ingesta de calorías durante 8 semanas ad libitum, y en días alternos una disminución de del 20% de la ingesta habitual, esta medida tuvo efectos sobre las pruebas de función pulmonar y marcadores de estrés oxidativo e inflamación, los

resultados en 9 de los 10 pacientes que cumplieron con este régimen fueron los siguientes:

Disminución del peso en promedio de 8% (8,5kg), lo cual fue uno de los indicadores para confirmar la adherencia al tratamiento. El estado de ánimo y la energía percibida por los sujetos mejoró de durante las primeras 3 semanas de la dieta alternativa de calorías (ACDR) y continuo a lo largo del estudio. A pesar de que no presentaron diferencia significativa en el FEV₁ durante las 8 semanas que duro la dieta, se presentaron mejoría en este mismo periodo posterior a la administración de Salbutamol ($p < 0.009$ a las 8 semanas), hecho que también se vio reflejado en los cuestionarios de calidad de vida / síntomas ($p < 0.002$). A pesar de que presentaron mejoría en las cifras de triglicéridos, colesterol e insulina, estos cambios no tuvieron significancia estadística, lo mismo ocurrió con marcadores pro – inflamatorios como TNF α ¹⁸.

Con respecto a la validez de los protocolos usados para evaluar la función cardiorespiratoria, se ha propuesto que el protocolo de Balke modificado (diagnóstico cardiorespiratorio en pediatría) de acuerdo a los siguientes parámetros: 9 etapas de 1 minuto de duración por cada una a velocidad constante (5,6km/hora) y un incremento en la pendiente de la banda de la caminadora iniciando desde 6% hasta llegar a 22% (incrementos de 2%). Al final de la prueba se da un periodo de recuperación. Con esta modificación, en pacientes pediátricos la prueba de ejercicio de acuerdo al protocolo de Balke modificado tiene una duración de 21.7 ± 0.6 min y un bajo consumo de oxígeno (VO₂ de 34.2 ± 1.8 ml/kg/min) debido a incrementos mínimos en la carga de trabajo con respecto al protocolo de Bruce (duración 14.9 ± 1.1 min; y un mayor consumo de oxígeno VO₂ de 48.6 ± 2.7 ml/kg/min). Por lo tanto, el protocolo de Balke modificado puede ser considerado una prueba clínica aplicable a la población pediátrica¹⁹.

En lo que se refiere a la prueba de función respiratoria y los parámetros que evalúa, a continuación se describe brevemente cada una de estos parámetros y sus principales implicaciones en la fisiología respiratoria.

El VO_2 (consumo de oxígeno) está determinado por la demanda celular de oxígeno (O_2) hasta que la demanda de es igual a la capacidad máxima de transporte de oxígeno (O_2), el VO_2 puede ser medido a partir del flujo sanguíneo y la extracción de O_2 por los tejidos mediante la fórmula de Fick. Los factores que influyen en la disponibilidad del O_2 son los que desvían la curva de disociación de la hemoglobina (pH, CO_2 , temperatura), gasto cardiaco, y la capacidad de extracción de O_2 por los tejidos²⁰.

Habitualmente, el incremento en el VO_2 se relaciona de manera directa con el trabajo externo. El trabajo externo puede ser medido a través de un ergómetro y estimado a partir de la prueba de ejercicio. La pendiente de VO_2 Vs trabajo externo refleja la eficiencia de la conversión metabólica en energía química en mecánica y trabajo en el músculo esquelético. En individuos obesos, esta curva puede mostrar un incremento ó estar más acentuada en el VO_2 por incremento del trabajo externo²⁰.

El VO_2 max - VO_2 pico (consumo de oxígeno máximo – consumo de oxígeno pico) se incrementa por el trabajo externo. Una vez que se alcanza un plateau ó línea basal es la mejor evidencia que se ha llegado al VO_2 max ó VO_2 pico, el cual es el mejor indicador de la capacidad aeróbica para el ejercicio cardiorespiratorio. Representa el nivel máximo de metabolismo oxidativo a nivel muscular. Sin embargo, en la práctica clínica, esta línea basal ó plateau puede no ser alcanzada por síntomas de limitación al ejercicio. Depende del sexo, edad, masa corporal. El metabolismo de las grasa no modifica el VO_2 . Puede expresarse en ml/kg/min ó como porcentaje absoluto de un gas²⁰.

El RER (ó cociente de intercambio respiratorio) es el equivalente a la operación del cociente respiratorio (RQ), y su valor está determinado por la fuente de energética utilizada en los procesos metabólicos. Un RQ de 1.0 indica un metabolismo primario de carbohidratos, mientras que un RQ menor de 1 indica una mezcla de carbohidratos y grasas (alrededor de 0.7) ó proteínas (alrededor de 0.8) como fuente de energía. El término RQ a menudo

es usado para indicar procesos a nivel tisular, los cuales son difíciles de medir y no son determinados durante una prueba de ejercicio. El RER es medido generalmente por intercambio de gas a nivel de la boca. En un estado de reposo ó steady state, el flujo sanguíneo y el transporte de gas siguen el metabolismo de los tejidos, por lo tanto el RER puede ser utilizado como un índice aproximado de este metabolismo. Una recomendación es que el RER debe ser reportado en función de VO_2 ²⁰.

El termino AT (umbral anaeróbico) también conocido como umbral láctico, umbral del ácido láctico, umbral de intercambio gaseoso ó umbral ventilatorio es considerado como un estimador de la aparición de acidosis láctica, causada por incremento del lactato durante el ejercicio. El termino AT como estimador del VO_2 con cambio por incremento del lactato arterial, es indicador más ampliamente usado. Implica una respuesta debida a acidosis metabólica. El AT demarca el límite superior para un rango de ejercicio que puede realizarse casi en su totalidad de manera aerobicamente. Un aumento progresivo en la carga de trabajo por encima del AT se asocia con una disminución progresiva de la tolerancia al ejercicio. Una determinación de AT es un indicador del nivel de actividad física²⁰.

En lo que se refiere a los equivalentes ventilatorios, la relación VE/VO_2 es el mejor indicador para analizar la respuesta ventilatoria a las necesidades metabólicas. El patrón normal de los cambios en la relación VE/VO_2 es una curva con una depresión profunda al inicio del ejercicio cerca del AT, y posteriormente su capacidad se aumenta durante el ejercicio. El incremento en VE/VO_2 típicamente ocurre con acidosis metabólica²⁰.

En lo que se refiere a la obesidad y el metabolismo de ácidos grasos, una alternativa para el manejo de las alteraciones metabólicas secundarias a la obesidad es el uso de ácidos grasos omega-3. Los ácidos grasos omega-3 (ácido alfa-linolénico [LNA]) y omega-6 (ácido linoleico [LA]) son ácidos grasos polinsaturados (PUFA), esenciales (EFA) porque no pueden ser sintetizado por los seres humanos y por lo tanto deben de ser consumidos. Su deficiencia

causa disminución de la visión, anomalías en el electroretinograma y cambios en el comportamiento [hiperactividad] y una reducción de la capacidad cognoscitiva²¹.

Los ácidos grasos omega-3 se pueden obtener de aceites vegetales (linasa, canola) en forma de ácido alfa-linolénico exclusivamente o en forma de dos derivados más activos como el ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) provenientes de los peces principalmente de piel azul como atún, sardina, trucha, sierra, macarela o salmón^{22,23}.

Las recomendaciones de los requerimientos en niños y niñas de 8 a 18 años de LNA es de 0.6 a 1.2 g/día de la dieta. La proporción ideal que debe tener 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.

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 llamado EPA, y de ahí en 24 carbonos y 6 dobles enlaces, el cual puede abandonar el retículo endoplásmico y ser 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 endoplásmico 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 celularesⁱⁱ. EPA y DHA son productos finales del LNA durante su formación

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 LA²⁴.

El Acido Araquidónico (AA) es el precursor más abundante y es obtenido 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 la AA tienen funciones competitivas²⁵ (figura 1 y 2 del anexo). 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 – 3²⁶. Los eicosanoides de AA son biológicamente activos en las cantidades pequeñas y, si se forman en grandes cantidades, colaboran en la formación de trombos y ateromas, en la proliferación celular, en el desarrollo de los trastornos alérgicos e inflamatorios sistémicos o a nivel local bronquial como en el asma.

Los metabolitos de los omega tres (EPA y DHA) tienen 1 a 2 veces más afinidad para PPAR-alfa y por lo tanto son más potentes activadores transcripcionales y su importancia radica por el efecto en el metabolismo lipídico, de aminoácidos y en la inflamación descrito anteriormente²⁷.

En resumen los omega tres pueden intervenir en la regulación de diversos grupos de factores de transcripción, que han sido más estudiados en modelos animales y en algunos adultos, en el metabolismo de lípidos. Como son las proteínas de unión para el esteroide, los receptores del peroxisoma proliferado activado alfa, gama (PPAR α,γ), la Oxido nítrico sintasa inducible (iNO) y endotelial (eNO). Además de intervenir en el estrés oxidativo y en la resistencia a la insulina de una manera directa o indirecta a través de grupos críticos para modular la expresión de genes controladores de la homeostasis lipídica sistémica y de tejidos

La suplementación de omega tres podría disminuir el proceso inflamatorio, porque existe la evidencia de que el EPA y el DHA, inhiben competitivamente la vía metabólica de los n-6 del Acido Araquidónico, 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) (Ver Anexo). 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. 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. 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-inflamatorios²⁸. Otros efectos anti-inflamatorios se han mostrado en la disminución de la quimiotaxis de leucocitos, que disminuye la producción de especies de reactivos de oxígeno, además de disminuir citocinas pro-inflamatorias y la expresión de moléculas de adhesión²⁴.

OBJETIVOS GENERALES

- Conocer cuáles son los cambios antropométricos (talla, peso, índice de masa corporal) 12 semanas después de recibir tratamiento con orientación dietética, ejercicio aeróbico durante 30 minutos al día los 7 días de la semana e ingesta de Ácidos Grasos Omega 3 (EPA 2000mg y DHA 1000mg al día) en un grupo de pacientes con obesidad con respecto a un grupo control de pacientes con obesidad el cual tendrá orientación dietética, ejercicio aeróbico durante 30 minutos al día los 7 días de la semana e ingesta de Grenetina 4g al día.

OBJETIVOS PARTICULARES:

- Comparar los cambios pre y post – intervención 12 semanas después de recibir tratamiento con orientación dietética, ejercicio aeróbico durante 30 minutos al día los 7 días de la semana e ingesta de Ácidos Grasos Omega 3 (EPA 2000mg y DHA 1000mg al día) en un grupo de pacientes con obesidad con respecto a un grupo control de pacientes con obesidad el cual tendrá orientación dietética, ejercicio aeróbico durante 30 minutos al día los 7 días de la semana e ingesta de Grenetina 4g al día en la prueba de función respiratoria de acuerdo al Protocolo de Balke modificado en los siguientes parámetros:

- VO_2AT (ml/kg/min), VO_2max (ml/kg/min), RER AT, RER max, FEV_1 (L), VE/VO_2 AT, VE/VO_2 max, frecuencia cardiaca (HR), presión arterial sistólica y presión arterial diastólica.

HIPOTESIS

La implementación de ejercicio durante 30 minutos al día los 7 días de la semana, la orientación dietética y la complementación con Ácidos Grasos Omega 3 vía oral (EPA 2000mg y DHA 1000mg al día) en pacientes con obesidad mejorará los indicadores antropométricos como talla, peso, índice de masa corporal lo cual reducirá el consumo de oxígeno VO_2AT (ml/kg/min), VO_2 max (ml/kg/min), el VE/VO_2 max, frecuencia cardiaca con mejoría de manera secundaria del RER AT, RER max, FEV_1 , VE/VO_2AT , presión arterial sistólica, presión arterial diastólica al optimizar tanto la fuente energética como su utilización con respecto a un grupo control que recibirá orientación dietética, realizará actividad física durante 30 minutos y Grenetina 4g vía oral / día.

JUSTIFICACIÓN

La obesidad al ser un problema de salud pública a nivel mundial con implicaciones metabólicas, cardiovasculares y respiratorias, requiere de investigación multidisciplinaria para establecer nuevas líneas de investigación y estrategias terapéuticas complementarias.

ALCANCE

Los resultados obtenidos no se pueden generalizar debido a que la población en estudio es reducida, y solo representa un grupo de pacientes con obesidad que acuden al Hospital Infantil de México.

No se puede garantizar un apego al tratamiento (orientación dietética, ingesta de Ácidos Grasos Omega 3 ó Grenetina, realización de ejercicio durante 30 minutos al día los 7 días de la semana) al 100% debido a que no hay un tratamiento estrictamente supervisado así como una supervisión de la actividad física ó cumplimiento de la dieta.

También es importante resaltar que no se realizó determinación del índice de masa grasa, lo cual puede influir en los resultados de la prueba de función respiratoria.

Debido a que son pocos los estudios publicados sobre función respiratoria (prueba de ejercicio) en pacientes obesos, es un trabajo innovador y que puede ser piloto para la realización de futuros proyectos considerando que la prevalencia de obesidad a nivel mundial se encuentra en aumento, y la co – morbilidad relacionada con la obesidad tiene repercusión sistémica (incluyendo en el sistema respiratorio).

DISEÑO METODOLÓGICO

El presente estudio y proyecto de tesis para obtener el título de Neumólogo Pediatra se realizó de manera conjunta con el servicio de Alergología del Hospital Infantil de México Federico Gómez. El presente estudio forma parte de un proyecto de investigación que se lleva a cabo en el Hospital Infantil de México (HIM /2008/006).

DISEÑO DEL ESTUDIO: ensayo clínico, longitudinal, prospectivo, aleatorizado, comparativo, doble ciego.

UNIVERSO: pacientes con obesidad que acuden al servicio de Alergia del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

POBLACIÓN: pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, que acudan al Laboratorio de Neumología y Fisiología Pulmonar en dos ocasiones para la realización de la prueba de ejercicio, y que se encuentren en alguno de los dos grupos del estudio (pacientes con obesidad que reciben Ácidos Grasos Omega 3 ó Grenetina).

INTERVENCIÓN: administración por vía oral de Ácidos Grasos Omega 3 (EPA 2000mg y DHA 1000mg al día) y al otro grupo Grenetina (4gr al día) durante un periodo de 12 semanas. En ambos grupos recibirán orientación dietética y se dará la indicación de realizar actividad física a diario durante un mínimo de 30 minutos al día.

Durante este estudio se realizaron 2 visitas al Laboratorio de Neumología y Fisiología Pulmonar del Hospital Infantil de México. En la primera visita se realizó la prueba de ejercicio con la finalidad de obtener un registro basal de cada paciente y determinar su VO_2AT (ml/kg/min), VO_2 max (ml/kg/min), RER AT, RER max, FEV_1 , VE/VO_2AT , VE/VO_2 max, frecuencia cardiaca, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica. La segunda visita se realizó 12 semanas después para identificar los cambios en la prueba ejercicio.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Edad: de 10 a 16 años de edad.
- Sexo: masculino ó femenino.
- Obesidad de origen exógeno de acuerdo a las tablas del CDC \geq al centil 95 ó IMC $>25\text{kg}/\text{m}^2$.
- Acudir a seguimiento en el servicio de asma y alergia, cumplir con las 2 pruebas de ejercicio en el servicio de neumología.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Incapacidad del paciente para poder realizar la prueba de ejercicio.
- Retraso mental, retraso del desarrollo psicomotriz.
- Pacientes con otras enfermedades concomitantes como: fibrosis pulmonar, fibrosis quística, tuberculosis pulmonar, antecedente de displasia broncopulmonar, cardiopatías congénitas, endocrinopatías como diabetes mellitus tipo 1 y 2, pacientes con reflujo gastroesofágico, hepatopatía, hipertrigliceridemia familiar, ovario poliquístico, tratamiento con esteroide sistémico ciclo corto ó inclusive tres meses previo a la realización de la prueba (cinco a siete días con Prednisona $1\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ ó $50\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$), tratamiento con cualquier esteroide inhalado (incluyendo tres meses previos a la realización de la prueba de ejercicio), síndrome nefrótico, síndrome nefrítico, ingesta de anticomiciales, de Metformina, hipersensibilidad al aceite de soya y pescado, infección respiratoria 4 semanas previo a la realización de la prueba de ejercicio.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- No cumplir con las 2 pruebas de ejercicio.
- A juicio del investigador.

ANALISIS ESTADÍSTICO:

- Se realizará estadística descriptiva para las variables cualitativas, se obtendrán medidas de tendencia central y dispersión. Se realizarán correlaciones entre datos antropométricos y para los obtenidos en la prueba de ejercicio además de T de Student.

DEFINICION Y OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES:

- Grupo 1: pacientes con obesidad que recibirán Ácidos Grasos Omega 3
Operacional: pacientes que recibirán Ácidos Grasos Omega 3 vía oral (EPA 2000mg y DHA 1000mg al día) durante un periodo de 12 semanas, además de orientación nutricional y la indicación de realizar actividad física durante 30 minutos los 7 días de la semana.

- Grupo 2: pacientes con obesidad que recibirán Grenetina vía oral (4g / día)
Operacional: pacientes con obesidad que recibirán Grenetina (4g/día) durante un periodo de 12 semanas, además de orientación nutricional y la indicación de realizar actividad física durante 30 minutos los 7 días de la semana.

VARIABLES DEPENDIENTES:

- Peso
Operacional: determinación en kilogramos (Kg) mediante una báscula la cual fue calibrada previamente. Se pesará a cada paciente previo a la realización de cada una de las pruebas de ejercicio (dos pruebas de ejercicio con intervalo de 12 semanas cada una).
Indicador: kilogramo (Kg).
Medición: cuantitativa continua.

- Talla

Operacional: determinación en metros (m) de la estatura mediante un estadímetro. Se medirá a cada paciente previo a cada una de las pruebas de ejercicio (dos pruebas de ejercicio con intervalo de 12 semanas).

Indicador: metros (m).

Medición: cuantitativa continua.

- Índice de Masa Corporal (IMC):

Operacional: es la relación entre el peso total en kilogramos (Kg) y la talla expresada en metros al cuadrado (m^2).

Indicador: kg/m^2

Medición: cuantitativa continúa.

- Obesidad

Operacional: acumulación excesiva de grasa corporal que determina un incremento del IMC por encima del valor esperado según el sexo, talla, edad.

Indicador: IMC (Kg/m^2).

Medición: cuantitativa continua.

- Prueba de ejercicio

Conceptual: prueba que integra el análisis de la respuesta al ejercicio y evalúa la respuesta funcional de los sistemas integrados en la misma.

Operacional: se realizará de acuerdo al protocolo de Balke modificado, dos determinaciones (previo a la intervención y 12 semanas después).

Indicador: VO_2AT ($ml/kg/min$), VO_2 max ($ml/kg/min$), RER AT, RER max, FEV_1 , VE/VO_2AT , VE/VO_2 max, frecuencia cardiaca, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica

- VO₂ (consumo de oxígeno)

Conceptual: es la demanda de oxígeno a nivel celular y equivale a la velocidad máxima de transporte de oxígeno. Refleja la eficiencia de la conversión metabólica de la energía química en trabajo mecánico y representa el nivel máximo de metabolismo oxidativo a nivel muscular.

Operacional: monitorización durante la prueba de ejercicio en un umbral anaeróbico (VO₂ AT ml/kg/min) y en un consumo máximo (VO₂ max ml/kg/min)

Indicadores: VO₂ AT ml/kg/min y VO₂ max ml/kg/min.

Medición: cuantitativa continua.

- RER (cociente de intercambio respiratorio)

Conceptual: indica la principal fuente energética empleada durante la prueba de ejercicio (metabolismo de carbohidratos, lípidos, proteínas).

Operacional: monitorización durante la prueba de ejercicio en un umbral anaeróbico (RER AT) y en un máximo (RER max).

Indicadores: RER AT y RER max.

Medición: cuantitativa continua.

- VE/VO₂ (equivalente ventilatorio de oxígeno)

Conceptual: es la respuesta ventilatoria a las necesidades metabólicas. Indica la cantidad de oxígeno consumido por cada litro de aire respirado.

Operacional: determinación de la relación VE/VO₂ durante la prueba de ejercicio en un umbral anaeróbico (VE/VO₂ AT) y en un máximo (VE/VO₂ max).

Indicador: VE/VO₂ AT y VE/VO₂ max.

Medición: cuantitativa discontinua.

- FEV₁ (volumen espiratorio durante el primer segundo)

Conceptual: volumen de gas espirado durante el primer segundo en una maniobra de espiración forzada determinado mediante espirometría.

Operacional: determinación en litros del volumen de gas espirado en el primer segundo a través de una espirometría.

Indicadores: FEV₁ expresado en litros (L).

Medición: cuantitativa continua.

- Frecuencia Cardiaca (HR)

Conceptual: número de latidos por minuto registrados durante la prueba de ejercicio.

Operacional: registro en trazo electrocardiográfico de los latidos durante la prueba de ejercicio.

Indicadores: latidos por minuto (HR).

Medición: cuantitativa discontinua.

- Presión Arterial Sistólica (SBP) y Presión Arterial Diastólica (DBP)

Conceptual: es presión que ejerce la sangre durante su trayecto contra las paredes de las arterias. La Presión Arterial Sistólica (SBP) corresponde al valor máximo que ejerce la sangre contra la pared de las arterias, y la Presión Arterial Diastólica corresponde al valor mínimo.

Operacional: se monitorizara durante la prueba de ejercicio.

Indicadores: su valor se expresará en milímetros de mercurio (mmHg)

Medición: cuantitativa discontinua.

INTERVENCION

- Administración por vía oral de Ácidos Grasos Omega 3 vía oral (EPA 2000mg y DHA 1000mg al día) durante 12 semanas.
- Administración por vía oral de Grenetina vía oral (4gr al día) durante 12 semanas.

Ambos grupos recibirán orientación dietética y se dará la indicación de realizar actividad física a diaria durante un mínimo de 30 minutos al día (se llevará diario de registro).

Durante este estudio se realizaron 2 visitas al Laboratorio de Neumología y Fisiología Pulmonar del Hospital Infantil de México.

- VISITA 1 (BASAL): prueba de ejercicio inicial de acuerdo al protocolo de Balke modificado.

La Historia clínica, consentimiento informado, exploración física / somatometría, estudios de laboratorio y espirometría quedaron a cargo del servicio de alergia.

Durante la prueba de ejercicio realizada en el Laboratorio de Neumología y Fisiología Pulmonar se realizó la determinación de los siguientes parámetros:

VO_2AT (ml/kg/min), VO_2 max (ml/kg/min), RER AT, RER max, VE/VO_2AT , VE/VO_2 max.

- VISITA 2 (FINAL): la segunda visita se realizó 12 semanas después de haber iniciado el tratamiento con Ácidos Grasos Omega 3 ó Grenetina según el grupo asignado en cada paciente (aleatorización simple) realizada por el servicio de Alergia. El personal del Laboratorio de Neumología y Fisiología Pulmonar no tuvo acceso a la base de datos en la cual se realizó la aleatorización, por lo tanto, se desconocía si el paciente había recibido Ácidos Grasos Omega 3 ó Grenetina, así como los datos vertidos en el diario de actividades. En esta segunda prueba se realizó prueba de ejercicio de acuerdo al Protocolo de Balke modificado para la determinación de:

VO_2AT (ml/kg/min), VO_2 max (ml/kg/min), RER AT, RER max, VE/VO_2AT , VE/VO_2 max.

El seguimiento en cuanto a los indicadores antropométricos, estudios de laboratorio quedó a cargo del servicio de Alergia.

La entrega del medicamento (Acidos Grasos Omega 3 ó Grenetina), su cuantificación, verificación del apego al tratamiento y medidas complementarias así como el registro de eventos adversos, cartas de consentimiento y asentimiento quedaron a cargo del servicio de Alergia del Hospital Infantil de México.

RESULTADOS, ANALISIS Y DISCUSIÓN

Durante el periodo comprendido entre octubre de 2008 a junio de 2010, se incluyeron en este protocolo a 65 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Sin embargo, solo 42 pacientes (64.6%) cumplieron con las 2 visitas al Laboratorio de Neumología y Fisiología pulmonar, acudieron a su seguimiento con los otros servicios participantes y sus pruebas de ejercicio estuvieron completas de acuerdo a los parámetros a estudiar. En el grupo que recibió tratamiento con Ácidos Grasos Omega 3 se incluyeron a 20 pacientes (47.6%) y en el grupo que recibió Grenetina a 22 pacientes (52.4%). La distribución de los participantes fue la siguiente (Tabla 1, 2 y 3).

TABLA 1: Pacientes Participantes y Grupo

GRUPOS	PACIENTES	PORCENTAJE
OMEGA 3	20	30.8%
GRENETINA	22	33.8%
SUBTOTAL	42	64.6%
INCOMPLETOS	23	35.4%
TOTAL	65	100.0%

TABLA2: Distribución por Grupos

GRUPOS	PACIENTES	PORCENTAJE
OMEGA 3	20	47.6%
GRENETINA	22	52.4%
TOTAL	42	100.0%

TABLA 3: Distribución por Grupo / Sexo

SEXO / GRUPO	OMEGA 3		GRENETINA		TOTAL	
HOMBRES	12	60%	11	50%	23	54.8%
MUJERES	8	40%	11	50%	19	45.2%
TOTAL	20	100%	22	100%	42	100%

Con respecto a la edad de los participantes, ambos grupos fueron muy homogéneos, la edad promedio en el grupo que recibió Omega 3 fue de 11.95 años con $SD \pm 1.79$ años, y en grupo que recibió Grenetina fue de 12.50 años con $SD \pm 1.99$ años (Tabla 4). Con respecto a su distribución por sexo y grupo,

la distribución también fue muy homogénea en ambos grupo. En el caso de los pacientes del sexo masculino que recibieron Omega 3 la edad promedio fue de 11.92 años con $SD \pm 1.78$ años, y en grupo que recibió Grenetina fue de 11.73 años con $SD \pm 1.42$ años. Para los pacientes del sexo femenino en el grupo que recibió Omega 3 la edad promedio fue de 12 años ± 1.92 años y en grupo que recibió Grenetina fue de 13.27 años con $SD \pm 2.24$ años.

Al comparar por T de Student por grupos independientes los valores del grupo que Omega 3 con respecto al que recibió Grenetina, no hubo diferencia estadística significativa, motivo por el cual no se muestran los resultados al no ser de relevancia. Sin embargo, al realizar T de Student pareado, es decir, al comparar los resultados dentro de cada grupo al inicio y después de la intervención, si existió diferencia estadística (Tabla 4).

Para el grupo que recibió Omega 3 esta diferencia con significancia estadística se presentó en la talla ($p < 0.001$) y en RERmax ($p < 0.025$). En el grupo que recibió Grenetina la diferencia con significancia estadística se presentó en los siguientes parámetros antropométricos: Talla ($p < 0.001$), peso ($p < 0.039$) e IMC ($p < 0.002$) (Tabla 4).

TABLA 4: Edad e Indicadores Antropométricos

VARIABLES	GRUPO	PACIENTES	MEDIA	SD	ERROR ESTÁNDAR	IC SUPERIOR	IC INFERIOR	VALOR DE p
EDAD (años)	Omega	20	11.95	1.791	0.400	12.734	11.166	
	Grenetina	22	12.50	1.994	0.425	13.333	11.667	
TALLA (m)	Omega 1	20	1.58	0.114	0.026	1.630	1.529	*0.001
	Omega 2	20	1.59	0.114	0.026	1.640	1.390	
	Grenetina 1	22	1.55	0.094	0.020	1.589	1.510	*0.000
	Grenetina 2	22	1.56	0.093	0.020	1.599	1.520	
PESO (Kg)	Omega 1	20	72.06	18.459	4.127	80.148	63.971	0.636
	Omega 2	20	71.50	17.026	3.807	78.961	64.038	
	Grenetina 1	22	70.79	11.193	2.387	75.468	66.111	*0.039
	Grenetina 2	22	69.02	11.283	2.406	73.735	64.304	
IMC (Kg/m ²)	Omega 1	20	29.07	4.742	1.060	31.147	26.992	0.059
	Omega 2	20	27.86	3.951	0.883	29.590	26.129	
	Grenetina 1	22	29.40	2.723	0.581	30.538	28.261	*0.002
	Grenetina 2	22	28.23	2.744	0.585	29.376	27.083	

T de Student pareada * $p < 0.05$

En lo que se refiere a los resultados obtenidos en la prueba de ejercicio en el grupo que recibió Grenetina, la diferencia con significancia estadística se presentó en los siguientes parámetros:

VO₂ AT (p0.007), VO₂max (p0.009), RERmax (p0.026), VE/VO₂max (0.007) (Tabla 5). En esta prueba al revisar los registros de la función cardiovascular, se obtuvo diferencia estadística en los siguientes parámetros: presión arterial sistólica (p0.002), presión arterial diastólica (p0.004) y frecuencia cardiaca (p0.013) (Tabla 6).

TABLA 5: Indicadores en la Prueba de Ejercicio

VARIABLE G	RUPO	PACIENTES	MEDIA	SD	ERROR ESTÁNDAR	IC SUPERIOR	IC INFERIOR	VALOR DE p
VO ₂ AT (ml/kg/min)	Omega 1	20	16.99	3.210	0.718	18.397	15.582	0.215
	Omega 2	20	17.84	2.425	0.542	18.902	16.777	
	Grenetina 1	22	15.67	2.717	0.579	16.804	14.535	*0.007
	Grenetina 2	22	17.88	2.633	0.561	18.979	16.780	
VO ₂ max (ml/kg/min)	Omega 1	20	26.66	4.810	1.076	28.768	24.551	0.404
	Omega 2	20	27.49	3.028	0.674	28.811	26.168	
	Grenetina 1	22	24.94	4.424	0.943	26.788	23.091	*0.009
	Grenetina 2	22	27.53	4.214	0.898	29.290	25.769	
RER AT	Omega 1	20	1.14	0.091	0.020	1.179	1.100	0.060
	Omega 2	20	1.10	0.074	0.017	1.133	1.066	
	Grenetina 1	22	1.14	0.081	0.017	1.173	1.106	0.194
	Grenetina 2	22	1.11	0.021	0.004	1.117	1.102	
RER max	Omega 1	20	1.19	0.137	0.031	1.250	1.129	*0.025
	Omega 2	20	1.13	0.098	0.022	1.173	1.086	
	Grenetina 1	22	1.20	0.173	0.037	1.272	1.127	*0.026
	Grenetina 2	22	1.11	0.083	0.018	1.145	1.074	
FEV ₁	Omega 1	20	3.15	0.792	0.177	3.496	2.803	0.759
	Omega 2	20	3.16	0.771	0.177	3.506	2.813	
	Grenetina 1	22	2.94	0.651	0.139	3.212	2.667	0.210
	Grenetina 2	22	3.04	0.691	0.151	3.335	2.744	
VE/VO ₂ AT	Omega 1	20	26.95	4.174	0.933	28.778	25.121	0.363
	Omega 2	20	26.05	3.348	0.749	27.518	24.581	
	Grenetina 1	22	27.91	3.490	0.744	29.368	26.451	0.072
	Grenetina 2	22	26.50	3.051	0.651	27.775	25.224	
VE/VO ₂ max	Omega 1	20	37.20	5.809	1.299	39.746	34.653	0.052
	Omega 2	20	35.20	4.607	1.030	37.218	33.181	
	Grenetina 1	22	37.82	7.980	1.701	41.153	34.486	*0.007
	Grenetina 2	22	33.45	3.985	0.850	35.116	31.784	

T de Student pareada * p<0.05

TABLA 6: Indicadores de la Función Cardiovascular

VARIABLE	GRUPO	RUPO	PACIENTES	MEDIA	SD	ERROR ESTÁNDAR	IC SUPERIOR	IC INFERIOR	VALOR DE p
HR	Omega 1		20	89.05%	3.81%	0.85%	90.72%	87.38%	0.916
	Omega 2		20	88.94%	3.57%	0.80%	90.51%	87.37%	
	Grenetina 1		22	91.13%	4.00%	0.85%	92.80%	89.46%	*0.003
	Grenetina 2		22	88.30%	4.21%	0.89%	90.04%	86.56%	
SBP	Omega 1		20	133.55	14.551	3.254	139.927	127.172	0.307
	Omega 2		20	129.55	14.032	3.138	135.700	123.349	
	Grenetina 1		22	139.50	17.204	3.668	146.689	132.310	*0.002
	Grenetina 2		22	128.23	20.480	4.366	136.187	119.672	
DBP	Omega 1		20	91.65	12.219	2.732	97.004	86.295	0.052
	Omega 2		20	86.00	8.510	1.903	89.729	82.270	
	Grenetina 1		22	90.32	13.747	2.931	96.064	84.575	*0.004
	Grenetina 2		22	81.41	6.864	1.463	84.277	78.542	

T de Student pareada * p<0.05

Sin embargo, llama la atención que al realizar un análisis de estos resultados distribuidos por sexo, el mayor número de cambios se presentaron en el sexo masculino. El cambio que se observó con mayor frecuencia en caso todos los grupos (excepto en mujeres del grupo que recibieron Omega 3) fue el incrementó en la talla con significancia estadística. En el caso de las mujeres, la diferencia en la presión arterial diastólica presentó significancia estadística solo en el grupo que recibió Omega 3 (Tabla 7).

TABLA 7: Análisis por Sexo de las Variables

VARIABLE	OMEGA 3		GRENETINA	
	Hombres n=12	Mujeres n=8	Hombres n=11	Mujeres n=11
TALLA	Si (p0.005)	No	Si (p0.007)	Si (p0.026)
PESO	No	No	Si (p0.033)	No
IMC	No	No	Si (p0.011)	No
VO ₂ AT	No	No	Si (p0.019)	No
VO ₂ max	No	No	Si (p0.014)	No
VE/VO ₂ max	No	No	Si (p0.016)	No
FEV1	No	No	Si (p0.034)	No
HR	No	No	No	Si (p0.013)
SBP	No	No	Si (p0.020)	Si (p0.010)
DBP	No	Si (p0.009)	Si (p0.027)	No

T de Student pareada * p<0.05

CONCLUSIONES

La obesidad como problema de salud a nivel mundial exige un tratamiento multidisciplinario que debe incluir a Nutriólogos, Endocrinólogos, Cardiólogos, Neumólogos, Gastroenterólogos, Especialistas en Medicina Física y Rehabilitación con la finalidad de realizar un diagnóstico temprano, estudio, análisis integral y tratamiento específico en cada caso.

En México la obesidad es un problema de Salud Pública por su incremento en la prevalencia en los últimos 30 años (obesidad infantil y en adultos) y debido a que sus principales complicaciones (metabólicas y cardiovasculares) se encuentran en las primeras 5 causas de morbilidad y mortalidad en adultos.

En lo que se refiere al aspecto Neumológico, en México no hay estudios sobre la repercusión de la obesidad en el funcionamiento del aparato respiratorio y sus principales complicaciones. En este estudio se analizó la repercusión de la obesidad en la prueba de ejercicio y se realizó una intervención con Ácidos Grasos Omega 3 como una medida complementaria a la orientación nutricional y ejercicio y se comparó con respecto a una sustancia que aparentemente no ejerce ningún efecto sobre metabolismo / como lo es la Grenetina.

El incremento en la talla (que fue la variable con un cambio más constante) podría estar relacionado directamente con la edad. Al incrementarse la edad en estos pacientes, la talla deberá incrementarse por estar en edad de crecimiento. Sin embargo, el único sub – grupo que no presentó mejoría significativa fue el de mujeres que recibió Omega 3, conformado por 8 mujeres que representan el 19% de los 42 pacientes de los cuales se analizaron resultados, inclusive al compararlo por sub-grupos (Tablas 4 y 7).

En el caso de la presión arterial diastólica, hay mejoría con significancia estadística en este sub – grupo de mujeres que recibieron Omega 3, pero sin

relevancia estadística en los resultados generales (Tabla 4 y 7). Esta situación es opuesta a la que se observó en el sub – grupo de hombres que recibieron Grenetina, conformado por 11 pacientes que representan el 26.2% de los 42 estudiados, resultado con significancia estadística tanto por sub – grupos como en los resultados en general (Tablas 4 y 7).

Sin embargo, un dato que llama la atención es el observado en el FEV₁ en el sub - grupo de pacientes del sexo masculino que recibieron Grenetina. Al comparar por sub – grupos, si hay mejoría con significancia estadística, pero no hay es así cuando se compara con los resultados generales, situación que contrasta en este mismo sub - grupo para la presión arterial diastólica con significancia estadística por sub – grupos y en los resultados generales (Tablas 4 y 7).

Es importante recalcar que la gran mayoría de cambios se presentan solo en un sub - grupo (pacientes del sexo masculino con obesidad que recibieron Grenetina). De las 10 variables que presentaron cambios con diferencia estadística significativa (talla, peso, IMC, VO₂AT, VO₂max, VE/VO₂max, SBP, DBP, HR y FEV₁), 9 variables se encuentran en este grupo (excepto HR), única variable que se modificó de manera significativa en un solo sub - grupo (mujeres que recibieron Grenetina). Al realizar un análisis de cada sub – grupo (hombres / mujeres que recibieron Omega 3 ó Grenetina) la muestra se reduce de manera considerable (menos de 30 pacientes por cada sub – grupo), por lo cual estos resultados obtenidos deben ser tomados con mucha cautela por tratarse de una muestra reducida.

Al comparar de manera generalizada los resultados obtenidos en este estudio con respecto a lo publicado en la literatura internacional en este momento, coincidimos en el hecho que el principal determinante para el consumo de oxígeno (VO₂AT y VO₂max) es el índice de masa corporal y el peso. Es decir, en los pacientes que disminuyó de manera significativa el peso y mejoró su índice de masa corporal, presentaron mejoría en el consumo de oxígeno (VO₂AT de 15.67±2.71 y VO₂ ml/kg/min final 17.88±2.63, p0.007 y

VO₂max de 24.94±4.42 y VO₂ ml/kg/min final de 27.53±4.21, p0.009). Lo anterior podría explicarse porque al disminuir su IMC, se optimiza más el consumo de oxígeno a nivel muscular.

Un resultado que en este estudio resulta contradictorio fueron los cambios obtenidos en el RERmax. Al disminuir el peso e IMC, nosotros esperaríamos encontrar un incremento del RERmax, es decir, una mejoría en cuanto a la fuente de energía utilizada para realizar trabajo mecánico externo, y el resultado que obtuvimos de manera global fue opuesto: para el grupo de Omega 3 RERmax inicial fue de 1.19±0.137 y RERmax final 1.13±0.098, con significancia estadística p0.025; para el grupo que recibió Grenetina RERmax inicial fue de 1.14±0.081 y RERmax final de 1.14±0.083, con p0.026. Los resultados anteriores podrían explicarse porque no se tomo en cuenta al índice de masa grasa de cada paciente, y por lo tanto no se realizó el ajuste correspondiente. Por ser el RER un indicador sobre la principal fuente energética empleada durante el ejercicio, consideramos que debería de realizarse la corrección pertinente en cada paciente con la determinación del índice de masa grasa. Este resultado contradictorio es el mismo que se presenta en el sub – grupo de mujeres que recibió Grenetina, debido a que la frecuencia cardiaca inicial (HR inicial) fue de 91.13%±4.00% del predicho y la frecuencia cardiaca final (HR final) fue de 88.3%±4.20% del predicho, es decir, disminuyó con significancia estadística, indicando que hay una tendencia a un esfuerzo sub – optimo.

A pesar de que son pocos los estudios referidos en la literatura internacional en los cuales se reporta esta situación (disminución del RER en un grupo de pacientes que realiza una prueba de ejercicio) se ha identificado una sustancia que incrementa la oxidación de ácidos grasos y que por lo tanto produce disminución del RER, se trata de (-) Hydroxycitrate, sustancia que se extrae del fruto *Garcinia cambogia*, la cual es un inhibidor de la ATP citrato liasa, cuya indicación ha sido como un agente metabólico anti – obesidad. Este efecto se comprobó en 5 voluntarios que recibieron 500mg de (-) Hydrxycitrate

durante 5 días, realizaron actividad física prolongada y además se les realizó determinación del VO_2 max, glucosa, lactato ácidos grasos libres, séricos²⁹.

También se ha descrito que los triacylglyceroles representa una importante fuente de energía durante el ejercicio prolongado. Las catecolaminas que responden al incremento en la actividad física con aumento de la lipólisis del tejido adiposo y de triacylglyceroles, presumiblemente de localización intramuscular. La oxidación de los ácidos grasos es baja en actividad física intensa más que en la moderada, en parte, debido a una menor entrega de ácidos grasos al músculo³⁰. Lo anterior se apoyaría con el hecho que el protocolo de Balke modificado no exige un gran esfuerzo en comparación con el protocolo original ó comparado con el protocolo de Bruce³¹.

Consideramos que los resultados obtenidos en este estudio pueden variar de manera considerable de acuerdo a la actividad física realizada y el apego a la dieta realizada por cada paciente, además de una adecuada intervención (ingesta de Omega 3 ó Grenetina) de acuerdo a la asignación realizada en cada caso.

La relación con el sexo (masculino ó femenino) y los resultados obtenidos también es relevante (de las 10 variables que presentaron algún cambio, 9 se presentaron en el sexo masculino, lo cual representa el 90%). Debido a que las mujeres cuentan con un mayor índice de masa grasa con respecto a los hombres, considero que los resultados obtenidos pueden estar influenciados por este hecho. También es importante considerar la función que pudieran desempeñar las hormonas masculinas ó femeninas sobre estos resultados, factores que deberán tomarse en cuenta para la realización de estudios futuros.

También es importante señalar, que de manera global (considerando al grupo que recibió Omega 3 y Grenetina) en 14 sub - grupos con diferencia estadística significativa, el 85% de los cambios se presentaron en los pacientes que recibieron Grenetina (12 de 14 cambios en los sub – grupos / variables).

Sin embargo, en este estudio encontramos resultados muy contradictorios con respecto al uso de Grenetina. Por una parte hay mejoría en los indicadores antropométricos, con significancia estadística, sin embargo en la evaluación de la función respiratorio – metabólica en la prueba de ejercicio los resultados indican lo contrario.

Lo anterior nos orienta a realizar nuevos estudios sobre la función metabólica que pudiera presentar la Grenetina en pacientes con obesidad, debido a que en este estudio se demostró mejoría considerable en los indicadores antropométricos en hombres y mujeres y en la función respiratoria – metabólica. Sin embargo, estos cambios solo se presentaron en el sexo masculino, lo cual pudiera indicar una relación con la condición hormonal en el sexo masculino.

Consideramos que no hay sustento para generalizar el uso de Grenetina como parte del manejo integral del paciente con obesidad hasta que se realicen más estudios que demuestren su eficacia y seguridad al mejorar no solo los indicadores antropométricos y respiratorios en el sexo masculino, deberá incluir mejoría en el RER y en pacientes del sexo femenino.

RECOMENDACIONES Y/O SUGERENCIAS

En futuros estudios que se realicen en esta línea de investigación, considero que deben tomarse en cuenta muestras más amplias para obtener resultados más confiables, debido a que al trabajar con una muestra reducida la validez de los resultados se reduce. Al tratarse la obesidad de una pandemia no debería representar un problema el obtener muestras más grandes. Lo anterior con base en los resultados obtenidos en el RER y la limitación solo al sexo masculino, aunque los parámetros antropométricos mejoraron en hombres y mujeres.

De acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio y a lo demostrado en ensayos previos, es importante tomar en cuenta el índice de masa grasa para poder realizar los ajustes correspondientes en cada caso en particular, al menos, en lo que se refiere a las variables de la prueba de ejercicio y lo relacionado con el aspecto Neumológico.

Desafortunadamente las medidas dietéticas ó implementación de ejercicio no pueden ser supervisadas en cada caso en particular, y por lo tanto, a pesar de contar con un diario destinado para registrar estas dos variables, la misma patología de base hace difícil confiar en lo vertido en estos diarios por los pacientes. Una opción se presenta en pacientes con obesidad mórbida que son sometidos a cirugía reductora. En este grupo de pacientes en particular, se podría realizar una prueba de ejercicio pre y post intervención quirúrgica, y con esto tener resultados más precisos y confiables con respecto a la repercusión en la fisiología pulmonar en los pacientes con obesidad mórbida. Es importante recordar que un gran porcentaje de pacientes con obesidad cursan con alteraciones Neumológicas que ponen en grave riesgo la salud, como por ejemplo el SAOS y SHO, que a largo plazo pueden complicarse con hipertensión pulmonar.

Este estudio crea una línea de investigación con respecto al uso de Grenetina como una medida complementaria en la dieta de los pacientes con

obesidad, sin embargo, mientras no se demuestre la mejoría más amplia en las pruebas de función pulmonar, no deberá de generalizarse su uso en los pacientes con obesidad como medida complementaria en la dieta. Hasta el momento no hay estudios que demuestren resultados similares a los obtenidos en el nuestro, por lo cual deberá darse seguimiento a este grupo de pacientes e investigar factores externos que pudieran haber interferido con nuestros resultados, desde el apego a la dieta, la actividad física hasta la intervención.

ANEXOS Ó APENDICES

FIGURA 1: VIA DE LOS ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES

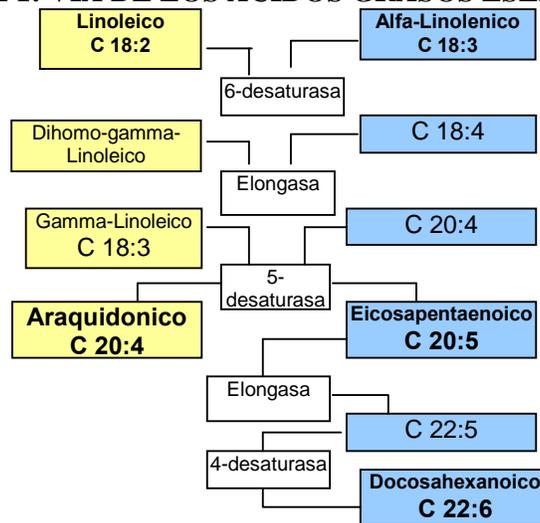


FIGURA 2: METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS GRASOS

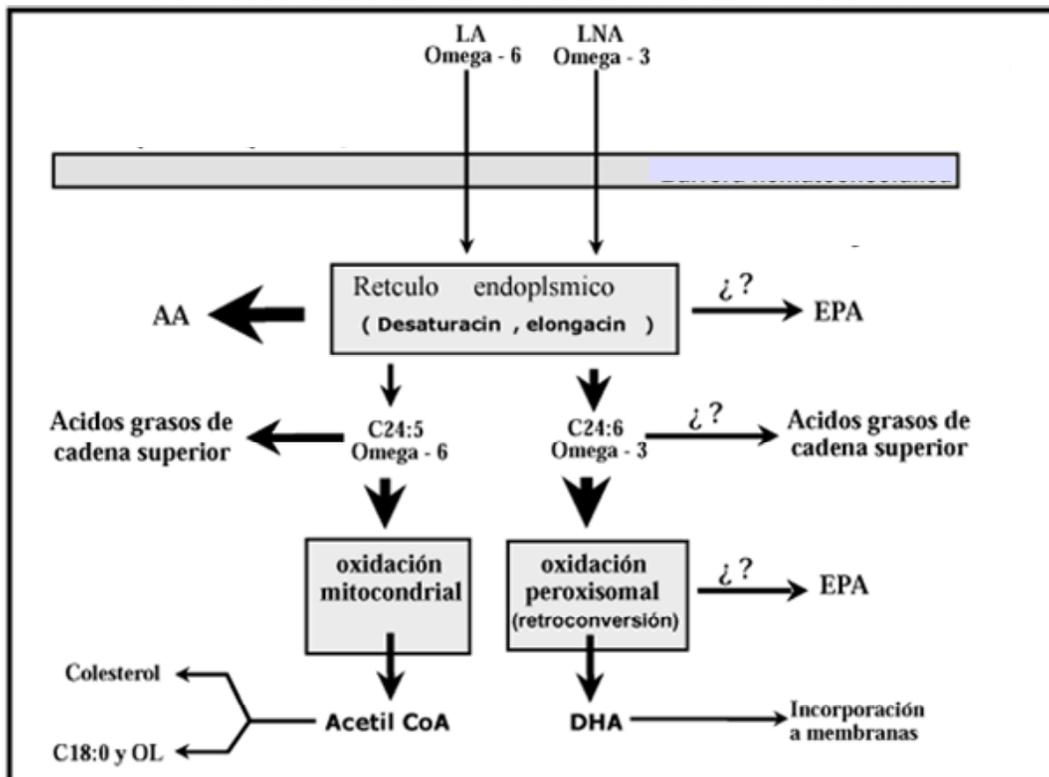
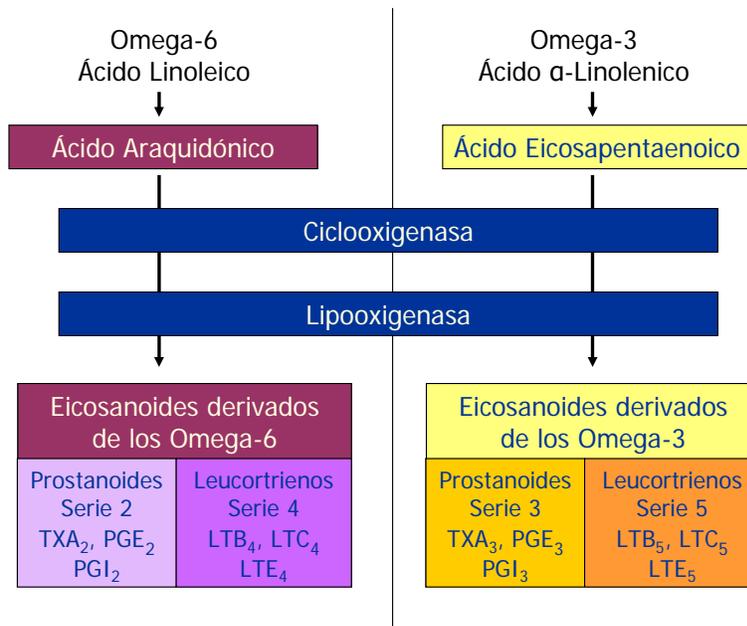


FIGURA 3

Metabolismo de Eicosanoides



ANEXO 2: Evaluación de Eventos Adversos y de Adherencia.**ENCUESTA MENSUAL DE EVENTOS ADVERSOS.**

Nombre del paciente_____

Fecha_____ Edad_____

Número de registro Hospital_____

Número de registro estudio_____

Síntomas gastrointestinales (que han permanecido más de 2 semanas)

No_____

Sí :_____ Relacionado a_____

Nausea_____ días Vomito_____ días Diarrea_____ días

Anorexia_____ días

Suplemento¿Tomo el suplemento? **SI**_____ **NO**_____

¿Cómo se sintió?

¿Presentó algún signo o síntoma (gastrointestinal como nausea, vomito, diarrea)? _____

¿Por qué no se lo tomó?

_____ (92)

Medicamentos _____

EFFECTOS ADVERSOS _____

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Islas OL, Penguero GM. Obesidad infantil. PME – INSP 2006:1-6.
- 2.- Hossain P, Kavar B, El Nahas M. Obesity and Diabetes in the Developing World. A Rowing Challenge. N Engl J Med 2007;356:213-215.
- 3.- Christakis NA, Fowler JH. The Spread of Obesity in a Large Social Network Over 32 Years. N Engl J Med 2007;357:370-379.
- 4.- Baker JL, Olsen LW, Sørensen TA. Childhood Body-Mass Index and the Risk of Coronary Heart Disease in Adulthood. N Engl J Med 2007;357:2329-2337.
- 5.- Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, Sievers ML, Bennett PH, Looker HC. Childhood Obesity, Other Cardiovascular Risk Factors, and Premature Death. N Engl J Med 2010;362:485-493.
- 6.- Serés L, Lopez-Ayerbe J, Coll R, Rodríguez O, Vila J, Formiguera X, Alastrue A, Rull M, Valle V. Increased Exercise Capacity after Surgically Induced Weight Loss in Morbid Obesity. Obesity 2006;14:273-279.
- 7.- Beuther DA, Rand S. Overweight, Obesity and Incident Asthma. Am J Resp Crit Car Med 2007;175: 661-666.
- 8.- Deane S, Thomson A. Obesity and the Pulmonologist. Arch Dis Child 2006;91:334-339.
- 9.- Castro RJ. Relationship Between Obesity and Asthma. Arch Bronconeumol 2007;43:171-175.
- 10.- Norman AC, Drinkard B, McDuffie JR, Ghorbani S, Yanoff LB, Yanovski JA. Influence of Excess Adiposity on Exercise Fitness and Performance in Overweight Children and Adolescents. Pediatrics 2005;115:690-696.
- 11.- Lucas-Ramos P, Rodríguez GJM, Rubio SY. Obesidad y Función Pulmonar. Arch Bronconeumol 2004;40: S27-31.
- 12.- Carrel1 AL, McVean1 JJ, Clark RR, Peterson SE, Eickhoff1 JC, Allen DB. School-based Exercise Improves Fitness, Body Composition, Insulin Sensitivity, and Markers of Inflammation in Non-Obese Children. Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism 2009;22:409-415.

- 13.- Serés L, López-Ayerbe J, Coll R, Rodríguez O, Manresa JM, Marrugat J, Alastrue A, Formiguera X, Valle V. Cardiopulmonary Function and Exercise Capacity in Patients With Morbid Obesity. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:594-600.
- 14.- Ohrström M, Hedenbro J, Ekelund M. Energy Expenditure During Treadmill Walking Before and After Vertical Banded Gastroplasty: a One-year Follow-up Study in 11 Obese Women. *Eur J Surg* 2001;167:845-850.
- 15.- Marinov B, Kostianev S, Turnovska T. Ventilatory Efficiency and Rate of Perceived Exertion in Obese and Non-obese Children Performing Standardized Exercise. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2002;254:260.
- 16.- Flaherman V, Rutherford GW. A Meta-analysis of the Effect of High Weight on Asthma. *Arch Dis Child* 2006;91:181-191.
- 17.- Corbo GM, Forastiere F, De Sario M, Brunetti L, Bonci E, Bugiani M, Chellini E, La Grutta S, Migliore E, Pistelli R, Rusconi F, Russo A, Simoni M, Talassi F, Galassi C. Wheeze and Asthma in Children: Associations with Body Mass Index, Sports, Television Viewing, and Diet. *Epidemiology* 2008;19:747-755.
- 18.- Johnson¹ BJ, Summer W, Cutler RG, Martin B, Hyun DH, Dixit VD, Pearson M, Nassar M, Maudsley S, Carlson O, John S, Laub RD, Mattson MP. Alternate Day Calorie Restriction Improves Clinical Findings and Reduces Markers of Oxidative Stress and Inflammation in Overweight Adults with Moderate Asthma. *Free Radic Biol Med* 2007;42:665-674.
- 19.- Marinov B, Kostianev S, Turnovska T. Modified Treadmill Protocol for Evaluation of Physical Fitness in Pediatric Age Group--Comparison with Bruce and Balke protocols. *Acta Physiol Pharmacol Bulg* 2003;27:47-51.
- 20.- American Thoracic Society/ American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:211-227.
- 21.- Lichtenstein AH, Kennedy E, Barrier P, Danford D, Ernst ND, Grundy SM, et al. Dietary Fat Consumption and Health. *Nutr Rev* 1998;56:S3-28.
- 22.- Rivellese A, De Natale C, Lilli S. Type of Dietary Fat and Insulin Resistance. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2002;967:329-335.

- 23.- 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.
- 24.- Calder PC. n-3 Polysaturated Fatty Acids, Inflammation, and Inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006;83:S1505-1519.
- 25.- Bryhn M, Hansteen H, Schanche T, Aakre SE. The Bioavailability and Pharmacodynamics of Different Concentrations of Omega-3 Acid Ethyl Esters. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2006;75:19-24.
- 26.- Botham KM, Mayes PA. Biosíntesis de Ácidos Grasos y Eicosanoides. En Murray RK, Grannerr D, Rodwell VW. *Harper Bioquímica Ilustrada. Manual Moderno*. 17 Ed. México DF, Ed 2007:207-219.
- 27.- Pégrier JP, Le May C, Girard J. Control of Gene Expression by Fatty Acids. *J Nut* 2004;134:S2444-2449.
- 28.- Bagga D, Eang L, Farias-Eisner R, Glaspy JA, Reddy ST. Differential Effects of Prostaglandin Derived From Omega-6 and Omega-3 Polysaturated Fatty Acids on COX-2 Expression and IL-6 secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:1751-1756.
- 29.- Tomita K, Okhuara Y, Shigematsu N, Suh H, Lim K. (-) Hydroxycitrate Ingestion Increases Fat Oxidation During Moderate Intensity Exercise in Untrained Men. *Biosc Biotechnol Biochem* 2003;67:1999-2001.
- 30.- Horowitz JF, Klein S. Lipid Metabolism During Endurance Exercise. *Am J Clin Nutr* 2000;72:S558–563.