



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA.

División de Estudios de Posgrado.

Instituto Mexicano del Seguro Social.

Hospital General Dr. Gaudencio González Garza,

Centro Médico Nacional "La Raza".

## **“Niveles de ácido úrico en niños y adolescentes con obesidad y resistencia a la insulina”**

### **T E S I S DE POSGRADO**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA

EN ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA.

PRESENTA

**DR. OSCAR OCHOA ROMERO.**

ASESOR TEMÁTICO.

**M. EN C. E. LUZ ELENA BRAVO RÍOS.**

ASESOR METODOLÓGICO.

**DRA. BLANCA ESTELA AGUILAR HERRERA.**



**MÉXICO DF AGOSTO DEL 2012**



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.

**Niveles de ácido úrico en niños y adolescentes con  
obesidad y resistencia a la insulina.**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502  
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA 29/06/2012

**DRA. LUZ ELENA BRAVO RIOS**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**NIVELES DE ACIDO URICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON OBESIDAD Y RESISTENCIA A LA INSULINA**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A\_U\_T\_O\_R\_I\_Z\_A\_D\_O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2012-3502-58

ATENTAMENTE

**DR. JAIME ANTONIO ZALDIVAR CERVERA**  
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

---

**DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO.**

DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD DE LA UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA DEL C.M.N. "LA RAZA".

---

**DR. HÉCTOR MANUEL CÁRDENAS TIRADO.**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA DE LA UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA DEL C.M.N. "LA RAZA".

---

**M. EN C. E. DRA. LUZ ELENA BRAVO RIOS.**

ASESOR TEMÁTICO DE TESIS, MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA DE LA UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA DEL C.M.N. "LA RAZA".

---

**DRA. BLANCA ESTELA AGUILAR HERRERA.**

ASESOR METODOLÓGICO DE TESIS, MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA DE LA UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA DEL C.M.N. "LA RAZA".

---

**DR. OSCAR OCHOA ROMERO.**

TESISTA, MÉDICO RESIDENTE DE 2º AÑO DE LA ESPECIALIDAD EN ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA DE LA UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA DEL C.M.N. "LA RAZA".

**A** Dios,

*Por toda la felicidad y  
cariño que me ha dado.*

## **AGRADECIMIENTOS**

*A mí familia, porque sin ustedes que sería la vida.*

*A ti Pepe por tu cariño, tu apoyo, tu tiempo, porque siempre has estado en el lugar y en el momento preciso, Gracias por todo!*

*A mis amigas y amigos, Lore, Pris, May, Ale y Azael por cada palabra, cada abrazo, cada instante, por creer en mí, por nunca dejarme caer. Mil gracias amigos!*

*A mí siempre amiga de esta residencia Elideth, por tu apoyo, alegría y confianza, gracias amiga!*

*A esta mi casa, el C.M.N “La Raza” por formarme, por cada una de las cosas que me ha dado, porque soy y seré simplemente “La raza”.*

*Al Dr. Héctor Manuel Cárdenas Tirado por todo su apoyo, cariño y confianza.*

*A mis maestras y maestros de Endocrinología Pediátrica, por cada una de sus enseñanzas, por cada momento, por permitirme ser su alumno. Muchas Gracias!*

*A la Dra. Luz Elena Bravo Ríos y Dra. Blanca Aguilar Herrera por permitirme aprender de ustedes, por guiarme en este proyecto, por su confianza, por su cariño, por su tiempo, por esas tardes sin pago. En verdad, Mil Gracias!*

*Al Dr. Guillermo Cardoso Saldaña por su interés en el proyecto, su ayuda, su tiempo. Gracias doc!*

*Y finalmente a cada uno de los pequeños y pequeñas que me han permitido aprender día con día de ustedes. Muchas Gracias!*

## ÍNDICE

	Página
RESUMEN	1
MARCO TEÓRICO	2
JUSTIFICACIÓN	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
OBJETIVOS	11
MATERIAL Y MÉTODO	12
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN	25
CONCLUSIÓN	27
ANEXOS	28
BIBLIOGRAFÍA	33



## RESUMEN.

**Introducción y Marco Teórico:** La obesidad es una epidemia global y un grave problema de salud pública. Nuestro país ocupa el primer lugar a nivel mundial de obesidad infantil <sup>(1)</sup>. La obesidad se define como el incremento en el peso corporal a expensas de la acumulación excesiva de tejido adiposo <sup>(2)</sup>. Para identificar al niño obeso se han utilizado diversos métodos, el IMC (índice de masa corporal) es el parámetro más empleado a partir de los 2 años de edad <sup>(3, 4)</sup>. Existen diferentes estudios sobre las complicaciones directas de la obesidad infantil y otras asociadas a la resistencia insulínica por mecanismos que aún no son bien conocidos <sup>(3)</sup>. Se han establecido diferentes métodos para definir la resistencia a la insulina, entre ellos el HOMA-IR, que considera un valor positivo igual o mayor a 3.16 mg/μU <sup>(5)</sup>. El ácido úrico es el producto final de la degradación de las purinas; la elevación de su concentración se ha relacionado en adultos con obesidad, resistencia a la insulina, diabetes mellitus, síndrome metabólico e hipertensión arterial, considerándose como un factor de riesgo cardiometabólico. Se desconoce si esta relación inicia desde la etapa pediátrica, ya que de ser así, permitiría intervenir tempranamente para disminuir dicho riesgo.

**Objetivo:** Conocer los niveles séricos de ácido úrico en niños y adolescentes con obesidad y resistencia a la insulina atendidos en el servicio de Endocrinología Pediátrica de la UMAE, C.M.N “La Raza”, en el período comprendido del 01 de junio del 2011 al 31 de mayo del 2012.

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, observacional, retroprolectivo y transversal. Se incluyeron pacientes pediátricos de ambos géneros entre 10 y 16 años con diagnóstico de obesidad y resistencia a la insulina, atendidos en el servicio de Endocrinología Pediátrica en el período referido, excluyendo aquellos pacientes que tuvieron alguna enfermedad o que tomaran algún medicamento que interfiriera en el metabolismo del ácido úrico o bien tuvieron expediente incompleto. Las variables fueron la edad, el género, el peso, la talla, el IMC, la obesidad, la glucosa, la insulina, el índice HOMA-IR, la resistencia a la insulina, el ácido úrico y la hiperuricemia. Los datos obtenidos se capturaron en una base de datos con el programa Excel 2007 y fueron analizados mediante porcentajes, frecuencia, medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la distribución de cada una de las variables, utilizando el programa SPSS versión 18.

### Resultados.

De un total de 136 pacientes, se incluyeron 114 pacientes (59 niñas y 55 niños). Los promedios obtenidos en el grupo total fueron edad 12.90±1.59 años, peso 82.4±15.86 Kg, talla 1.58±0.98 m e IMC 32.90±5.33. Al dividir por género, no se encontraron diferencias significativas entre ellos excepto para el ácido úrico. El promedio de ácido úrico sérico en el grupo fue de 6.62±1.48 mg/dl, siendo significativamente mayor en los niños que en las niñas. Al separar los resultados por grupo de edad, no hubo diferencias significativas entre las niñas, mientras que en los varones se evidenció diferencia estadística entre el grupo de menor edad al compararlo con los de 12 a 13 años. Hubo una prevalencia mayor de hiperuricemia en los niños (63%), la cual se correlacionó con la resistencia a la insulina medida por HOMA-IR sólo en el grupo de niños mayores de 14 años, no logrando demostrar dicha relación en los otros grupos etarios ni en el género opuesto.

**Conclusión:** En nuestro estudio sólo pudimos demostrar que existen diferencias significativas entre los niveles séricos de ácido úrico entre géneros, así como por grupo de edad en el género masculino. Sin embargo, los resultados no demostraron asociación entre la hiperuricemia y la obesidad.

## MARCO TEORICO.

### INTRODUCCIÓN.

La obesidad se ha convertido en el problema de salud pública más importante del mundo en los albores del siglo XXI, favoreciendo el aumento de graves complicaciones socioeconómicas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce que la obesidad es una epidemia global, que ha venido a reemplazar a la desnutrición y los procesos infecciosos, favoreciendo la expansión epidémica de las grandes enfermedades crónicas del siglo XXI, como la enfermedad cardiovascular (ECV), la diabetes mellitus tipo 2 y el cáncer entre otros.

Algunos estudios prospectivos como los realizados por la International Obesity Task Force (IOTF) estiman por ejemplo que en países como Estados Unidos, la mayor parte de la población adulta presentará en el 2025 valores de IMC de 30 kg/m<sup>2</sup> o superiores <sup>(6)</sup>.

### EPIDEMIOLOGÍA DE LA OBESIDAD.

De acuerdo a los últimos cálculos de la OMS en el 2005, se estimaba que en todo el mundo existían aproximadamente 1600 millones de sujetos mayores de 15 años con sobrepeso y al menos 400 millones de adultos obesos <sup>(7)</sup>.

De acuerdo con el último estudio NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) 2003-2004 en los EE.UU, la prevalencia global de obesidad fue del 17.1% y la de sobrepeso del 33.6% entre niños y adolescentes de 2 a 19 años <sup>(3,8)</sup>.

Según la AMNU (Asociación Mexicana Naciones Unidas), México ocupa el primer lugar a nivel mundial de obesidad infantil <sup>(1)</sup>. Sin embargo, son pocos los estudios nacionales realizados para conocer cifras válidas de la prevalencia de esta enfermedad.

En la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT 2006), la prevalencia nacional combinada de sobrepeso y obesidad en niños de 5 a 11 años fue de alrededor de 26% para ambos sexos, 26.8% en niñas y 25.9% en niños, observándose un aumento importante entre 1999 y 2006, de 39.7% para ambos géneros, siendo el incremento más alarmante la prevalencia de obesidad en los niños, pasando de 5.3 a 9.4% (77%).

Tomando en cuenta sólo la prevalencia del sobrepeso, éste aumentó progresivamente entre los 5 y los 11 años de edad, tanto en niños (de 12.9 a 21.2%) como en niñas (de 12.6 a 21.8%). Con respecto a la obesidad, la prevalencia aumentó, en niños de 4.8 a 11.3% y en niñas de 7.0 a 10.3%.

En los adolescentes, los resultados de la ENSANUT 2006 revelan que uno de cada tres hombres o mujeres adolescentes tiene sobrepeso u obesidad, sin encontrarse una diferencia clara del sobrepeso y la obesidad en relación con la edad, salvo una ligera tendencia de mayor obesidad a mayor edad en el caso de las mujeres <sup>(9)</sup>.

### DEFINICIÓN DE OBESIDAD.

La obesidad se define como el incremento en el peso corporal a expensas de la acumulación excesiva de tejido adiposo <sup>(2)</sup>.

## ETIOLOGÍA DE LA OBESIDAD.

La etiología de la obesidad es compleja y multifactorial, en donde participan de forma combinada la carga genética recibida y el ambiente en que se desarrolla el individuo, siendo el desequilibrio entre la ingesta y el gasto de energía la causa directa de la obesidad <sup>(4)</sup>. Sólo en raras ocasiones se relaciona con un defecto en un único locus genético o bien secundario a una alteración hormonal.

Un gran número de estudios han señalado la asociación entre diversos factores de riesgo para desarrollar sobrepeso u obesidad en niños, entre los que se han mencionado las variantes genéticas, la etnia, la adiposidad de los padres, el peso al nacimiento, el estado de madurez, los niveles de actividad física y actividad sedentaria, el consumo de alimentos altos en energía como son los ricos en carbohidratos y grasas, etc. Sin embargo, hasta el momento la asociación entre estos no ha podido establecer directamente la causalidad <sup>(10)</sup>.

## DIAGNÓSTICO DE OBESIDAD.

Para identificar al niño obeso se utilizan diversos métodos (directos e indirectos). Entre los métodos directos encontramos la densitometría y la absorciometría de energía dual de rayos X, los cuales son los más específicos; sin embargo debido a la falta de disponibilidad de los mismos, así como a su costo, no son prácticos para su uso masivo a nivel poblacional ni para el manejo clínico del paciente. Con lo que respecta a los métodos indirectos, se encuentran la circunferencia de la cintura, el grosor de los pliegues cutáneos, el Índice de Masa Corporal (IMC), la bioimpedancia eléctrica y la pletismografía de dislocación de aire, los cuáles se basan en mediciones antropométricas <sup>(10)</sup>. De ellos, el IMC (peso en kg/talla al cuadrado en metros), es el parámetro más empleado en niños a partir de los 2 años de edad <sup>(3,4)</sup>, ya que es práctico, confiable y hasta el momento ha sido la única medida que tiene asociación con el riesgo futuro de mortalidad por enfermedad cardiovascular en la etapa adulta <sup>(10,11)</sup>. El valor obtenido del IMC se compara con las curvas de percentiles (P) para la población infantil definiendo la obesidad con el P95 y el sobrepeso con el P85 <sup>(3,4)</sup>, (anexos 2 y 3).

## COMPLICACIONES DE LA OBESIDAD.

Existen diferentes estudios sobre las complicaciones de la obesidad infantil, tanto las ocasionadas directamente por la obesidad y otras asociadas a la resistencia insulínica.

A nivel neurológico se ha reportado que los niños obesos tienen mayor riesgo de presentar trastornos psicológicos y psiquiátricos y que dicho riesgo se incrementa con la edad <sup>(12)</sup>. Muchos de estos niños pueden mostrar falta de interés escolar incluso llegar al abandono <sup>(3)</sup>. De igual modo la hipertensión endocraneana benigna parece más frecuente en niños obesos, sobre todo en adolescentes <sup>(3)</sup>.

Con respecto al aparato respiratorio, los pacientes obesos pueden presentar trastornos como disnea de esfuerzo hasta llegar al síndrome de apnea-hipopnea del sueño <sup>(3,7)</sup>. Muchos de estos pacientes presentan ronquidos, hipersomnolia matutina y una disminución importante del rendimiento general y escolar <sup>(3)</sup>. La obesidad es un factor de riesgo para asma principalmente en niñas obesas que no tenían asma preexistente <sup>(12)</sup>.

Los niños con sobrepeso y obesidad tienen una mayor prevalencia de fracturas y problemas musculoesqueléticos<sup>(13, 14)</sup>. La afectación de los miembros inferiores es la más común, siendo las rodillas y los pies los sitios de mayor afectación<sup>(13)</sup>, tal y como se refiere en el estudio realizado por De Sá Pinto en el 2006, en donde se observó una mayor frecuencia de lumbalgias, de genu valgo o genu recurvatum y contractura del cuádriceps femoral en los niños obesos comparado con los niños con un peso normal<sup>(15)</sup>. De hecho, la frecuencia de pie plano es también 62% mayor en niños obesos frente al 42% en niños con peso normal<sup>(3)</sup>. Estos trastornos junto con las alteraciones en la carga interna del platillo tibial pueden llevar por sí mismas a artrosis en el adulto, considerándose a la obesidad un factor de riesgo importante para las alteraciones musculoesqueléticas y un factor de riesgo intrínseco para cirugía ortopédica.

También existe una relación directa entre el IMC y la presencia de pubertad precoz, como lo demostró Kaplowitz en el 2001<sup>(16)</sup>, así como Wang que en el 2002, observó también que la obesidad y el sobrepeso están asociados a pubertad precoz en las niñas, aunque no se observó dicha asociación en los niños<sup>(17)</sup>.

A nivel gastrointestinal es importante mencionar a la esteatohepatitis no alcohólica, la cual puede evolucionar a cirrosis hepática y sus complicaciones. Dentro de la etiopatogenia se relaciona entre otros a la adiposidad visceral, la adiponectinemia y la resistencia a la insulina con la elevación de las enzimas hepáticas, principalmente de la ALT (alanino-amino-transferasa), tal como lo demuestran Burgert et al en el 2006, encontrando una asociación positiva entre la elevación de los niveles de ALT y la disminución de la tolerancia a la glucosa, la sensibilidad a la insulina y la elevación de los ácidos grasos libres y triglicéridos, factores que por sí mismos, empeoran el metabolismo glucídico y lipídico<sup>(18)</sup>. El diagnóstico requiere de la elevación de las enzimas hepáticas y la existencia de hiperecogenicidad en el ultrasonido hepático. El diagnóstico se confirma mediante la biopsia hepática.

La obesidad infantil parece albergar un número importante de factores de riesgo cardiovascular para la vida adulta, los cuales aún se desconoce si están determinados por la glucemia, el grado de obesidad o bien otros factores demográficos, clínicos o bioquímicos propios del niño obeso. De hecho desde etapas tempranas en la infancia ya existen alteraciones cardiovasculares como el aumento del espesor de la íntima-media, de la carótida común, la cual es reversible en algunos casos con la pérdida de peso y la actividad física<sup>(19, 20)</sup>. Hasta la fecha se ha intentado correlacionar el riesgo cardiovascular con la etnia, el IMC, la presión sistólica, la diastólica, los niveles de colesterol HDL-LDL, los triglicéridos, las enzimas hepáticas, el fibrinógeno, la proteína C reactiva y el ácido úrico entre otros, encontrando una relación positiva con alguno de ellos para desarrollar enfermedad cardiovascular<sup>(21, 22)</sup>. Por ejemplo, el IMC y la edad de inicio de la obesidad predice el riesgo de la hipertensión arterial sistémica (HAS) en la etapa adulta<sup>(23)</sup>.

En una gran proporción de niños obesos se puede encontrar alteración de la glucosa en ayuno e intolerancia a los carbohidratos, que se asocian regularmente con resistencia a la insulina, hiperinsulinismo y disfunción de la secreción pancreática de la célula  $\beta$ ; las cuales finalmente llevan al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), o bien al síndrome metabólico<sup>(3)</sup> sobre todo si se trata de niños de grupos étnicos con mayor riesgo como los americanos, los indios canadienses, los afro-americanos, los hispanos, japoneses e indios asiáticos<sup>(24)</sup>.

El riesgo de DM2 en los adultos se incrementa con el grado, duración de la obesidad y distribución de predominio central de la grasa corporal entre otros, tal como lo demuestra

el estudio Nurses Health Study, en donde el riesgo más bajo de diabetes se asocio con un IMC inferior a 22 kg/m<sup>2</sup>, incrementándose gradualmente en relación con el aumento de IMC <sup>(7, 25)</sup>.

Un comportamiento similar se encontró en el Health Professionals Follow-up Study, en el cual el riesgo más bajo para desarrollar DM2, se asoció con un IMC menor de 24 kg/m<sup>2</sup>, Mientras que con un IMC superior o igual a 35 kg/m<sup>2</sup> se encontró un riesgo relativo mayor para desarrollar dicha enfermedad. Otro hallazgo del mismo estudio, es el hecho de que la distribución central de la grasa corporal es un factor de riesgo independiente para DM 2 <sup>(7, 26)</sup>. En un estudio realizado en el año 2000 en japoneses americanos seguidos durante 6 a 10 años, la cantidad de grasa intrabdominal también predijo la incidencia de diabetes tipo 2 independientemente de la adiposidad corporal <sup>(7, 27)</sup>.

En los niños, los depósitos grasos tienen lugar principalmente a nivel subcutáneo, mientras que en los jóvenes y adolescentes, al igual que en los adultos, también se forman depósitos grasos intrabdominales, patrón que se asocia con un mayor riesgo de trastornos metabólicos <sup>(3)</sup>.

De hecho, en adultos se ha encontrado que la circunferencia de la cintura se correlaciona fuertemente con la adiposidad visceral, más que con el IMC, correlación que también ha sido demostrada recientemente en niños. Por ejemplo, en jóvenes con obesidad y con el mismo IMC, tienen una menor sensibilidad a la insulina aquellos que tienen un nivel mayor de adiposidad visceral. La sensibilidad a la insulina disminuye y los niveles de insulina aumentan cuando incrementa la percentila de la circunferencia abdominal <sup>(28)</sup>.

La obesidad abdominal y la resistencia a la insulina se consideran como factores de riesgo en el desarrollo de síndrome metabólico en adultos, el cual es uno de los factores más peligrosos para el desarrollo de enfermedad cardiovascular y DM2. En los niños dicho síndrome no ha llegado a una definición precisa, si bien la IDF (International Diabetes Federation) ha tratado de unificar algunos criterios, estos sólo han sido bien definidos en niños mayores de 10 años, los cuales son: la presencia de obesidad abdominal determinada por la circunferencia de la cintura  $P \geq 90$  y dos o más de los siguientes: Triglicéridos  $\geq 1.7$  mmol/L ( $\geq 150$ mg/dL), HDL colesterol  $\leq 1.03$  mmol/L ( $\leq 40$  mg/dL), Presión arterial Sistólica  $\geq 130$ / diastólica  $\geq 85$  mm Hg, Glucosa  $\geq 5.6$  mmol/L (100mg/dl) <sup>(28)</sup>.

Los mecanismos implicados en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome metabólico en individuos obesos no son bien conocidos. Se han propuesto varios mecanismos para explicar la etiopatogenia de la insulino-resistencia, entre ellos, el aumento de TNF  $\alpha$  (factor de necrosis tumoral alfa) y la resistina, la disminución de adiponectina, el aumento de ácidos grasos no esterificados a partir de la lipólisis de los triglicéridos del tejido adiposo visceral, así como alteraciones moleculares a nivel del receptor de insulina. Sin embargo ninguno de ellos es concluyente, al parecer una combinación de una mayor producción hepática de glucosa con una disminución de su captación periférica favorecerían el estado de resistencia insulínica que a su vez llevaría a la hiperglucemia <sup>(7)</sup>.

Actualmente existen diferentes métodos para definir la resistencia a la insulina, entre estos el clamp euglucémico hiperinsulinémico, el cual es el estándar de oro, sin embargo, es demasiado invasivo; en su lugar se han establecido algunos otras técnicas no invasivas para medir dicha sensibilidad, entre las que se encuentra el HOMA-IR

(Homeostatic Model Assessment), que es el método indirecto validado para establecer dicha resistencia. Para determinar su valor se necesita al menos un ayuno de 8 h y cuantificar la glucosa e insulina basal, y obtener el valor de HOMA-IR mediante la siguiente fórmula:  $\text{insulina basal } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glucosa basal } (\text{mmol/L}) / 22.5$  o bien mediante la expresión matemática  $\text{glucosa } (\text{mg/dL}) \times \text{insulina } (\mu\text{U/L}) / 405$ , si la concentración de glucosa es expresada en el sistema internacional de unidades. Se considera un valor positivo en adolescentes igual o mayor a  $3.16 \text{ mg}/\mu\text{U}$  <sup>(5)</sup>. En un estudio realizado en el 2010 en niños y adolescentes mexicanos, se encontró una relación significativa entre la resistencia a la insulina medida por HOMA-IR tomando un valor de referencia de 3.1 y la obesidad medida por IMC independientemente del género <sup>(29)</sup>.

## ÁCIDO ÚRICO

El ácido úrico es el producto final de la degradación de las purinas. Se sintetiza en los tejidos que tienen xantina oxidasa sobre todo el hígado y el intestino delgado. Es un ácido débil, con dos  $pK_a$  de 5.75 a 10.3, su forma ionizada son los uratos, los cuales predominan en el plasma, el líquido extracelular y el líquido sinovial, mediante urato monosódico, a un pH de 7.4. El urato monosódico es fácilmente dializable del plasma, su solubilidad es más alta en la orina que en el agua, probablemente debido a la presencia de urea, proteínas y mucopolisacáridos; el pH de la orina influye notablemente en su solubilidad. La cantidad de urato corporal total es el resultado neto obtenido entre la cantidad producida y la cantidad eliminada. La concentración plasmática de urato varía en función de la edad y el género. La mayoría de los niños presenta una concentración entre 180 y 240  $\mu\text{mol/L}$  (3.0 a 4.0 mg/dL). La concentración aumenta durante la pubertad en los varones, pero en las mujeres permanece baja, hasta la menopausia, aunque no se comprende por completo la causa de esta variación de la función con respecto al género, puede deberse en parte a la mayor eliminación de urato en las mujeres. Los valores plasmáticos medios de urato en los varones adultos y las mujeres pre menopáusicas son de 415 y 360  $\mu\text{mol/L}$  (6.8 y 6.0 mg/dL), respectivamente. Después de la menopausia los niveles de urato se elevan hasta alcanzar aproximadamente el de los varones <sup>(30)</sup>. De acuerdo a los valores de referencia del John Hopkins Hospital el nivel normal de ácido úrico en niños de 2-12 años 2.4-5.9 mg/dl, de 12 a 14 años 2.4 a 6.4 mg/dl, y en los adultos, hombre de 3.5-7.2 mg/dl, mujer de 2.4-6.4 mg/dl <sup>(31)</sup>.

Dentro de las funciones de dicho metabolito están las siguientes: 1. Antioxidante, el ácido úrico es un potente antioxidante que juega un papel importante en el estrés oxidativo a nivel de los fluidos celulares, debido a su actividad como quelante de los metales, tales como el hierro y el cobre, convirtiéndolos en formas pobremente reactivas <sup>(32)</sup>, 2. Regulación de la actividad neuronal cerebral, el ácido úrico estimula la corteza cerebral, mejorando la función cerebral y la inteligencia, papel asociado con el ácido glutámico, 3. Regulador de la presión arterial, se ha demostrado que el ácido úrico puede mantener la presión arterial en condiciones de baja ingesta de sal, esto tanto de forma aguda como crónica, al activar al sistema renina-angiotensina-aldosterona e induciendo la sensibilidad a la sal desarrollando enfermedad microvascular e intersticial renal respectivamente <sup>(33)</sup>.

Actualmente existen múltiples artículos en adultos entre la relación existente de los niveles de ácido úrico, la obesidad, la resistencia a la insulina, el hiperinsulinismo, la diabetes mellitus, el síndrome metabólico y la hipertensión arterial, entre otros <sup>(34)</sup>.

En 1990, Loenen et al, en un estudio transversal de 640 adultos holandeses entre 65 y 79 años, encontraron una asociación positiva entre la elevación del ácido úrico y la obesidad

medida por el IMC <sup>(35)</sup>. De igual forma Khalid et al, en un estudio realizado en 300 adultos sanos de 30 a 50 años, observaron una relación positiva entre niveles elevados de ácido úrico mayores a 7 mg/dl y obesidad, siendo la de tipo central un factor de riesgo importante en dicha elevación <sup>(36)</sup>.

Al parecer esta relación se encuentra influida por el grado de obesidad y los niveles de leptina, sintetizada por el tejido adiposo, tal como lo demuestran Fruehwald-Shutes et al (1999) y Bedir et al (2003), los cuales refieren que la concentración de ácido úrico está relacionada con la concentración de leptina, la cual podría ser un factor responsable en la patogénesis del incremento de los niveles de ácido úrico en pacientes obesos <sup>(37, 38)</sup>.

En 1991, Facchini et al, en su estudio de relación entre la resistencia a la insulina, la depuración de ácido úrico y la concentración plasmática del mismo, descubrieron una relación importante entre la disminución de la depuración del ácido úrico y el grado de resistencia a la insulina en voluntarios sanos, sugiriendo que la hiperinsulinemia compensatoria a esta resistencia pudiera ser la causa de dicho efecto <sup>(39)</sup>, tal y como lo refirieron Muscelli y Ter Maaten en 1996 y 1997 respectivamente <sup>(40,41)</sup>. Al parecer la insulina puede aumentar la reabsorción renal de urato mediante la estimulación del intercambiador urato-anión URAT 1 y/o el contrantransportador de Na<sup>+</sup>/anión dependiente de las membranas del borde en cepillo de las células del túbulo proximal renal <sup>(42,43)</sup>.

Con lo que respecta a la glucemia, existen estudios que refieren una asociación directa entre los niveles de glucemia y los de ácido úrico, relación demostrada por Choi y Ford en el 2008 a través de la hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c), la glucosa en ayuno, la resistencia a la insulina y el ácido úrico en el NHANES III, observando un incremento significativo del ácido úrico al aumentar el nivel de la HbA1c (entre 6 - 6.9%); además de encontrar una asociación entre la elevación del ácido úrico, la glucosa en ayuno, el nivel de insulina y la resistencia a la insulina medida por HOMA-IR <sup>(44)</sup>. De hecho en el 2010, Vidula et al, establecieron una asociación significativa entre los niveles elevados de ácido úrico y el aumento en el riesgo de desarrollar DM2, encontrando un riesgo de 15 al 20% mayor por cada mg/dl de incremento en los niveles de ácido úrico, independientemente de los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de la misma <sup>(45)</sup>.

Con lo que respecta a la relación existente entre síndrome metabólico y los niveles de ácido úrico, Ford et al, en el 2007 a través de un análisis transversal del estudio NHANES 1999-2002, hallaron una asociación positiva entre las concentraciones de ácido úrico mayores a 5.7 mg/dl y síndrome metabólico, además de observar una asociación significativa entre la obesidad abdominal, la hipertrigliceridemia y la hiperglucemia con las concentraciones de ácido úrico aún después de ajustarse las variables para edad, sexo, etnia, concentraciones de proteína C reactiva y otros componentes del síndrome metabólico <sup>(46)</sup>. En el 2008, Munter et al, estudiaron un grupo de adultos con una elevada prevalencia de niveles altos de ácido úrico, entre 6.56 y 6.36 mg/dL en hombres con y sin síndrome metabólico y de 4.95 y 4.43 mg/dl en mujeres con y sin síndrome metabólico respectivamente, encontrando una asociación importante con antecedentes de un IMC elevado, resistencia a la insulina e hipertensión arterial en la niñez <sup>(47)</sup>.

Leite en el 2011 en pacientes adultos demostró una asociación directa entre el ácido úrico y niveles elevados de presión sanguínea a expensas de la presión diastólica y la presión arterial media, en sujetos de edad media con y sin síndrome metabólico y diabetes mellitus. Además de encontrar que el aumento en los niveles de ácido úrico parecen estar relacionados de forma temprana con alteraciones en la presión sanguínea <sup>(48)</sup>. Esta

relación fue referida en niños previamente por Feig y Johnson en el 2003, al encontrar una correlación directa entre la hiperuricemia y la hipertensión arterial primaria en la infancia; reportando que un valor mayor de 5.5 mg/dL de ácido úrico en un niño con sospecha de hipertensión arterial, tiene una correlación positiva para el desarrollo de la misma <sup>(49)</sup>.

En niños existe poca información entre la obesidad medida por IMC y la elevación de la concentración sérica del ácido úrico, encontrando en la literatura sólo el estudio de Oyama et al, en Japón, en el cual se observó una relación positiva entre ambos, en niños y adolescentes de 8 a 15 años <sup>(50)</sup>.



## JUSTIFICACIÓN.

La epidemia mundial de obesidad en la infancia y adolescencia observada en las últimas décadas ha favorecido el aumento de sus comorbilidades asociadas, así como las complicaciones a largo plazo.

La aparición en la etapa pediátrica de alteraciones que eran propias de la adultez, como la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial sistémica, las dislipidemias y el síndrome metabólico entre otros, han tomado importancia a nivel mundial debido a su impacto como problemas de salud pública.

Actualmente, algunos estudios en adultos han encontrado una asociación positiva y significativa con el aumento en las concentraciones de ácido úrico y la presencia de obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión arterial, dislipidemia e hiperglucemia, siendo este un factor importante de riesgo cardiovascular y metabólico para el desarrollo de enfermedades crónico degenerativas, sin embargo existe poca información en el ámbito pediátrico.

Por lo anterior, es importante conocer los niveles séricos de ácido úrico en niños y adolescentes con obesidad y resistencia a la insulina, ya que de esta manera podríamos prevenir de forma temprana enfermedades crónicas degenerativas de la etapa adulta y disminuir oportunamente el riesgo cardiometabólico asociado.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

La obesidad y la resistencia a la insulina se relacionan con el incremento en los niveles de ácido úrico en pacientes adultos, siendo un factor de riesgo cardiometabólico adicional para el desarrollo de hipertensión arterial sistémica, dislipidemia e hiperglucemia. Existen pocos estudios que se hayan enfocado al respecto en la población pediátrica y ninguno de ellos ha sido realizado en la población mexicana.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los niveles séricos de ácido úrico en niños y adolescentes con obesidad y resistencia a la insulina atendidos en el servicio de Endocrinología Pediátrica de la UMAE, Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, C.M.N La Raza, en el período comprendido del 01 de junio del 2011 al 31 de mayo del 2012 ?

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL.**

1. Conocer los niveles séricos de ácido úrico en niños y adolescentes con obesidad y resistencia a la insulina atendidos en el servicio de Endocrinología Pediátrica de la UMAE, Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza", C.M.N La Raza, en el período comprendido del 01 de junio del 2011 al 31 de mayo del 2012.

### **OBJETIVO PARTICULAR.**

1. Conocer la prevalencia de hiperuricemia en pacientes pediátricos con obesidad.
2. Conocer el porcentaje de pacientes con obesidad y resistencia a la insulina con niveles séricos elevados de ácido úrico.

## **HIPÓTESIS.**

Dado a que el estudio es de tipo descriptivo, no se requiere de hipótesis.

## MATERIAL Y MÉTODOS.

### DISEÑO DE LA INVESTIGACION.

Estudio descriptivo.

Por el control de la maniobra:

Observacional.

Por la captación de la información:

Retroprolectivo.

Por la medición del fenómeno en el tiempo:

Transversal.

### CRITERIOS DE SELECCIÓN.

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- a. Pacientes pediátricos de ambos géneros, con edades comprendidas entre los 10 y los 16 años, con diagnóstico de obesidad determinado mediante un IMC  $\geq$  percentila 95 de acuerdo a las gráficas percentilares para edad y género de la CDC (anexo 2 y 3).
- b. Pacientes con signos clínicos de resistencia a la insulina.
- c. Pacientes que tengan expediente clínico completo.

#### CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:

- a. Pacientes pediátricos, que sean portadores de alguna enfermedad conocida que aumente o disminuyan por sí mismos los niveles de ácido úrico como enfermedades congénitas que afecten el metabolismo de las purinas, procesos hemolíticos, enfermedades linfó o mieloproliferativas, policitemia vera, psoriasis, enfermedad de Paget, glucogenosis, enfermedad renal crónica o aguda, diabetes insípida, hipertensión, hiperparatiroidismo, hipotiroidismo, síndrome de Down, Bartter, algún tipo de cáncer, medicamentos como salicilatos, diuréticos, alcohol, levodopa, etambutol, pirazinamida, ácido nicotínico, ciclosporina, probenecid, alopurinol, colchicina, sulfonpirazona y alcohol <sup>(29)</sup>.

#### CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- a. Pacientes con expediente clínico incompleto.

### VARIABLES DE ESTUDIO.

#### EDAD.

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento, en el que se consideran 4 estadios o períodos: infancia, adolescencia o juventud, madurez y senectud.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Edad en años y meses referida por el paciente, padre o tutor y/o lo referido en el expediente clínico.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa.

ESCALA DE MEDICIÓN: Razón.

INDICADOR: Años y meses.

### **GÉNERO.**

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Condición biológica y orgánica que distingue entre hombre y mujer.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Género fenotípicamente observado en el paciente.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa.

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal.

INDICADOR: Hombre o mujer.

### **PESO.**

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Fuerza con la cual actúa un cuerpo sobre un punto de apoyo, a causa de la atracción de este cuerpo por la fuerza de gravedad

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se tomó en una báscula marca Bamer calibrada en kilogramos y gramos, la cual se colocó en una superficie plana para evitar variaciones, posteriormente se colocó al paciente sobre esta de pie, con ropa ligera, descalzo con los talones juntos y puntas ligeramente separadas, el registro se expresó en kilogramos y gramos.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa.

ESCALA DE MEDICIÓN: Razón.

INDICADOR: kg.

### **TALLA.**

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Altura de un individuo

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se realizó con un estadímetro calibrado en metros y centímetros, con el paciente de pie descalzo, con talones juntos, los brazos en forma natural, con la cabeza en el plano de Frankfurt, los talones, glúteos, espalda y parte posterior de la cabeza estuvieron en contacto con el soporte vertical del altímetro, se deslizó la parte móvil hacia abajo hasta ponerla en contacto con la cabeza, presionando ligeramente para desplazar el cabello para no afectar la lectura, la medición se expresó en centímetros.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa.

ESCALA DE MEDICIÓN: Razón.

INDICADOR: cm.

### **ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC).**

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo obtenida a través de la expresión matemática peso (kg) entre la talla (m) al cuadrado.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: IMC obtenido de la relación de peso y talla del individuo con la expresión matemática peso en kilogramos entre talla en metros al cuadrado.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa.

ESCALA DE MEDICIÓN: Razón.

INDICADOR: kg/m<sup>2</sup>.

### **OBESIDAD EXÓGENA.**

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: El incremento en el peso corporal a expensas de la acumulación excesiva de tejido adiposo.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Índice de masa corporal igual o mayor al percentil 95 de acuerdo a las gráficas de la CDC para edad y género (anexo 2y 3).

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal.

INDICADOR: Presente o ausente.

### **GLUCOSA.**

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Azúcar de seis átomos de carbono presente en todos los seres vivos, ya que se trata de la reserva energética del metabolismo celular.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Con el paciente en ayuno de 8h, se colocó en sedestación, para realizar una punción venosa y se tomó una muestra de sangre de aproximadamente 5 ml, la cual se colocó en un tubo seco. La glucosa fue determinada mediante el analizador Roche/Hitachi 912/MODULAR: ACN 525, mediante la prueba enzimática colorimétrica de glucosa oxidasa in vitro para la determinación cuantitativa en suero y plasma humanos en analizadores automáticos.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa.

ESCALA DE MEDICIÓN: Razón.

INDICADOR: mg/dl.

### **INSULINA.**

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Hormona que se produce en el páncreas, concretamente en los islotes de Langerhans, regula la cantidad de glucosa en la sangre.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Con la indicación de ayuno de 8 h y sedestación del paciente, se procedió a tomar la insulina a partir de la punción venosa inicial y se colocó en un tubo seco. La insulina fue determinada mediante reactivos ARCHITECT mediante la técnica de inmunoensayo de quimioluminiscencia de micropartículas, para la determinación cuantitativa de insulina humana en suero humano o plasma.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa.

ESCALA DE MEDICIÓN: Razón.

INDICADOR:  $\mu$ U/ml.

### **HOMA-IR.**

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Método indirecto validado para establecer resistencia a la insulina de forma bioquímica, para determinar su valor se necesita al menos un ayuno de 8 h y determinar la glucosa e insulina basal.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se determinó a través de la expresión matemática insulina basal ( $\mu$ U/ml) x glucosa basal (mmol/L)/22.5 o bien mediante la expresión matemática glucosa (mg/dL) x insulina ( $\mu$ U/L)/405 <sup>(5)</sup>.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa.

ESCALA DE MEDICIÓN: Razón.

INDICADOR: Valor igual o mayor a 3.16 <sup>(5)</sup>.

### **RESISTENCIA A LA INSULINA**

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Incapacidad de la insulina en concentraciones normales para promover la utilización adecuada de la glucosa periférica.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se determinó mediante el índice de HOMA-IR (glucosa (mg/dL) x insulina ( $\mu$ U/L)/405, considerándose un valor igual o mayor a 3.16 <sup>(5)</sup>.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa.

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal.

INDICADOR: Presente o ausente.

## **ÁCIDO ÚRICO.**

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Producto de la degradación de las purinas.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Con la indicación de ayuno de 8 h y sedestación del paciente, se procedió a tomar la insulina a partir de la punción venosa inicial y se depositó en un tubo seco. El ácido úrico fue determinado mediante el analizador Roche/Hitachi Modular P, mediante la determinación de las muestras con concentraciones superiores por la función de repetición del ciclo.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa.

ESCALA DE MEDICIÓN: Razón.

INDICADOR: mg/dl.

## **HIPERURICEMIA.**

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Aumento de la concentración del ácido úrico en sangre.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se determinó mediante los rangos de referencia del nivel sérico de ácido úrico establecidos para edad y género del Johns Hopkins Hospital, Niños 2-11 años 11 meses >5.9 mg/dl, 12 a 13 años 11 meses >6.4 mg/dl, niños mayores de 14 años >7.2 mg/dl, niñas mayores de 14 años >6.4 mg/dl <sup>(31)</sup>.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa.

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal.

INDICADOR: Presente o ausente.

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA.**

- a. Por el tipo de estudio no se requirió de cálculo de la muestra.
- b. Se incluyeron todos los pacientes del género masculino o femenino con edades comprendidas entre 10 y 16 años, con diagnóstico de obesidad y resistencia a la insulina que se captaron en el servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital General del CMN "La Raza", del 01 de junio del 2011 al 31 de mayo del 2012.

## **TIPO DE MUESTREO.**

- a. No probabilístico a conveniencia.

## **LUGAR DONDE SE REALIZÓ EL ESTUDIO.**

- a. Servicio Endocrinología Pediátrica del Hospital General del CMN "La Raza", del período comprendido entre 01 de junio del 2011 al 31 de mayo del 2012.



## **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.**

1. Se incluyeron todos los pacientes que fueron enviados al servicio de Endocrinología Pediátrica de la UMAE, CMN “La Raza” que al interrogatorio y exploración física por nuestro servicio, tuvieron el diagnóstico de obesidad y signos de resistencia a la insulina.
2. Para la parte retrospectiva del estudio se tomaron los datos de los expedientes clínicos de dichos pacientes, quienes habitualmente se presentaron con ayuno mínimo de 8 h y sin enfermedades concomitantes y cumplieron los antecedentes previamente señalados. Los datos obtenidos fueron vertidos en las hojas de recolección de datos establecidas para este fin.
3. Para la parte prospectiva, previo consentimiento informado y bajo los criterios de inclusión establecidos, se citó al paciente para realizarle un interrogatorio directo e indirecto, somatometría, IMC y previo ayuno de 8h o más, se procedió a colocarlo en sedestación, en donde se tomaron 5 ml de sangre mediante punción venosa periférica. La cantidad obtenida se distribuyó en 2 tubos secos, el primero para determinación de glucosa y ácido úrico y el segundo tubo para determinar insulina.
4. Los resultados reportados por el laboratorio del 5° piso de la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, CMN “La Raza”, fueron captados en la hoja de recolección de datos.
5. Todos los resultados obtenidos se capturaron para su análisis estadístico y reporte de resultados.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Los datos obtenidos fueron capturados en una base de datos con el programa Excel 2007 y analizados mediante porcentajes, frecuencia, medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la distribución de cada una de las variables, utilizando el paquete estadístico SPSS versión 18.

## **RECURSOS.**

Por las características del estudio se contemplaron los siguientes recursos:

- a. Humanos.
  1. Médico Residente de 6° año de la subespecialidad de Endocrinología Pediátrica Dr. Oscar Ochoa Romero.
  2. Médico investigador principal Dra. Luz Elena Bravo Ríos.

b. Materiales.

1. Computadora, impresora, plumas, hojas blancas y copias de la hoja de recolección de datos para la captura de los mismos proporcionados por el investigador asociado.
2. El resto de los materiales fueron proporcionados por el servicio de Endocrinología Pediátrica, ya que contaba con los recursos necesarios para la determinación del peso, la talla y toma de muestras.
3. El procesamiento de las muestras fue realizado por el servicio de Laboratorio del 5to piso de la UMAE, Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza", C.M.N "La Raza", ya que de igual forma contaba con los recursos necesarios para dicho proceso.

c. Económico.

1. Los gastos generados del consumo de los materiales fueron cubiertos por el investigador asociado.
2. Es importante señalar que los estudios de laboratorio que fueron analizados formaron parte del escrutinio habitual de los pacientes, por lo que no se requirió de un pago extra.

**FACTIBILIDAD.**

Por las características y tipo de estudio fue viable su realización ya que se contaba con la información y recursos necesarios para llevarlo a cabo.

**DIFUSIÓN DE RESULTADOS.**

- a. El proyecto fue diseñado para presentarse como tesis de postgrado para obtener el diploma universitario de la subespecialidad de Endocrinología Pediátrica.
- b. Los resultados obtenidos se presentarán en un congreso de la especialidad.
- c. Una vez terminado el estudio se publicará en una revista científica médica.

**CONSIDERACIONES ETICAS.**

El estudio se apegó a los principios éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki, la Ley General de Salud vigente para la República Mexicana y la normatividad del Instituto Mexicano del Seguro Social.

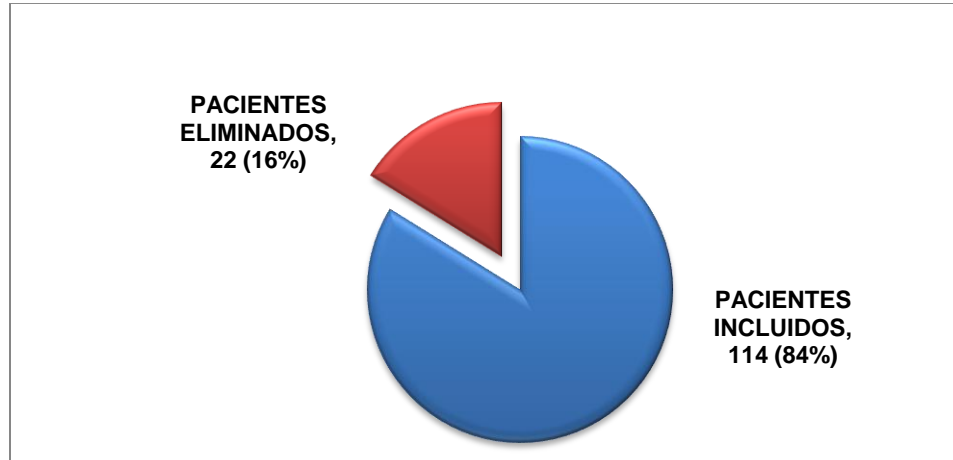
Para la parte retrospectiva se trabajó con los expedientes clínicos y exámenes de laboratorio realizados previamente por el servicio de endocrinología pediátrica, por lo que no se requirió de hoja de consentimiento informado.

Para la parte prospectiva, se solicitó el consentimiento informado por parte de los padres o el tutor.

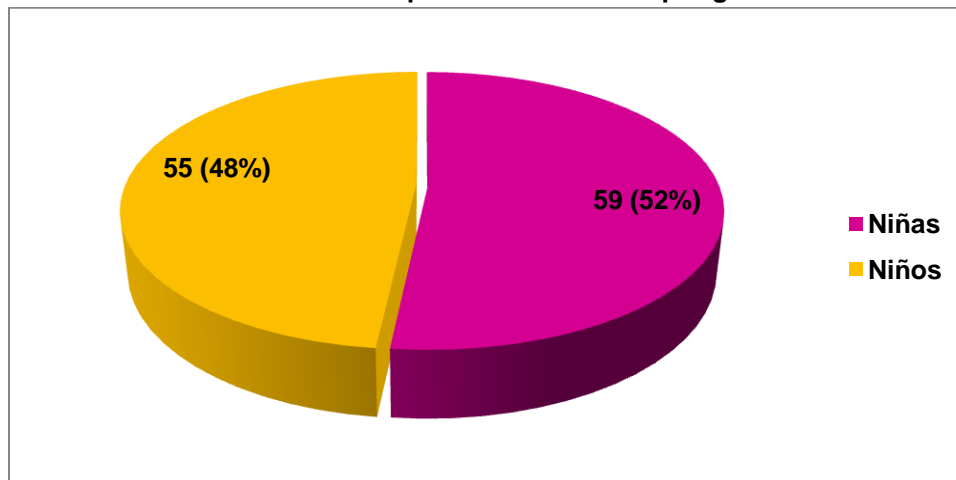
## RESULTADOS.

Se obtuvo un total de 136 pacientes, 67 pacientes de forma retroprolectiva y 69 pacientes de forma prolectiva. Se eliminaron 22 pacientes (15 niñas y 7 niños) debido a falta de algún dato en el expediente clínico electrónico o físico, presencia de alguna enfermedad o medicamento que podría afectar el nivel sérico del ácido úrico o bien por falta de algún resultado en los exámenes de laboratorio solicitados. Se incluyeron 114 pacientes (59 niñas y 55 niños), (gráfica 1 y 2).

**Gráfica 1. Total de pacientes obtenidos durante el estudio.**



**Gráfica 2. Total de pacientes incluidos por género.**



Las características antropométricas que se analizaron fueron la edad, el peso, la talla y el IMC. Los promedios obtenidos en el grupo total fueron  $12.90 \pm 1.59$  años,  $82.4 \pm 15.86$  Kg,  $1.58 \pm 0.98$  m y  $32.90 \pm 5.33$ , respectivamente. Al dividir al grupo por género, no se encontró diferencia significativa entre ellos en ninguna de las cuatro variables (tabla 1).

**Tabla 1. Características antropométricas del grupo total estudiado y separados por género.**

VARIABLES ANTROPOMETRICAS	TOTAL 114	NIÑAS 59	NIÑOS 55	*p
EDAD (años)	12.90 ± 1.59	12.93 ±1.55	12.87 ±1.65	0.84
PESO (Kg)	82.4 ±15.86	80.84 ±13.77	84.06 ±17.82	0.28
TALLA (m)	1.58 ±0.98	1.55 ±.08	1.60 ±0.10	0.09
IMC	32.90 ±5.33	33.25 ±4.55	32.52± 6.07	0.47

Valores expresados en media ± DE, \* p<0.05.

Las determinaciones de laboratorio que se estudiaron fueron la glucosa, la insulina basal y el ácido úrico. En la tabla 2 se muestran los valores promedio de cada una de ellas, así como para el índice de HOMA-IR, sin encontrar diferencia significativa entre géneros, excepto para el ácido úrico.

**Tabla 2. Determinaciones de laboratorio y HOMA-IR del grupo total estudiado y separados por género.**

VARIABLES BIOQUIMICAS	TOTAL 114	NIÑAS 59	NIÑOS 55	*p
Ácido úrico (mg/dl)	6.62±1.48	6.22±1.35	7.06±1.49	0.02
Glucosa (mg/dl)	89.24±9.30	88.55±10.77	89.98±7.44	0.41
Insulina (µU/ml)	23.41±12.93	24.42±12.40	22.31±13.50	0.38
HOMA-IR	5.21±3.24	5.46±3.39	4.94±3.08	0.39

Valores expresados en media ± DE, \* p<0.05.

### **Ácido úrico sérico.**

El promedio de ácido úrico sérico que se encontró en el grupo fue de 6.62±1.48 mg/dl, siendo significativamente mayor en los niños que en las niñas (tabla 2). Debido a que los valores normales del ácido úrico sérico son diferentes según la edad y el género, los resultados se separaron de acuerdo a éstos y se encontró que en el grupo femenino no hubo diferencias significativas entre los grupos de edad, mientras que en los varones se evidenció diferencia estadística entre el grupo de menor edad al compararlo con los de 12 a 13 años y los mayores de 14 años; estos dos grupos al compararlos no mostraron diferencia (tabla 3).

**Tabla 3. Concentración promedio de ácido úrico de acuerdo a edad y género.**

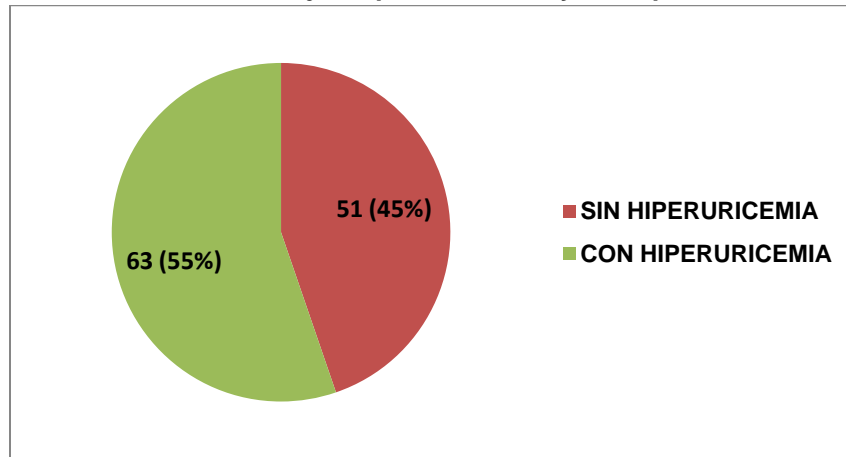
Niñas	Edad	<12 años	12- 13 años	>14 años	*p
	N	11	22	26	Ns
	Ác. Úrico (mg/dl)	6.51±1.33	6.17±1.42	6.13±1.34	
Niños	N	10	27	18	0.008 <sup>a</sup>
	Ác. Úrico (mg/dl)	5.68±1.37	7.26±1.01 <sup>a</sup>	7.52±1.76 <sup>b</sup>	0.003 <sup>b</sup>

Valores expresados en media ± DE de ácido úrico por grupo de edad. \*p<0.05

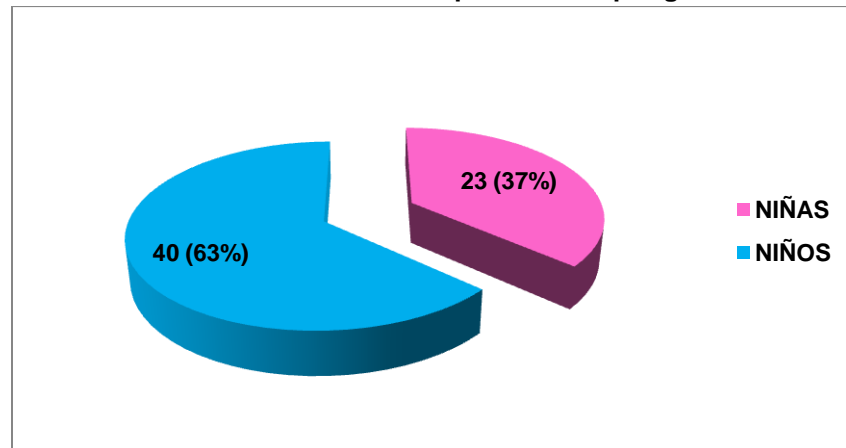
Comparación de los valores de ácido úrico por género y grupos de edad, a. entre menores de 12 años y de 12 a 13 años; b. menores de 12 años y mayores de 14 años.

El número de pacientes que presentaron concentraciones de ácido úrico por arriba del valor normal fue de 63 (55.26%), (gráfica 3) con una prevalencia mayor en los niños (63%) en comparación con las niñas (37%), (gráfica 4).

**Gráfica 3. Porcentaje de pacientes con y sin hiperuricemia.**



**Gráfica 4. Prevalencia de hiperuricemia por género.**



Al separar cada género por grupo de edad, la prevalencia de hiperuricemia fue ligeramente mayor en el grupo de la niñas menores de 12 años y en el grupo de los niños se mostro una mayor prevalencia en el grupo de 12 a 13 años, sin embargo a pesar que en todos los grupos de niños más de la mitad tenían hiperuricemia, no se encontró significancia estadística, (tabla 4).

**Tabla 4. Prevalencia de hiperuricemia por género y grupo de edad.**

Grupo de edad.	Niñas			Niños			p
	n	Hiperuricemia	Prevalencia hiperuricemia	n	Hiperuricemia	Prevalencia hiperuricemia	
< 12 años	11	6	54.54%	10	6	60%	Ns
12 a 13 años	22	7	31.8%	27	22	81.48%	Ns
>14 años.	26	10	38.46%	18	12	66.66%	Ns
Total	59	23	38.98%	55	40	72.72%	Ns

**Hiperuricemia, Obesidad y Resistencia a la insulina.**

En la tabla 5 se muestran los resultados de la prueba de Spearman con la que se buscó si existía correlación entre la hiperuricemia, la obesidad y la presencia de resistencia a la insulina medida por HOMA-IR; sin embargo, no se encontró correlación entre los grupos (tabla 5).

**Tabla 5. Relación entre hiperuricemia, HOMA-IR e IMC.**

Ácido Úrico.	Género	HOMA-IR	IMC	p
	Niñas	0.47	0.37	Ns
	Niños	0.51	0.37	Ns

Cuando se realizó la misma prueba y correlación por grupo etario y género, hubo una correlación entre la hiperuricemia y la resistencia a la insulina medida por HOMA-IR en el grupo de niños mayores de 14 años, no lográndose demostrar dicha relación en los otros grupos etarios ni en el género opuesto (tabla 6).

**Tabla 6. Relación entre hiperuricemia por género, grupo etario, HOMA-IR e IMC.**

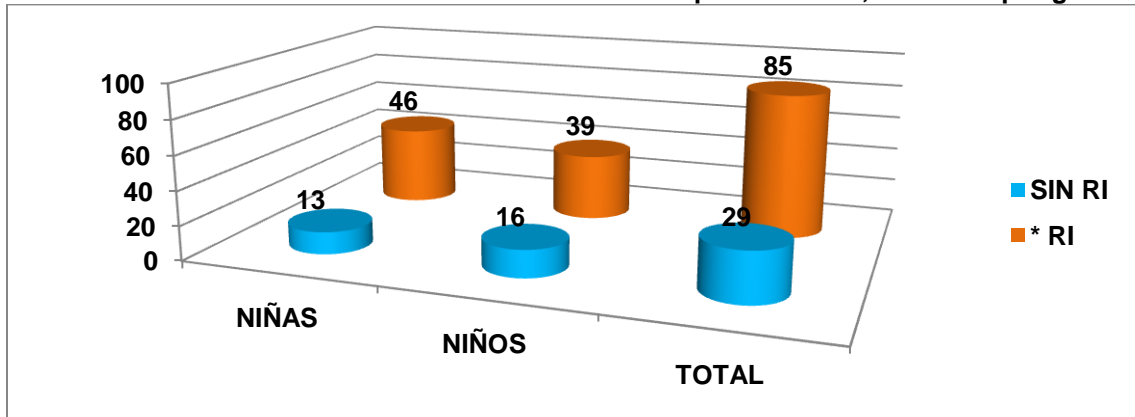
Ácido Úrico.	Género	Grupo etario.	HOMA-IR	IMC
	Niñas		< 12 años	0.07
		12 a 13 años	0.60	0.67
		>14 años.	0.61	0.68
Niños		< 12 años	0.38	0.45
		12 a 13 años	0.54	0.52
		>14 años.	0.04	0.54

La correlación es significativa a un nivel <0.05

**Resistencia a la insulina.**

Con lo que respecta a la resistencia a la insulina medida por HOMA-IR, un alto número de pacientes tuvieron resistencia a la insulina (85 pacientes, 74.56%), siendo mayor en el grupo de las niñas (54.1%). El 25.43% (29 pacientes) no presentaron dicha resistencia por este método, siendo ligeramente mayor en el grupo de los niños (gráfica 5).

**Gráfica 5. Presencia de resistencia a la insulina medida por HOMA-IR, divididos por género.**



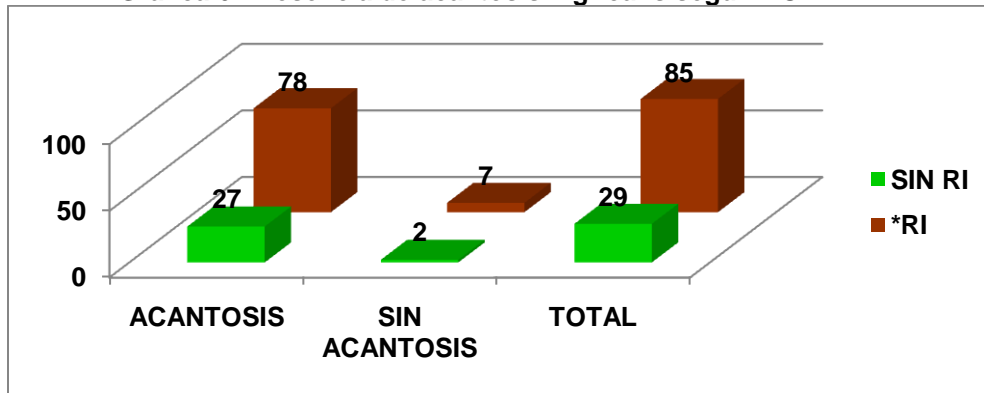
\*Resistencia a la insulina.

Al realizar la prueba de Spearman para pruebas no paramétricas encontramos que hubo una asociación significativa entre el IMC y el HOMA-IR medidos tanto en las niñas (0.03) como en los niños (0.05), tal y como ha sido referido en la literatura.

**Resistencia a la insulina medida por HOMA-IR y acantosis nigricans.**

El análisis de la resistencia a la insulina y la presencia de acantosis nigricans mostró que el 91.8% de los pacientes ambas características estaban presentes, mientras que en 7 pacientes que tenían el HOMA-IR elevado no presentaban este signo. Por otro lado a pesar de que los 29 pacientes restantes no tenían resistencia a la insulina, el 93.1 % de ellos presentaban acantosis (gráfica 6).

**Gráfica 6. Presencia de acantosis nigricans según HOMA-IR.**



\*Resistencia a la insulina.

**Resistencia a la insulina y antecedentes familiares de diabetes mellitus.**

Del grupo total estudiado en 3 pacientes se desconocían los antecedentes de diabetes en la familia. Entre los 111 pacientes restantes que tenían antecedentes familiares de DM, 83 presentaron resistencia a la insulina.

El 20.5% de los pacientes que tenían resistencia a la insulina, tenían el antecedente de DM en alguno de los padres, encontrando una relación significativa entre estos, mientras que cuando se hizo el mismo análisis en los abuelos y los tíos, no se encontró ninguna

relación significativa; ahora bien el 14. 1% de los pacientes tenían antecedente de DM en alguno de los padres y alguno de los abuelos, observando una relación significativa entre estas variables (tabla 7).

**Tabla 7. Número de pacientes y porcentajes con antecedentes familiares de diabetes mellitus (DM) con y sin resistencia a la insulina medida por HOMA-IR (RI).**

Resistencia a la insulina	DM padres		DM Abuelos		DM tíos		DM Padres+ Abuelos	
	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si
Sin RI	27 96.4%	1 3.6%	12 42.9%	16 57.1%	85 89.3%	3 10.7%	29 100%	0 0%
Con RI	66 79.5%	17 20.5%	26 31.3%	57 68.9%	67 80.7%	16 19.3%	73 85.9%	12 14.1%
Total	93	18	38	73	92	19	102	12
p	0.02		0.18		0.23		0.02	

\*p<0.05.



## DISCUSIÓN.

La obesidad es un grave problema de salud pública a nivel mundial, que ha pasado de ser una enfermedad poco frecuente a presentarse como una epidemia emergente, que afecta desde adultos hasta niños sin excepción alguna, incrementando a su vez las comorbilidades asociadas como es la insulino-resistencia, la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad cardiovascular, incluyendo los infartos agudos al miocardio en edades tempranas<sup>(51)</sup>. Existen múltiples estudios en adultos que han demostrado esta asociación, pero son pocos los estudios al respecto en niños.

En el presente trabajo fueron analizadas características antropométricas y bioquímicas así como el índice HOMA-IR, sin embargo sólo se encontró diferencia significativa en las concentraciones promedio de ácido úrico, siendo este mayor en los niños con respecto a las niñas, tal y como ha sido referida en la literatura<sup>(30,31)</sup>.

En la actualidad no existen valores de referencia para el ácido úrico estandarizados a nivel mundial, ya que éste varía entre regiones, países y laboratorios, así como en función de la edad y el género. Los niveles de ácido úrico por edad y género para niños y adolescentes que utilizamos como referencia en nuestro estudio fueron los publicados por The Johns Hopkins Hospital<sup>(31)</sup>, ya que la metodología de análisis es similar a la usada en nuestra unidad.

Entre las alteraciones que se han encontrado en adultos, está la hiperuricemia, que es la elevación del ácido úrico sérico por arriba del valor normal de referencia. En este estudio encontramos una prevalencia mayor en los varones 63% en comparación con la niñas 37%. Dentro de la etiología de la misma, la obesidad ha sido considerada como una de sus causas, tal y como ha sido referido por Loenen en 1990<sup>(35)</sup> y Khalid en el 2007<sup>(36)</sup> en pacientes adultos, y por Oyama en el 2006 en niños y adolescentes<sup>(50)</sup>, sin embargo, en nuestro estudio no encontramos una asociación significativa entre estas variables. De igual manera, la resistencia a la insulina ha sido considerada en los últimos años como causa de esta elevación. En 1991 Facchini et al<sup>(39)</sup>, consideraron que el hiperinsulinismo compensatorio a esta resistencia, podría ser la causa de la misma, relación referida posteriormente por Muscelli y Ter Maaten en 1996 y 1997 respectivamente<sup>(40,41)</sup> y en el 2008 por Choi y Ford en adultos<sup>(44)</sup>, pero se desconoce si esta asociación existe también en los niños. Por nuestra parte, en este estudio sólo encontramos una asociación entre resistencia a la insulina e hiperuricemia en los mayores de 14 años.

La resistencia a la insulina en niños y adolescentes está influida por varios factores como el género, la raza, el grado de adiposidad y el estadio puberal entre otros<sup>(52)</sup>, siendo la obesidad por si misma uno de los factores de riesgo más importantes<sup>(53)</sup>. Regularmente las niñas están propensas a tener un índice mayor de resistencia a la insulina que los niños<sup>(54)</sup>, en nuestro estudio encontramos una asociación importante entre la obesidad y la resistencia a la insulina medida por HOMA-IR, ya que el 74.56% de nuestros pacientes obesos tenían resistencia a la insulina, siendo ligeramente mayor en el grupo de las niñas (54.1%) en comparación con los niños (45.9 %) tal y como se refiere en la literatura.

En el desarrollo del estudio se recabaron otros datos que si bien, no tienen una relación directa con la concentración de ácido úrico o la hiperuricemia, sí pudieran tener influencia sobre otros factores que indirectamente pueden afectar la uricemia. Entre ellos tenemos los datos clínicos de resistencia a la insulina y los antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2.

La acantosis nigricans se ha propuesto como un marcador de hiperinsulinismo y resistencia a la insulina <sup>(51, 54, 55)</sup>. Nuestros hallazgos son consistentes con esta afirmación, ya que encontramos una estrecha relación entre la acantosis nigricans y valores elevados de HOMA-IR (91.8% de los pacientes), tal y como se ha reportado en otros estudios a nivel nacional en niños y adolescentes obesos como el de Valdés y Portillo en el 2011 <sup>(56, 57)</sup>, en donde se encontró que un índice mayor de resistencia a la insulina se relaciona con un mayor número de pacientes con acantosis nigricans.

Con respecto a los antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2, también se han relacionado con la resistencia a la insulina, tanto en adultos como en niños, pero los resultados al respecto son controversiales; por ejemplo, en el 2004 en el estudio realizado por Braxton et al en diferentes familias de tres regiones de los Estados Unidos se encontró que los antecedentes heredofamiliares de DM tipo 2, se correlacionaban con una sensibilidad baja a la insulina y el incremento de la grasa tanto subcutánea como visceral en familias de dos regiones de forma significativa, sin embargo en las familias de la tercera región incluida, no se pudo establecer esta relación, con lo cual podría pensarse que la transmisión de genes de la DM tipo 2 pueden ser suprimidos en algunas poblaciones <sup>(58)</sup>. Algunos resultados han sido similares en niños, por ejemplo en el estudio realizado por Goran en el 2003, los antecedentes heredofamiliares de DM tipo 2 no parecieron tener un efecto significativo en la sensibilidad a la insulina <sup>(59)</sup>. Estudios más recientes, sí han demostrado esta relación tal y como lo refiere Holst en el 2008 <sup>(60)</sup> y González en el 2011 <sup>(61)</sup>. Al igual que estos autores, en nuestro estudio confirmamos una relación importante entre el antecedente familiar de esta enfermedad y la resistencia a la insulina sobre todo cuando el antecedente se encontraba en alguno de los padres y en forma conjunta con los padres y los abuelos, sin embargo, esta relación se pierde al analizar la presencia del antecedente por separado. Esta información podría sugerir que los antecedentes familiares de DM podrían ser un factor determinante para la insulinoresistencia en niños. Estudios previos, como son los derivados de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) en los Estados Unidos, han demostrado una alta correlación entre la obesidad y la resistencia a la insulina entre otros, sin embargo, éstos han incluido al menos 1000 pacientes. En nuestro trabajo se elaboraron diversos análisis a las variables estudiadas pero en muchos casos no se pudo demostrar significancia estadística probablemente debido al número de pacientes estudiados.

Finalmente podemos mencionar que si bien se trató de establecer alguna asociación entre la obesidad, la resistencia a la insulina y el nivel de ácido úrico, no logramos definir claramente una asociación entre ellas como lo han establecido otros investigadores. Sin embargo, no podemos descartar que pudiesen existir otros factores que favorezcan esta elevación, los cuales pueden no depender directamente de ésta

## **CONCLUSIÓN.**

Si bien es cierto, que la hiperuricemia es una alteración metabólica que afecta por igual tanto hombres como mujeres, en nuestro estudio sólo pudimos demostrar que existen diferencias significativas entre los niveles séricos de ácido úrico entre géneros, así como por grupo de edad en el género masculino.

Sin embargo, no podemos descartar que pudiesen existir otros factores que favorezcan esta elevación, los cuales pueden no depender directamente de la presencia de obesidad y resistencia a la insulina.

Conforme se ha profundizado en el estudio de la obesidad y su asociación con diferentes trastornos metabólicos, se han encontrado nuevos marcadores de riesgo, como la elevación del ácido úrico, de ahí la importancia de haber realizado este trabajo. Aunque no logramos demostrar del todo su impacto, como ha sido referido en pacientes adultos, se debe continuar estudiando la implicación que pueda tener este metabolito y su relación con otros trastornos en el ámbito pediátrico, ya que puede estar implicado en los riesgos cardiovasculares observados en la vida adulta.

## ANEXOS

### ANEXO 1

#### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Nombre: \_\_\_\_\_

Número de seguridad social: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ años \_\_\_\_\_ meses Género: femenino \_\_\_\_\_ masculino \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Kg Talla: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_

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

#### ANTECEDENTES.

¿Antecedente familiar de DM2? \_\_\_\_\_

En caso de haber contestado que si, ¿quién? \_\_\_\_\_

¿Tiene acantosis nigricans? \_\_\_\_\_

¿Tiene alguna enfermedad? \_\_\_\_\_

En caso de haber contestado que sí, ¿cuál? \_\_\_\_\_

Toma algún medicamento \_\_\_\_\_

¿Cuál? \_\_\_\_\_

#### RESULTADOS DE LABORATORIO

ESTUDIO	GLUCOSA EN AYUNO	INSULINA	HOMA	ACIDO URICO
RESULTADO				





## ANEXO 4. CONSENTIMIENTO INFORMADO.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACION DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACION CLINICA

Lugar y fecha \_\_\_\_\_

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado:

“Niveles séricos de ácido úrico en niños y adolescentes con obesidad y resistencia a la insulina”

Registrado ante el Comité Local de Investigación o la CNIC con el número:

El objetivo del estudio es conocer los niveles de ácido úrico en niños y adolescentes con obesidad y resistencia a la insulina atendidos en el servicio de Endocrinología Pediátrica.

Declaro que se me ha informado ampliamente acerca de los riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, los cuales se derivan del tiempo que se ocupe para el interrogatorio de la recolección de datos clínicos y que los resultados de laboratorio que se analizarán serán los que se obtengan de los exámenes solicitados que se harán como parte de mi estudio habitual.

El Investigador Responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee, acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la Investigación o con mi tratamiento.

El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio. Aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del padre o tutor

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma  
1er. testigo

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma  
2do. Testigo

\_\_\_\_\_  
Dra. Luz Elena Bravo Ríos.  
Investigador principal

\_\_\_\_\_  
Dr. Oscar Ochoa Romero.  
Investigador asociado.

**ANEXO 5. GRÁFICA DE GANT.**

ACTIVIDAD	ENE 12	FEB 12	MAR 12	ABR 12	MAY 12	JUN 12	JUL 12	AGO 12	SEP 12
REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA	X	X							
ELABORACIÓN PROTOCOLO			X	X	X				
REVISIÓN DE PROTOCOLO POR EL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN						X			
REALIZACIÓN DEL PROYECTO							X		
ANÁLISIS DE DATOS								X	
RESULTADOS Y CONCLUSIONES								X	
PUBLICACIÓN									X



## BIBLIOGRAFÍA.

1. Asociación Mexicana Naciones Unidas. (n.f). Obtenido el 10/12/11 desde [http://www.amnu.org.mx/index.php?option=com\\_content&view=article&id=31:articulo-2&catid=10:articulos&Itemid=82](http://www.amnu.org.mx/index.php?option=com_content&view=article&id=31:articulo-2&catid=10:articulos&Itemid=82).
2. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. (2002). *Guías Diagnóstico-Terapéuticas en Endocrinología Pediátrica*. Obtenido el 15/12/11 desde <http://www.seep.es/privado/prpubli.htm>.
3. Pombo, M., Audí, L., Bueno, M. (2009). *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. Madrid, España. Mc Graw Hill Interamericana.835-843.
4. Colomer, R. J. (2004). *Prevención de la obesidad infantil*. Prevnfad (AEPap)/PAPPS infancia y adolescencia. Obtenido el 15/12/11 desde [http://www.aepap.org/prevnfad/pdfs/prevnfad\\_obesidad.pdf](http://www.aepap.org/prevnfad/pdfs/prevnfad_obesidad.pdf).
5. Keskin, M., Kurtoglu, S., et al. (2005). Homeostasis Model Assessment Is More Reliable Than the Fasting Glucose/ Insulin Ratio and Quantitative Insulin Sensibility Check Index for Assessing Insulin Resistance Among Children and Adolescents. *Pediatrics*, 114 (4), 500-505.
6. IOTF. The global challenge of obesity and the International Obesity Task Force. Obtenido el 01/12/11 desde <http://www.iuns.org/features/obesity/tabfig.htm>.
7. Cabrerizo, L., Rubio, M., et al. (2008). Complicaciones asociadas a la obesidad. *Rev Esp Nutr Comunitaria*, 14 (3), 156-162.
8. Ogden, C. L., Carroll, M. D., Curtin, R. L., et al. (2006). Prevalence of overweight and obesity in the Unites States, 1999-2004. *JAMA*, 295, 1549-1555.
9. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. (2006). Obtenido el 12/12/11 desde <http://www.facmed.unam.mx/deptos/salud/censenanza/spi/unidad2/ensanut2006.pdf>.
10. Kipping, R. R., Jago, R., Lawlor, D.A. (2008). Obesity in children. Part 1: Epidemiology, measurement, risk factors, and screening. *BMJ*, 337, 922-927.
11. Baker, L. B., Olsen, W. L., et al. (2007). Childhood Body Mass Index and the Risk of Coronary Heart Disease in Adulthood. *N Engl J Med*, 357 (23), 2329-2337.
12. Reilly, J. J., Methven, E., et al. (2003). Health consequences of obesity. *Arch Dis Child*, 88, 748-752.
13. Krul, M., Van der Wouden, C. J., et al. (2009). Musculoskeletal Problems in Overweight and Obese Children. *Ann Fam Med*, 7 (4), 352-356.
14. Taylor, D. E., Theim, R. K, et al. (2006). Orthopedic Complications of Overweight in Children and Adolescents. *Pediatrics*, 117, 2167-2174.

15. De Sá Pinto, A. L., De Barros, H., et al. (2006). Musculoskeletal findings in obese children. *J Paediatr Child Health*, 42, 341-344.
16. Kaplowitz, B. P., Slora, J. E., et al. (2001). Earlier Onset of Puberty in Girls: Relation to Increased Body Mass Index and Race. *Pediatrics*, 108 (2), 347-353.
17. Wang, Y. (2002). Is Obesity Associated With Early Sexual Maturation? A Comparison of the Association in American Boys Versus Girls. *Pediatrics*, 110 (5), 903-910.
18. Burgert, S. T, Taksali, E. S., et al. (2006). Childhood Obesity: Associations with Insulin Resistance, Adiponectin, and Visceral Fat. *J Clin Endocrinol Metab*, 91 (11), 4287-4294.
19. Iannuzzi, A., Licenziati, M.R., et al. (2004). Increased Carotid Intima-Media Thickness and Stiffness in Obese Children. *Diabetes Care*, 27(10), 2506-2508.
20. Wunsch, R., De Sousa, G., et al. (2006). Intima-Media Thickness in Children Before and After Weight Loss. *Pediatrics*, 118 (6), 2334-2340.
21. Sinaiko, R. A., Steinberger, J., et al. (2005). Relation of Body Mass Index and Insulin Resistance to Cardiovascular Risk Factors, Inflammatory Factors, and Oxidative Stress During Adolescence. *Circulation*, 111, 1985-1991.
22. Baker, L. J., Olsen, W.L., et al. (2007). Childhood Body Mass Index and the Risk of Coronary Heart Disease in Adulthood. *N Engl J Med*, 357 (23), 2329-2337.
23. Cornier, M. A., Marshall, A. J., et al. (2011). Prevention of Overweight/Obesity as a Strategy to Optimize Cardiovascular Health. *Circulation*, 124, 840-850.
24. Invitti, C., Guzzaloni, G., et al. (2003). Prevalence and Concomitants of Glucose Intolerance in European Obese Children and Adolescents. *Diabetes Care*, 26 (1), 118-124.
25. Colditz, A. G., Willett, C. W., et al. (1995). Weight Gain as a Risk Factor for Clinical Diabetes Mellitus in Women. *Ann Intern Med*, 122 (7), 481-486.
26. Chan, M. J., Rimm, B. E., et al. (1994). Obesity, Fat Distribution, and Weight Gain as Risk Factors for Clinical Diabetes in Men. *Diabetes Care*, 17 (9), 961-969.
27. Boyko, J. E., Fujimoto, Y. W., et al. (2000). Visceral Adiposity and Risk of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 23 (4), 465-471.
28. International Diabetes Federation. (2007). The IDF consensus definition of the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. Obtenido el 28/12/11 desde [http://www.idf.org/webdata/docs/Mets\\_definition\\_children.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/Mets_definition_children.pdf)
29. Aradillas, G. C., Rodríguez, M. M., et al. (2012). Distribution of the homeostasis model assessment of insulin resistance in Mexican children and adolescents. *Eur J Endocrinol*, 166. 301-306.
30. Braunwald, E., Fauci, S. A., et al. (2001). *Harrison, Principios de Medicina Interna*. México, D.F. Mc Graw Hill. 2652-2658.

31. Robertson, J., Shilkofski, N. (2006). *Manual Harriet Lane de Pediatría*. Madrid, España. Elsevier Mosby. 676.
32. Souki, A., Cano, C., et al. (2007). Marcadores biológicos de estrés oxidativo. Distribución por edad y sexo de las concentraciones basales de MDA, NO y ácido úrico en niños y adolescentes de Maracaibo, Venezuela. *AVFT*, 26 (2), 92-97.
33. Álvarez, L. B., Macarrón, V. J. (2010). *Uric acid and evolution*. *Rheumatology*, 49, 2010-2015.
34. Prado de Oliveira, E., Burini, R. (2012). High plasma uric acid concentration: causes and consequences. *Diabetol Metab Syndr*, 4 (12), 1-6.
35. Loenen, H. M., Eshius, H. (1990). Serum uric acid correlates in elderly men and women with special reference to body composition and dietary intake (Dutch Nutrition Surveillance system). *J Clin Epidemiol*, 43, 1297-1303.
36. Khalid, A. O., Abu, O. A. (2007). Obesity and Serum Uric Acid. *Bahrain Medical Bulletin*, 29 (3), 1-6.
37. Fruehwald, S. B., Peters, A., et al. (1999). Serum leptin is associated with serum uric acid concentrations in humans. *Metabolism*, 48, 677-680.
38. Bedir, A., Topbas, M., et al. (2003). Leptin might be a regulator of serum acid concentrations in humans. *Jpn Heart J*, 44, 527-536.
39. Facchini, F., Chen, I., et al. (1991). Relationship Between Resistance to Insulin- Mediated Glucose Uptake, Urinary Uric Acid Clearance, and Plasma Uric Acid Concentration. *JAMA*, 266 (21), 3008-3011.
40. Muscelli, E., Bianchi, N. (1996). Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension. *Am J Hypertens*, 9, 746-752.
41. Ter Maaten, J. C, Voorburg, A., et al. (1997). Renal handling of urate and sodium during acute physiological hyperinsulinemia in healthy subjects. *Clin Sci (Lond)*, 92, 51-58.
42. Enomoto, A., Kimura, H. (2002). Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature*, 417, 447-452.
43. Choi, K. H., Mount, D. B. (2005). Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med*, 143, 499-516.
44. Choi, K., Ford, E. (2008). Haemoglobin A1c, fasting glucose, serum C- peptide and insulin resistance in relation to serum uric acid levels- the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Rheumatology*, 47, 713-717.
45. Vidula, B., Woong, J., et al. (2010). Serum Uric Acid Levels and the Risk of Type 2 Diabetes: A Prospective Study. *Am J Med*, 123 (10), 957-961.

46. Ford, S. E., Chaoyang, L., et al. (2007). Serum Concentrations of Uric Acid and the Metabolic Syndrome among US Children and Adolescents. *Circulation*, 115, 2526-2532.
47. Muntner, P., Srinivasan, S., et al. (2008). Impact of Childhood Metabolic Syndrome Components on the Risk of Elevated Uric Acid in Adulthood: The Bogalusa Heart Study. *Am J Med Sci*, 335 (5), 332-337.
48. Leite, M. L.C. (2011). Uric acid and fibrinogen: age-modulated relationships with blood pressure components. *J Hum Hypertens*, 25, 476-483.
49. Feig, I. D., Johnson, J. R. (2003). Hyperuricemia in Childhood Primary Hypertension. *Hypertension*, 42, 247-252.
50. Oyama, C., Takahashi, T., et al. (2006). Serum Uric Acid an Obesity-Related Indicator in Early Adolescence. *Tokoku J Exp Med*, 209, 257-262.
51. Rivero, G. M., Cabrera, P. R. (2012). Alteraciones metabólicas en pacientes obesos y su asociación con la acantosis nigricans. *Rev Cubana Pediatr*, 84 (1), 1-10.
52. Lee, M.J., Okumura, J.M., et al. (2006). Prevalence and Determinants of Insulin Resistance Among U.S. Adolescents. *Diabetes Care*, 29 (11), 2427-2432.
53. Bacha, F., Saad, R., et al. (2003). Obesity, Regional Fat Distribution, and Syndrome X in Obese Black Versus White Adolescents: Race Differential in Diabetogenic and Atherogenic Risk Factors. *J Clin Endocrinol Metab*, 88 (6), 2534-2540.
54. Moran, A., Jacobs, R. D. Jr., et al. (1999). Insulin Resistance During Puberty Results From Clamp Studies in 357 Children. *Diabetes*, 48, 2039-2044.
55. Kutaisi, H. A., Weigensberg, M. J., et al. (2004). Relation Between Acanthosis Nigricans and Insulin Sensitivity in Overweight Hispanic Children at Risk for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 27 (6), 1412-1416.
56. Valdés, R. R., Moncada, G. B., et al. (2011). Acrocordones y Acantosis nigricans: correlación con resistencia a la insulina y sobrepeso en niños mexicanos. Piel y resistencia a la insulina en niños. *Gac Méd Méx*, 147, 297-302.
57. Portillo, P. A., Nuñez, O.M., et al. (2011). Identificación de Acantosis nigricans y su relación con obesidad y resistencia a la insulina en niños y adolescentes en una Unidad de Medicina Familiar en Michoacán, México. *Atten Fam*, 18 (2), 31-34.
58. Braxton, D. M., Zaccaro, D., et al. (2004). Insulin Sensitivity, Body Fat Distribution, and Family Diabetes History: The IRAS Family Study. *Obesity Research*, 12 (5), 831-839.
59. Goran, I. M., Coronges, K., et al. (2003). Influence of Family History of Type 2 Diabetes on Insulin Sensitivity in Prepubertal Children. *J. Clin Endocrinol Metab*, 88 (1), 192-195.
60. Holst, S. I., Nuñez, R. H., et al. (2008). Insulin resistance and impaired glucose tolerance in overweight and obese Costa Rican schoolchildren. *Food Nutr Bull*, 29, 1192-1198.

61. González, F. P., Cabrera, R. E., et al. (2011). Resistencia a la insulina e historia familiar de diabetes en niños y adolescentes obesos con acantosis nigricans y sin ella. *Rev. Cubana Endocrinol*, 22 (3), 210-224.