



**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO
ESPECIALIDAD EN ENDOCRINOLOGIA**

*ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS G 308A DE FACTOR DE
NECROSIS TUMORAL ALFA E INTERLEUCINA 6 -174 CON EL
SÍNDROME METABÓLICO EN NIÑOS CON OBESIDAD*

TESIS

para obtener el título en la especialidad de Endocrinología Pediátrica

PRESENTA:

PAOLA ESPERANZA ARROYO BECERRIL

DIRECTOR DE TESIS:

Dra. Martha Alicia Delgadillo Ruano.

Asesor Clínico

Dra Ana Laura López Beltrán

ASESORA METODOLÓGICA

Dra. Rosa Ortega Cortés. Médico Pediatra

Guadalajara, Jalisco Octubre del 2018.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

IDENTIFICACIÓN DE AUTORES

Tesista:

Dra. Paola Esperanza Arroyo Becerril

Residente de segundo año de la Subspecialidad de Endocrinología Pediátrica. Instituto Mexicano del Seguro Social. Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional de Occidente. Matrícula: 991431737. Tel 3314433526 Correo electrónico: paolab_22@hotmail.com

Director de Tesis

Dra. Martha Alicia Delgadillo Ruano, Médico Endocrinóloga Pediatra del servicio de Endocrinología, UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, del Instituto Mexicano del Seguro Social. Matriculo 9487646; Tel 3331157791 Correo electrónico adelgadilloruano@yahoo.com

Asesor Metodológico:

Dra. Rosa Ortega Cortés. Médico Pediatra, Maestra en Ciencias Médicas, Doctorante en Ciencias Médicas. Jefe de Enseñanza, UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, del Instituto Mexicano del Seguro Social. Matrícula 9951873. Tel 3333991658. Correo:drarosyortegac@hotmail.com

Investigadores asociados:

Dra. Ana Laura López Beltrán, Médico Endocrinóloga Pediatra del servicio de Endocrinología, UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, del Instituto Mexicano del Seguro Social. Matrícula: 99262923. Tel 3316052031 Correo electrónico analau78@hotmail.com



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **1302** con número de registro **17 CI 14 039 045** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA **14 CEI 001 2018022**.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC. IGNACIO GARCIA TELLEZ, GUADALAJARA
JALISCO

FECHA **Lunes, 30 de julio de 2018.**

DRA. MARTHA ALICIA DELGADILLO RUANO
PRESENTE

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

ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS G 308A DE FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA E INTERLEUCINA 6 -174 CON SÍNDROME METABÓLICO EN NIÑOS CON OBESIDAD

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de 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

Nc. de Registro
R-2018-1302-038

ATENTAMENTE

DRA. MARTHA ORTIZ ARANDA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1302

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD

INDICE

RESUMEN ESTRUCTURADO	1
INTRODUCCIÓN	10
MARCO TEÓRICO y ANTECEDENTES	12
OBESIDAD.....	12
SÍNDROME METABÓLICO	15
OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO RELACIONADO CON LA INFLAMACIÓN	20
JUSTIFICACIÓN	28
MAGNITUD	29
TRASCENDENCIA	29
FACTIBILIDAD	30
VIABILIDAD	31
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	33
HIPÓTESIS	33
OBJETIVO GENERAL	33
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	33
MATERIAL Y METODOS	35
POBLACIÓN DE ESTUDIO	35
LUGAR DE REALIZACIÓN	35
CRITERIOS INCLUSIÓN.....	35
OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.....	36
Recursos humanos y experiencia del grupo	42
Análisis estadístico	44
Aspectos éticos	45
RESULTADOS	46
DISCUSIÓN	54
CONCLUSIONES	56
BIBLIOGRAFÍA	57
ANEXOS	63
Anexo 1. Percentilas IMC por edad CDC para niñas	63
Anexo 2. Percentilas IMC por edad CDC para niños	64

Anexo 3.- Hoja de recolección de datos.....	65
ANEXOS 4.	66
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN EJE.	66
Anexo 5.- Cronograma de actividades	68

ABREVIATURAS

UMAE.- Unidad Médica de Alta Especialidad

CMNO.- Centro Médico Nacional de Occidente

CDC.- Centro de control y prevención de enfermedades

DM 2.- Diabetes Mellitus 2

HAS.- Hipertensión Arterial Sistémica

SM.- Síndrome Metabólico

RI.- Resistencia a la insulina

IL-6.- Interleucina 6

FNT□□.- Factor de Necrosis tumoral alfa

IMC.- Índice de Masa Corporal

CC.- Circunferencia de Cintura

ICC.- Índice Cintura- Cadera

HOMA – IR Modelo de homeostasis de resistencia a la insulina

TGO.- Transaminasa glutámico Oxalacética

TGP.- Transaminasa glutámico Pirúvica

C-HDL.- Colesterol de Alta densidad

C-LDL.- Colesterol de baja densidad

C-LVLDL.- Colesterol de muy baja densidad

RESUMEN ESTRUCTURADO

ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS G 308A DE FACTOR DE NECROSIS TUMORAL α E INTERLEUCINA 6 -174 CON EL SÍNDROME METABÓLICO EN NIÑOS CON OBESIDAD

Arroyo- Becerril P., Delgadillo- Ruano M., Ortega-Cortes R

Antecedentes:

Es un hecho que a nivel mundial la obesidad infantil va en incremento. Hoy en día, hacer frente a esta situación representa uno de los mayores desafíos para el desarrollo en el siglo XXI. La obesidad está afectando a todas las etapas pediátricas, causando un deterioro en nuestro desarrollo social, económico y sanitario como país.² En el desarrollo de la obesidad exógena participan dos grandes factores, uno genético y otro ambiental. Considerándose un estado inflamatorio crónico, en el cual se involucra liberación de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) e interleucina 6 (IL-6). Relacionándose la presencia de los polimorfismo G 308A de factor de necrosis tumoral α e interleucina 6 -174, con el incremento en la transcripción y sobreproducción de estas citocinas, las cuales a su vez en concentraciones elevadas se asocian con resistencia insulínica y disfunción endotelial, creando una alta predisposición a desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2, síndrome metabólico e incluso infarto al miocardio³. Esta relación permite postular la asociación entre variantes de estos genes con el síndrome metabólico. Se realizó un estudio en España por Fernandez-Real et als., en el cual se encontraron niveles estadísticamente significativos más altos en los pacientes con el polimorfismo 174 G/C de interleucina 6 vs otro tipo de polimorfismo, así como valores más altos de triglicéridos, colesterol LDL y disminución de HDL.²⁸ A nivel nacional Goldaracena-Azuara M et als. encontraron una correlación positiva entre las concentraciones de IL-6 con el IMC, los triglicéridos y la resistencia a la insulina en niños mexicanos.³³ Con respecto al factor de necrosis tumoral alfa, Daniel Antonio de Luis et als, concluyen que los portadores del alelo 308A presentan una menor respuesta

metabólica tras la pérdida de peso, a pesar de ser éste el tratamiento de primera línea en pacientes con obesidad, ya que a pesar de la pérdida de peso, los pacientes permanecían con datos clínicos de resistencia a la insulina, y los valores bioquímicos de glucosa y leptina no tuvieron modificaciones significativas con respecto a los valores previo a la pérdida de peso.^{4, 36}

Justificación:

En México, la obesidad es la afectación nutricional más frecuente en los niños, la cual predispone a complicaciones en su salud, calidad de vida de sus familias y economía global. En la actualidad, se considera de primera elección el tratamiento no farmacológico en los pacientes con síndrome metabólico, el cual comprende aspectos básicos: plan de alimentación, promoción del ejercicio, disminución de actividades sedentarias y hábitos saludables (no fumar y evitar el consumo de bebidas que contienen alcohol). Si el paciente tras la segunda evaluación médica no ha alcanzado las metas óptimas de un buen control clínico/bioquímico, con el tratamiento inicial, se agrega el tratamiento farmacológico, con la finalidad de evitar riesgos cardiometabólicos.

Se cuenta con pocos estudios a nivel nacional que evalúen el impacto de conocer desde la consulta inicial del paciente con obesidad y/o síndrome metabólico, si es portador de alguna mutación o transcripción genética. Publicaciones recientes destacan la asociación de los polimorfismos G 308A del factor de necrosis tumoral α e Interleucina 6 -174 en los pacientes con obesidad y el desarrollo de síndrome metabólico. Además, estudios de investigación de alto impacto han encontrado, que los pacientes con dichos polimorfismos presentan alteraciones más severas en el perfil lipídico, glucosa, insulina e hipertensión desde etapas tempranas, así mismo no presentaron diferencia significativa en los datos clínicos/bioquímicos de resistencia a la insulina e hipertrigliceridemia a pesar de los cambios en el estilo de vida y la reducción de peso, siendo necesario la farmacoterapia en estos pacientes. Por lo tanto, si se encuentra dicha asociación en etapas tempranas, se puede brindar tratamiento farmacológico de manera inicial y así disminuir o evitar complicaciones que puedan comprometer la vida.

Por otro lado, nos permitirá abrir una línea de investigación que hasta el momento dentro de nuestra unidad hospitalaria no tiene precedente, siendo una oportunidad de realizar ensayos clínicos que ayuden a mejorar los esquemas de diagnóstico y tratamiento en niños con obesidad portadores de dichos polimorfismos.

Pregunta de investigación: ¿Existe asociación entre los polimorfismos G 308A de factor de necrosis tumoral α e interleucina 6 -174 con el síndrome metabólico en niños con obesidad? Objetivo general: Determinar si existe asociación entre los polimorfismos G 308A de factor de necrosis tumoral α e interleucina 6 -174 con el síndrome metabólico en niños con obesidad. Objetivos específicos:

Determinar las características sociodemográficas de los pacientes con obesidad en la primera consulta

Describir los marcadores bioquímicos en pacientes pediátricos con obesidad, como son: glucosa, insulina, HOMA, lípidos, ácido úrico, TGO, TGP, PCR, IL 6 séricas, FNT alfa.

Comparar a antropometría , química sanguínea ,perfil de lípidos , presión arterial de los niños con niveles de TNFalfa e IL6

Determinar la frecuencia de los pacientes que cumplen con criterios de síndrome metabólico y factor de necrosis tumoral alfa elevado

Determinar la frecuencia de los pacientes que cumplen con criterios de síndrome metabólico e interleucina 6 elevada

Determinar si los niños con obesidad (IMC mayor o igual al percentil 95) y presencia del polimorfismo G 308A de factor de necrosis tumoral tienen disglucemia con mayor frecuencia

Determinar si se asocia la hipertensión arterial en niños con obesidad (IMC mayor o igual al percentil 95) y presencia del polimorfismo G 308A de factor de necrosis tumoral

Determinar asociación en los niños con obesidad (IMC mayor o igual al percentil 95) y presencia del polimorfismo 174 de la interleucina 6 con perfil lipídico alterado

Determinar asociación de hipertensión arterial en niños con obesidad (IMC mayor o igual al percentil 95) y presencia del polimorfismo 174 de la interleucina 6.

Determinar asociación criterios de síndrome metabólico en niños con obesidad (IMC mayor o igual al percentil 95) y presencia del polimorfismo 174 de la interleucina 6.

Determinar asociación criterios de síndrome metabólico en niños con obesidad (IMC mayor o igual al percentil 95) y presencia del polimorfismo G 308A de factor de necrosis tumoral

Material y métodos: Estudio retrospectivo descriptivo

Universo de estudio: En el servicio de Endocrinología pediátrica se cuenta con una base de datos en la cual se incluyeron pacientes entre 6 a 15 años que cumplieran con los criterios de obesidad por índice de masa corporal(IMC igual o > 95) que hayan acudido a la consulta externa de endocrinología pediátrica en el periodo comprendido del 01 de Abril 2015 a 01 de Enero del 2017 y que aceptaron participar en el proyecto de doctorado en Ciencias Médicas de la Dra. Rosa Ortega Cortés con número de registro 1302-2015". Esta base de datos cuenta con el registro de signos vitales (presión arterial , frecuencia respiratoria , frecuencia cardíaca y temperatura) , perfil de lípidos(colesterol total , colesterol HDL , colesterol LDL y VLDL , triglicéridos) , perfil hormonal relacionado con obesidad (hormona estimulante de la tiroides , tiroxina libre , insulina) , química sanguínea (glucosa , urea , creatinina) , antropometría del paciente (medición peso, talla, cintura, abdomen y cadera) y toma de la composición corporal por bioimpedancia, así como el resultado de niveles de citocinas (interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alfa) y presencia de los polimorfismos G308Ade factor de necrosis tumoral α e interleucina 6 -174, sin embargo no todas las variables fueron a analizadas, por modificaciones en los objetivos específicos del protocolo inicial, sin embargo se cuenta con los resultados de las variables previamente mencionadas

Criterios: Inclusión 1) Contar con registro completo de antropometría, análisis clínicos, bioquímicos y genéticos en la base de datos. Exclusión: Registro incompleto en la base de datos. Variables: Dependiente: polimorfismo G 308A de

factor de necrosis tumoral α y Polimorfismo de interleucina 6 -174. Independiente: Género, Edad, Niveles séricos de IL 6 y FNT- α , Peso, Talla, Índice de masa corporal, Percentil de índice de masa corporal, Circunferencia de cintura, Circunferencia de cadera, Índice de cintura/ cadera, Índice cintura/estatura, Diabetes Mellitus, presión arterial, Glucosa, Insulina, HOMA, Colesterol total, HDL, LDL, Triglicéridos, Proteína C reactiva.

Desarrollo del estudio

Se revisará la base de datos de los pacientes de la clínica de obesidad de esta unidad, producto del proyecto eje de la tesis de doctorado de la Dra. Rosa Ortega Cortés con título: Efectos en perfil inflamatorio y función renal en pacientes pediátricos obesos con SM antes y después del tratamiento con registro R-1302-2015-1.

Base de datos:

La base de datos que se utilizara para el análisis estadístico de este protocolo, cuenta con los siguientes resultados :signos vitales (frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial y temperatura), datos antropométricos y de composición corporal medida por bioimpedancia eléctrica, (medición realizada con equipo QUAD Bio-scan.), así como presencia o ausencia de acantosis nigricans , resultado de laboratorios como química sanguínea completa , insulina basal, perfil de lípidos, pruebas de función hepática, niveles séricos de Interleucina-6 y factor de necrosis tumoral α , así como presencia o ausencia de los polimorfismos : 174G de la interleucina 6 y 308A de factor de necrosis tumoral α Dichos resultados fueron captados y registrados durante la elaboración de la tesis de doctorado titulado “ Efectos en perfil inflamatorio y función renal en pacientes pediátricos obesos con SM antes y después del tratamiento “con registro R-1302-2015-1. Para el análisis y procesamiento de las citocinas se realizó el siguiente procedimiento:

Se tomó un tubo seco extra para la separación del suero y medición de IL-6 y TNF alfa. La muestra se centrifugó inmediatamente tras la extracción a 4°C y 1500 rpm durante 10 minutos, y el sobrenadante fue repartido en diferentes alícuotas que se congelaron a -80°C hasta su medición.

Se midieron utilizando un inmunoensayo con anticuerpos monoclonales específicos para las diferentes citocinas con el sistema Luminex 200 system X MAP (multiplexing o multianálisis Multi Analyte Profiling) que involucra la tecnología de tres áreas de especialidad: detección de fluorescencia avanzada, manufactura de esferas de precisión y conjugación de reactivos a micro-esferas. Se procesaron con un analizador Luminex que combina láseres, óptica avanzada, sistema de fluido y procesamiento digital de la señal para generar resultados en forma rápida y precisa. Se utilizaron anticuerpos como reactivos de captura y detección, permitiendo que este inmuno-ensayo cuantifique los analitos de interés simultáneamente en una misma muestra.

Esta tecnología permite la detección de múltiples analitos con cantidades mínimas de muestra (entre 5- 50 μ L) tiene una sensibilidad muy alta (en muchos casos < 1pg/ml) ofreciendo resultados rápidos y reproducibles.

El procedimiento es el siguiente:

1. Se prepararon los estándares de acuerdo con las instrucciones del fabricante, ya que cada lote de reactivos maneja un rango de sensibilidad. Se Mezclaron durante 30 segundos en vórtex las perlas magnéticas que llevan adheridas los anticuerpos contra el analito de interés. Se pusieron 30 microlitos de las perlas en cada uno de los pocillos de la placa. Se Lavaron las perlas con Buffer de Lavado utilizando la placa magnética. Se añadió 25 μ l de Buffer Universal, 25 μ l de Estándares y 25 μ l de muestra. Se mezcló brevemente y selló la placa con film adhesivo. Se incubó durante 60-120 min a temperatura ambiente. Se lavaron las perlas 3 veces con Buffer de lavado utilizando la placa magnética. Se añadió 25 μ l del anticuerpo de detección. Se incubaron durante 30 min a temperatura ambiente. Lavaron las perlas 3 veces con Buffer de lavado utilizando la placa magnética. Añadieron 50 μ l de Streptavidina-PE, e incubaron durante 30 min a temperatura ambiente. Lavaron las perlas 3 veces con Buffer de lavado utilizando la placa magnética. Resuspendieron las perlas en 120 μ l de Buffer de Lectura y llevar la placa al equipo Luminex para obtener las lecturas. Y se realizó El cálculo de la concentración se realizó a partir de la curva estándar.

** Para el análisis de los polimorfismo G 308A de factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 6 -174 se realizo lo siguiente:*

Genotipificación IL-6

El polimorfismo IL6-174G>C se realizó mediante métodos estandarizados previa amplificación del fragmento del gen IL6 que contiene el polimorfismo, utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (RCP). El producto amplificado se sometió a digestión con la enzima de restricción NlaIII para identificar el cambio G>C.

Posteriormente el producto de la digestión se analizó mediante electroforesis en geles de poliacrilamida al 6% y tinción con nitrato de plata al 0.2%.

Genotipificación TNFA

En el caso del gen TNFA, la identificación del polimorfismo se realizó por amplificación alelo-específica. Es decir utilizando un primer genérico (5'TCTCGGTTTCTTCTCCATCG3') y un primer específico para cada alelo (silvestre: 5'ATAGGTTTTGAGGGGCATGG; o polimórfico 5'AATAGGTTTTGAGGGGCATGA3'). Al igual que el gen IL6, posterior a la amplificación se analizaron los productos de la RCP mediante electroforesis en geles de poliacrilamida al 6% teñidos con plata

Posteriormente se realizará el llenado de la hoja de recolección de datos, conforme a resultados obtenidos de la base de datos previamente mencionada

Se registrarán los resultados de la hoja de captura de datos en una base de datos de Excel, para posteriormente importarla en el programa SPSS 22 para el análisis de la información.

. Consideraciones éticas El protocolo será evaluado por el Comité Local de Investigación en salud (CLIES 1302) y el Comité Local de Ética en Investigación(CLEI) de la UMAE Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente , conforme a los lineamientos de la Ley General de Salud. En correspondencia con el artículo 17, inciso 1, del Reglamento de la Ley General de

Salud en Materia de Investigación, el presente estudio se clasifica como una investigación sin riesgo debido a que se trata de estudio retrospectivo. Se realizará una revisión de la base de datos de los pacientes de la clínica de obesidad, producto del proyecto eje de la tesis de doctorado de la Dra. Rosa Ortega Cortés con título: Efectos en perfil inflamatorio y función renal en pacientes pediátricos obesos con SM antes y después del tratamiento con registro R-1302-2015-1. Se cuenta con los consentimientos informados autorizados por los participantes de dicho protocolo, en donde se dejó acentuado la autorización para participar en futuros protocolos de estudio con los resultados obtenidos, así como la aceptación del análisis de material genético de las muestras obtenidas durante la elaboración del estudio eje y resguardas por un tiempo de 5 años máximo. Se guardará en todo momento la confidencialidad de los resultados obtenidos, otorgándose un número consecutivo en la hoja de registro de datos por paciente anexada en este protocolo. Así mismo se corrobora que las muestras de ADN tomadas en el protocolo eje fueron resguardadas durante 5 años máximo.

El desarrollo del estudio se llevó a cabo en cumplimiento de los principios de la Declaración de Helsinki de 1975, enmendada en 2013; las leyes y reglamentos del Código de la Ley General de Salud de investigación en seres humanos en México, en sus artículos XVI y XVII; los lineamientos internacionales para las buenas prácticas de la investigación clínica y la normatividad vigente en el Instituto Mexicano del Seguro Social. De igual manera se declaró que se respetarán cabalmente los principios contenidos en el Código de Núremberg, la enmienda de Tokio, el Informe Belmont y el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos (Regla Común).

. Análisis estadístico: Los resultados se sometieron a un análisis estadístico descriptivo e inferencial. Para la estadística descriptiva: *Variables cualitativas*: Frecuencias y proporciones. *Variables cuantitativas*: Medias y desviaciones estándar en caso de ser paramétrica. Medianas y rangos si no son paramétricas. Para la estadística inferencial: *Variables cualitativas* >Chi cuadrada. *Variables cuantitativas*: Significancia estadística: Si presenta distribución paramétrica: t de

Student; Si no presenta distribución paramétrica: U de Mann-Withney. Se considerará una p estadísticamente significativa <0.05 , con un IC 95%. Todos estos cálculos se realizarán con el programa IBM SPSS versión 22 para Windows.

Recursos: Humanos y físicos, infraestructura y aspectos financieros, quedarán a cargo del investigador principal, asociado, el tesista y revisores; los cuales son parte del Hospital de Pediatría, CMNO. Experiencia del grupo: El equipo de investigación cuenta con la experiencia necesaria para llevar a cabo el presente trabajo, está formado por personas capacitadas en el tema a tratar, así como en la elaboración y revisión de estudios de investigación. Tiempo para desarrollarse: Enero a Julio 2018.

INTRODUCCIÓN

Es un hecho que a nivel mundial la obesidad infantil va en incremento. Hoy en día, hacer frente a esta situación representa uno de los mayores desafíos para el desarrollo en el siglo XXI.

Actualmente se considera a la obesidad como epidemia silenciosa que ha puesto a los niños mexicanos en una alarmante situación, postulándolos en primer lugar a nivel mundial.¹ Afectando a todas las etapas pediátricas desde preescolares y escolares hasta adolescentes, trayendo consecuencias graves, deteriorando nuestro desarrollo social, económico y sanitario como país. Estamos frente a una situación crítica que, de no ser atendidas en corto y mediano plazo, puede causar enfermedades cardiometabólicas, que incrementan la morbimortalidad infantil.¹

La obesidad es un factor condicionante para el incremento en la prevalencia de morbilidades crónicas como son: la resistencia a la insulina, síndrome metabólico, dislipidemia, hipertensión sistémica, hígado graso / esteatohepatitis, disminuyendo la calidad de vida de los niños a edades tempranas.¹

En el desarrollo de la obesidad participan dos grandes factores, uno genético y otro ambiental. Desde la perspectiva de las alteraciones ambientales, tanto el sobrepeso como la obesidad resultan del desequilibrio en el balance energético: las personas ingieren mayor cantidad de energía de la que gastan. A pesar de que las personas vivan en el mismo ambiente obesógeno, no todos desarrollan obesidad; para que esto ocurra, se requiere de los factores genéticos asociados.²

En estudios recientes se ha descrito el papel fundamental del tejido adiposo como órgano endocrino, ya que activa varios procesos metabólicos, incluidos la producción de citocinas pro y antiinflamatorias, las cuales juegan un papel esencial para el desarrollo de enfermedades metabólicas.³

La evidencia ha relacionado el factor de necrosis tumoral α con la resistencia a la insulina, ya que es capaz de bloquear la acción de la insulina al interferir con la actividad tirocincinasa del receptor de la insulina, así como otros mecanismos relacionados con el transporte de la glucosa. Se ha identificado que la transición de

Guanina → Adenina en la región promotora del gen de FNT α en la posición 308, es la responsable de un incremento en la transcripción y sobreproducción de esta citoquina.⁴

Así mismo se ha observado que las interleucinas, las cuales son péptidos que ejercen múltiples efectos biológicos, han sido altamente relacionadas con procesos inflamatorios. La acumulación de grasa corporal propia de la obesidad se acompaña de un estado inflamatorio de baja intensidad que se caracteriza por hipertrofia e hiperplasia del tejido adiposo, reclutamiento de macrófagos, y producción incrementada de adipoquinas tales como IL6 y FNT- α procesos que podrían activarse durante la infancia.⁵

Estudios previos indican que, en conjunto, los polimorfismos genéticos de *IL6*, regulan los niveles de esta interleucina y su función. Por lo que ésta relación permite postular la presencia de asociación entre variantes de estos genes y síndrome metabólico y /o sus componentes.⁶

En México se cuenta con pocos estudios que evalúen el impacto que podrían tener el conocer desde la primera consulta del paciente con obesidad, si existe alguna mutación o transcripción genética, que requiera brindar un tratamiento especializado o más agresivo desde etapas más tempranas, evitando llegar a enfermedades como diabetes, hipertensión o incluso síndrome metabólico, al ser tratados como niños que no portan dicha mutación.

Es evidente que la tecnología ha evolucionado, siendo los estudios de secuenciación y citogenética claves en el diagnóstico y pronóstico de enfermedades crónicas como la obesidad, permitiéndonos implementar nuevas estrategias en el tratamiento oportuno y control de sus complicaciones con el fin de frenar la pandemia

MARCO TEÓRICO y ANTECEDENTES

OBESIDAD

La importancia de la obesidad infantil reside en el impacto que genera en el bienestar físico, psicológico y social. A nivel mundial esta prevalencia se ha incrementado en los últimos años, a pesar de los esfuerzos y estrategias propuestas para su prevención tanto en niños como en adolescentes, convirtiéndose en un problema de salud pública.⁷

La globalización ha favorecido a tener cambios en el estilo de vida, con consumo de porciones más grandes de alimentos con mayor densidad calórica; a tener actividades sedentarias (uso de computadoras, videojuegos y televisión) y no realizar ejercicio. Nuestras ciudades también se han ido transformando y se cuenta con menos oportunidad para ser activos físicamente, ya que cada vez se utiliza más el automóvil y faltan espacios y seguridad para recorrer las calles caminando. Todos estos cambios, en conjunción con factores genéticos predisponentes han favorecido el aumento en la prevalencia de obesidad, siendo ésta el componente más prevalente en la población pediátrica con Síndrome metabólico.⁸

La prevalencia de obesidad en niños ha tenido un incremento alarmante en todo el mundo y se ha convertido en una epidemia con impacto negativo en la salud y en la economía del país.

Distintos estudios poblacionales recalcan la tendencia creciente de la obesidad y el impacto económico que ejerce sobre el gasto sanitario, tanto por su tratamiento como por el de sus complicaciones. Es preocupante su aumento entre los niños y adolescentes ya que su presentación tan temprana nos lleva a pensar en futuros adultos obesos y con consecuencias en la salud de los mismos debido a su asociación con síndrome metabólico y la consecuente enfermedad cardiovascular, siendo de las primeras causas de morbilidad en países desarrollados y en vías de desarrollo.

La comisión internacional sobre la obesidad, estima que 22 millones de niños menores de 5 años, tienen obesidad y sobrepeso.⁹ Fernández et als, han descrito que uno de cada 10 niños se encuentran en sobrepeso con un total de 155 millones lo cual demuestra que más del 30% de los niños tiene obesidad.¹⁰

En México, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino en el 2016, evaluó el estado nutricional de 3,184 niños en etapa escolar, reportando una prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad del 33.2%. El porcentaje de niñas escolares con criterios de obesidad fue de 12.2%; si ésta prevalencia se compara con lo reportando en el 2012 (11.8 %), podemos observar un incremento porcentual; en cuanto a los niños en esta misma etapa se reportó que el 18.6 % presentaba obesidad, mientras que la prevalencia del 2012 era de tan solo 17.4%, dicho incremento en ambos sexos, se reportó como no significativo.¹¹

En cuanto a los adolescentes de entre 12 y 19 años fueron evaluados 2,581 individuos, la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad fue de 36.3%, 1.4 puntos porcentuales superior a la prevalencia en 2012 (34.9%). La prevalencia de sobrepeso (26.4%) en adolescentes de sexo femenino en 2016 fue 2.7 puntos porcentuales superior a la observada en 2012 (23.7%), y con criterios de obesidad fue 12.8 % (vs 12.1 % en el 2012) ; para el sexo masculino se reporta un 15 % vs 14.5 % en el 2012, es evidente que todas las etapas pediátricas presentaron un incremento gradual conforme al paso de los años, a pesar de que se concluye no tener significancia estadística ,sino se toman medidas inmediatas esto se puede convertir en un problema catastrófico.

Siendo esta encuesta una herramienta importante a nivel nacional ya que genera información relevante y actualizada sobre la frecuencia, distribución y tendencia de las condiciones de salud y nutrición de la población mexicana , la cual consiste en una serie de preguntas sobre el estado de salud y nutrición, consumo de alimentos y bebida, enfermedades crónico degenerativas , actividad física, vacunación y servicios de salud; con tomas adicionales de medidas corporales como peso, circunferencia cintura y estatura.¹¹

Dados los resultados reportados en cuanto a la epidemiología de la obesidad , es de suma importancia poner atención en las etapas iniciales del sobrepeso y obesidad ya que es frecuente que los niños y adolescentes con sobrepeso pasen inadvertidos por sus padres e incluso por el médico que vigila su estado de salud y que aun cuando la obesidad exista , no se le dé la suficiente importancia debido a que erróneamente suele considerarse un estado transitorio e inherente a los

primeros años de vida debido al proceso de crecimiento y la modificación de composición corporal⁷

Para la detección de sobrepeso y obesidad en la edad pediátrica se realiza la determinación del índice de masa corporal, la cual es un método indirecto para la evaluación de grasa corporal (adiposidad). A partir de los dos y hasta los 18 años de edad se emplean graficas de acuerdo a la edad y sexo, considerando sobrepeso cuando se encuentra a un percentil igual o mayor de 85, mientras que obesidad representa un valor igual o superior al percentil 95. ¹²

La causa fundamental del sobrepeso y la obesidad es un desequilibrio energético entre las calorías consumidas y gastadas. La Organización Mundial de la Salud la define como aquella condición de exceso de tejido adiposo capaz de afectar de manera adversa la salud del individuo.

La obesidad tiene un origen multifactorial en el que se involucran la susceptibilidad genética, los estilos de vida y las características del entorno, con influencia de diversos determinantes subyacentes, como la globalización, la cultura, la condición económica, factores genéticos, la educación y la urbanización. ¹³

Factores genéticos y epigenéticos

La información acumulada permite aseverar que la obesidad se origina por la combinación de factores genéticos y ambientales.¹⁴ Los cálculos mejor sustentados proponen que el peso específico de los genes podría contabilizar hasta 50% de la causalidad en casos específicos de obesidad. Sin embargo, el mapa de la arquitectura genética de la obesidad no está completo hasta hoy en día. Los mecanismos genéticos y epigenéticos que explican la acumulación excesiva de grasa corporal tienen gran potencial futuro para derivar intervenciones dirigidas a modificar el perfil epidemiológico actual de nuestro país.¹⁴ Por lo que la traducción de los conocimientos de la genómica de la obesidad a posibles intervenciones poblacionales, depende estrictamente de la comprensión de la arquitectura genómica completa asociada al control de la ganancia de grasa corporal y éste aun es un tema que falta desarrollarse por completo, requiriendo de un gran esfuerzo y múltiples investigaciones a nivel mundial, pudiendo cambiar ciertas perspectivas que modifiquen la prevención y tratamiento de esta enfermedad.¹⁴

Se ha documentado que existe una relación e influencia genética sobre el índice de masa corporal (IMC) expresándose de manera progresiva desde los cuatro a los 11 años de edad. Se ha especulado que el fondo genético promotor de la obesidad podría asociarse a la etapa en que los niños ganan independencia y seleccionan ambientes y comportamientos que favorecen un balance positivo de energía, lo que ocasiona entonces la máxima expresión de este potencial genético de almacenar energía en forma de grasa en el organismo.¹⁴

Se ha vinculado a la selección natural de genes asociados a la obesidad con la historia evolutiva de grandes grupos humanos. La hipótesis evolutiva de los genes ahorradores, los cuales favorecen la formación de depósitos de grasa en los periodos de abundancia, resulta de la ventaja evolutiva de garantizar la administración de reservas energéticas en el organismo humano para sobrevivir a posibles hambrunas posteriores, por lo que es indispensable conocer nuestra genómica para poder actuar específicamente en nuestra población.¹⁵

SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome metabólico se describe como un conjunto de factores de riesgo cardiovasculares relacionados con anomalías metabólicas, vasculares, inflamatorias, fibrinolíticas y de coagulación.

El término de síndrome metabólico (nombre establecido por la Organización Mundial de la Salud en 1998) nace de la asociación de una serie de factores (obesidad, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia e hipertensión).¹⁶

El incremento de la prevalencia en la obesidad infantil asociado a factores de riesgo para el desarrollo de síndrome metabólico, ha generado alarma debido a que los portadores de este síndrome, potencialmente pueden desarrollar Diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad arterial coronaria, según registros de la Asociación Latinoamericana de diabetes (ALAD), los pacientes menores de 20 años que tiene el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 va desde un 8 hasta un 45 %.⁸

La obesidad ha adquirido una importancia significativa ya que la Federación Internacional de Diabetes (IDF) y ALAD considera a la obesidad abdominal como un componente indispensable para hacer el diagnóstico.¹⁷

Tanto la Asociación Americana de Diabetes como la Federación internacional de diabetes utilizan criterios sencillos de medir y cada uno de sus criterios son considerados como factores de riesgo independientes para desarrollar complicaciones cardio- metabólicas, por lo que en este estudio se decide utilizar los criterios propuestos por la ALAD en la cual son incluidos pacientes de 6 a 18 años de edad, los cuales se mencionan a continuación:

Obesidad abdominal: Circunferencia de cintura (CC) hombres y mujeres mayor a la percentil 90 para edad y sexo de la población Mexicano-americana.

más 2 de los demás criterios.

Triglicéridos mayores a 150 mg/dl,

Colesterol de alta densidad (C-HDL) menor a 40 mg/dl.

Presión arterial >130/85mmHg

Glucosa en ayuno >100mg/dl, Glucosa a las 2 hr 140 mg/dl

En México y en algunos países latinoamericanos como Chile y Brasil se han estudiado poblaciones de adolescentes con obesidad para investigar la prevalencia de síndrome metabólico y de resistencia a la insulina, siendo la prevalencia aproximada de Síndrome metabólico entre el 30 y el 50%.⁸

A continuación, se describe cada uno de estos criterios:

La obesidad se puede determinar con índices antropométricos empleados como indicadores de la composición corporal, como son: el índice de masa corporal e circunferencia de cintura.

- El índice de masa corporal se determina del peso referido a la talla, y se calcula dividiendo el peso corporal expresado en kilogramos por la talla elevada al cuadrado expresada en metros, el IMC se establece comparando el peso y la estatura contra tablas de crecimiento en percentiles, se considera que un niño tiene

obesidad cuando el índice de masa corporal es igual mayor a la percentil 95 para edad , género y población de referencia, sin embargo la interpretación del IMC es difícil debido a que únicamente refleja el tamaño corporal, la masa libre de grasa y la adiposidad en conjunto, siendo un pobre predictor del porcentaje y la distribución de grasa corporal. ^{18, 19.}

Clasificación de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes.		
Clasificación	IMC (Kg./m²)	Riesgo
Peso bajo	< p 10	Bajo
Normal	< p 10 - 85	Promedio
Sobrepeso	≥ p 85	Moderado
Obesidad	≥ 95	Alto
Obesidad mórbida	≥97	Muy alto

Esta clasificación arbitraria permitirá identificar individuos con alto riesgo de desarrollar componentes del síndrome metabólico y para tomar decisiones para solicitar exámenes de laboratorio y para su manejo.

Figura 1. Clasificación de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes.

Rosas-Guzman J, Torres-Tamayo M, Calzada-León R, et al. Guía ALAD “Diagnóstico, control, prevención y tratamiento del Síndrome Metabólico en Pediatría”. ALAD 2009; XVII (1): 16-31.

- La circunferencia de cintura refleja la cantidad de grasa abdominal o visceral acumulada, el cual es el mínimo perímetro de la cintura, identificándose en el punto medio entre la costilla inferior y la cresta iliaca. Se define como el perímetro mínimo de la cintura. Los niños obesos, con circunferencia de cintura elevada, tienen 2.3 mayor riesgo de tener síndrome metabólico que los que tienen la circunferencia de cintura menor. Además, existe una alta correlación entre el IMC y la circunferencia de la cintura. ⁷ En la población mexicana se utilizan tablas de referencia acordes a nuestro grupo étnico, considerándose como criterio diagnóstico si ésta es mayor al percentil 90 para edad y sexo.

Valores correspondientes al percentilo 90 y 75 de circunferencia de cintura, en centímetros en población Mexicano-americana				
Edad (años)	Percentilo 90		Percentilo 75	
	NIÑOS	NIÑAS	NIÑOS	NIÑAS
6	67	66	61	60
7	71	69	63	63
8	74	73	66	66
9	78	76	69	68
10	81	79	72	71
11	85	82	74	73
12	88	85	77	76
13	92	88	88	79
14	95	92	83	81
15	98	95	85	84
16	102	98	88	86
17	105	101	91	89
18	109	104	93	92

Fig. 2 valores correspondientes al percentilo 90 y 75 de circunferencia de cintura, en centímetros en población Mexicano- Americana. Rosas-Guzman J, Torres-Tamayo M, Calzada-León R, et al. Guía ALAD “Diagnóstico, control, prevención y tratamiento del Síndrome Metabólico en Pediatría”. ALAD 2009; XVII (1): 16-31.

– Indicadores bioquímicos empleados para demostrar alteraciones metabólicas: glucemia, triglicéridos y Colesterol -HDL.

Dislipidemia:

Los criterios para definir los desequilibrios de lípidos (triglicéridos y colesterol HDL) se tomaron en base a los puntos de cohorte de la ALAD en la cual se incluye población latinoamericana , dentro de las cuales también se basan en recomendaciones del NCEP / ATP III (específico de edad), NHANES III (edad y género específicos), y el Estudio Nacional de Crecimiento y Salud (edad, sexo y étnica específica), empleando valor absoluto para triglicéridos con un punto de corte > 150 mg/dl y para colesterol HDL < 40 mg/dl. 20 En estudios clínicos poblacionales, los adolescentes obesos tienen un perfil lipídico aterogénico, con aumento de colesterol de (LDL-C) y triglicéridos y bajo colesterol de HDL (HDL-C). Las investigaciones han demostrado en comparación de los niños de similar edad y sexo sin sobrepeso contra los niños con sobrepeso y obesidad, que el colesterol total fue entre 2,4 a 7,1 veces más elevado, en tanto que los triglicéridos, la LDL y la

hiperinsulinemia fueron 12,6 veces más elevados. La hiperinsulinemia aumenta la síntesis hepática de VLDL y, en consecuencia, de triglicéridos y de LDL-C; hay resistencia insulínica sobre la lipoprotein lipasa con incremento de triglicéridos y LDL-C, y disminuyen los niveles de HDL-C por alteración de la relación síntesis de apolipoproteína A/degradación de HDL-C. La prevalencia de hipertrigliceridemia en niños con síndrome metabólico es de 4% a 32% en relación con el aumento de grasa visceral.²¹

Alteración de glucosa en ayuno: la asociación americana de diabetes la define como la determinación de glucosa en ayuno por arriba de 100 mg/dl (no haber tenido ingesta calórica en las últimas 8 horas). Tanto la IFD como ALAD recomiendan que en toda persona con alteración de glucosa en ayuno, se realice una carga oral de glucosa para descartar el diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 2, considerando que se tiene una dieta normal previa. En el caso de la población pediátrica, la carga se calcula a 1.75 gr /kg. de peso, hasta un máximo de 75 gr. de glucosa, disueltos en 300 ml. de agua

Intolerancia a los carbohidratos: Glucosa por arriba de 140 mg/dl y menor a 200 mg/dl tras una carga oral de glucosa.

La insulinoresistencia asociada a hipertensión provoca:

1. Aumento de la retención renal de sodio y la depuración de agua libre.
2. Aumento de actividad simpática.
3. Estimulación del crecimiento del músculo liso vascular.

Los niveles de insulina son significativamente más elevados en pacientes con hipertensión esencial que en normotensos y aún mayores en obesos hipertensos. Sorof y Daniels señalan que los niños obesos tienen tres veces más posibilidades de desarrollar hipertensión arterial que los no obesos.^{21, 22}

Hipertensión arterial:

La Asociación Latinoamericana de Diabetes toma como criterio de hipertensión, cifras de tensión arterial por arriba de 130/85 mmHg, para niños entre 6 y 15 años de edad.⁷

La técnica correcta es la siguiente:

- El paciente debe estar cómodamente sentado, con el brazo apoyado y la arteria sobre la cual se efectuará la medición, a la altura del corazón. Los lactantes, en decúbito supino.
- El método a utilizar es el auscultatorio, ya que los registros obtenidos deben corroborarse con las tablas de la Academia Estadounidense de Pediatría, que fueron confeccionadas según este método.
- Los manguitos de presión deben cubrir 2/3 del largo del brazo desde el olecranon hasta el hombro y la vejiga inflable debe abarcar el 80% de la circunferencia. Es por eso que se debe contar con manguitos de distintas medidas.

OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO RELACIONADO CON LA INFLAMACIÓN

El tejido adiposo puede considerarse formalmente como un tejido endocrino, ya que produce y secreta péptidos con diferentes efectos que ejercen su acción en tejidos distantes.

El tejido adiposo es capaz de secretar diversas sustancias conocidas como adipocinas que se encuentran implicadas en la regulación del peso corporal, en el sistema inmune, en la función vascular y en la sensibilidad insulínica.²³

Por su composición histológica se clasifica en base a la coloración que este adquiere ante tinciones fundamentales utilizadas en anatomía patológica, siendo el tejido adiposo blanco y pardo.

El tejido adiposo blanco: se encuentra distribuido como grasa subcutánea (tejido adiposo subcutáneo) y como panículo adiposo en el mesenterio y en la zona retroperitoneal (tejido adiposo visceral).

El tejido adiposo subcutáneo es cuantitativamente el más importante, y constituye alrededor de un 80 % del total de la grasa corporal. Su función más destacada es la de aislante térmico y de amortiguación mecánica.

El tejido adiposo visceral se ubica en las regiones profundas de la cavidad abdominal rodeando las vísceras. Constituye el 5-10 % del tejido adiposo total en mujeres y hombres. Posee receptores para glucocorticoides, con lo cual las situaciones de estrés crónico generan impacto sobre los depósitos de grasa ,pudiéndose producir estímulo de su acumulación, o por el contrario, de su movilización , así mismo en este tejido, se encuentran aumentadas las adipocinas proinflamatorias , entre las que se encuentran el factor de necrosis tumoral α (FNT- α),interleucina 6 , leptina, la resistina, la adiponectina, y el inhibidor-1 del activador del plasminógeno (PAI-1) , estas se asocian a la inflamación clínica y subclínica, a la insulinoresistencia, al estrés oxidativo y a la lesión endotelial; desarrollan un papel clave en el síndrome metabólico e incrementan el riesgo cardiometabólico.²⁴

La agregación familiar del síndrome metabólico y las diferencias en su prevalencia de acuerdo al origen étnico, ha permitido postular la existencia de factores genéticos en su expresión. Estudios de asociación de genoma completo han relacionado factores genéticos con cada uno de los componentes del síndrome metabólico. En un estudio realizado por Sookoian y Pirola, se utilizaron herramientas bioinformáticas para identificar una serie de genes y rutas biológicas comunes asociadas al riesgo de síndrome metabólico , muchos de ellos relacionados con la respuesta inmune e inflamatoria.²⁵

Tanto el FNT- α como las interleucinas, especialmente la IL-6 producida por los macrófagos, fibroblastos, células endoteliales y adipocitos, son de los principales mediadores del aumento de proteínas inflamatorias. Su concentración elevada se

asocia con resistencia insulínica y disfunción endotelial y predice diabetes mellitus tipo 2 e infarto de miocardio. ³

INTERLEUCINA 6

Es una interleucina secretada en el tejido adiposo tanto por los adipocitos como por la matriz estromal, y representa alrededor del 30% de la citoquina total circulante. De tal forma que se ha relacionado su incremento con el aumento de tejido adiposo y su disminución con la pérdida de peso.

El gen de la IL-6 en humanos se encuentra situado en el brazo corto de cromosoma 7 (7p21), mientras que el gen de su receptor (IL-6R) se sitúa en el brazo largo del cromosoma 1 (1q21). Se han descrito distintos polimorfismos de la región promotora del gen de la IL-6, siendo el de mayor relevancia el -174G>C.

Existen tres genotipos para este polimorfismo: G/G, G/C y C/C, que parecen afectar a la transcripción de la citoquina, encontrándose con mayor relación en la obesidad el G/C.

La distribución alélica del gen de la IL6 parece estar influida por el origen étnico y la distribución geográfica, por lo cual es importante la determinación específica en cada población. ²⁶

Se ha descrito una correlación inversamente proporcional entre la concentración plasmática de la IL6 y los niveles plasmáticos basales de insulina en sujetos obesos, sugiriendo una acción directa sobre la utilización metabólica de la glucosa. Por otro lado, la IL-6 induce lipólisis y oxidación de grasas, afectando posiblemente al homeostasis de la glucosa de forma indirecta. El efecto de la IL-6 sobre el metabolismo lipídico podría depender del grado de activación de la citoquina, pudiendo llegar a inhibir la acción de la lipoproteín-lipasa hepática, aumentando la secreción de la fracción VLDL y de los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres, aunque sin afectar a la concentración plasmática de colesterol, por lo cual dicha

interleucina se ha asociado a cierta capacidad predictiva de padecer Diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia con alteraciones cardio-metabólicas.²⁶

Su acción reguladora de la termogénesis central, se encuentra mediada a través de la quinasa dependiente de AMPc (AMPK) El polimorfismo -174 G>C del promotor del gen de la IL6 se describió en 1998 , relacionándose de manera importante con la artritis reumatoide , sin embargo en estudios posteriores se ha documentado su destacada asociación con la obesidad y resistencia a la insulina.²⁷ Fernandez-Real et al realizaron un estudio en España en donde se incluyeron individuos sanos de origen caucásico, en el cual se correlaciono la presencia de los distintos polimorfismos de la interleucina 6 con la alteración de lípidos , alteración de glucosa e índices antropométricos reportando una mayor prevalencia de obesidad en presencia del genotipo CC seguido del GC de la interleucina 6, así mismo relacionaron niveles más altos de interleucina 6 en pacientes portadores del polimorfismo 174 G/C vs los otros , encontrando incremento de triglicéridos , colesterol LDL y disminución de HDL.²⁸ En Chile en el 2014 José Suazo et al , publicaron un estudio en el cual relacionaron los polimorfismo de la interleucina 6 e interleucina 8 con el síndrome metabólico sin embargo no encontraron asociación importante con los polimorfismos de interleucina 6 en niños chilenos²⁹ por el contrario en España se realizó un estudio llamado AVENA en donde se incluyeron 504 adolescentes en el cual ellos asociaron el polimorfismo (-174G/C)de la interleucina 6 con los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con obesidad , encontrando que éste polimorfismo tiene influencia sobre porcentaje de grasa corporal y alteración de la glicemia en ayunas.³⁰ Goyenechea et al et al, confirmaron en sus estudios una relación en el rol regulatorio que comparte la IL-6 con el PPARG en el control del peso corporal, y la existencia una potenciación de la acción protectora del alelo C del -174G>C en presencia de la variante 12A1a del PPARG. Estos trabajos postulan que es importante saber cuáles son los haplotipos y polimorfismos presentes para poder predecir si el individuo desarrollara obesidad y/o insulinoresistencia.³¹

En nuestro país se publicó un estudio en el 2013 por Margie Balas-Nakash et al, titulado “Asociación entre adiposidad, inflamación y factores de riesgo cardiovascular en un grupo de escolares mexicanos”, encontraron una asociación de los niveles de interleucina 6 con alteración en los triglicéridos independientemente del grado de obesidad,³² así mismo Goldaracena- Azuara M et als. realizó un estudio transversal comparativo en San Luis potosí en donde se encontró una correlación positiva entre las concentraciones de IL-6 con el IMC, los triglicéridos y la resistencia a la insulina; dando a conocer en su publicación que la cuantificación de IL-6 en niños es útil para conocer desde edades tempranas el grado de inflamación asociado a la resistencia a la insulina en población mexicana.³³ Recientemente su relación con obesidad y síndrome metabólico y la constatación de que el 30% de la IL-6 circulante proviene del tejido adiposo, han hecho de este gen y su polimorfismo -174 G>C sean candidatos idóneos para ser estudiados con más profundidad.

FACTOR DE NECROSIS TUMORAL A

El gen FNT- α codifica para la citocina FNT- α ; dicho locus se localiza en la banda citogenética 6p21.3 (Fig. 1). Este gen contiene diversos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) distribuidos a través de su estructura. Varios SNP del gen FNT- α han sido descritos en la región promotora (-1031T/C, -863C/A, -857C/T, -376G/A, -308G/A y -238G/A). El polimorfismo más importante corresponde al cambio de una G (guanina) por una A (adenina) en el sitio 308 del promotor.³⁴

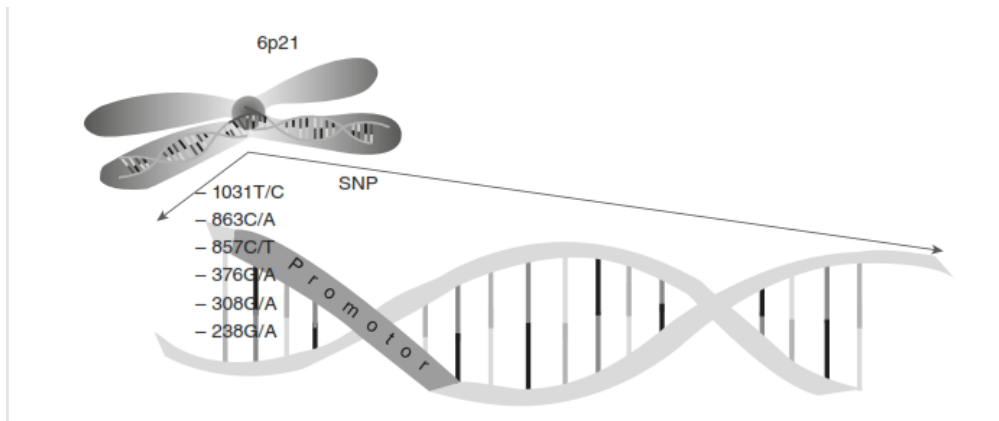


Figura 3 . . Localización, estructura y variantes genéticas de FNT- α . El gen FNT- α se encuentra en la región cromosómica 6p21.3.

Fragoso Lona José , Sierra Martínez Mónica, Vargas Alarcón Gilberto, El factor de necrosis tumoral α (FNT- α) en las enfermedades cardiovasculares: biología molecular y genética. Gaceta Médica de México. 2014;150:334-44

El factor de necrosis tumoral- α (FNT- α) es otra citocina que puede regular células y procesos biológicos; tales como la función de la célula inmune, apoptosis y homeostasis energética, estando presente en la fase aguda de la inflamación, al igual contribuye en el proceso de resistencia a la insulina a través de la inhibición de la actividad del sustrato del receptor de insulina-1 por inactivación mediante la fosforilación de residuos de tirosina y la activación de treoninas y serinas . De tal manera que es una citoquina multifuncional, considerándose un gen esencial en la fisiopatología de la obesidad.

Esta citoquina es capaz de inducir resistencia a la insulina, siendo un factor de riesgo para desarrollar síndrome metabólico.³⁴

Un estudio publicado en el 2010 por B. Pyrzak et als , reporta la existencia de polimorfismos en los genes de las citosinas, los cuales puede llegar a afectar el nivel de expresión proteica , como por ejemplo en el factor de necrosis tumoral alfa, en el cual se ha relacionado la presencia del alelo A en la región 308 , con la duplicación de la expresión génica de FNT- α , conduciendo a una mayor producción de esta citoquina. Así mismo encontraron que el alelo G-308A puede

conferir un riesgo para presentar obesidad, ya que la frecuencia del alelo A en los niños obesos fue significativamente mayor que en los no obesos, esto puede indicar que genéticamente dicha la expresión en FNT- α juega un papel importante en el desarrollo de obesidad en etapas tempranas.³⁵

Daniel Antonio de Luis et als, realizaron un estudio en España , en donde se correlaciono la presencia del polimorfismo A308 del factor de necrosis tumoral α con datos de resistencia a la insulina en pacientes con obesidad tras la pérdida de peso , ellos concluyen que el grupo con el genotipo no mutado del polimorfismo del gen del FNT- α (G308/G308), tras la intervención nutricional presentaron una disminución significativa de la glucosa, el HOMA, el peso, el IMC, la circunferencia de la cintura, la presión arterial sistólica y los valores de leptina, sin embargo los portadores del alelo A308 presentaron una respuesta metabólica menor que la pérdida de peso, así mismo los pacientes obesos portadores del alelo A308 del gen de FNT- α no tuvieron modificación de variables bioquímicas, como los valores de glucosa, la resistencia a la insulina y la leptina , es decir a pesar de la pérdida de peso no hubo modificación en parámetros bioquímicos , es de suma importancia prestar atención a esta publicación ya que el tratamiento inicial en los pacientes con obesidad es la pérdida de peso , sin embargo sería de gran utilidad emplear otras estrategias de tratamiento en pacientes que tengan dicho polimorfismo , dándose a conocer desde las primeras consultas. Reafirmando dicha asociación un estudio publicado en el 2016 por Magalhães Guedes Juliano en Brasil.^{4, 36}

Brand et al. hipotetizó que el polimorfismo G-308 G> A del gen FNT-a se asoció con el IMC, por lo tanto, representa un marcador genético para aumentar susceptibilidad a la obesidad en la población caucásica.³⁷ Por otro lado un estudio reportado recientemente en el 2018 , descartar la relación entre dicho polimorfismo del factor de necrosis tumoral α y alteraciones bioquímicas en niños con obesidad , dejando en claro que es de suma importancia continuar con protocolos de investigación para aclarar las controversias encontradas entre los polimorfismos de

las adiponectinas y la influencia que puede tener en los pacientes con obesidad y el riesgo cardiometabolico que pudiesen desarrollar. ³⁸

El FNT- α da lugar a cambios proinflamatorios en células endoteliales y de músculo liso vascular y estimula la producción de moléculas de acción vasoconstrictora como endotelina-1 y angiotensinógeno, lo que contribuye al desarrollo de hipertensión arterial.³

JUSTIFICACIÓN

En México, la obesidad es la afectación nutricional más frecuente en los niños, la cual predispone a complicaciones en su salud, calidad de vida de sus familias y economía global. En la actualidad, se considera de primera elección el tratamiento no farmacológico en los pacientes con síndrome metabólico, el cual comprende aspectos básicos: plan de alimentación, promoción del ejercicio, disminución de actividades sedentarias y hábitos saludables (no fumar y evitar el consumo de bebidas que contienen alcohol). Si el paciente tras la segunda evaluación médica no ha alcanzado las metas óptimas de un buen control clínico/bioquímico, con el tratamiento inicial, se agrega el tratamiento farmacológico, con la finalidad de evitar riesgos cardiometabólicos.

Se cuenta con pocos estudios a nivel nacional que evalúen el impacto de conocer desde la consulta inicial del paciente con obesidad y/o síndrome metabólico, si es portador de alguna mutación o transcripción genética. Publicaciones recientes destacan la asociación de los polimorfismos G 308A del factor de necrosis tumoral α e Interleucina 6 -174 en los pacientes con obesidad y el desarrollo de síndrome metabólico. Además, estudios de investigación de alto impacto han encontrado, que los pacientes con dichos polimorfismos presentan alteraciones más severas en el perfil lipídico, glucosa, insulina e hipertensión desde etapas tempranas, así mismo no presentaron diferencia significativa en los datos clínicos/bioquímicos de resistencia a la insulina e hipertrigliceridemia a pesar de los cambios en el estilo de vida y la reducción de peso, siendo necesario la farmacoterapia en estos pacientes. Por lo tanto, si se encuentra dicha asociación en etapas tempranas, se puede brindar tratamiento farmacológico de manera inicial y así disminuir o evitar complicaciones que puedan comprometer la vida.

MAGNITUD

En las últimas décadas, la obesidad se ha convertido en una de las enfermedades de gran importancia a nivel mundial, ya que es considerada como la pandemia del siglo XXI. Se calcula que en 2013, 42 millones de niños presentan sobrepeso y obesidad en todo el mundo. En nuestro país, la última Encuesta Nacional de Salud 2016, reporta que los niños en etapa escolar (5 a 11 años de edad) tres de cada 10 menores padecen sobrepeso u obesidad (prevalencia combinada de 33.2%), siendo un total de 4, 741,182 niños mexicano. Con respecto a los adolescentes (12 a 19 años de edad) 4 de cada 10 adolescentes presenta sobrepeso u obesidad (prevalencia combinada de 36. 3%).siendo un total de 66, 574,404 adolescentes, considerándose cifras alarmantes dentro del sector de salud.

En nuestro Hospital de 3er nivel de atención Medica en Jalisco se cuenta con una clínica de Obesidad, por parte del servicio de Endocrinología Pediátrica, en donde se reciben aproximadamente 40 pacientes por mes de edades entre 4 y 15 años , que cumplen con criterios de obesidad de acuerdo a las tablas de la CDC (IMC igual o mayor a la percentil 95) , teniendo como objetivo primordial brindar un diagnóstico y tratamiento oportuno , con el fin de evitar complicaciones como Diabetes , dislipidemias y síndrome metabólico .

TRASCENDENCIA

Al conocer la asociación entre polimorfismo G308A de factor de necrosis tumoral α e interleucina 6 -174 con los indicadores de síndrome metabólico en niños, se podrá mejorar el abordaje y tratamiento inicial del paciente que sea portador de dicho polimorfismo. Ya que la presencia de estos polimorfismos se han relacionado con el incremento en la transcripción y sobreproducción de citosinas pro inflamatorias, las cuales se asocian con resistencia a la insulina y disfunción endotelial, causando una mayor alteración clínica y bioquímica en los pacientes con síndrome metabólico. Siendo necesario documentar si las presencias de estos polimorfismos requieren de tratamiento farmacológico de manera inicial, con el fin de evitar complicaciones irreversibles del síndrome metabólico o que comprometan la vida. Por tal motivo este estudio nos permitirá conocer si la presencia de estos

polimorfismos se asocia más a algún componente del síndrome metabólico, con el fin de prestar más atención y tratar éste de manera oportuna.

Por otro lado, nos permitirá abrir una línea de investigación que hasta el momento dentro de nuestra unidad hospitalaria no tiene precedente, siendo una oportunidad de realizar ensayos clínicos que ayuden a mejorar los esquemas de diagnóstico y tratamiento en niños con obesidad que sean portadores de dichos polimorfismos.

FACTIBILIDAD

El volumen de pacientes en un Hospital de tercer nivel y referencia como el de UMAE Pediatría Jalisco cuenta con elevado número de pacientes con obesidad infantil. En la primera consulta de Endocrinología pediátrica los pacientes que se valoran con diagnóstico de obesidad, se realiza historia clínica completa y exploración física con toma de signos vitales (presión arterial, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca y temperatura), manteniendo la información en los expedientes clínicos, y se solicitan estudios complementarios como perfil de lípidos (colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y VLDL, triglicéridos), perfil hormonal relacionado con obesidad (hormona estimulante de la tiroides, tiroxina libre, insulina), química sanguínea (glucosa, urea, creatinina), insulina, pertinentes (laboratorios, ultrasonido hepático); así mismo, se realiza la antropometría del paciente (medición peso, talla, cintura, abdomen y cadera) y toma de la composición corporal por bioimpedancia. Actualmente se cuenta con una base de datos la cual incluye: signos vitales, perfil de lípidos, perfil hormonal (perfil tiroideo e insulina), química sanguínea, perfil hepático, antropometría del paciente y composición corporal, en la cual se registraron a los pacientes de 6 a 15 años que cumplieran con los criterios de obesidad por índice de masa corporal (IMC igual o > 95), que hayan acudido a la consulta externa de endocrinología pediátrica en el periodo comprendido del 01 de Abril 2015 a 01 de Enero del 2017 y aceptado participar en el protocolo de estudio con el título "EFECTOS DE PERFIL INFLAMATORIO Y LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES PÉDIÁTRICOS OBESOS CON SÍNDROME METABÓLICO ANTES Y DESPUÉS

DEL TRATAMIENTO con número de registro: R-2015-1302-1 previa toma de consentimiento informado , sin embargo no todas la variables de citosinas y polimorfismos alcanzaron a ser analizadas por los objetivos específicos del estudio previamente mencionado , excluyéndose por completo el análisis de los polimorfismos G308A de factor de necrosis tumoral α e interleucina 6 -174 y su asociación con los indicadores de síndrome metabólico en pacientes pediátricos con obesidad . Dentro del protocolo previamente mencionado se obtuvo el consentimiento informado de los padres para ingreso al estudio y autorizaron uso de uso muestras sanguíneas para utilización de material genético, por lo que se extrajo el ADN de estas muestras y se realizaron los polimorfismos G308A de factor de necrosis tumoral α e interleucina 6 -174.

VIABILIDAD

En el servicio de Endocrinología pediátrica se cuenta con una base de datos en la cual se incluyeron pacientes entre 6 a 15 años que cumplieran con los criterios de obesidad por índice de masa corporal(IMC igual o > 95) que hayan acudido a la consulta externa de endocrinología pediátrica en el periodo comprendido del 01 de Abril 2015 a 01 de Enero del 2017 y que aceptaron participar en el proyecto de doctorado en Ciencias Médicas de la Dra. Rosa Ortega Cortés con número de registro 1302-2015". Esta base de datos cuenta con el registro de signos vitales (presión arterial , frecuencia respiratoria , frecuencia cardiaca y temperatura) , perfil de lípidos(colesterol total , colesterol HDL , colesterol LDL y VLDL , triglicéridos) , perfil hormonal relacionado con obesidad (hormona estimulante de la tiroides , tiroxina libre , insulina) , química sanguínea (glucosa , urea , creatinina) , antropometría del paciente (medición peso, talla, cintura, abdomen y cadera) y toma de la composición corporal por bioimpedancia, así como el resultado de niveles de citocinas (interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alfa) y presencia de los polimorfismos G308A de factor de necrosis tumoral α e interleucina 6 -174, sin embargo no todas las variables fueron a analizadas, por modificaciones en los objetivos específicos del protocolo inicial, sin embargo se cuenta con los resultados de las variables previamente mencionadas.

Dado que es un estudio es retrospectivo descriptivo no se interviene en el manejo del paciente ni en el desarrollo de otros protocolos de investigación. No se contrapone con las políticas del hospital en el que se realiza la investigación, ni se pone en riesgo la vida del paciente que se incluirá en el estudio.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe asociación entre los polimorfismos G308A de factor de necrosis tumoral α e interleucina 6 -174 con el síndrome metabólico en niños con obesidad?

HIPÓTESIS

La presencia de los polimorfismos G 308A de factor de necrosis tumoral α e interleucina 6 -174 se asocian a síndrome metabólico en niños con obesidad

OBJETIVO GENERAL

Determinar si existe asociación entre los polimorfismos G 308A de factor de necrosis tumoral α e interleucina 6 -174 con el síndrome metabólico en niños con obesidad

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar las características sociodemográficas de los pacientes con obesidad en la primera consulta
- Describir los marcadores bioquímicos en pacientes pediátricos con obesidad, como son: glucosa, insulina, HOMA, lípidos, ácido úrico, TGO, TGP, PCR, IL 6 séricas, FNT alfa, polimorfismo G 308a de factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 6 -174.
- Comparar la antropometría , química sanguínea ,perfil de lípidos , presión arterial de los niños con niveles de TNFalfa e IL6
- Determinar la frecuencia de los pacientes que cumplen con criterios de síndrome metabólico y factor de necrosis tumoral alfa elevado
- Determinar la frecuencia de los pacientes que cumplen con criterios de síndrome metabólico e interleucina 6 elevada
- Determinar si los niños con obesidad (IMC mayor o igual al percentil 95) y presencia del polimorfismo G 308A de factor de necrosis tumoral tienen disglucemia con mayor frecuencia
- Determinar si se asocia la hipertensión arterial en niños con obesidad (IMC mayor o igual al percentil 95) y presencia del polimorfismo G 308A de factor de necrosis tumoral

- Determinar asociación en los niños con obesidad (IMC mayor o igual al percentil 95) y presencia del polimorfismo 174 de la interleucina 6 con perfil lipídico alterado
- Determinar asociación de hipertensión arterial en niños con obesidad (IMC mayor o igual al percentil 95) y presencia del polimorfismo 174 de la interleucina 6.
- Determinar asociación criterios de síndrome metabólico en niños con obesidad (IMC mayor o igual al percentil 95) y presencia del polimorfismo 174 de la interleucina 6.
- Determinar asociación criterios de síndrome metabólico en niños con obesidad (IMC mayor o igual al percentil 95) y presencia del polimorfismo G 308A de factor de necrosis tumoral

MATERIAL Y METODOS

Estudio descriptivo-retrospectivo

POBLACIÓN DE ESTUDIO

En el servicio de Endocrinología pediátrica se cuenta con una base de datos en la cual se incluyeron pacientes entre 6 a 15 años que cumplieran con los criterios de obesidad por índice de masa corporal(IMC igual o > 95) que hayan acudido a la consulta externa de endocrinología pediátrica en el periodo comprendido del 01 de Abril 2015 a 01 de Enero del 2017 y que aceptaron participar en el proyecto de doctorado en Ciencias Médicas de la Dra. Rosa Ortega Cortés con número de registro 1302-2015”. Esta base de datos cuenta con el registro de signos vitales (presión arterial , frecuencia respiratoria , frecuencia cardiaca y temperatura) , perfil de lípidos(colesterol total , colesterol HDL , colesterol LDL y VLDL , triglicéridos) , perfil hormonal relacionado con obesidad (hormona estimulante de la tiroides , tiroxina libre , insulina) , química sanguínea (glucosa , urea , creatinina) , antropometría del paciente (medición peso, talla, cintura, abdomen y cadera) y toma de la composición corporal por bioimpedancia, así como el resultado de niveles de citocinas (interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alfa) y presencia de los polimorfismos G308Ade factor de necrosis tumoral α e interleucina 6 -174, sin embargo no todas las variables fueron a analizadas, por modificaciones en los objetivos específicos del protocolo inicial, sin embargo se cuenta con los resultados de las variables previamente mencionadas

LUGAR DE REALIZACIÓN

Clínica de Obesidad de Pediatría UMAE Hospital de Pediatría del CMNO, IMSS

CRITERIOS INCLUSIÓN: 1) Contar con registro completo de antropometría, análisis clínicos, bioquímicos y genéticos en la base de datos.

Exclusión: Registro incompleto en la base de datos

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable dependiente:

presencia o ausencia de polimorfismo G 308A de factor de necrosis tumoral alfa

presencia o ausencia de polimorfismo 174 de interleucina 6

VARIABLES INDEPENDIENTES:

Índice de masa corporal , índice cintura/cadera , porcentaje de grasa corporal ,
 Peso, talla, presión arterial , PCR, TGL, HDL, Colesterol total, LDL, VLDL, TGO,
 TGP, HOMA, insulina, Acantosis Nigricans, glucosa sérica en ayunas, niveles
 séricos de IL6 , niveles séricos de factor de necrosis tumoral alfa.

VARIABLE INDEPENDIENTE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	NATURALEZA	ESCALA DE MEDICIÓN
EDAD	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cuantitativa	Continua
SEXO	Características biológicas que definen a un individuo como hombre o mujer.	Cualitativa	Nominal
Peso	Peso registrado en báscula calibrada, descalzos, de pie en el centro de la balanza, con los brazos a los costados sin apoyo, y con peso distribuido en los 2 pies	Cuantitativa	Continua
Talla	Medición de estatura con estadímetro de piso, paciente de pie descalzos, con la cabeza con alineamiento plano de Frankfurt, que une el borde inferior de la órbita de los ojos, y el superior oído externo de manera horizontal, con los pies juntos, rodillas estiradas, talones, glúteos y espalda en contacto con la	Cuantitativa	Continua

	pieza del aparato medidor		
Índice de masa corporal	Peso / talla al cuadrado	Cuantitativa	Continua
Percentil de índice de masa corporal	Comparación de índice de masa corporal medido en el paciente y comparado con el correspondiente por edad y sexo acorde a los percentiles de la CDC incluido en los anexos	Cuantitativa	Discreta
Circunferencia de cintura	Paciente de pie, relajado y con abdomen descubierto, la persona que toma la medición se ubica frente al niño y con la cinta alrededor de la cintura, se palpa el punto medio entre el borde costal inferior y el borde superior de la cresta ilíaca, al final de una espiración normal, sin comprimir la piel con la cinta, toma de la lectura.	Cuantitativa	Continua
Índice cintura-estatura	IC/E= Cintura cm / talla cm	Cuantitativa	Continua
Alteración de glucosa en ayuno o Intolerancia a los carbohidratos	Se utilizarán los criterios de la ADA, que incluyen: -Glucosa en ayuno ≥ 100 mg/dl y menor de 126 mg/dl. o - Glucosa > 140 mg/dl y menor de 200 mg/dl tras carga de glucosa respectivamente	Cualitativa	Nominales
Presencia de Hipertensión arterial	Mayor 130/85 mmHg	Cualitativa	Nominales (si/no)
Glucosa	Nivel de glucosa en suero en ayuno	Cuantitativa	Continua

Insulina	Nivel de insulina en suero en ayuno	Cuantitativa	Continua
HOMA IR	Insulina (mU/L) x Glucosa (mg/dL) / 405	Cuantitativa	Continua
Colesterol total	Nivel de colesterol total en suero	Cuantitativa	Continua
HDL	Nivel de HDL en suero	Cuantitativa	Continua
LDL	Nivel de LDL en suero	Cuantitativa	Continua
Triglicéridos	Nivel de triglicéridos en suero	Cuantitativa	Continua
Transaminasa glutámico oxalacética	Nivel de transaminasa glutámico oxalacética en suero	Cuantitativa	Continua
Transaminasa glutámico pirúvica	Nivel de transaminasa glutámico pirúvica en suero	Cuantitativa	Continua
Proteína C reactiva	Nivel de proteína C reactiva en suero	Cuantitativa	Continua
Interleucina 6	Nivel de interleucina 6 en suero	Cuantitativa	Continua
FNT alfa	Nivel de factor de necrosis tumoral α en suero	Cuantitativa	Continua
Porcentaje grasa corporal por bioimpedancia eléctrica	Predicción de grasa corporal total, mediante ecuaciones basadas en dimensiones antropométricas para una población	Cualitativa	Continua
Kilogramos Grasa Corporal Total	Peso registrado en relación a la predicción de porcentaje de grasa corporal total por bioimpedancia eléctrica	Cuantitativa	Continua
VARIABLE DEPENDIENTE			
polimorfismo G 308A de factor de necrosis tumoral alfa	Marcador positivo para polimorfismo G 308A de factor de necrosis tumoral α	Cualitativa	Nominal (presencia/ausencia)
Polimorfismo de	Marcador positivo para polimorfismo de	Cualitativa	Nominal (

interleucina 6 -174	interleucina 6 -174		presencia/ ausencia)
---------------------	---------------------	--	-------------------------

Estrategia de trabajo.

Se revisará la base de datos de los pacientes de la clínica de obesidad de esta unidad, producto del proyecto eje de la tesis de doctorado de la Dra. Rosa Ortega Cortés con título: Efectos en perfil inflamatorio y función renal en pacientes pediátricos obesos con SM antes y después del tratamiento con registro R-1302-2015-1.

Base de datos:

Dentro de la base de datos que se utilizara para análisis estadístico de este protocolo, se cuenta con datos de signos vitales (frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial y temperatura), datos antropométricos y de composición corporal medida por bioimpedancia eléctrica, (medición realizada con equipo QUAD Bio-scan.), así como presencia o ausencia de acantosis nigricans .

Cuenta con resultados de laboratorio indispensables para realizar diagnóstico de síndrome metabólico > química sanguínea, insulina basal, perfil de lípidos, pruebas de función hepática.

Se cuenta con resultado de niveles de Interleucina-6 y factor de necrosis tumoral α , los cuales se determinaron mediante quimioluminiscencia con sistema MULTIPLEX en el laboratorio de la unidad hospitalaria, durante la realización del protocolo Efectos en perfil inflamatorio y función renal en pacientes pediátricos obesos con SM antes y después del tratamiento con registro R-1302-2015-1.

Procedimiento para la cuantificación de citocinas en suero en equipo Luminex.

Se tomó un tubo seco extra para la separación del suero y medición de IL-6 y TNF alfa. La muestra se centrifugó inmediatamente tras la extracción a 4°C y 1500 rpm durante 10 minutos, y el sobrenadante fue repartido en diferentes alícuotas que se congelaron a -80°C hasta su medición.

Se midieron utilizando un inmunoensayo con anticuerpos monoclonales específicos para las diferentes citocinas con el sistema Luminex 200 system X MAP (multiplexing o multianálisis Multi Analyte Profiling) que involucra la tecnología de tres áreas de especialidad: detección de fluorescencia avanzada, manufactura de esferas de precisión y conjugación de reactivos a micro-esferas. Se procesaron con un analizador Luminex que combina láseres, óptica avanzada, sistema de fluido y procesamiento digital de la señal para generar resultados en forma rápida y precisa. Se utilizaron anticuerpos como reactivos de captura y detección, permitiendo que este inmuno-ensayo cuantifique los analitos de interés simultáneamente en una misma muestra.

Esta tecnología permite la detección de múltiples analitos con cantidades mínimas de muestra (entre 5- 50 μ L) tiene una sensibilidad muy alta (en muchos casos < 1pg/ml) ofreciendo resultados rápidos y reproducibles.

El procedimiento es el siguiente:

1. Se prepararon los estándares de acuerdo con las instrucciones del fabricante, ya que cada lote de reactivos maneja un rango de sensibilidad. Se Mezclaron durante 30 segundos en vórtex las perlas magnéticas que llevan adheridas los anticuerpos contra el analito de interés. Se pusieron 30 microlitos de las perlas en cada uno de los pocillos de la placa. Se Lavaron las perlas con Buffer de Lavado utilizando la placa magnética. Se añadió 25 μ l de Buffer Universal, 25 μ l de Estándares y 25 μ l de muestra. Se mezcló brevemente y selló la placa con film adhesivo. Se incubó durante 60-120 min a temperatura ambiente. Se lavaron las perlas 3 veces con Buffer de lavado utilizando la placa magnética. Se añadió 25 μ l del anticuerpo de detección. Se incubaron durante 30 min a temperatura ambiente. Lavaron las perlas 3 veces con Buffer de lavado utilizando la placa magnética. Añadieron 50 μ l de Streptavidina-PE, e incubaron durante 30 min a temperatura ambiente. Lavaron las perlas 3 veces con Buffer de lavado utilizando la placa magnética. Resuspendieron las perlas en 120 μ l de Buffer de Lectura y llevar la placa al equipo Luminex para obtener las lecturas. Y se realizó El cálculo de la concentración se realizó a partir de la curva estándar.

* Para el análisis de los polimorfismo G 308A de factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 6 -174 se realizo lo siguiente:

Genotipificación IL-6

El polimorfismo IL6-174G>C se realizó mediante métodos estandarizados previa amplificación del fragmento del gen IL6 que contiene el polimorfismo, utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (RCP). El producto amplificado se sometió a digestión con la enzima de restricción NlaIII para identificar el cambio G>C.

Posteriormente el producto de la digestión se analizó mediante electroforesis en geles de poliacrilamida al 6% y tinción con nitrato de plata al 0.2%.

Genotipificación TNFA

En el caso del gen TNFA, la identificación del polimorfismo se realizó por amplificación alelo-específica. Es decir utilizando un primer genérico (5'TCTCGGTTTCTTCTCCATCG3') y un primer específico para cada alelo (silvestre: 5'ATAGGTTTTGAGGGGCATGG; o polimórfico 5'AATAGGTTTTGAGGGGCATGA3'). Al igual que el gen IL6, posterior a la amplificación se analizaron los productos de la RCP mediante electroforesis en geles de poliacrilamida al 6% teñidos con plata

Posteriormente se realizara el llenado de la hoja de recolección de datos, conforme a resultados obtenidos de la base de datos previamente mencionada

Se registrarán los resultados de la hoja de captura de datos en una base de datos de Excel, para posteriormente importarla en el programa SPSS 22 para el análisis de la información.

Recursos humanos y experiencia del grupo

Tesista: Dra. Paola Esperanza Arroyo Becerril. Médico Pediatra, Residente de Segundo año de la Sub-especialidad de Endocrinología pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Investigador titular: Dra. Martha Alicia Delgadillo Ruano, Médico Endocrinóloga Pediatra del servicio de Endocrinología, UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Investigador metodológico: Dra. Rosa Ortega Cortés. Médico Pediatra, Doctora en Ciencias Médicas. Jefe de Enseñanza, UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dra. Ana Laura López Beltrán, Médico Endocrinóloga Pediatra del servicio de Endocrinología, UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

El equipo de investigación cuenta con la experiencia necesaria para llevar acabo el presente trabajo, está formado por personas capacitadas en el tema a tratar, así como en la elaboración y revisión de estudios de investigación

Materiales

Computadora, impresora, calculadora, hojas blancas, lápiz, y diverso material de oficina.

Base de datos que de pacientes con obesidad que acudieron en el periodo del 01 de Abril 2015 al 01 de Enero del 2017 y aceptaron participar en el protocolo de estudio con el título “EFECTOS DE PERFIL INFLAMATORIO Y LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES PÉDIÁTRICOS OBESOS CON SÍNDROME METABÓLICO ANTES Y DESPÚES DEL TRATAMIENTO con número de registro: R-2015-1302-1 previa aceptación y firma de consentimiento informado, la cual cuenta con registro de signos vitales (frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial y temperatura), datos antropométricos (peso , talla , índice de masa corporal , circunferencia de cintura , circunferencia de abdomen),

composición corporal medida por bioimpedancia eléctrica, (medición realizada con equipo QUAD Bio-scan.), así como presencia o ausencia de acantosis nigricans .

Cuenta con resultados de laboratorio indispensables para realizar diagnóstico de síndrome metabólico > química sanguínea(glucosa , urea , creatinina), insulina basal, perfil de lípidos(colesterol total , triglicéridos , colesterol HDL , colesterol LDL)

Software: Microsoft Office 2016 (Word, Excel), Windows 10 version Professional.
Programa estadístico IBM SPSS versión 22 para Windows.

Financieros

Los gastos generales para realizar este protocolo, se cubrirán por investigadores y el tesista. Además se contó con los recursos otorgados para el proyecto eje de la investigadora principal, del cual se deriva este, obtenidos en la convocatoria de financiamiento para protocolos de investigación en salud 2015 con número FIS/IMSS/PROT/G15/1475.

Análisis estadístico

Se cuenta con el resultado de 74 pacientes los cuales se someterán a un análisis estadístico descriptivo e inferencial.

Para la estadística descriptiva:

Variables cualitativas:

Frecuencias y proporciones.

o Variables cuantitativas:

Medias y desviaciones estándar en caso de ser paramétrica.

Medianas y rangos si no son paramétricas

Para la estadística inferencial:

o Variables cualitativas

Chi cuadrada.

Corrección de Yates acorde a los valores esperados en las casillas (una frecuencia esperada menor de 5).

Para determinar el poder de asociación entre las variables se determinará el OR (Odds ratio) o Razón de probabilidades.

o Variables cuantitativas

Significancia estadística:

- 2 Grupos:

o Si presenta distribución paramétrica:

t de Student.

Si no presenta distribución paramétrica:

U de Mann-Whitney.

- Se considerará una p estadísticamente significativa <0.05 , con un IC 95%.

- Todos estos cálculos se realizarán con el programa IBM SPSS versión 22 para Windows.

Aspectos éticos

El protocolo será evaluado por el Comité Local de Investigación en salud (CLIES 1302) y el Comité Local de Ética en Investigación (CLEI) de la UMAE Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente, conforme a los lineamientos de la Ley General de Salud. En correspondencia con el artículo 17, inciso 1, del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el presente estudio se clasifica como una investigación sin riesgo debido a que se trata de estudio retrospectivo. Se realizará una revisión de la base de datos de los pacientes de la clínica de obesidad, producto del proyecto eje de la tesis de doctorado de la Dra. Rosa Ortega Cortés con título: Efectos en perfil inflamatorio y función renal en pacientes pediátricos obesos con SM antes y después del tratamiento con registro R-1302-2015-1. Se cuenta con los consentimientos informados autorizados por los participantes de dicho protocolo, en donde se dejó acentuado la autorización para participar en futuros protocolos de estudio con los resultados obtenidos, así como la aceptación del análisis de material genético de las muestras obtenidas durante la elaboración del estudio eje y resguardas por un tiempo de 5 años máximo. Se guardará en todo momento la confidencialidad de los resultados obtenidos, otorgándose un número consecutivo en la hoja de registro de datos por paciente anexada en este protocolo. Así mismo se corrobora que las muestras de ADN tomadas en el protocolo eje fueron resguardadas durante 5 años máximo.

El desarrollo del estudio se llevó a cabo en cumplimiento de los principios de la Declaración de Helsinki de 1975, enmendada en 2013; las leyes y reglamentos del Código de la Ley General de Salud de investigación en seres humanos en México, en sus artículos XVI y XVII; los lineamientos internacionales para las buenas prácticas de la investigación clínica y la normatividad vigente en el Instituto Mexicano del Seguro Social. De igual manera se declaró que se respetarán cabalmente los principios contenidos en el Código de Núremberg, la enmienda de Tokio, el Informe Belmont y el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos (Regla Común).

RESULTADOS

Se llevó a cabo un estudio descriptivo en pacientes pediátricos con obesidad, que acudieron a la clínica de obesidad de Endocrinología en UMAE Jalisco. Dentro de los objetivos de este estudio era analizar la asociación los polimorfismos de factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 6 , sin embargo cuando se realizó la amplificación alelo-específica no se logró extraer de manera adecuada los productos de la reacción en cadena de polimerasa por lo que únicamente se analizaron las asociaciones entre los niveles de las citosinas factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 6 y los componentes del síndrome metabólico en pacientes pediátricos con obesidad.

Se incluyeron 74 pacientes quienes cumplían criterio de obesidad según las gráficas CDC (Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos) con un Índice de masa corporal por arriba del percentil 95 para su edad y sexo, de los cuales 32 (43%) pacientes correspondían al sexo femenino y 42(57%) al masculino , sin encontrarse una diferencia estadística. En cuanto al grupo etario se observó que el 64 % (n=47) se encontraba en etapa escolar y el 36 % (n=27%) eran adolescentes, con una media de edad de 11 años.

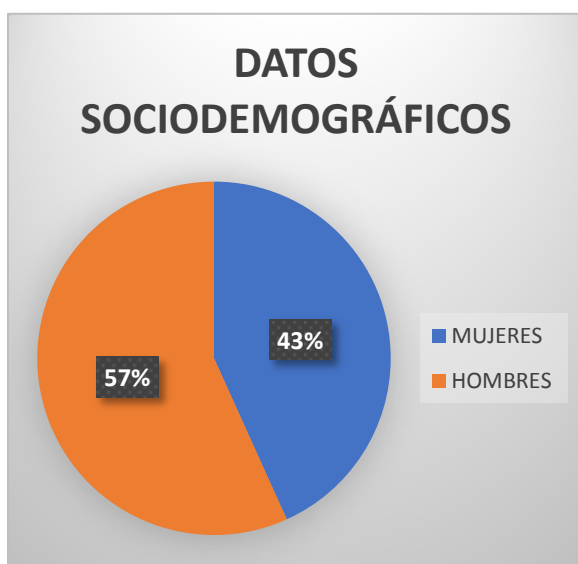


Fig 1. Porcentaje de pacientes con respecto al sexo.

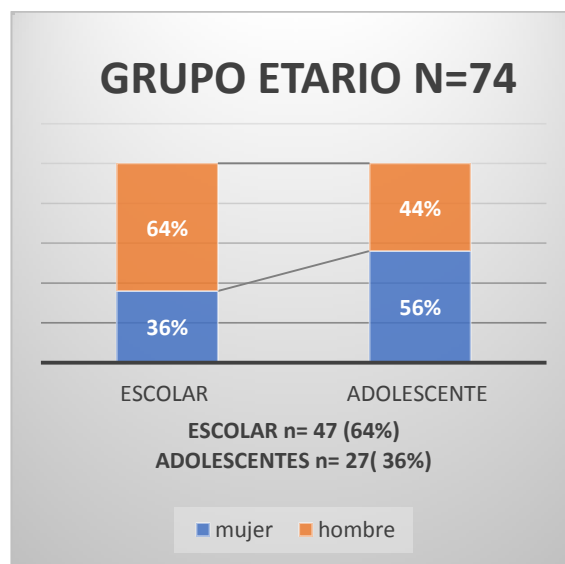


Fig.2 Grupo etario con respecto al sexo.

DATOS CLÍNICOS Y ANTROPOMÉTRICOS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS DE LA CLÍNICA DE OBESIDAD

El peso del total de pacientes presento una media de 65.9 kg \pm 21.8 DE y para a talla la media fue de 1.48 \pm 4.8 DE. Así mismo se reportó una media para el índice de masa corporal fue de 29.1 \pm 5.4 DE y para el perímetro de cintura fue de 91.1 \pm 12.4 DE. Las cifras de tensión arterial se encontraron con una media sistólica de 100 \pm 9.3 y diastólica 59 \pm 7.6, sin encontrar cifras de hipertensión según la Asociación Latinoamericana de Diabetes. Los resultados se engloban en la siguiente tabla.

	Total N = 74	
Edad (años) Media / DE	10.8 años /2.4	
Género (n y%)		
Femenino	32(43.2%)	
Masculino	42(56.8%)	
	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
Peso (kg)	65.9	21.8
Talla (cm)	1.48	4.8
IMC	29.1	5.4
Perímetro de cintura	91.1	12.4
Porcentaje de grasa	36.2	8.2
Presión sistólica	100	9.3
Presión diastólica	59	7.6

TABLA 1. DATOS CLÍNICOS Y ANTROPOMÉTRICOS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS DE LA CLÍNICA DE OBESIDAD

DATOS BIOQUÍMICOS Y COMORBILIDADES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Se analizaron parámetros bioquímicos, con valores de referencia con respecto al ensayo que se utiliza en este nosocomio y los valores de referencia reportados. De acuerdo a la Asociación Latinoamericana de Diabetes , se analizaron los componentes propuestos para síndrome metabólico encontrando que el 9% del total de la población reporto alteración de la glucosa en ayuno , presentando una

media de 87.7 ± 8.2 . Dentro del perfil lipídico los triglicéridos se estableció como límite superior cifras por arriba de 150 mg/dl establecidos por esta misma Asociación, observando que el 30 % presenta hipertrigliceridemia con una media de 133 mg/dl, para la hipoalfalipoproteinemia se catalogaron a los pacientes que tenían el HDL por debajo de 40, reportándose en 46 pacientes (62 %) con una media de 37.6 ± 7.6 . Para el colesterol se determinó un valor superior a 200mg/dl como hipercolesterolemia, estando presente en el 5% de la población.

	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
Glucosa	87.7	8.2
Insulina	32.2	29.1
HOMA	7	6.9
COLESTEROL	143.5	23.5
HDL	37.6	7.6
LDL	79.6	24.8
TRIGLICERIDOS	133	61.7
TGO	38.2	24.7
TGP	46.4	27.5
PCR	4.8	9.1
TNF ALFA	43.3	13.7
INTERLEUCINA 6	0.85	0.97

TABLA 2. DATOS BIOQUÍMICOS DE PACIENTES CON OBESIDAD.

Dentro de las comorbilidades más destacadas encontraron la hiperinsulinemia presente en el 62 % de la población, así mismo 60 pacientes de los 74 presentaron un perímetro de cintura mayor a la percentil 90, representando el 80 % del total de la población.

En cuanto al análisis de las citosinas se observó elevación del factor de necrosis tumoral alfa en el 68 % de la población el cual corresponde a 50 pacientes, y tan solo en el 26 % se encontraron valores de interleucina 6 elevado.

COMORBILIDADES ESTUDIADAS N=74	PRESENTE	Porcentaje
ALTERACION DE GLUCOSA	7	9
HIPERINSULINEMIA	46	62
HIPERCOLESTEROLEMIA	4	5
HIPOALFALIPOPROTEINEMIA	46	62
HIPERTRIGLICERIDEMIA	22	30
PERIMETRO DE CINTURA MAYOR PERC 90	60	79
% GRASA MAYOR PERCENTIL 95	20	27
%GRASA MAYOR PERCENTIL 98	54	73
ENZIMAS ALTERADAS	10	14
SÍNDROME METABÓLICO	21	28
HOMA ELEVADO	57	77
HIPERTENSION	0	0
TNF ALTO	50	68
IL6 ALTO	19	26

TABLA 3. COMORBILIDADES EN PACIENTES CON OBESIDAD

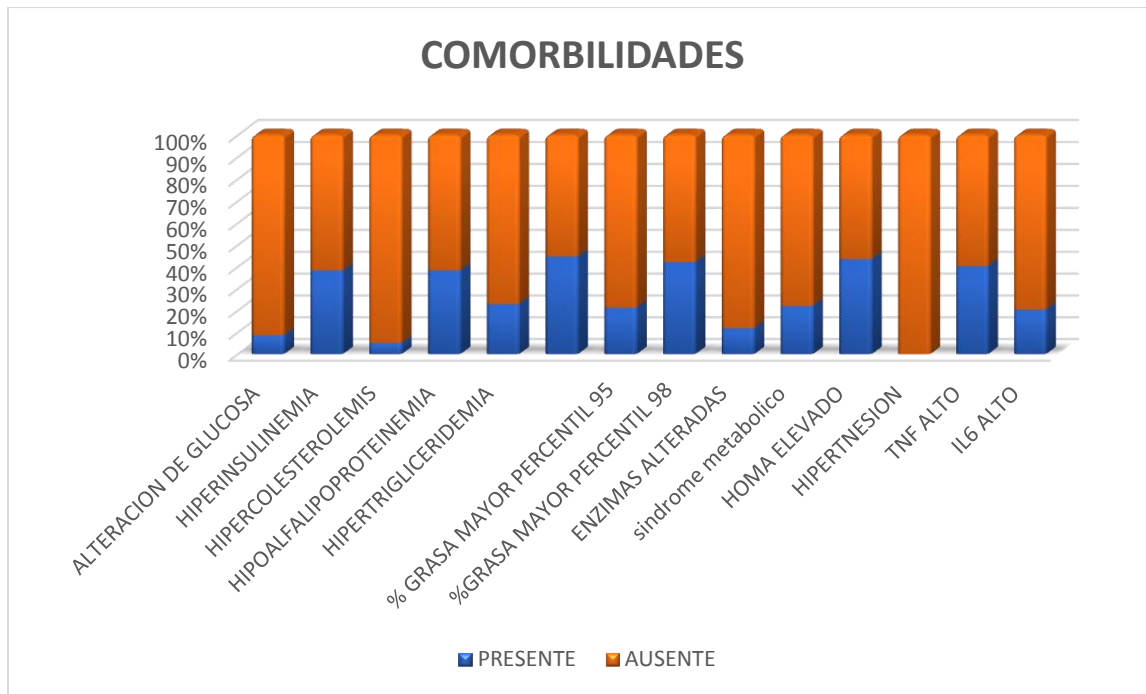


FIGURA 3. COMORBILIDADES EN PACIENTES CON OBESIDAD

ASOCIACIÓN DE TNF ELEVADO E IL6 ELEVADO CON PARÁMETROS BIOQUÍMICOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE LA CLÍNICA DE OBESIDAD

Del total de la población estudiada 50 pacientes mostraron elevación del factor de necrosis tumoral alfa, representando el 68 % de la población. De estos pacientes que se reportaron con un valor elevado de TNF alfa se encontró asociación entre los niveles de presión arterial sistólica y diastólica al igual que para el colesterol HDL.

	TNF ALFA ELEVADO	TNF NORMAL	VALOR P
	<i>Media/DE</i>	<i>Media/DE</i>	
PESO	65.9 ± 21.8	70.8 ± 20.7	0.36
IMC	29 ± 5.4	30.1 ± 6.2	0.47
PERÍMETRO DE CINTURA	92 ± 12.1	93 ± 10.5	0.47
PORCENTAJE DE GRASA	36.2 ± 8.2	37 ± 8.5	0.49
PRESIÓN SISTÓLICA	104 ± 14	100 ± 9	0.37
PRESIÓN DIASTÓLICA	65.8 ± 8.6	59.1 ± 7.6	0.001
Glucosa	87.7 ± 8.2	85 ± 5.2	0.092
Insulina	32.2 ± 29.1	32.5 ± 21.3	0.96
HOMA	7 ± 6.9	6.7 ± 4.6	0.89
COLESTEROL	143 ± 23.5	150 ± 32.4	0.32
HDL	37 ± 7.6	42 ± 9	0.032
LDL	79.6 ± 24.8	86.5 ± 25.7	0.27
TRIGLICÉRIDOS	133.1 ± 61.7	110.5 ± 33.8	0.047
TGO	38.2 ± 24.7	30.62 ± 7.7	0.14
TGP	46.4 ± 27.5	40.3 ± 16.2	0.31
PCR	4.8 ± 9.1	2.4 ± 1.8	0.22
TNF ALFA	43.3 ± 13.7	5 ± 0.5	0.00

TABLA 4. ASOCIACIÓN DE TNF ELEVADO CON PARÁMETROS BIOQUÍMICOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE LA CLÍNICA DE OBESIDAD

Así mismo del total de la población estudiada , se encontró elevación de interleucina 6 en 19 pacientes que corresponde al 26 % , sin embargo al realizar asociación con las medias de los datos clínicos y bioquímicos no se reportó significancia estadística en ninguno de estos.

	IL6 NORMAL	IL6 ELEVADO	VALOR P
	<i>Media/DE</i>	<i>Media/DE</i>	
PESO	66.4 ± 21	70.7 ± 22.6	0.45
IMC	29 ± 5.6	30.6 ± 5.7	0.47
PERÍMETRO DE CINTURA	91 ± 12.1	93.8 ± 10.9	0.37
PORCENTAJE DE GRASA	37 ± 7.33	35.9 ± 11	0.45
PRESIÓN SISTÓLICA	102 ± 12	100 ± 10	0.37
PRESIÓN DIASTÓLICA	62 ± 8.2	59 ± 8.8	0.001
Glucosa	87.7 ± 7.9	86 ± 6.1	0.64
Insulina	29.7 ± 21	39 ± 37	0.15
HOMA	6.2 ± 4.7	8.7 ± 9.4	0.14
COLESTEROL	146 ± 27.1	143 ± 25	0.64
HDL	39 ± 8	37 ± 8.7	0.38
LDL	82 ± 24.8	79 ± 24.8	0.62
TRIGLICÉRIDOS	120 ± 54	141 ± 55.5	0.14
TGO	36.5 ± 22	33.6 ± 17	0.61
TGP	46 ± 26.9	39 ± 14.4	0.23
PCR	4.8 ± 9.1	2.4 ± 1.8	0.22
TNF ALFA	43.3 ± 13.7	5 ± 0.5	0.00

TABLA 5. ASOCIACIÓN DE IL6 ELEVADO CON PARÁMETROS BIOQUÍMICOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE LA CLÍNICA DE OBESIDAD

ASOCIACIÓN DE FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA E INTERLEUCINA 6 CON COMPONENTES DE SÍNDROME METABÓLICO

Posteriormente se analizaron a los niños y niñas que cumplían con los criterios de síndrome metabólico según los criterios de la ALAD (Asociación Latinoamericana de Diabetes) presentándose en el 28 % del total de la población, correspondiendo el 52 % (n=11) al sexo femenino y el 48 % (n=10) al sexo masculino. En las mujeres se reportó mayor prevalencia en la etapa escolar con el 64%, siendo menor en la etapa de adolescente con el 36 %. En cuanto al sexo masculino el 50% estaban en etapa escolar, sin presentar diferencia estadísticamente significativa.

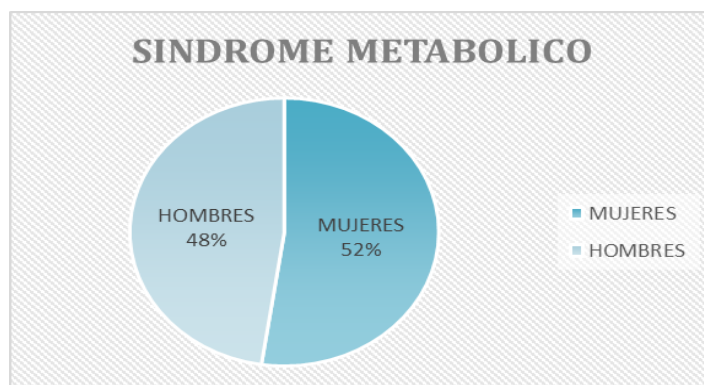


Fig 5. Porcentaje de pacientes con síndrome metabólico de acuerdo al sexo.

Del total de pacientes que cumplían con los criterios de síndrome metabólico, se encontró que el 95 % tenía el factor de necrosis tumoral alfa elevado encontrando significancia estadística con una $p < 0.001$, no siendo así para la interleucina 6 ya menos de la mitad (43%) presentaron niveles altos.

SINDROME METABOLICO (N=21)			
	ALTO	NORMAL	VALOR DE P
TNF ALFA	20 (95%)	1 (5%)	0.001
IL6	9 (43%)	12 (57%)	0.36

TABLA.6. Síndrome metabólico e interleucinas

Para el factor de necrosis tumoral alfa se encontró una significancia estadística en tres componentes del síndrome metabólico siendo la alteración de glucosa en ayuno, hipoalfalipoproteinemia e hipertrigliceridemia.

COMPONENTES DE SINDROME METABOLICO	TOTAL	TNF NORMAL (n=24)	TNF ELEVADO (n=50)	VALOR DE P
ALTERACION DE GLUCOSA	7	0 (0)	7 (100%)	0.05
HIPERINSULINEMIA	46	16 (35%)	30 (65%)	0.39
HIPERCOLESTEROLEMIA	4	2 (50%)	2 (50%)	0.39
HIPOALFALIPOPROTEINEMIA	46	10 (22%)	36 (78%)	0.01
HIPERTRIGLICERIDEMIA	22	3 (14%)	19 (86 %)	0.021
PERIMETRO DE CINTURA MAYOR A PERC 90	60	20 (33%)	40 (67%)	0.48

TABLA 7. ASOCIACIÓN DE COMPONENTES DE SÍNDROME METABÓLICO Y FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA

Sin embargo cuando se realizó la asociación de los componentes del síndrome metabólico con la interleucina 6 no se encontró diferencia estadísticamente significativa en ningún criterio.

COMPONENTES DE SINDROME METABOLICO	TOTAL N=74	IL6 NORMAL (n=55)	IL6 ELEVADO (n=19)	VALOR DE P
ALTERACION DE GLUCOSA	7	6(86%)	1 (14)	0.41
HIPERINSULINEMIA	46	33	13	0.35
HIPERCOLESTEROLEMIA	4	4	0	0.29
HIPOALFALIPOPROTEINEMIA	46	33(72%)	13(28)	0.35
HIPERTRIGLICERIDEMIA	22	12	10	0.10
PERIMETRO DE CINTURA MAYOR A PERC 90	60	42	18	0.66

TABLA 8. ASOCIACIÓN DE COMPONENTES DE SÍNDROME METABÓLICO E INTERLEUCINA 6

DISCUSIÓN

La obesidad infantil se ha convertido en un tema de vital importancia, catalogándose actualmente como emergencia epidemiológica. Ya que a pesar de los esfuerzos y estrategias empleadas hasta el momento aún falta conocimiento con respecto a alteraciones fisiopatológicas asociados a factores genéticos y asu vez a citosinas relacionadas a este, con el fin de emplear estrategias que logren detener esta pandemia.

En este estudio se describen factores sociodemográficos, datos clínicos y bioquímicos del síndrome metabólico y a su vez su asociación con unas de las principales citocinas pro inflamatorias como: el factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 6.

De los 74 pacientes que se incluyeron en el estudio se observó un ligero predominio en el sexo masculino así como en la etapa escolar, no siendo así para los adolescentes en el que se observó un incremento en la prevalencia en el sexo femenino, correlacionándose con las estadísticas presentadas por la última encuesta de ENSANUT de acuerdo a su grupo etario.

La presencia del perímetro de cintura por arriba del percentil 90 se encontró en el 79 % del total de pacientes estudiados , siendo un parámetro de gran impacto considerándose el principal componente para el diagnóstico de síndrome metabólico, ya que diversas Asociaciones en la etap pediátrica consideran necesario contar con dicho criterio para su diagnostico , correlacionándose de manera significativa con la presencia de complicaciones cardiometabolicas en etapas tempranas.

Dentro de los resultados obtenidos en los parámetros bioquímicos destaca la hiperisnulinemia presente hasta en el 62 % de la población , con valores incrementados de HOMA en el 77% de los niños , siendo cifras alarmantes , considerándose un preámbulo para el desarrollo de Diabetes Mellitus, ya que se reporta en literatura latinoamericana una prevalencia de Diabetes Mellitus en el 8-45 % en niños con obesidad.

Rosas Guzmán et cols. Publican en la Guía de la Asociación Latinoamericana de Diabetes en el 2014 que en México y en diversos países latinoamericanos que

existe una prevalencia para el síndrome metabólico entre 30 y 50 %, concordando con lo encontrado en este estudio.

Alavares Castro et cols reportan que citosinas como el factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 6 desarrollan un papel clave para el desarrollo del síndrome metabólico , por lo que en nuestro estudio se decidió analizar la asociación entre los niveles de factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 6 , reportándose una significancia estadística para el factor de necrosis tumoral alfa , es decir hasta el 95 % de los pacientes que tuvieron síndrome metabólico tuvieron cifras elevadas de TNF alfa, no siendo así para la interleucina 6.

Posteriormente se analizaron cada uno de los componentes del síndrome metabólico con los niveles de interleucina 6 , sin embargo no se encontró asociación en ninguno de los criterios de síndrome metabólico propuestos por la Asociación Americana de Diabetes en pacientes pediátricos , siendo lo contrario a lo publicado por Margie Balas- Nakash en el 2013 ya que este autor publica asociación de los niveles de interleucina 6 con la alteración de los triglicéridos al igual que Goldaracena - Azuara quien encuentra una asociación niveles de interleucina 6 e índice de masa corporal , niveles de triglicéridos y resistencia a la insulina.

Para el factor de necrosis tumoral alfa se encontró asociación con la alteración de glucosa en ayuno , presentando niveles elevados el 100 % de los pacientes , este reporte concuerda con lo publicado en la literatura internacional , referido por Magalhaes quien realizó un estudio en niños brasileños en el 2016.

Los pacientes que presentaron una elevación de los niveles de factor de necrosis tumoral alfa se asociaron con hipertrigliceridemia presentando una media de 133.1 mg/dl con una desviación estándar de 61.7 mg/dl, en comparación con estudios nacionales no se había encontrado una asociación con este parámetro bioquímico . Así mismo en este estudio encontramos asociación en niveles bajos de colesterol HDL con una media de 37 y una desviación estándar de 7.6 , presentando hipoalfalipoproteinemia hasta un 72 % de los pacientes con TNF alto.

CONCLUSIONES

- Los pacientes con obesidad en edad pediátrica presentan hiperinsulinemia hasta en el 62 % de la población estudiada
- El síndrome metabólico tiene una prevalencia del 28 % en pacientes de 6 a 15 años.
- El síndrome metabólico se asocia a niveles elevados de factor de necrosis tumoral alfa , ya que esta se considera una citosina proinflamatoria capaz de inducir resistencia a la insulina
- Los componentes de síndrome metabólico que presentan una asociación con significancia estadística son la alteración de glucosa en ayuno, hipertrigliceridemia e hipoalafalipoproteinemia , esto es debido a que esta citosina contribuye en el proceso de resistencia a la insulina a través de la inhibición de la actividad del sustrato del receptor de insulina 1.
- Los niveles elevados de interleucina 6 no se asociación a ningún componente de síndrome metabólico

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Perea-Martínez A, López-Navarrete GE, Padrón-Martínez M, Lara-Campos AG, Santamaría-Arza C, Ynga-Durand MA, et al. Evaluación, diagnóstico, tratamiento y oportunidades de prevención de la obesidad. Acta pediátrica de México. 2014;35(4):316–337
- 2.- Peralta-Romero J de J, Gómez-Zamudio JH, Estrada-Velasco B, Karam-Araujo R, Cruz-López M. Genética de la obesidad infantil. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social. 2014;52(1).
- 3.- Torres DG, González MFC, Morales RC, Rodríguez MB, Arteaga IR. Tejido adiposo como glándula endocrina. Implicaciones fisiopatológicas. Revista Finlay. 2011;1(2):131–151.
- 4.- de Luis DA, Aller R, Izaola O, Sagrado MG, Conde R, Romero E. Influencia del polimorfismo G308A del factor de necrosis tumoral α en la resistencia a la insulina en pacientes obesos tras la pérdida de peso. Medicina clínica. 2007; 129(11):401–404.
5. - Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. Nature 2008; 454: 428-35
- 6.- Suazo J, Smalley SV, Hodgson MI, Weisstaub G, González A, Santos JL. Polimorfismos genéticos de interleuquina 6 (IL6), IL6R e IL18: asociación con componentes del síndrome metabólico en niños chilenos con obesidad. Revista médica de Chile. 2014;142(3):290–298.
- 7.- Prevención y diagnóstico de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes, Guía de práctica clínica México: Secretaría de Salud, Actualización 2018

- 8.- Rosas-Guzman J, Torres-Tamayo M, Calzada-León R, et al. Guía ALAD “Diagnóstico, control, prevención y tratamiento del Síndrome Metabólico en Pediatría”. ALAD 2009; XVII (1): 16-31.
9. González-Heredia R, Castañeda-Sánchez O, López-Morales CM, Brito-Zurita OR, Sabag-Ruiz E. Intervención familiar para el manejo de sobrepeso y obesidad en escolares. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014; 52(1):S74–7.
10. Fernandez JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European American, and Mexican-American children and adolescents. J Pediatr. 2004;145(4):439-44.
11. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2016.
- 12.- Prevención y diagnóstico de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes en el primer nivel de atención, Guía de práctica clínica México: Secretaría de Salud, 2012.
13. Dávila-Torres J, González-Izquierdo J de J, Barrera-Cruz A. Panorama de la obesidad en México. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social. 2015;53(2).
- 14.- Bouchard C. Gene-environment interactions in the etiology of obesity: defining the fundamentals. *Obesity* (Silver Spring), 2010.16: p. Suppl 3: S5-S10.

- 15.- Ortega-Cortes R, Trujillo X, Hurtado- López, EF, et al. Models Predictive of Metabolic Syndrome Components in Obese Pediatric Patients. Arch Med Res.2016 47(1), 40-48.
- 16.- Burguete-García AI, Valdés-Villalpando YN, Cruz M. Definiciones para el diagnóstico de síndrome metabólico en población infantil. Gaceta Médica de México. 2014;150(s1):79–87.
- 17.- Zimmet P, Alberti KGM, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents—an IDF consensus report. Pediatric diabetes. 2007;8(5):299–306.
- 18.- Duran P, Piazza N, Trifone L, et al. Consenso sobre factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en pediatría. Obesidad. Arch Argent Pediatr. 2005;103(3):262-81
- 19.- Maya Pulido JG, Lorenzo Bautista C. Factores antropométricos que influyen en el desarrollo de síndrome metabólico. Revista de la Escuela de Medicina “Dr. Jose Sierra Flores”. 2008; 22(2):9-16.)
20. Jolliffe CJ, Janssen I. Development of Age-Specific Adolescent Metabolic Syndrome Criteria That Are Linked to the Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation Criteria. Journal of the American College of Cardiology. febrero de 2007;49(8):891–8.
- 21.- Comites de Epidemiología y Nutrición. Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso sobre factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en Pediatría. Obesidad. Arch. Arg. Pediatría 2005; 103: 262-281
22. Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions. Hypertension. 2004; 40:441-7

23. - S. Galic, J.S. Oakhill, G.R. Steinberg. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol*, 316 (2010), pp. 129-139 <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2009.08.018> Medline
- 24.- Álvarez-Castro P, Sangiao-Alvarellos S, Brandón-Sandá I, Cordido F. Función endocrina en la obesidad. *Endocrinología y Nutrición*. Octubre de 2011; 58(8):422–32.
- 25.-. Sookoian S, Pirola CJ. Metabolic syndrome: from the genetics to the pathophysiology. *Curr Hypertens Rep* 2011; 13 (2): 149-57.
- 26.- E. Goyenechea, M. D. Parra, J. A. Martínez Hernández. Implicación de la IL 6 y su polimorfismo 174G>C en el control del peso corporal y en las complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2005, vol 28 N°2 pags. 1-20
- 27 .- Fishman D.; Faulds G.; Jeffery R.; Mohamed-Ali V.; Yudkin J. S.; Humphries S.; Woo P. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J. Clin. Invest*. 102: 1369-1376, 1998
28. Fernández-real jm, broch m, vendrell j, richart c, ricart w. Interleukin-6 gene polymorphism and lipid abnormalities in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1334-1339.
- 29.- Suazo J, Smalley SV, Hodgson MI, Weisstaub G, González A, Santos JL. Polimorfismos genéticos de interleuquina 6 (IL6), IL6R e IL18: asociación con componentes del síndrome

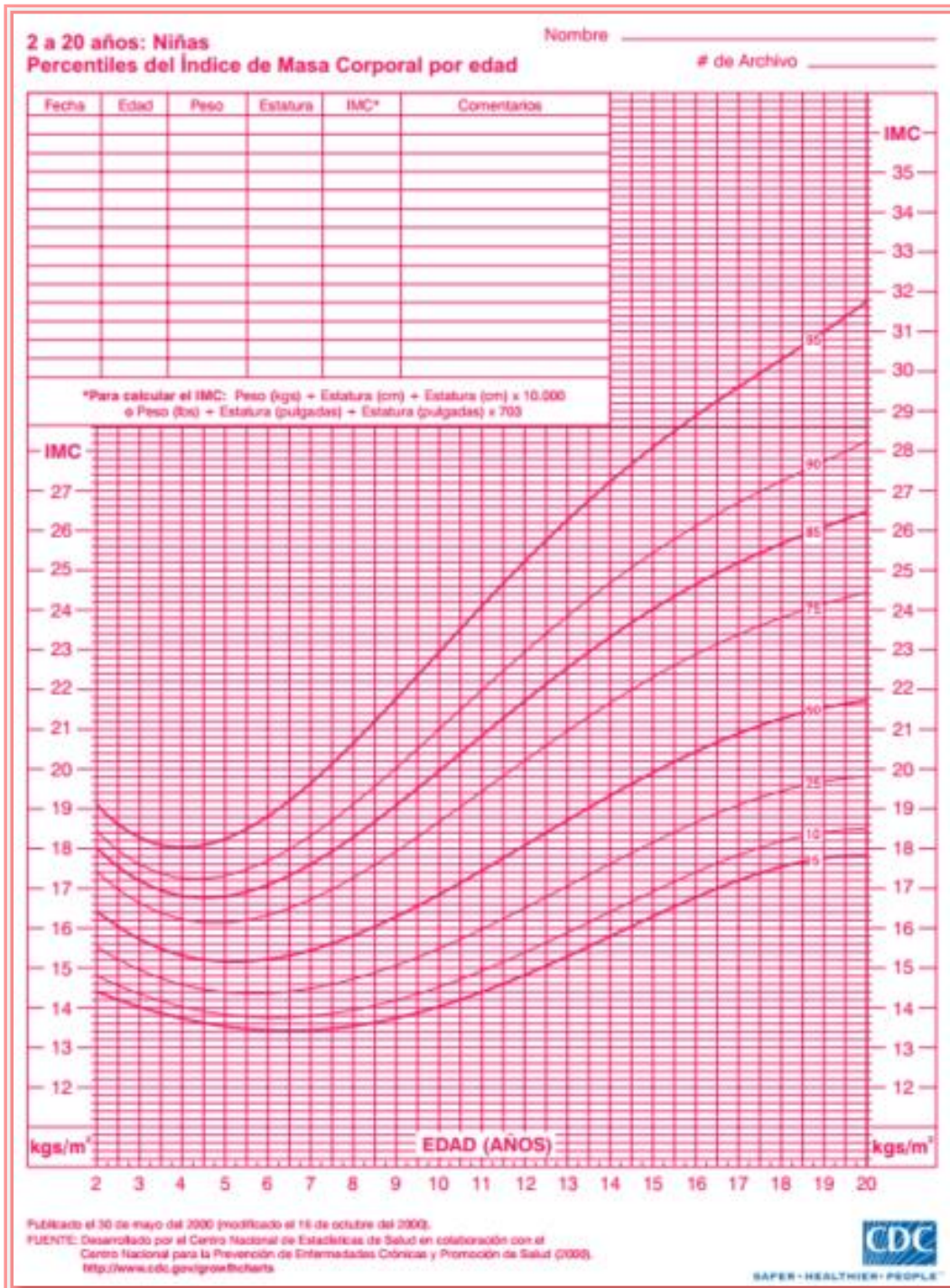
- 30.- Moleres A, Rendo-Urteaga T, Azcona C, Martínez JA, Gómez-Martínez S, Ruiz JR, Moreno LA, Marcos A, Martí A; AVENA grupo . Il6 gene promoter polymorphism (-174G/C) influences the association between fat mass and cardiovascular risk factors. *J Physiol Biochem*. 2009 Dec; 65(4):405-13.
31. - Goyenechea E, Dolores Parra M, Alfredo Martinez J. Weight regain after slimming induced by an energy-restricted diet depends on interleukin-6 and peroxisomeproliferator-activated-receptor-gamma2 gene polymorphisms. *Br J Nutr* . 2006 Nov; 96(5):965-72.
- 32.- Balas-Nakash Margie, Otilia Perichart-Perera,Alejandra Benítez-Arciniega, Maricruz Tolentino-Dolores. Asociación entre adiposidad, inflamación y factores de riesgo cardiovascular en un grupo de escolares mexicanos. *Gaceta Médica de México*. 2013;149
- 33.Goldaracena-Azuara M, de la Cruz-Mendoza E, Flores-Sánchez J, Vargas-Morales JM, Aradillas-García C. Resistencia a la insulina E Interleucina-6 ,Factor De necrosis Tumoral AEn población Infantil de San Luis Potosí. *Bioquimia*. 2005;30(Suppl A):135.
- 34.- José Manuel Fragoso Lona¹, Mónica Sierra Martínez², Gilberto Vargas Alarcón, Angélica Barrios Rodas¹ y Julián Ramírez Bello. El factor de necrosis tumoral α (FNT- α) en las enfermedades cardiovasculares: biología molecular y genética. *Gaceta Médica de México*. 2014;150:334-44
- 35.- Pyrzak B, Wisniewska A, Majcher A, Popko K, Wasik M, Demkow U. Association between metabolic disturbances and G-174C polymorphism of interleukin-6 gene in obese children. *European journal of medical research*. 2009;14(4):196.

36. Magalhães Guedes Juliano ,José Bontempo Mamêde Neto ,Alyne Christian Ribeiro Andaki. Association of inflammation, dyslipidemia, obesity and physical activity status in children. *Motriz, Rio Claro, v.22 n.2, p. 18-26, Apr./June 2016*

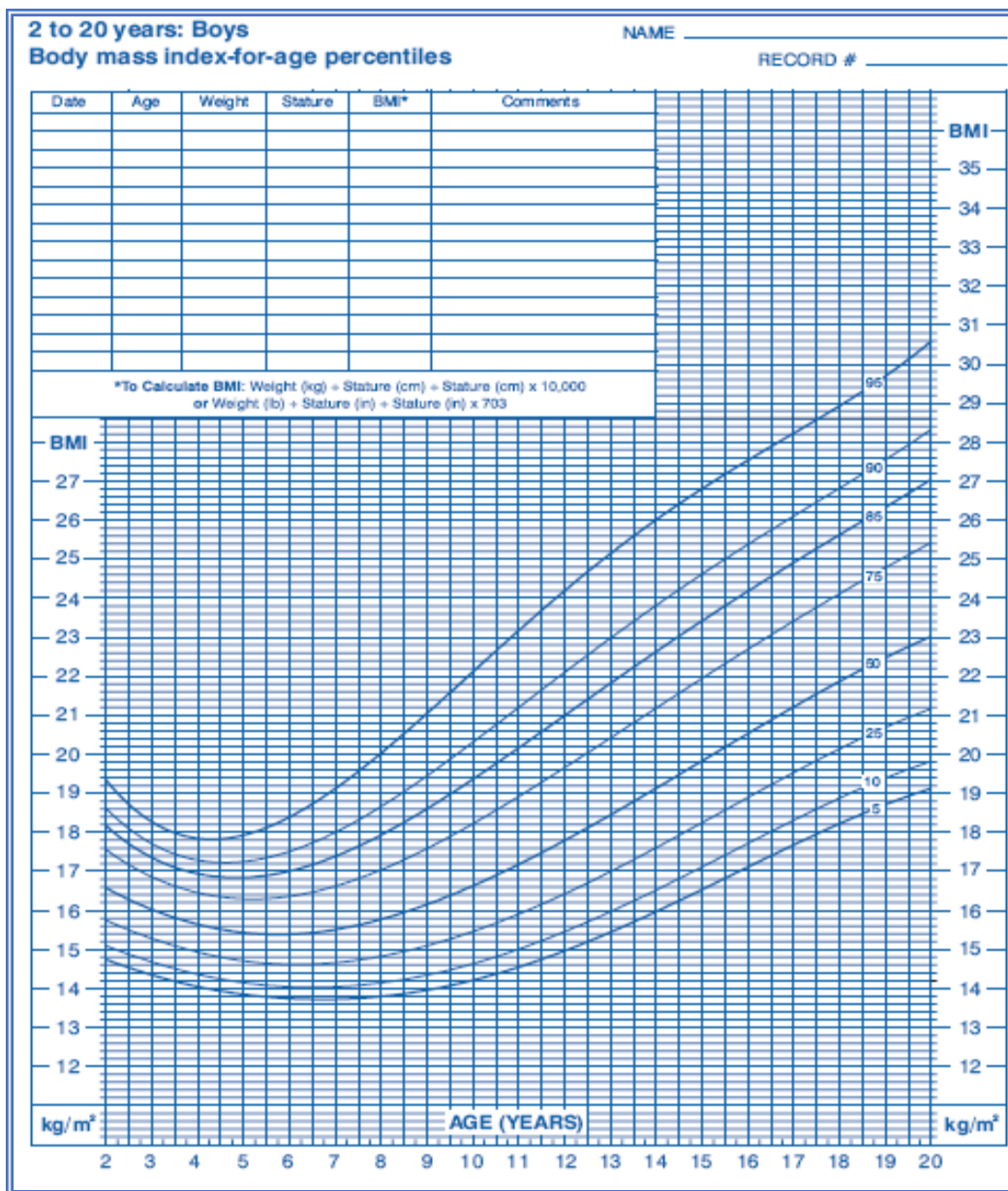
37.- Brand E, Schorr U, Kunz I, Kertmen E, Ringel J. Tumor necrosis factor- α 7308 G/A polymorphism in obese Caucasians . 2001 Nature Publishing. International Journal of Obesity (2001) 25, 581±585

ANEXOS

Anexo 1. Percentilas IMC por edad CDC para niñas



Anexo 2. Percentilas IMC por edad CDC para niños



Anexo 3.- Hoja de recolección de datos.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA.

Nombre: _____

Género: _____

Edad en años y meses: _____

Peso _____ kg Talla _____ mts IMC _____ kg/talla² Percentil IMC _____

Cintura _____ Cadera _____

Índice c/c _____ índice c/e _____

Diabetes mellitus si _____ no _____

Alteración de glucosa en ayuno si _____ no _____

Síndrome metabólico si _____ no _____

Hipertensión arterial si _____ no _____

Tensión arterial sistólica _____ mmhg Tensión arterial diastólica _____ mmhg

Acantosis nigricans si _____ no _____ grado _____

Glucosa _____ mg/dl insulina _____ homa _____

Colesterol total _____ mg/dl HDL _____ mg/dl LDL _____ mg/dl

triglicéridos _____ mg/dl

TGO _____ TGP _____ GGT _____

PCR _____ mg/dl interleucina 6 _____ FNT α _____

polimorfismo G 308A de factor de necrosis tumoral α : presente _____ ausente _____

polimorfismo interleucina 6 -174 : presente _____ ausente _____

otros comórbidos _____

ANEXOS 4.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN EJE.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Guadalajara, Jalisco a _____ de _____ del 2015

Por medio de la presente autorizo la participación de mi hijo (a) en el siguiente protocolo titulado:

“ Efectos en perfil inflamatorio y función renal en pacientes pediátricos obesos con Síndrome metabólico antes y después del tratamiento ”

Registrado ante el Comité Local de Ética en Investigación y el Comité Local de Investigación en Salud con el número:

El objetivo de este estudio es evaluar la composición corporal del paciente , con el fin de determinar : si cumple con criterios de obesidad, así como determinar el porcentaje de grasa corporal actual y compararlo con sus niveles de glucosa en sangre (azúcar), perfil lipídico (grasas), pruebas de función renal (funcionamiento del riñon), niveles de citocinas IL6 y factor de necrosis tumoral alfa (proteínas que regulan la función de las células en el cuerpo y determinan el grado de inflamación actual, estando relacionadas con el grado de obesidad que se tenga) , con el resultado de estos estudios se determinara si cumple criterios de síndrome metabólico y se iniciara tratamiento especializado e individualizado en caso de requerirlo. Así mismo autorizo el análisis de ADN de las muestras obtenidas para conocer si existe alguna alteración en el material genético de mi hijo, estas muestras serán resguardadas como máximo 5 años.

La participación de mi hijo (a) consistirá en que, durante la consulta médica, se medirá el peso y la talla por parte de los médicos de endocrinología pediátrica; se me explicará su estado de nutrición (bueno, sobrepeso u obesidad) mediante las gráficas que nos permiten saber qué estado nutricional tiene mi hijo con respecto a su peso y edad , así como su talla para la edad, y composición corporal con el índice de masa corporal para su edad y si es niño o niña. Se revisarán ya analizaran los otros estudios de sangre que se me solicitaron para determinar el nivel de azúcar (glucosa), grasa (perfil lipídico), funcionamiento del riñón(urea y creatinina) funcionamiento del hígado (perfil hepático), citocinas IL6 y factro de necrosis tumorl alfa (proteínas que regulan la función de las células en el cuerpo y determinan el grado de inflamación actual, estando relacionadas con el grado de obesidad que se tenga) y análisis de ADN , la muestra de sangre será utilizada para este estudio y resguardada con un tiempo máximo de 5 años y posteriormente serán desechadas de acuerdo a las normas del hospital. Autorizo la participación en estudios futuros con los resultados obtenidos de las muestras obtenidas.

Los riesgos que tiene mi hijo (a) son mínimos, y pueden presentarse después de realizar la toma de la muestra de sangre por la vena , los cuales incluyen dolor en sitio de punción , formación de hematoma (morete) o pequeño sangrado; así como la medición de peso , talla y composición siempre respetando mi pudor y privacidad. Estoy de acuerdo que no tendré un beneficio directo ni económico en este

estudio, sin embargo se me dará tratamiento especializado para reducir complicaciones en mi riñón , corazón y cerebro, o incluso tener el diagnostico oportuno de diabetes mellitus e hipertensión arterial .

El investigador responsable se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que yo como padre o tutor le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con el tratamiento de mi hijo(a). Así mismo se me notifico que los resultados serán confidenciales guardando la privacidad de todos los datos recolectados de mi hijo (a) durante y posterior a la realización del estudio , se asignara un numero consecutivo a los resultados obtenidos para su análisis y confidencialidad

Mi participación y la de mi hijo (a) en este estudio es absolutamente voluntaria; previo asentimiento de mi hijo al cual se le explicará de forma detallada su participación dentro del estudio, por lo que tengo libertad de retirar mi participación en cualquier momento del estudio y no afectará mi relación con los médicos o responsables del estudio; y la atención médica de mi hijo (a) continuará de forma habitual, apegada a las guías de práctica clínica.

Nombre, firma y matrícula de los Investigadores Responsables:

Dra. Dra. Rosa Ortega Cortés. Médico Pediatra, Maestra en Ciencias Médicas, UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, del Instituto Mexicano del Seguro Social. Matrícula 9951873. Tel 3333991658. Correo:drarosyortegac@hotmail.com

Nombre y Firma del Tutor o Persona responsable

Nombre y Firma de Testigo

Nombre y Firma de Testigo

Anexo 5.- Cronograma de actividades

Actividad	Agosto 2017	Septiembre 2017	Octubre 2017	Noviembre 2017	Diciembre 2017	Enero 2018	Febrero 2018	Marzo 2018	Abril 2018	Mayo 2018	Junio 2018	Julio 2018	Agosto 2018
Revisión de Literatura													
Elaboración del protocolo													
Revisión del proyecto													
Aprobación por el comité													
Etapa de ejecución													
Elaboración de base de datos													
Captura y análisis de datos													
Elaboración informe final													
Examen y entrega de tesis													