



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRIA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE



“Correlación del porcentaje de grasa corporal por bioimpedancia eléctrica con citocinas pro-inflamatorias en pacientes pediátricos con sobrepeso y obesidad”

T E S I S

***PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA SUB- ESPECIALIDAD EN
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA***

PRESENTA

Dra. Vania Isabel Rodríguez Molina
Residente de segundo año de endocrinología pediátrica

Director de Tesis

Dra. Ana Laura López Beltrán
Médico Endocrinóloga Peditra
Instituto Mexicano del Seguro Social CMNO

Asesor Metodológico:

Dra. Rosa Ortega Cortés.
Médico Peditra, Maestra en Ciencias Médicas
Instituto Mexicano del Seguro Social CMNO

Guadalajara, Jalisco; Agosto 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

IDENTIFICACIÓN DE AUTORES

Tesista:

Dra. Vania Isabel Rodríguez Molina

Residente de segundo año de la Subespecialidad de Endocrinología Pediátrica. Instituto Mexicano del Seguro Social. Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional de Occidente. Matrícula: 99347356. Tel 4731296859 Correo electrónico: sigfrid_virm@hotmail.com

Director de Tesis

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

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. 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

Dra. Caridad Áurea Leal Cortés, Maestría en Genética, Doctorado en Ciencias de la Salud Pública, Investigadora titular de la División Quirúrgica del Centro de Investigación Biomédico de Occidente, UMAE CMNO del IMSS.



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **1302** con número de registro **13 CI 14 039 254** ante COFEPRIS
HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC. IGNACIO GARCIA TELLEZ, GUADALAJARA JALISCO, JALISCO

FECHA **10/04/2017**

DRA. ROSA ORTEGA CORTÉS

P R E S E N T E

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

Correlación del porcentaje de grasa corporal por bioimpedancia eléctrica con citocinas pro-inflamatorias en pacientes pediátricos con sobrepeso y obesidad

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2017-1302-100

ATENTAMENTE

DR.(A). MARTHA ORTIZ ARANDA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 1302

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE

	PÁGINA
I. RESUMEN	5
II. MARCO TEÓRICO	7
Planteamiento del problema	28
Formulación de la pregunta	28
Justificación	29
Hipótesis	30
Objetivos	31
III. MATERIAL Y MÉTODOS	
Diseño	31
Universo de trabajo	31
Criterios de inclusión	32
Criterios de no inclusión	32
Tamaño de muestra	32
Operacionalización de las variables	33
Estrategia de trabajo	38
Recursos humano	39
Recursos materiales	40
Financiamiento	40
Aspectos éticos	40
Análisis estadístico	41
IV. RESULTADOS	42
V. DISCUSION	47
VI. CONCLUSIONES	50
Recomendaciones	51
VII. BIBLIOGRAFÍA	52
VIII. ANEXOS	
Anexo 1	57
Anexo 2	58
Hoja de recolección de datos	59
Consentimiento bajo información	61
Cronograma de actividades	63

UMAE.- Unidad Médica de Alta Especialidad
CMNO.- Centro Médico Nacional de Occidente
CIBO.- Centro de Investigación Biomédica de Occidente
CDC.- Centro de control y prevención de enfermedades
DM 1.- Diabetes Mellitus 1
DM 2.- Diabetes Mellitus 2
HAS.- Hipertensión Arterial Sistemica
SM.- Síndrome Metabólico
RI.- Resistencia a la insulina
EVC.- Evento Vascular Cerebral
IL-6.- Interleucina 6
IL-1 β .- Interleucina 1 beta
IL-8.- Interleucina 8
IL- 10.- Interleucina 10
PAI-1.- Inhibidor del activador del plasminogeno 1
FNT α .- Factor de Necrosis tumoral alfa
MCP-1.- Proteína quimioatrayente de monocitos 1
PCR.- Proteína C reactiva
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 Oxalacetica
TGP.- Transaminasa glutámico Pirúvica
C-HDL.- Colesterol de Alta densidad
C-LDL.- Colesterol de baja densidad
C-LVLDL.- Colesterol de muy baja densidad
BIA.- Impedancia bioeléctrica
TBW.- Agua corporal total
FFM.- Masa libre de grasa
DXA.- Absorciometría de rayos X de energía dual

RESUMEN

Introducción: Actualmente la obesidad es un problema de salud mundial, y junto con las comorbilidades asociadas ocasionan la muerte de mínimo 2.8 millones de personas al año. En nuestro país su prevalencia se ha triplicado y continúa creciendo, especialmente en población pediátrica, su prevención y control son un reto para el sistema de salud. Al ser un estado de inflamación crónica, involucra la liberación de citocinas proinflamatorias. Se ha asociado una correlación positiva entre los niveles de interleucina-6, TNF- α y MCP-1, y el índice de masa corporal, es decir que a mayor acumulo de tejido adiposo hay aumento de estas citocinas. Por lo anterior consideramos importante conocer el perfil inflamatorio en los pacientes pediátricos con sobrepeso y obesidad correlacionando con su porcentaje de grasa corporal, con el fin de monitorear, diagnosticar y tratar adecuadamente este grave problema de salud. **Objetivo:** Determinar la correlación del porcentaje de grasa corporal por bioimpedancia eléctrica con los niveles séricos de citocinas pro-inflamatorias en pacientes pediátricos con sobrepeso y obesidad. **Material y métodos:** Estudio descriptivo-retrospectivo en pacientes pediátricos de 6 a 16 años con índice de masa corporal mayor a la percentil 85 acorde a la CDC para edad y género de la consulta externa de endocrinología pediátrica de la UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO. Se realizó la revisión de los expedientes de pacientes de la clínica de obesidad, contando con interrogatorio, antropometría, análisis bioquímicos incluyendo citocinas proinflamatorias (IL6, FNT α y MCP1) y composición corporal medida por bioimpedancia eléctrica. Estadística: Frecuencias y proporciones; medias, desviaciones estándar, medianas y rangos. Correlación de Pearson o Spearman acorde a su distribución, con p estadísticamente significativa ≤ 0.05 . **Resultados:** Se incluyeron 48 pacientes, 98% con obesidad y 2% con sobrepeso. No se encontró ninguna correlación con porcentaje de grasa corporal sino más bien con grasa corporal total en kilogramos y únicamente se asoció de las citocinas proinflamatorias con IL-6, sin embargo, se encontró correlación con HOMA, glucosa, insulina sérica, TSH, T4T, TG, VLDL y TAS. **Conclusiones:** Los niveles de IL-6 correlacionaron con la cantidad de grasa corporal total en kilogramos.

MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

OBESIDAD

La obesidad es a nivel mundial un problema de salud que ha alcanzado proporciones epidémicas, se caracteriza por un balance positivo de energía que ocurre cuando la ingestión de energía excede al gasto energético y ocasiona un aumento en los depósitos de grasa corporal.^{1, 2} Tanto la obesidad como las enfermedades relacionadas con síndrome metabólico (SM) y con riesgo cardiovascular tienen una etiología multifactorial la cual involucra aspectos genéticos, ambientales y de estilos de vida que conducen a un trastorno metabólico.^{3, 4}

Es una enfermedad crónica, compleja y multifactorial que se puede prevenir, siendo un proceso que suele iniciarse en la infancia o adolescencia. En su origen se involucran factores genéticos y ambientales que generan un trastorno metabólico, que a su vez conduce a una excesiva acumulación de grasa corporal sobrepasando el valor esperado según el índice de masa corporal (IMC) para género y edad del sujeto de acorde a las percentilas del Centro de control y prevención de enfermedades (CDC).³

El sobrepeso se establece a partir del percentil 85 del IMC y la obesidad a partir del percentil 95, en niños y adolescentes de 2 – 20 años de edad.¹

En Estados Unidos reportaron 23% de personas con sobrepeso y el 52% de los obesos tenían al menos dos factores de riesgo cardiovascular. En Taiwán reportaron la presencia de 2 o más factores de riesgo en los adolescentes obesos en un 22%, que representa 4-5 veces más entre los obesos comparado con los de peso normal.

Las enfermedades crónicas son uno de los mayores retos que enfrenta el sistema de salud, cada año mueren en el mundo, como mínimo, 2.8 millones de personas

a causa de la obesidad o sobrepeso, actualmente es prevalente en países tanto de alto ingreso como en los de bajo y mediano.¹ Esto ha llevado a la implementación de planes de acción mundial para la prevención y el control de enfermedades no transmisibles, englobando cuatro categorías de enfermedades (cardiovasculares, respiratorias crónicas, cáncer y diabetes) como las principales responsables de la morbilidad y mortalidad por enfermedades no transmisibles, las cuales pueden prevenirse o controlarse en gran parte mediante intervenciones eficaces que abordan factores de riesgo comunes, como una mala dieta e inactividad física. El costo de la no actuación es muy superior al de la adopción de medidas e intervenciones preventivas y terapéuticas, es por eso que se han establecido estrategias mundiales sobre régimen alimentario, actividad física y salud.² Sin embargo, pese a los esfuerzos realizados, continua el aumento de obesidad y sobrepeso mundial, los cuales son factores con efectos metabólicos adversos sobre la presión arterial y las concentraciones de colesterol y triglicéridos, así como causa de diabetes; por consiguiente, aumentan el riesgo de padecer coronariopatías, accidentes cerebrovasculares isquémicos, diabetes mellitus tipo 2 y diversas formas de cáncer.^{2,4}

En México, la prevalencia se ha triplicado y continúa creciendo, especialmente entre la población infantil; uno de cada tres niños en edad escolar presenta problemas de sobrepeso y obesidad, lo que nos coloca como el segundo país con mayor incidencia en la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico.^{1,4}

Es por ello que en nuestro país se creó la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) con el fin de conocer el estado de salud y las condiciones nutricionales de los diversos grupos que forman la población mexicana. Hasta el momento, se han realizado 4 encuestas (1988, 1999, 2006 y 2012) para dar continuidad a lo reportado y contrastar avances y resultados.¹

Sin embargo, el aumento en la prevalencia de obesidad y sobrepeso en México se encuentra entre los más altos documentados en el plano mundial, en niños,

adolescentes y adultos, tanto en mujeres como hombres, así como la aparición de enfermedades relacionadas, como diabetes, hipertensión; por lo que se decidió realizar la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino (ENSANUT MC) en 2016, para reforzar o ajustar las acciones necesarias para frenar esta epidemia. Esta encuesta consiste en una serie de preguntas sobre el estado de salud y nutrición, como consumo de alimentos y bebidas, comprensión del etiquetado de alimentos, enfermedades de larga duración, actividad física, vacunación, servicios de salud y programas sociales de ayuda alimentaria a los que se tiene acceso; con tomas adicionales de medidas corporales como peso, circunferencia cintura y estatura. ^{1,2}

Respecto a las encuestas previas, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en menores de cinco años ha registrado un ascenso a lo largo del tiempo (7.8% a 9.7%, de 1998 y 2012 respectivamente) ¹

Para la población en edad escolar (5 a 11 años) la prevalencia nacional combinada de sobrepeso y obesidad en 2012 fue de 34.4% (19.8 y 14.6%, respectivamente); para las niñas esta cifra es de 32% (20.2 y 11.8%, respectivamente) y para los niños 36.9% (19.5 y 17.4%, respectivamente). Lo que representa alrededor de 5 664 870 niños con sobrepeso y obesidad en el ámbito nacional. El análisis de tendencias del 2006 a 2012, mostró una desaceleración en la prevalencia de sobrepeso y obesidad (1.1%), probablemente gracias a la aplicación de políticas nacionales de prevención como el Acuerdo Nacional para la Salud Alimentaria (ANSA), sin embargo, en los últimos años hubo nuevamente un aumento. ^{1,4}

La prevalencia nacional combinada de sobrepeso y obesidad en adolescentes fue de alrededor de 35.8% para el sexo femenino (lo que representa a 3 175 711 adolescentes del sexo femenino en todo el país) y 34.1% en el sexo masculino (representativos de 3 148 146 adolescentes varones) en 2012. La proporción de sobrepeso fue más alta en mujeres (23.7%) que en hombres (19.6%); y para obesidad los datos revelan que el porcentaje de adolescentes de sexo masculino

con obesidad fue mayor (14.5%) que en las de sexo femenino (12.1%) ¹ Así mismo, hay mayor prevalencia de actividad sedentaria y mayor tiempo de horas frente a una pantalla (por lo menos dos horas diarias).

Son varios los factores de riesgo que predisponen a la población infantil al desarrollo de obesidad y alteraciones metabólicas, entre ellos se encuentran: ^{5,6}

- Ser hijo de madre diabética o de madre con diabetes gestacional.
- Tener bajo peso al nacimiento (menos de 2.5 kg) así como peso alto al nacimiento (>4kg).
- Recuperación ponderal a un ritmo muy rápido en los primeros meses de vida.
- Inicio de alimentación complementaria temprana (antes de los 6 meses de edad).
- Alimentación con leches industrializadas en los primeros 6 meses de edad.
- Ser hijo de padres con obesidad.
- No realizar ejercicio ni actividad física.
- Invertir más de 2 horas en actividades sedentarias (computadora, televisión, videojuegos, tareas escolares, etc.).
- Comer más de 2 veces por semana fuera de casa
- Acostumbrar el consumo de bebidas que contienen azúcar como jugos, refrescos, etc.
- El bajo consumo de leche (menos de 2 raciones al día).

La fisiopatología de la obesidad es un proceso que involucra al tejido adiposo en particular al adipocito, el cual se cataloga como una célula muy activa, cuyo rol fisiológico no solo es en la regulación metabólica general, sino en el crecimiento celular, la respuesta inmunológica, la termogénesis y las funciones reproductiva y cardiovascular.

El adipocito maduro posee una gran vacuola grasa que ocupa el 90% de su volumen y lo hace morfológicamente único y distinguible de cualquier otra célula;

tiene forma esférica y su diámetro puede ser muy variable. Deriva de una célula madre mesenquimatosa que es compartida por osteoblastos y fibroblastos y cuya diferenciación es determinada por múltiples factores. La primera célula del linaje identificada es el pre adipocito, célula pequeña que se encuentra en grandes cantidades en el tejido adiposo y a partir de la que se desarrollan las células grasas nuevas según el estímulo al cual este sometido el organismo; pueden madurar hacia adipocitos blancos o pardos, estos últimos son extremadamente escasos en el adulto.⁷

El tejido adiposo está compuesto de diferentes tipos de grasa, con diferentes grados de actividad metabólica y endocrinológica, siendo la insulina su principal regulador. Se divide en:⁸

-Blanca: puede ser subcutáneo o visceral, el primero almacena el exceso de calorías y el segundo da energía a los órganos. Este último es el que tiene un mayor número de células inflamatorias y tiene un mayor efecto en la sensibilidad de la insulina.

-Parda: metaboliza la grasa y produce calor, es decir, consume energía para la termogénesis. Se correlaciona de manera inversamente proporcional con el IMC.⁷

-Intermuscular: adipocitos localizados entre los haces musculares.

Por lo general, el 85% del tejido graso es subcutáneo y el 15% es intra-abdominal (incluyendo visceral y retroperitoneal).^{8,9,10}

No debe olvidarse la fuerte asociación entre genotipo y fenotipo que tiene la obesidad, hoy en día se conoce que cuando se porta un alelo del gen FTO, el riesgo de presentar obesidad es de 30%, y en quienes portan los dos alelos el riesgo incrementa a 67%. Además de las influencias ambientales, destacando el hecho de que los niños son blanco de la publicidad de alimentos de riesgo para la salud, con un consumo desmedido; y las redes sociales (familia, amigos, vecinos), se ha visto que en dos personas consideradas amigos, uno de ellos es obeso, el riesgo de que se transforme en obeso el otro amigo es de 17%, entre hermanos incrementa hasta 40%, aumentando por ende su riesgo metabólico, llevando al desarrollo de Síndrome Metabólico.

Síndrome metabólico

Es una entidad integrada por diversas anomalías metabólicas que en conjunto constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad coronaria y de diabetes.⁶

A pesar de ser una condición multifactorial tiene como pilar la obesidad como factor causante, pero aún con un mecanismo exacto no identificado.¹¹

Los criterios de ALAD para síndrome metabólico en pacientes de 6 - 18 años de edad son:

- Obesidad abdominal más 2 de los demás criterios.
- Circunferencia de cintura (CC) hombre y mujeres mayor a la percentil 90 para edad y sexo de la población Mexicano-americana.
- Triglicéridos mayor 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.⁶

Estados Unidos tiene una prevalencia de síndrome metabólico en adolescentes de 6.1% en varones y 2.2% en mujeres, los mexico-americanos de 5.6%.^{12,13}

La dislipidemia se muestra en el 61.9% de los pacientes con síndrome metabólico, con niveles bajos de HDL 56.1%, y la hipertensión en el 16%.¹¹

Recientemente se detectó el 48.8% de SM en pacientes pediátricos con sobrepeso u obesidad así como proporciones más elevadas de dislipidemias y de hipertensión arterial.^{11,12}

Obesidad y síndrome metabólico relacionado con inflamación

Se ha observado que el tejido adiposo es más que un sistema de almacenamiento energético, es también un tejido altamente metabólico, debido a esto, la obesidad no es solo una acumulación grasa por aumento de ingesta de alimentos y disminución de ejercicio, sino un complejo proceso que involucra la pérdida de la regulación inmune y la liberación de citocinas proinflamatorias, incluyendo IL-6 y el

factor de necrosis tumoral alfa (FNT α). Es decir, representa un estado de inflamación crónica.¹⁴

En este tejido se encuentran células inflamatorias, por ejemplo:

-Macrófagos, se encuentran normalmente en una polarización M2 anti-inflamatoria.¹⁵ Promedio de 5-10%, sin embargo, en obesidad inducida por la dieta aumentan hasta en un 60%.⁸

-Células T, regulan e inician los procesos inmunes en tejido adiposo en pacientes obesos.¹⁶ Son las responsables de activar a los macrófagos en un estado M1, pro-inflamatorio, así como la llegada de neutrófilos.¹⁷

Así mismo, se han encontrado genes involucrados en el complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (MHCII) asociados a obesidad. La leptina estimula a células TH1 a secretar interferón- γ que a su vez inducen la expresión de MHCII en los adipocitos.¹⁶

Otro tipo de células que aumenta con la obesidad inducida por la dieta, son los linfocitos B, que favorecen la secreción de citocinas pro-inflamatorias como IL-6. Esto favorece la diferenciación de las células T a células efectoras pro-inflamatorias en lugar de células T reguladoras.¹⁸

Estas citocinas específicas del tejido adiposo se conocen como Adipocinas, e incluyen a la Leptina, Adiponectina, IL-6, FNT- α , entre otras,⁸ encontrando más de 50 de estas citocinas.^{20,21}

El perfil de secreción de estas citocinas se encuentra alterado en la obesidad, ya que en estas personas se encuentra un aumento de varias adipocinas proinflamatorias, incluyendo IL-6, FNT α , SSA3, IL-1 β , IL-8, PAI-1, leptina y resistina. A su vez, se observa una disminución en los niveles de adiponectina, la cual tiene acciones anti-inflamatorias en algunos modelos animales y células.¹⁹

Se ha encontrado la Proteína C reactiva como una proteína de fase aguda producida por el hígado en respuesta a adipocinas, elevada de manera conjunta a la IL-6 en enfermedades inflamatorias y considerado un marcador de riesgo cardiovascular, asociado con resistencia a la insulina y aterosclerosis.²⁰

Existen pocos estudios de biomarcadores en niños en México, algunos de ellos el de Goldaracena-Azuara M y cols el cuál encontró una correlación positiva entre los niveles de IL-6 y el índice de masa corporal, sin asociación con resistencia a la insulina.²¹

Balas-Nakash M y cols estudiaron a 285 niños mexicanos de entre 8 y 12 años de edad, encontrando que las concentraciones de IL-6 se asociaron a las cifras de triacilglicéridos y de IL-1b con el C-HDL de manera inversa, estos resultados ajustados con el índice de masa corporal. De la misma manera se observaron correlaciones positivas entre las concentraciones de PCR y el índice de masa corporal, PCR y TNF-a y de IL-1b con IL-6.²⁰

Entre los factores de riesgo cardiovascular relacionados con obesidad, tenemos el estudio de Beatriz-Salazar y cols, realizado en nuestro país comparando 55 niños y adolescentes sanos con obesidad y 110 sin obesidad. Encontrando, en los pacientes obesos, presión arterial elevada en un 6.7% (2.2% más que en los no obesos), alteración de glucosa en ayuno en el 14.5% (7.9% más), hipertrigliceridemia en el 29.1% (21.8% más), y disminución de niveles de HDL (30.9% comparado con 8.2% del grupo sin obesidad). Se encontró además síndrome metabólico en el 14.5% de estos pacientes (ninguno en el de no obesidad).²²

Otro tipo de alteraciones asociadas incluyen: glucogénesis hepática y la conversión de glucosa, junto con disminución en su captación por el músculo, un aumento en la secreción de insulina y resistencia de insulina.²¹

El riesgo de este proceso inflamatorio inducido por obesidad es la generación de complicaciones como: hipertensión, aterosclerosis, dislipidemia, resistencia a la insulina y diabetes mellitus.⁸ Se ha encontrado una correlación positiva entre la circunferencia de cadera en niños mexicanos con las cifras de glucosa, presión arterial sistólica y diastólica, y las cifras de triglicéridos, así como una correlación negativa entre esta circunferencia y las cifras de HDL-c.^{22,23}

La obesidad se ha correlacionado con aumento en biomarcadores, y elevación en síndrome metabólico. Ya que induce a estrés oxidativo sistémico, ocasionando una secreción descontrolada de adipocinas que perpetúan la patología. La

hipertrofia de adipocitos aumentan las especies reactivas de oxígeno que estimulan el endotelio perivascular y las células inmunes, favoreciendo hiperglucemia y dislipidemia. Llevando a inflamación, disfunción endotelial, alteración en el metabolismo de los lípidos y la resistencia a la insulina.

Algunos de los factores elevados son: IL-6, FNT- α , ácido úrico, PAI-1 y LDL con disminución de adiponectina, ghrelina, IL-10 y PON-1.

Se ha observado que la pérdida de peso produce una disminución de los biomarcadores inflamatorios en esta patología, y de la misma manera la Metformina, IECAS y estatinas han mostrado tener un efecto similar.¹¹

Interleucina 6

La interleucina 6 (IL-6) pertenece a la familia de proteínas parecidas al factor estimulante de colonias de granulocitos. Comparte junto con otras citocinas la glucoproteína de membrana gp130.²⁴ Es producida por macrófagos, adipocitos, células inmunes, fibroblastos, células endoteliales y músculo esquelético.^{8,25}

Se une a un α -receptor específico que lleva a un reclutamiento de dos moléculas gp130 formando un complejo hexamérico. Este complejo es el encargado de llevar la señal de la IL-6 al interior de la célula. Posteriormente se activa un transductor de señal activado por la quinasa de Janus y la activación de factores de transcripción de múltiples genes. Entre ellos se encuentran las moléculas supresoras de citocinas que son inhibidores negativos de la expresión de más IL-6.²⁴ Este α -receptor (IL-6R α) se encuentra solo en algunas células, por ejemplo: macrófagos, neutrófilos, hepatocitos y monocitos.^{26,27}

Tiene un importante papel en la transición de la inmunidad innata a la adquirida. Al llegar las primeras células en procesos infecciosos liberan diversas sustancias, entre las que se encuentra esta citosina, fundamental para el reclutamiento de los neutrófilos en la fase inicial.²⁵ Estos activan mediante la liberación de IL-6R α soluble a los monocitos mediante inhibición y producción de quimiocinas. Además, modula la expresión del receptor del factor estimulante de colonias de macrófagos, lo cual favorece la diferenciación de este tipo de células.²⁴

Otra de las funciones es la inducción de la apoptosis de los neutrófilos ²⁶ lo que evita daño a los tejidos. Promueve también mediante la regulación de IL-21 la capacidad de las células T CD4+ para ayudar a las células B a producir anticuerpos²⁷ incluyendo inmunoglobulina G. Favorece a su vez la diferenciación de los linfocitos T, especialmente hacia la formación de TH2 y Th17 ^{24,25} e inhibiendo la formación de linfocitos T reguladores. ²⁷ Esto refleja la importancia de esta citocina en diversos pasos de la respuesta inmune ante un proceso inflamatorio en nuestro cuerpo.

Se produce principalmente en la grasa blanca visceral, que la produce de dos a tres veces más en comparación con la subcutánea. Encontrando una correlación positiva con la concentración de tejido graso. Se ha relacionado con la circunferencia de cadera y el IMC en niños de hasta 3 años de edad.²⁸ Su aumento favorece el desarrollo de lesiones ateroscleróticas.²⁷

Se ha encontrado que algunas intervenciones disminuyen sus niveles, tales como la pérdida de peso y algunos fármacos con: inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de receptores de angiotensina, metformina, estatinas, hidrocortisona y celecoxib. ^{11,29}

La interleucina 6 ayuda a la liberación de reactantes de fase aguda hepáticos, especialmente proteína C reactiva y fibrinógeno, participa en la activación del endotelio, aumento de la coagulación, activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales (estimulando la síntesis del factor liberador de corticotropina) ^{30,31} así como la activación y proliferación linfocitaria.

Aumenta la expresión de ICAM-1 que permite la reclutación y la transmigración leucocitaria, que favorece el desarrollo, progresión y complicaciones encontradas en la aterosclerosis. Por lo que, los niveles aumentados de IL-6 son un factor de riesgo independiente que incrementa la mortalidad general y cardiovascular en 5 años. ²⁷

No debemos olvidar que la obesidad es un factor independiente de riesgo de enfermedad arterial coronaria ³⁰ y se ha encontrado en múltiples estudios aumento en los niveles de IL-6, incluso se ha reportado que el 30% de toda la IL-6 en el cuerpo se origina de los adipocitos. ³²

No existen puntos de corte para población pediátrica, sin embargo, en el estudio de Yeste D y cols, se realizó toma de IL-6 en 105 pacientes con obesidad, con edades de 8 a 16 años, reportando como punto de referencia 1.4 pg/ml (+/-0.6 pg/ml) y correlacionando en forma positiva con el IMC, circunferencia de cintura y cadera, niveles de insulina, HOMA, triglicéridos y VLDL.³³

Factor de Necrosis Tumoral Alfa

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es un citoquina proinflamatoria secretada en el sistema inmunitario por monocitos y macrófagos, por linfocitos T y B, células NK y por leucocitos polimorfonucleares, y también puede ser secretado por otros tipos celulares como los adipocitos. Es sintetizado como una proteína transmembrana no glicosilada de 26 kDa que contiene una secuencia hidrofóbica. Tras una proteólisis se produce un fragmento de 14 kDa y un fragmento de 17 kDa que es la forma circulante como homotrímero unido de forma no covalente. La enzima encargada de la proteólisis es una metaloproteasa llamada TACE (TNF-alpha converting enzyme). El TNF- α tiene dos tipos de receptores, tipo 1 y tipo 2 que son expresados en muchas células, incluyendo los adipocitos.³⁴

Se ha encontrado que tiene un amplio rango de efectos biológicos que incluyen inducción de apoptosis, citotoxicidad de células tumorales, activación y diferenciación de monocitos, inducción de la diferenciación de precursores inmaduros a monocitos, aumento de la actividad parasitocida y bactericida de los macrófagos al inducir las vías del superóxido y del óxido nítrico, inducción de la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales favoreciendo la migración local de leucocitos, aumento del receptor de IL-2 en linfocitos T y por consiguiente aumento de la respuesta proliferativa a IL-2, aumento de la respuesta de los linfocitos B estimulados. Por otro lado, tiene efectos fisiopatológicos al ser secretado en grandes cantidades en enfermedades agudas y crónicas, sepsis, infecciones crónicas, inflamaciones crónicas y cáncer.^{28,34}

Proteína Quimioatrayente de Monocitos 1

Las proteínas quimioatrayentes de monocitos (MCP) y sus receptores son cruciales en el desarrollo de la respuesta inflamatoria y en el reclutamiento de células inmunes a los sitios de inflamación. La MCP-1 también es conocida como ligando de quimiocinas 2 (CCL2), pertenece a la familia de quimiocinas C-C, caracterizada por tener dos residuos de cisteína adyacentes, es producida por macrófagos y células endoteliales a través de la activación del factor de transcripción nuclear $\kappa\beta$. Su actividad quimioatrayente es ejercida mediante la unión a receptores con 7 dominios transmembrana acoplados a proteínas G (GPCRs). Es sintetizada y secretada por distintos tipos celulares, como células de músculo liso vascular, endotelio, monocitos, macrófagos. Se codifica por el gen CCL2, localizado en el cromosoma 17 (17q12) y se constituye por 3 exones. Está implicada en el reclutamiento o migración de leucocitos, más concretamente de monocitos y otras células inflamatorias en respuesta a un estímulo inflamatorio. Se encuentra involucrada en la patogénesis de la aterosclerosis, enfermedad cardiovascular y está elevada en pacientes con Diabetes tipo 2 comparados con personas sin Diabetes.^{27, 35}

Estudios recientes implican al MCP-1 y a su receptor CCR2 en la regulación de la función de los adipocitos, correlacionando a mayor adiposidad mayor cantidad de mRNA de MCP-1, y disminuyendo después de la pérdida de peso en pacientes con obesidad severa. Entre sus funciones se encontró que inhibe la captación de glucosa estimulada por insulina, así como la expresión de genes metabólicamente importantes (Glut 4, PPAR γ , FABP4).³⁵

Relación de citocinas proinflamatorias con obesidad y síndrome metabólico

Se ha observado un aumento en los niveles de IL6 en obesos en comparación a los que no lo son²⁷ y de la misma manera aquellos que pierden peso presentan disminución en los niveles.³⁶ Estudios han reportado que la IL-6 al suprimir a las células T reguladoras y aumentar las células TH17 favorece la acumulación de macrófagos en el tejido adiposo visceral y la activación de macrófagos M1.³⁷ La

IL-6 también disminuye la producción de leptina y consumo de alimentos, regulando la alimentación.

El papel de la IL-6 en la resistencia a la insulina es controvertido, encontrando varios modelos animales donde la aumenta y otros donde la disminuye ²⁹ por lo que se requieren más estudios para clarificar este punto. Incluso se ha demostrado una liberación de IL-6 por vía muscular al realizar ejercicio, ³⁶ lo que, en algunos estudios muestra un aumento en la captación de glucosa, de la misma manera ayuda a incrementar la secreción de GLP-1 de las células α del páncreas y las L del intestino. ³⁷ Así mismo, se han encontrado que los niveles de adiponectina están inversamente asociados al índice de masa corporal y a la presencia de síndrome metabólico, mientras que la leptina aumentó con los mismos. En el estudio de González M. y cols, no se encontraron diferencias significativas entre los niveles de IL-6 entre obesos y no obesos ni en presencia o ausencia de síndrome metabólico. ^{37,38} Mientras que Gøbel RJ y cols, en un estudio con niños con obesidad y síndrome metabólico encontró un aumento en las cifras de IL-6 en aquellos con estas patologías, encontrando una correlación positiva entre las cifras de insulina e IL-6. ³⁸

En cuanto al TNF- α , el primer estudio que estableció una relación con la obesidad fue publicado por Hotamisligil y cols, observando incremento de su expresión en tejido adiposo de sujetos obesos, y que la pérdida de peso en estos pacientes reduce los niveles séricos de TNF- α y la expresión del mRNA del TNF- α en tejido adiposo. Hoy en día se ha establecido la correlación positiva de la expresión de TNF- α en los adipocitos con la obesidad y la resistencia a la insulina, ya que disminuye la señalización intracelular del receptor de insulina en adipocitos, en células HepG2 (línea celular humana de carcinoma hepatocelular), inhibe IRS-1 (substrato del receptor de insulina-1), disminuyendo así la amplificación intracelular de la señal del receptor insulínico y generando un estado de resistencia a la insulina y sus consecuencia en el metabolismo celular. También se ha descrito disminución de la expresión del mRNA de GLUT4, induciendo hiperglucemia. Otra relación claramente establecida es con los lípidos séricos, ya

que en pacientes con hipercolesterolemia se reporta aumento de niveles séricos de TNF- α , junto con aumento de triglicéridos y LDL-C y disminución de síntesis de HDL en hepatocitos y células intestinales, aumentando el riesgo cardiovascular.³⁴

Igualmente se ha establecido una correlación entre los niveles de MCP-1 y el tejido adiposo. Se han realizado diferentes estudios en modelos animales, uno de ellos en ratones con obesidad inducida por dieta se encontró con niveles elevados de MPC-1 asociados con aumento en los monocitos activados y en la captación de LDL oxidasas. Su expresión va en aumento paralelo con el incremento en la cantidad de grasa corporal, con disminución después de la pérdida de peso. Cabe señalar que un aspecto a considerar es la actividad y expresión de su receptor específico (CCR2), ya que regula el reclutamiento de macrófagos y monocitos, y es indispensable que su funcionalidad y expresión sea completa para una respuesta inflamatoria dependiente de macrófagos apropiada y consecuentemente esto llevará al desarrollo de aterosclerosis, así mismo se refiere influencia sobre la conducta alimentaria, ejerciendo acción en la capacidad de los centros del apetito para responder positivamente a una dieta alta en grasa. En ratones obesos con pérdida parcial o total de la función del gen CCR2 se redujo el contenido de macrófagos y el perfil genético inflamatorio del tejido adiposo, incrementó la adiponectina, disminuyó la esteatosis hepática, mejoró la homeostasis de glucosa sistémica y la sensibilidad a la insulina. Este conocimiento abre un inmenso campo en la investigación farmacogenómica futura para el descubrimiento de fármacos que simultáneamente se podrán utilizar para las enfermedades metabólicas (obesidad, diabetes tipo 2) y otras enfermedades con fondo predominantemente inflamatorio (artritis reumatoide).³⁵

MEDICIÓN DE COMPOSICIÓN CORPORAL

El cuerpo humano puede ser cuantificado en varios niveles dependiendo de las inquietudes clínicas. Pueden utilizarse métodos directos de composición corporal como activación de neutrones, dilución de isótopos y recuento total del cuerpo.

^{39,40} En niños y adolescentes la evaluación de la composición corporal es compleja y cambiante, ya que presentan cambio en las proporciones y densidades de los componentes (agua, mineral y proteínas) de la masa libre de grasa (MLG). Desde el nacimiento hasta los 22 años, la densidad de la MLG se incrementa de forma regular. Es por ello que los modelos multicomponente de composición corporal deben ser utilizados para la validación de ecuaciones predictivas del porcentaje de grasa corporal y MLG. ⁴¹

Los métodos de criterio miden una propiedad del cuerpo, como su densidad, o describen cantidades y distribuciones de tejido (esquelético, muscular y adiposo) a través de técnicas de rayos X o de imágenes magnéticas. Se incluyen densitometría, TC, RM y DXA. Los métodos indirectos dependen de las interrelaciones biológicas entre los componentes y tejidos corporales medidos en forma directa o de criterio y su distribución entre los métodos normales y los métodos de análisis de impedancia bioeléctrica (BIA) Como resultado, tienden a tener mayores errores predictivos que los métodos directos y se ven afectados por la especificidad de la muestra y las condiciones de la enfermedad. ³⁹

MÉTODOS INDIRECTOS

Antropometría

Método más básico para evaluar la composición corporal, estas medidas describen la masa corporal, tamaño, forma y nivel de grasa, brinda una evaluación adecuada de la adiposidad total de un individuo, haciendo uso de técnicas estandarizadas. El peso es la medida corporal de obesidad más utilizada, ya que corresponde a cambios en el agua corporal, grasa y tejido magro, también hay variación con la edad en los niños. Sin embargo, el peso corporal tomado sin otras medidas es engañoso. La estatura se mide fácilmente con gran variedad de equipos, normalmente estadímetros. El IMC es un índice descriptivo del habitus corporal, y una ventaja es la disponibilidad de amplios datos de referencia, es útil en el monitoreo del tratamiento de la obesidad. ^{39,42} En los niños no es un índice

directo debido al crecimiento, sin embargo, nos vincula significativamente el riesgo para la obesidad adulta.⁴³

Circunferencia abdominal

La obesidad se asocia con una mayor cantidad de grasa intraabdominal. Un patrón centralizado de grasa se asocia con la deposición tanto de tejido adiposo abdominal como subcutáneo, aunque es un indicador imperfecto no excluye su utilidad, ya que está asociada con riesgos específicos para la salud. Las personas en los percentiles superiores para la circunferencia abdominal son consideradas obesas y con mayor riesgo de morbilidad, específicamente la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico, y la mortalidad.^{39,43}

Circunferencias de otros segmentos del cuerpo

En brazo y pierna, pero hay pocos datos de referencia disponibles con fines comparativos. Además, el cálculo de las áreas de grasa y músculo del brazo no es preciso ni válido en los obesos. Las relaciones abdomen a cadera mayores que 0,85 representan una distribución centralizada de la grasa. La mayoría de los hombres con una proporción superior a 1,0 y las mujeres con una proporción superior a 0,85 tienen un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, diabetes y cáncer.³⁹

Pliegues cutáneos

Sus mediciones se utilizan para caracterizar el grosor de la grasa subcutánea en varias regiones del cuerpo, pero debe señalarse que tienen una utilidad limitada en el adulto con sobrepeso u obesidad, ya que los calibradores de pliegues cutáneos tienen un límite superior de medición de 45 a 55 mm, además de la dificultad de agarrar y sostener un pliegue cutáneo grande.^{39,40}

La mayoría de los datos disponibles son para pliegues cutáneos en los lugares tríceps y subescapular. El pliegue tricaptal varía considerablemente según el sexo y puede reflejar cambios en el músculo tríceps subyacente en lugar de un cambio real en la grasa corporal. Los pliegues cutáneos son particularmente útiles para

monitorear los cambios en la grasa en los niños debido a su pequeño tamaño corporal y la mayoría de la grasa es subcutánea incluso en niños obesos. Sin embargo, las relaciones estadísticas entre pliegues cutáneos y porcentaje de grasa corporal total en niños y adultos no son tan fuertes como la del IMC. ^{43,44}

Análisis de Impedancia Bioeléctrica

Produce estimaciones de agua corporal total (TBW), masa libre de grasa (FFM) y masa grasa midiendo la resistencia del cuerpo como conductor a una corriente eléctrica alterna muy pequeña. El índice de impedancia [estatura al cuadrado dividido por la resistencia (S^2 / R) a una frecuencia, a menudo 50 kHz] es proporcional al volumen de agua total y es una variable independiente en las ecuaciones de regresión para predecir la composición corporal. ⁴⁵

Los analizadores de impedancia usan estas ecuaciones para describir asociaciones estadísticas basadas en relaciones biológicas para una población específica y, como tales, las ecuaciones son útiles sólo para sujetos que se ajustan estrechamente a la población de referencia en tamaño corporal y forma. Se ha aplicado a muestras con sobrepeso u obesidad en sólo unos pocos estudios. Es útil para describir la composición corporal media para grupos de individuos, pero grandes errores para un individuo limitan su aplicación clínica, especialmente entre los obesos, sin embargo, ya existen estimaciones medias para blancos no hispanos, negros no hispanos, hombres y mujeres mexicanos de 12 a 90 años. ^{46,47}

METODOS DIRECTOS

Agua corporal total

Es fácil de medir, no requiere desvestirse o cualquier participación física real, el volumen TBW se mide por dilución isotópica. El agua mantiene una relación relativamente estable con FFM. Los volúmenes de dilución de agua / isótopo medidos permiten la predicción de FFM, este método es limitado en pacientes con

obesidad. La proporción oscila entre 67 y 80%, aunque es más altas en las mujeres que en los hombres, más altas en obesidad, lo que causa subestimaciones de la MGF y sobreestimaciones de la grasa. Sin embargo, este método es potencialmente útil aplicable a los obesos pero hay detalles que deben ser considerados. La medición del espacio extracelular es necesaria para corregir la cantidad de FFM en una persona obesa.^{39,40}

Recuento total del cuerpo y activación de neutrones

Son los otros dos métodos directos de evaluación, se mide la cantidad de potasio 40, que es el naturalmente radioactivo en el cuerpo, permite una estimación de la masa de las células del cuerpo y de la masa libre de grasa, aunque su uso se limita principalmente a investigaciones, estas técnicas son muy precisas para la composición corporal específica del tejido con un escáner corporal típico que ocupa hasta 1 hora y permite medir muchos elementos del cuerpo, incluyendo carbono, nitrógeno, sodio y calcio. Aunque por su alto nivel de exposición a radiación de neutrones no se ha utilizado en gran escala.³⁹

MÉTODOS DE CRITERIO

Densidad corporal

Hidrodensitometría (pesaje subacuático), estima la composición corporal usando medidas de peso corporal, volumen corporal y volumen pulmonar residual. Actualmente, se utiliza un modelo multicompartimental para calcular la grasa corporal, combinando la densidad corporal con medidas de densidad ósea y agua corporal total. Sin embargo, depende en gran medida del rendimiento del sujeto, dificultando su realización en niños o sujetos obesos. La pletismografía de desplazamiento de aire, funciona bajo muchas de las mismas suposiciones que la hidrodensitometría, sin embargo, rara vez se aplican a sujetos obesos, ya que la mayoría de las personas obesas y con sobrepeso son renuentes a ponerse un traje de baño y participar en las mediciones de densidad corporal.^{39,40}

Absorciometría de rayos X de energía dual (DXA)

Método más popular para cuantificar tejidos grasos, magros y óseos. Los dos niveles de baja energía utilizados en DXA y su atenuación diferencial a través del cuerpo permiten la discriminación del tejido adiposo y blando total del cuerpo, además del contenido mineral óseo y la densidad mineral ósea. Es rápido y fácil de usar para el sujeto y el operador. Una exploración de cuerpo entero típica toma aproximadamente 10 a 20 minutos y expone al sujeto a <5 mrem de radiación. Los algoritmos matemáticos permiten el cálculo de los componentes, basándose en suposiciones inherentes con respecto a los niveles de hidratación, contenido de potasio o densidad de tejido. Estas estimaciones varían entre los fabricantes, modelo y software empleado. Y los pacientes con obesidad suelen ser demasiado anchos y pesados para recibir un escáner DXA de todo el cuerpo. ^{39,45}

Tomografía computarizada y resonancia magnética

A pesar del avance tecnológico, son imprácticos para personas con obesidad, requiere alta exposición a radiación en caso de TC, aunque es utilizada para medir grasa intraabdominal. Igualmente con la RM, no se es capaz de acomodar tamaños corporales grandes, pero puede utilizarse para evaluaciones de todo el cuerpo en individuos de peso normal o con sobrepeso moderado. Son útiles para para evaluar la grasa no adiposa o la infiltración grasa del músculo esquelético o del tejido hepático. ³⁹

Datos de referencia

Actualmente las referencias de la composición corporal disponibles fueron el resultado de encuestas nacionales que se recopilaron por el Centro Nacional de Estadísticas de Salud del CDC (NCHS). Estas encuestas son reconocidas por sus múltiples métodos de recolección de datos, incluyendo entrevistas, exámenes físicos, pruebas fisiológicas y evaluaciones bioquímicas de grandes muestras representativas de la población de los Estados Unidos. Los valores medios y las

estadísticas de distribución de estatura, peso, circunferencias corporales seleccionadas, amplitudes y grosores de pliegues cutáneos y parcelas de medios para TBW, FFM total y porcentaje de grasa corporal de niños y adultos se obtuvieron de la tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES III) y están disponibles por género y raza.^{39,40}

MEDICIÓN DE PORCENTAJE DE GRASA CORPORAL

Los métodos de mayor disponibilidad para la población en general son la medición de pliegues cutáneos y bioimpedancia eléctrica, sin embargo, se requieren de ecuaciones para el cálculo de porcentaje de grasa corporal, comparando los resultados con los valores de referencia.⁴⁶

De las diferentes ecuaciones para predicción de grasa corporal total, la de mayor aceptación es el método de Dezenberg creado para niños africo-americanos y blancos, que consiste en ecuaciones basadas en el grosor de los pliegues cutáneos y otras dimensiones antropométricas, aunque existen múltiples ecuaciones, se ha encontrado que estas no siempre son aplicables a poblaciones diferentes de aquella de la cual se derivan, por lo que su aplicación de acuerdo a un estudio por Huang y Cols en población latina no es recomendable, siendo de mayor utilidad el uso de un modelo multicompartimental.^{40,46}

En otro estudio realizado por Fernández en la ciudad de Holguín, Cuba; al aplicar dos de las ecuaciones de Dezenberg en niños de 5 a 10 años, se encontraron que las ecuaciones cuatro y cinco pueden ser empleadas para evaluar grupo de individuos como sujetos aislados, aunque no se ha establecido una adecuada comparación con un criterio de referencia, por lo que no son resultados confiables, además debemos tener en cuenta que la medición de pliegues cutáneos es operador-dependiente, lo cual aumenta la variabilidad de resultados.⁴⁸

Ante la epidemia creciente de obesidad a nivel mundial, es de vital importancia la capacidad de monitorear, diagnosticar y tratar la obesidad y las comorbilidades asociadas. No hay un método universalmente recomendado para medir o cuantificar la obesidad, y los métodos actuales están limitados en su utilidad por una variedad de razones. Se debe elegir el método disponible más adecuado, inclusive combinar múltiples técnicas, como antropometría en conjunción con la impedancia bioeléctrica.^{39,48} Debe hacerse énfasis en la intervención terapéutica temprana (cambios en estilo de vida –establecimiento de plan de alimentación por nutrición y actividad física-) en forma individual, familiar y social.^{3,4}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Enunciado del problema:

Actualmente la obesidad es un problema de salud mundial, junto con las comorbilidades asociadas ocasionan la muerte de mínimo 2.8 millones de personas al año. En nuestro país su prevalencia se ha triplicado y continúa creciendo, representando su prevención y control un reto para el sistema de salud.

Al ser un estado de inflamación crónica, existe la liberación de citocinas proinflamatorias que incluye la interleucina-6, TNF- α y MCP-1, se ha asociado una correlación positiva entre estas citocinas y el índice de masa corporal, es decir que a mayor acumulo de tejido adiposo hay aumento de estas citocinas. Para la medición de la composición corporal existen diferentes métodos, que por una gran variedad de razones se ven limitados en pacientes con obesidad, sin embargo, el uso de la antropometría en conjunción con la impedancia bioeléctrica es de los métodos disponibles más adecuado y de mayor acceso a la población.

Ante esto, consideramos el planteamiento de la siguiente pregunta de investigación:

Formulación de la pregunta:

¿Cuál es la correlación del porcentaje de grasa corporal por bioimpedancia eléctrica con los niveles séricos de citocinas proinflamatorias en pacientes pediátricos con sobrepeso y obesidad?

JUSTIFICACIÓN

Magnitud

Ante el aumento epidémico de la obesidad y su elevada tasa de morbilidad y mortalidad, se han establecido estrategias a nivel mundial para su prevención y tratamiento, es alarmante en nuestro país que esta prevalencia se ha triplicado, especialmente en la población infantil, siendo un reto para el sistema de salud la capacidad de monitorear, diagnosticar y tratar la obesidad y sus comorbilidades. Los métodos actuales para cuantificarla están limitados en su utilidad, sin embargo, el uso de la antropometría junto con la impedancia bioeléctrica es de los métodos más adecuados.

Trascendencia y propósito del estudio

Describir la relación entre la composición corporal de pacientes pediátricos con sobrepeso y obesidad con los niveles de biomarcadores, especialmente la interleucina-6, factor de necrosis tumoral alfa y proteína quimioatrayente de monocitos 1, ya que a mayor cantidad de composición grasa hay un aumento de citocinas, implicando mayor riesgo de enfermedades asociadas.

En nuestro país, existen pocos estudios al respecto, especialmente en población infantil. Por lo que la finalidad de nuestro estudio es describir dicha correlación entre los niveles de citocinas y el porcentaje de grasa corporal en nuestros pacientes, para servir como precedente para estudios comparativos.

Factibilidad

La Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Pediatría, del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), posee el servicio de Endocrinología Pediátrica, el cual cuenta con la Clínica de Obesidad, con pacientes comprendidos entre los 6 y 16 años, los cuales son atendidos tanto en consulta externa como en hospitalización en promedio 3-4 por semana. Al momento de su valoración se realiza interrogatorio y exploración física, manteniendo la información en los expedientes clínicos, y solicitando los estudios complementarios 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 eléctrica en cada valoración como parte de este protocolo. De igual forma se solicita autorización a los padres para mantener el contacto con ellos y los pacientes, y efectuar así un mejor seguimiento.

Vulnerabilidad

- La cuantificación de biomarcadores como interleucina-6, factor de necrosis tumoral alfa y proteína quimioatrayente de monocitos y el equipo para toma de bioimpedancia eléctrica se encuentran fuera de nuestro hospital, el resto de estudios están incluidos, se excluyen otros factores de riesgo asociados que no se pueden obtener en dicha unidad.
- Este es un estudio descriptivo por lo que no se podrá determinar causalidad.

Delimitación de la investigación

Nuestro estudio incluirá pacientes con diagnóstico de sobrepeso y obesidad, comprendidos entre los 6 y 16 años, que acuden a la Clínica de Obesidad, perteneciente a la U.M.A.E. Hospital de Pediatría del C.M.N.O., Guadalajara, Jalisco.

HIPÓTESIS

Existe una correlación positiva del porcentaje de grasa corporal con los niveles de citocinas proinflamatorias.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la correlación del porcentaje de grasa corporal por bioimpedancia eléctrica con los niveles séricos de citocinas proinflamatorias en pacientes pediátricos con sobrepeso y obesidad.

Objetivos específicos

- Describir somatometría (peso, talla, índice de masa corporal, cintura, cadera, ICC, ICE) en los pacientes pediátricos con sobrepeso y obesidad.
- Evaluar la composición corporal tomada por bioimpedancia eléctrica en los pacientes pediátricos con sobrepeso y obesidad
- Describir los marcadores bioquímicos en pacientes pediátricos con sobrepeso y obesidad, como son: glucosa, insulina, HOMA, lípidos, ácido úrico, TGO, TGP, PCR, TSH, T4 libre, IL 6 séricas, FNT alfa y MCP-1 séricas.
- Evaluar la relación entre el porcentaje de grasa corporal y los niveles de IL 6, FNT alfa y MCP-1.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Estudio descriptivo-retrospectivo.

Universo de estudio

Pacientes pediátricos de la consulta externa de endocrinología pediátrica de la UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO.

Población de estudio

Pacientes pediátricos con sobrepeso u obesidad que acudan a Clínica de Obesidad de la consulta externa de endocrinología pediátrica de la UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes de 6 a 16 años con índice de masa corporal mayor a la percentil 85 acorde a la CDC para edad y género.
- Pacientes con expediente, antropometría por bioimpedancia eléctrica y exámenes de laboratorio completos.

Criterios de no inclusión.

- No aceptación ni asentimiento de la toma de exámenes de laboratorio.
- Presencia de infección detectada al momento de la exploración física antes de toma de laboratorios.
- Pacientes que se detecten con obesidad endógena, hipotiroidismo primario, Síndrome de Prader-Willi, pubertad precoz, tumores del sistema nervioso central que generen obesidad, Síndrome de Cushing.

Tamaño de muestra

Fórmula para correlación en un grupo, donde se plantea encontrar correlación alrededor del 0.4, con nivel de significación de 0.05 y poder del 80%.

$$n = 3 + \frac{K}{C^2}$$

$$C^2$$

$$\text{Donde } K = (Z\alpha + Z\beta)^2$$

$$C = 0.5 \ln \frac{1+r}{1-r}$$

$$(1-r)$$

$$N = 3 + \frac{6.2}{0.424^2} = 3 + \frac{6.2}{0.179} = 3 + 34.5 = 37.5$$

$$0.424^2 \quad 0.179$$

N= 38 pacientes

Variables

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN	ESTADÍSTICO
Género	Hombre o mujer	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino	Frecuencias, porcentajes
Edad	Años cumplidos al momento de la medición	Cuantitativa	Continua	Años	Media, desviación estándar
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	Kilogramos	Media, desviación estándar
Talla	Medición de estatura con estadímetro de piso, pacinete de pie descalzos, con la cabeza con alimeamineto plano de Frankfurt, que une el borde inferior de la orbita de los ojos, y el superior oído externo de manera horizontal, con los pies juntos, rodillas estiradas, talones, gluteos y espalda en contacto con la pieza del	Cuantitativa	Continua	Metros	Media, desviación estándar

	aparato medidor				
Índice de masa corporal	Peso / talla al cuadrado	Cuantitativa	Continua	Kg/m ²	Media, desviación estándar
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	Número entero entre 0 y 100	Mediana, rangos
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	Centímetros	Media, desviación estándar

Circunferencia de cadera	El niño debe de estar relajado y descubierto de la parte que comprende la cadera, de frente, el medidor y con la cinta alrededor de la cadera palpa los trocánteres mayores de la cabeza del fémur procediendo a tomar lectura	Cuantitativa	Continua	Centímetros	Media, desviación estándar
Índice de cintura/ cadera	ICC= Cintura cm / Cadera cm	Cuantitativa	Continua	Números	Media, desviación estándar
Índice cintura-estatura	IC/E= Cintura cm / talla cm	Cuantitativa	Continua	Números	Media, desviación estándar
Presencia de diabetes mellitus	Se utilizarán los criterios de la ADA, que incluyen: -Glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dl -Glucosa al azar > 200 mg/dl -Curva tolerancia a carbohidratos con 100 gr, con glucose ≥ 200 mg/dl a las dos horas -HbA1c $> 6.5\%$	Cualitativa	Nominales	Sí No	Frecuencias, porcentajes

Presencia de Hipertensión arterial	Mayor 130/85 mmHg	Cualitativa	Nominales	Sí No	Frecuencias, porcentajes
Glucosa	Nivel de glucosa en suero en ayuno	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Media, desviación estándar
Insulina	Nivel de insulina en suero en ayuno	Cuantitativa	Continua	mU/L	Media, desviación estándar
HOMA IR	$\text{Insulina (mU/L)} \times \text{Glucosa (mg/dL)} / 405$	Cuantitativa	Continua	Números	Media, desviación estándar
Colesterol total	Nivel de colesterol total en suero	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Media, desviación estándar
HDL	Nivel de HDL en suero	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Media, desviación estándar
LDL	Nivel de LDL en suero	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Media, desviación estándar
Triglicéridos	Nivel de triglicéridos en suero	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Media, desviación estándar
Ácido úrico	Nivel de ácido úrico en suero	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Media, desviación estándar

Transaminasa glutámico oxalacética	Nivel de transaminasa glutámico oxalacética en suero	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Media, desviación estándar
Transaminasa glutámico pirúvica	Nivel de transaminasa glutámico pirúvica en suero	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Media, desviación estándar
Proteína C reactiva	Nivel de proteína C reactiva en suero	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Media, desviación estándar
Interleucina 6	Nivel de interleucina 6 en suero	Cuantitativa	Continua	pg/ml	Media, desviación estándar
FNT alfa	Nivel de factor de necrosis tumoral alfa en suero	Cuantitativa	Continua	pg/ml	Media, desviación estándar
MCP-1	Nivel de proteína quimioatrayente de monocitos 1 en suero	Cuantitativa	Continua	pg/ml	Media, desviación estándar
TSH	Nivel de TSH en suero	Cuantitativa	Continua	μU/mL	Media, desviación estándar
T4 Libre	Nivel de T4I en suero	Cuantitativa	Continua	ng/dL	Media, desviación estándar
Porcentaje grasa corporal por bioimpedancia eléctrica	Predicción de grasa corporal total, mediante ecuaciones basadas en dimensiones antropométricas	Cualitativa	Ordinal	Bajo Normal Alto	Frecuencias, porcentajes

	para una población				
Kilogramos Grasa Corporal Total	Peso registrado en relación a la predicción de porcentaje de grasa corporal total por bioimpedancia eléctrica	Cuantitativa	Continua	Kilogramos	Media, desviación estándar

Variable dependiente: Niveles séricos de IL 6, FNT-a y MCP-1

Variable independiente: Porcentaje de grasa corporal total, exceso grasa corporal total kilogramos

Variables Intervinientes: Género, Edad, 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, Hipertensión arterial, Glucosa, Insulina, HOMA, Colesterol total, HDL, LDL, Triglicéridos, Ácido úrico, Transaminasa glutámico oxalacética, Transaminasa glutámico pirúvica, Proteína C reactiva, Creatinina, TSH, T4 Libre.

Estrategia de trabajo.

- Se revisaron todos los expedientes de pacientes de la clínica de obesidad de la consulta externa de endocrinología en tiempo estipulado.
- Se realizará el llenado de la hoja de recolección de datos en cuanto a variables obtenidas del expediente en físico y en electrónico sobre preguntas de la historia clínica del interrogatorio, exploración y somatometría.
- Se realizará recolección de datos de antropometría y de composición corporal medida por bioimpedancia eléctrica, con equipo QUAD Bio-scan.

- Se tomarán datos de resultados de laboratorios y se corroborará que se haya descartado la presencia de proceso infeccioso respiratorio y gastrointestinal mediante interrogatorio y exploración física así como de infección de vías urinarias mediante examen general de orina estipulados en expediente.
- La Interleucina-6, factor de necrosis tumoral alfa y proteína quimioatrayente de monocitos 1 se determinaron mediante quimioluminiscencia con sistema MULTIPLEX en el laboratorio de la unidad.
- 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

- Tesista: Dra. Vania Isabel Rodríguez Molina. Médico Pediatra, Residente de Primer año de la Sub-especialidad de Endocrinología pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Investigador responsable: 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.
- 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.
- Dra. Martha Alicia Delgadillo Ruano, Médico Endocrinóloga Pediatra del servicio de Endocrinología, UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Dra. Caridad Áurea Leal Cortés, Maestría en Genética, Doctorado en Ciencias de la Salud Pública, Investigadora titular de la División Quirúrgica

del Centro de Investigación Biomédico de Occidente, UMAE CMNO del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Materiales

- Computadora, impresora, calculadora, hojas blancas, lápiz, y diverso material de oficina.
- Marcadores bioquímicos obtenidos mediante UMAE Hospital de Pediatría CMNO y CIBO
- 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 el investigador principal y el tesista. Además se cuenta 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.

Aspectos éticos

El protocolo se evaluará por el Comité de Investigación de la UMAE Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente (CLIES 1302), 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 es una revisión de expedientes por tanto no requiere de carta de consentimiento informado.

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 respetaron 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).

Método de recolección de la Información:

- La información se registrará directamente en una base de datos en el programa Microsoft Excel 2016 en Windows 10.
- Al finalizar, se importará para su análisis en el Programa estadístico IBM SPSS versión 22 para Windows. Se realizarán las gráficas en este mismo programa.
- La elaboración del manuscrito final se realizará en el programa Microsoft Word 2016 en Windows.

Análisis estadístico:

- Los resultados se someterán 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.
 - **Correlación entre variables:**
 - Se utilizará Correlación de Pearson o Spearman acorde a su distribución.
- 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.

RESULTADOS

Datos sociodemográficos

Se incluyeron 48 pacientes en total, de los cuales el 98% presentan obesidad, y sólo un paciente se encontró con sobrepeso (2%).

Por género se hallaron 24 mujeres (50%) y 24 hombres (50%), siendo la media de la edad de 11.38 años (DE 2.69). Por grupo de edad, se encontraron entre los 6 a 10 años (escolares) 20 pacientes, con una media de edad de 8.68 años (DS 1.59); y entre los 11 a 16 años (adolescentes) 28 pacientes, con una media de edad de 13.3 años (DS 1.34).

Datos antropométricos

Respecto a las medidas antropométricas se encontraron los siguientes resultados (Tabla 1):

Tabla 1.- Datos antropométricos de pacientes pediátricos de la Clínica de Obesidad (N= 48)

	Media	DE
Peso (Kg)	68.3	21.5
Talla (cm)	149.8	16.0
IMC (Kg/m ²)	29.6	4.64
IMC/ E PZ	3.01	0.70
CC (cm)	92.4	11.9
Cadera (cm)	100.1	14.8
ICC (cm)	0.92	0.07
ICE(cm)	0.61	0.05

Porcentaje de grasa corporal total (%)	38.1	5.44
Exceso de Grasa total corporal (Kg)	25.9	8.97

No se realizaron comparaciones entre los valores de grupos por edad, ya que tiene características fisiológicas y anatómicas diferentes.

Lo más importante de estos datos es la elevación que se encontró en los ICC, ICE, así como aumento en el porcentaje de grasa corporal total, los cuales asocian mayor riesgo cardiovascular y resistencia a la insulina.

Datos bioquímicos y componentes del SM

En el análisis bioquímico y de los componentes del Síndrome Metabólico se reportan los siguientes resultados (Tabla 2):

Tabla 2.- Datos bioquímicos y de los componentes del SM en pacientes pediátricos de la Clínica de Obesidad (N= 48)

	Media	DE
Triglicéridos (mg/dL)	138.0	71.7
Colesterol total (mg/dL)	143.3	28.4
HDL (mg/dL)	35.9	7.64
LDL (mg/dL)	80.2	20.7
VLDL (mg/dL)	27.7	15.4
TAS (mm/Hg)	103.0	12.2
TAD (mm/Hg)	61.3	10.4
Glucosa sérica en ayunas (mg/dL)	86.9	8.22
Ácido úrico sérico(mg/dL)	5.57	1.59
Insulina sérica en ayunas(μ U/mL)	44.0	28.2
Índice de HOMA (μ U/mL/mg/dL)	9.68	6.96

TGO (UI/L)	34.1	16.5
TGP (UI/L)	46.3	29.9
TSH	3.53	1.88
T4L	1.19	0.14
T4T	9.29	2.73

En estos resultados podemos observar que nuestros pacientes se encontraron con hipoalfalipoproteinemia; y aunque se reportan niveles de glucosa normales, encontramos niveles muy elevados de insulina y por ende de HOMA. Lo cual nuevamente asociamos a riesgo cardiovascular y resistencia a la insulina.

Datos perfil pro-inflamatorio

Respecto a los reactantes inflamatorios, se reportaron los siguientes resultados (Tabla 3):

Tabla 3.- Datos del perfil pro-inflamatorio en pacientes pediátricos de la Clínica de Obesidad (n= 48)

	MEDIA	DE
PCR * (mg/dL)	2.56	(0.2 -62)
IL-6 sérica* (pg/ml)	0.59	(0- 3.82)
FNT alfa sérica (pg/ml)	47.2	10.8
MCP-1 sérica (pg/ml)	81.4	24.6

*= Mediana / mínimo y máximo

En general no se encontró aumento significativo de los reactantes inflamatorios, a excepción de 2 pacientes en donde se reportaron PCR con valor máximo 62 mg/dl y de IL-6 con 3.82 pg/ml, respectivamente.

Correlaciones

Se establecieron correlaciones entre las variables, encontrando los siguientes resultados estadísticamente significativos (Tabla 4):

Tabla 4.- Correlaciones entre mediciones de grasa corporal por BIE con perfil inflamatorio y componentes del SM en pacientes pediátricos de la Clínica de obesidad (n= 48)

Mediciones de grasa por BIE	Citocinas proinflamatorias y componentes del SM	r (Pearson)	P
Exceso de grasa corporal total (Kg)	IL-6	0.28	0.048
Exceso de grasa corporal total (Kg)	HOMA	0.51	<0.001
Exceso de grasa corporal total (Kg)	Glucosa	0.35	0.014
Exceso de grasa corporal total (Kg)	Insulina sérica	0.54	<0.001
Exceso de grasa corporal total (Kg)	TSH	0.33	0.024

Exceso de grasa corporal total (Kg)	TG	0.41	0.004
Exceso de grasa corporal total (Kg)	VLDL	0.39	0.006
Exceso de grasa corporal total (Kg)	TAS	0.33	0.020
% de Grasa corporal total	T4 total	0.47	0.001

No se encontró correlación con las demás citocinas proinflamatorias.

En cuanto a perfil inflamatorio con los índices antropométricos y componentes del Síndrome Metabólico, se encontró estadísticamente significativo lo siguiente (Tabla 5):

Tabla 5.- Correlaciones entre perfil pro-inflamatorio con índices antropométricos y componentes del SM en pacientes pediátricos de la Clínica de obesidad (n= 48)

Citocinas proinflamatorias	Índices antropométricos y componentes del SM	r (Pearson)	P
IL-6	IMC	0.33	0.019
	ICC	-0.36	0.012
	Cadera	0.34	0.016
PCR	TG	-0.31	0.031
	VLDL	-0.33	0.021

DISCUSIÓN

Hoy en día el sobrepeso y la obesidad representan un problema de salud a nivel mundial, aumentando la morbilidad y mortalidad de nuestra población en una forma temprana. La obesidad por sí misma es un proceso de inflamación crónica, ocasionando el aumento de citocinas proinflamatorias, siendo algunas específicas del tejido adiposo, como son IL-6, TNFa, entre otras.¹⁴ La Proteína C reactiva se produce en respuesta a adipocinas, elevando de manera conjunta con IL-6, y asociado con resistencia a la insulina y aterosclerosis. Se han encontrado estudios con una correlación positiva entre estas citocinas y la concentración de tejido graso.²⁰

En cuanto a la composición corporal, existen diferentes métodos para su medición, sin embargo, en niños y adolescentes su evaluación es compleja por los cambios en las proporciones y densidades de los componentes de la masa libre de grasa, entre los métodos más utilizados encontramos los directos, en donde tenemos la antropometría, circunferencia abdominal y de otros segmentos del cuerpo, pliegues cutáneos e impedancia bioeléctrica.^{38, 40} Se debe elegir el método disponible más adecuado, e incluso realizar combinación de múltiples técnicas.⁴⁷

En el servicio de Endocrinología Pediátrica contamos con la Clínica de Obesidad, donde se efectúa valoración y seguimiento de pacientes con sobrepeso y obesidad, con realización de antropometría, revisión de controles bioquímicos, entrega de plan de alimentación, así como fomento de apego al mismo y de realización de actividad física. Para fines de este estudio se efectuaron toma de muestras para determinación de citocinas inflamatorias, así como realización de bioimpedancia eléctrica para valoración de composición corporal. Se incluyeron 48 pacientes de un universo inicial de 79 pacientes, los cuales se excluyeron al no cumplir con los criterios de inclusión. De estos 98% presentaban obesidad, y sólo un paciente se encontró con sobrepeso.

Fueron determinadas las características antropométricas de acuerdo a edad, sexo e IMC en base a las percentilas de la CDC. El punto de referencia de los niveles

de IL-6 se basó en la publicación de Yeste D y cols reportado en 1.4 pg/ml (+/- 0.6 pg/ml), con similitudes con nuestro grupo de estudio se estableció como punto de referencia 1.5 pg/ml como incremento y menor a esta cifra como normales.³³

Entre los pocos estudios de biomarcadores en niños en México, encontramos al igual que Goldaracena-Azuara M y cols una correlación positiva entre los niveles de IL-6 y el índice de masa corporal, y en nuestro estudio existió además correlación con el valor de cadera e ICC.²¹

En comparación con el estudio de Balas-Nakash M y cols donde se encontró correlación de manera inversa con IL-6 y C-HDL, y de PCR con IMC; nosotros encontramos correlación positiva entre las concentraciones de PCR con TG y VLDL Aunque no se estableció correlación con C-HDL, en nuestros pacientes encontramos en general hipoalfalipoproteinemia, lo cual nos indica riesgo cardiovascular junto con los valores altos de ICC e ICE. Esta diferencia puede deberse al número de población estudiada, ya que ellos contaron con 285 niños entre 8 y 12 años, y nosotros con 48 niños entre 6 a 16 años.²⁰

Llama la atención que en nuestro estudio no encontramos alteración de glucosa en ayuno, comparado con el estudio de Beatriz-Salazar y cols, quienes estudiaron una población de 55 niños y adolescentes sanos con obesidad, sin embargo, encontramos correlación entre el exceso de grasa corporal total (kilogramos) con niveles de glucosa, insulina sérica y HOMA, los cuales nos permiten valorar resistencia a la insulina, que clínicamente se corroboró en nuestros pacientes, debemos tener en cuenta que esta es la puerta de entrada para el desarrollo de intolerancia a la glucosa y posteriormente Diabetes Mellitus. Hubo similitud en cuanto presencia de hipoalfalipoproteinemia en ambos estudios.²²

Si bien nuestra hipótesis se centraba en la correlación del porcentaje de grasa corporal con las citocinas proinflamatorias, esta no se encontró, sin embargo, se encontró correlación estadísticamente significativa con el exceso de grasa corporal

total (kilogramos) con IL-6, HOMA, glucosa, insulina sérica, TSH, T4T, TG, VLDL y TAS. No existen estudios previos en nuestro país que busquen esta correlación. Aunque es concordante con la literatura en que ante el aumento de grasa corporal hay elevación principalmente de IL-6, en nuestro estudio no se encontraron niveles en general significativos y tampoco se logró establecer correlación con las demás citocinas proinflamatorias. Sin embargo, se estableció relación en cuanto la fisiopatología de la resistencia a la insulina (con elevación de insulina y HOMA), e incluso en los seguimientos actuales de nuestra Clínica de Obesidad existen pacientes que tienen ya intolerancia a la glucosa. También es conocida la asociación de pacientes con obesidad con hipotiroidismo subclínico, dicha relación también se encuentra en nuestro estudio, con elevación de TSH y T4T.

A pesar de la hipoalfalipoproteinemia en nuestros pacientes, no se encontró correlación con HDL, sin embargo, si existió con triglicéridos, VLDL, y TAS, como factores para riesgo cardiovascular.

En cuanto medición de composición corporal por bioimpedancia eléctrica, si bien nos permite valorarla en una forma más precisa, la correlación que encontramos entre los valores de IL-6 con los índices antropométricos de IMC, ICC y cadera, nos indica la importancia de la obtención de estos índices en consulta, siendo reproducible desde 1er nivel hasta un centro de atención de 3er nivel como el nuestro.

Este estudio puede ser precedente para estudios comparativos en un mayor grupo de población, o bien en la misma población posterior a tratamiento. Los resultados nos indican la importancia de un minucioso abordaje en los pacientes con sobrepeso y obesidad, si bien hoy en día no se establece como tal síndrome metabólico en pacientes pediátricos, existe la presencia de sus componentes en nuestros pacientes, siendo alarmante e indicándonos la urgencia de extremar medidas para evitar la progresión hacia una población con enfermedades crónico-degenerativas en forma muy temprana.

CONCLUSIONES

1.- Los niveles de IL-6 se encontraron correlacionados con el exceso de grasa corporal total en kilogramos y no con propiamente el porcentaje, no existió correlación con las demás citocinas proinflamatorias (TNF α , MCP-1)

2.- Se encontró correlación con el exceso de grasa corporal total (kg) con los siguientes valores bioquímicos y componentes del Síndrome Metabólico: HOMA, glucosa, insulina sérica, triglicéridos, VLDL, TSH, T4T y TAS.

3.- Se encontró correlación entre los valores de IL-6 con los índices antropométricos de ICC, IMC y cadera.

4.- Los niveles de PCR se encontraron correlacionados con los valores de triglicéridos y VLDL.

RECOMENDACIONES

- 1.- Fomentar el abordaje multidisciplinario del paciente con sobrepeso y obesidad, incluyendo valoraciones por endocrinología, nutrición, psicología y trabajo social. Con enfoque de atención hacia la prevención y promoción de un estilo de vida saludable en nuestra población, con énfasis a nivel familiar e individual; y evitando el desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas de forma muy temprana.
- 2.- Continuar seguimiento de los pacientes de la Clínica de Obesidad, valorando índices antropométricos básicos y obtención de composición corporal, así como estudios bioquímicos complementarios.
- 3.- Realizar comparación en los mismos pacientes de los datos bioquímicos y de los componentes del Síndrome Metabólico al disminuir peso y cantidad de grasa corporal total.

BIBLIOGRAFIA

1. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012.
2. Organización Mundial de la Salud; Plan de Acción mundial para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles 2013-2020.
3. Secretaría de Salud. Programa de acción específico: Prevención y control de la Obesidad y riesgo cardiovascular 2013-2018. Primera edición. México, D.F. 2014.
4. Prevención y diagnóstico de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes en el primer nivel de atención, México: Secretaría de Salud, 2012.
5. Klunder-Cruz y Cols. Padres con sobrepeso y obesidad y el riesgo de que sus hijos desarrollen obesidad y aumento en los valores de la presión arterial. Bol Med Hosp Infantil Mex 2011; 68(6);438-446.
6. 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.
7. Sánchez J, López D, Pinzón O, et al. Adipocinas y síndrome metabólico: múltiples facetas de un proceso fisiopatológico complejo. Rev. Colom. Cardiol. [Internet]. 2010 Aug [citado 2016 Mayo 01]; 17(4): 167-176.
8. El-Kadre LJ, Tinoco AC. Interleukin-6 and obesity: the crosstalk between intestine, pancreas and liver. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2013 Sep;16(5):564-8.
9. Macotela Y, Emanuelli B, Mori MA, et al. Intrinsic differences in adipocyte precursor cells from different White fat depots. Diabetes. 2012 Jul; 61(7):1691-9
10. Smorlesi A, Frontini A, Giordano A, et al. The adipose organ: white-brown adipocyte plasticity and metabolicinflammation. 2012 Dec;13 Suppl 2:83-96.
11. Srikanthan K, Feyh A, Visweshwar H, et al. Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management and Risk

- Stratification in the West Virginian Population. *Int J Med Sci* 2016 Jan 1; 13(1):25-38.
12. Misra A , Khurana L. Obesity and the metabolic syndrome in developing countries. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Nov;93(11 Suppl 1):S9-30.
 13. 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.
 14. Pal M, Febbraio MA, and Whitham M. From cytokine to myokine: the emerging role of interleukin-6 in metabolic regulation. *Immunol Cell Biol*. 2014 Apr;92(4):331-9.
 15. Weisberg S, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003; 112: 1796–1808.
 16. Deng T, Lyon C, Minze L, et al. Class II major histocompatibility complex plays an essential role in obesity-induced adipose inflammation. *Cell Metab* 2013; 17: 411–422.
 17. Elgazar-Carmon V, Rudich A, Hadad N, et al. Neutrophils transiently infiltrate intraabdominal fat early in the course of high-fat feeding. *J Lipid Res* 2008; 49: 1894–1903.
 18. DeFuria J, Belkina A, Jagannathan-Bogdan M, et al. B cells promote inflammation in obesity and type 2 diabetes through regulation of T-cell function and an inflammatory cytokine profile. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 5133–5138.
 19. Li L, Wu LL. Adiponectin and interleukin-6 in inflammation-associated disease. *Vitam Horm*. 2012;90:375-95.
 20. Balas-Nakash M, Perichart-Perera O, Benítez-Arciniega A, et al. [Association between adiposity, inflammation and cardiovascular risk factors in school-aged Mexican children]. *Gac Med Mex*. 2013 Mar-Apr;149(2):196-203.

21. Goldaracena-Azuara M, de la Cruz-Mendoza E, Flores-Sánchez J, et al. Resistencia a la insulina E Interleucina-6, Factor de necrosis tumoral α en población infantil de San Luis Potosí. Resúmenes de trabajos libres. *Bioquímica*. 2005;30(Suppl A):135.
22. Salazar V, Rodríguez M, Guerrero R. Factores bioquímicos asociados a riesgo cardiovascular en niños y adolescentes. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2005; 43(4).
23. Dávila-Sotelo E, Flores-Caloca O, Cura-Esquivel et al. Correlación de circunferencia de cintura con factores de riesgo cardiovascular en niños. *Medicina Universitaria* 2012;14(57):211-216.
24. Jenkins B, Grail D, Inglese M, et al. Imbalanced gp130-dependent signaling in macrophages alters macrophage colony-stimulating factor responsiveness via regulation of c-fms expression. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 1453–1463.
25. Dienz O, Eaton S, Bond J, et al. The induction of antibody production by IL-6 is indirectly mediated by IL-21 produced by CD4⁺ T cells. *J Exp Med* 2009; 206: 69–78.
26. Stolzman S, Bement MH. Inflammatory markers in pediatric obesity: health and physical activity implications. *Infant Child Adolesc Nutr* 2012; 4:297-302
27. Hartman J, Frishman WH. Inflammation and Atherosclerosis: A Review of the Role of Interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy. *Cardiol Rev*. 2014 May-Jun;22(3):147-51.
28. Priceman S, Kujawski M, Shen S, et al. Regulation of adipose tissue Tcell subsets by Stat3 is crucial for diet-induced obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 13079–13084.
29. Martos G, Burgos E, Canelles S et al. Determinación de insulina y citocinas durante el desarrollo mediante inmunoensayo múltiple: Implicaciones en pediatría. *An Pediatr (Barc)*, 2011; 74(6):356-362.

30. Matthews VB, Allen TL, Risis S, et al. Interleukin-6-deficient mice develop hepatic inflammation and systemic insulin resistance. *Diabetologia* 2010; 53: 2431–2441.
31. O'Neill HM, Palanivel R, Wright DC, et al. IL-6 is not essential for exercise-induced increases in glucose uptake. *J Appl Physiol* 2013; 114: 1151–1157.
32. Stelzer I, Zelzer S, Raggam RB, et al. Link between leptin and interleukin-6 levels in the initial phase of obesity related inflammation. *Transl Res.* 2012 Feb; 159(2):118-24.
33. Yeste D, Vendrell J, Tomasini R, Broch M, Gussinyé M, Mrgia A, et al. Interleukin-6 in obese children and adolescents with and without glucose intolerance. *Diabetes Care.* 2007 Jul; 30(7):1892-4
34. Ramírez M, Sanchez C. El factor de necrosis tumoral- α , la resistencia a la insulina, el metabolismo de lipoproteínas y la obesidad en humanos. *Nutr Hosp.* 2012, 27(6):1751-1757
35. Bastarrachea R, Lopez J, y cols. Macrófagos, inflamación, tejido adiposo, obesidad y resistencia a la insulina. *Gac Méd Mex.* Vol 143 No. 6 2007.
36. Stiegler P, Cunliffe A. The Role of Diet and Exercise for the Maintenance of Fat-Free Mass and Resting Metabolic Rate During Weight Loss. *Sports Med.* 2006; 36(3):239-262
37. González M, del Mar Bibiloni M, Pons A, et al. Inflammatory markers and metabolic syndrome among adolescents. *Eur J Clin Nutr.* 2012 Oct; 66(10):1141-5.
38. Gøbel RJ, Jensen SM, Frøkiaer H, et al. Obesity, inflammation and metabolic syndrome in Danish adolescents. *Acta Paediatr.* 2012 Feb; 101(2):192-200.
39. Dana L. Duren, Ph. D., Richard J. Sherwood et al. Body Composition Methods: Comparisons and Interpretation. *J Diabetes Sci Technol* Vol. 2, No. 6, November 2008.
40. Martínez E. Body composition: its importance in clinical practice and some relatively simple techniques for evaluation. *Salud Uninorte. Barranquilla (Col)* 2009; 25(2): 98-116.

41. Alvero J, Fernandez J, Barrera J y Cols. Composición corporal en niños y adolescentes. Arch Med Deporte, Vol. XXVI, Número 131, 2009, 228-237.
42. Haroun D, Wells J et al. Composition of the fat-free mass in obese and nonobese children: matched case-control analyses. International Journal of Obesity (2005) 29, 29-36
43. Wells J. Toward Body Composition Reference Data for Infants, Children, and Adolescents. American Society for Nutrition. Adv. Nutr. 5:320-329, 2014.
44. Huang T., Watkins M, Goran. M. Predicting total body fat from anthropometry in latino children. Obesity reserach Vol. 11 No. 10 October 2003.
45. Alvero J, Correas L et al. Bioelectrical impedance analysis as a method of body composition estimation: a practical approach. Rev Andal Med Deporte, 2011; 4(4):167-174
46. Kehoe S, Krishnaveni G et al. Prediction of body fat percentage from skinfold and bioimpedance measurements in Indian school children. Eur J Clin Nutr. 2011 December; 65(12):1263-1270.
47. Jaeger A, Barón M. Use of bioelectrical impedance for the prediction of body composition in children and adolescents. Anales Venezolanos de Nutrición 2009; Vol 22(2):105-110.
48. Jorge Fernández Vieitez. Estimación de la composición corporal por dos de las ecuaciones de Dezenberg para niños de 5 a 10 años. Rev Cubana Salud Pública V. 29 N.1. Ene-Mar 2003.

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.**

Correlación del porcentaje de grasa corporal por bioimpedancia eléctrica con citocinas pro-inflamatorias en pacientes pediátricos con sobrepeso y obesidad

FECHA: _____

NOMBRE: _____

GÉNERO: _____

NSS: _____ CITA _____

LUGAR DE ORIGEN _____ TELÉFONO _____

FECHA DE NACIMIENTO: _____

EDAD EN AÑOS Y MESES: _____

ANTECEDENTES FAMILIARES

ESCOLARIDAD DE MADRE _____ ESCOLARIDAD DE PADRE _____

MADRE TABAJADORA _____ MADRE TABAQUISMO _____

PADRE TABAJADOR _____ PADRE TABAQUISMO _____

OBESIDAD SI _____ NO _____ QUIENES _____

DISLIPIDEMIAS SI _____ NO _____ QUIENES _____

HIPERTENSION ARTERIAL SI _____ NO _____ QUIENES _____

ENFERMEDAD CEREBRO VASCULAR SI _____ NO _____ QUIENES _____

DIABETES MELLITUS SI _____ NO _____ QUIENES _____

INFARTO AGUDO AL MIOCARDI SI _____ NO _____ QUIENES _____

ENFERMEDAD RENAL CRONICA O RENAL TERMINAL, SI _____ NO _____ QUIENES _____

ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA PERSONALES

PESO AL NACIMIENTO _____ SEMANAS DE GESTACIÓN AL NACIMIENTO _____

PREMATURO SI _____ NO _____ MADRE CON DIABETES GESTACIONAL _____

MADRE CON HIPERTENSION GESTACIONAL O PRECLAMPSIAL _____

PESO _____ KG TALLA _____ MTS IMC _____ kg/talla² PERCENTIL IMC _____

CINTURA _____ CADERA _____

INDICE C/C _____ INDICE C/E _____

TABAQUISMO: SI _____ NO _____

DIABETES MELLITUS SI _____ NO _____

SÍNDROME METABÓLICO SI _____ NO _____

HIPERTENSIÓN ARTERIAL SI _____ NO _____ TAS _____ mmHg TAD _____ mmHg

ACANTOSIS NIGRICANS SI _____ NO _____ GRADO _____

GLUCOSA _____ mg/dL INSULINA _____ HOMA _____

COLESTEROL TOTAL _____ mg/dL HDL _____ mg/dL LDL _____ mg/dL

TRIGLICÉRIDOS _____ mg/dL ACIDO URICO _____

TGO _____ TGP _____ GGT _____

PCR _____ mg/dL INTERLEUCINA 6 _____

CREATININA _____ mg/dL TSH _____ T4 Libre _____

PLAN DE ALIMENTACIÓN SI _____ NO _____ KCAL _____

OTROS COMÓRBIDOS

Anexo 4.- Carta de consentimiento informado



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE
ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA.**

CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN

Guadalajara Jalisco a _____ 2016.

Yo _____, padre o tutor legal de _____ con cédula de afiliación _____ acepto que mi hijo (a) participe en un protocolo de estudio para determinar los niveles de interleucina 6 y otros biomarcados en pacientes con sobrepeso y obesidad, así como la toma de composición corporal por bioimpedancia eléctrica, se me han explicado los riesgos, beneficios y posibles inconveniencias del estudio, que son los siguientes:

Riesgos: Sangrado o dolor al momento de la punción, pocos casos infección en el sitio de la extracción de la muestra. Beneficios: permitirá sentar bases para determinar la relación entre citocinas proinflamatorias y la composición corporal en pacientes con sobrepeso y obesidad, lo que permitirá una intervención oportuna para mejorar calidad de vida del paciente y reducir comorbilidades asociadas.

OBJETIVO: Determinar la relación de los niveles de Interleucina 6 con la composición corporal en pacientes pediátricos con sobrepeso y obesidad

PROCEDIMIENTO:

- 1.- Toma de exámenes de laboratorio, mediante una punción venosa en brazos, la cual tiene como probables eventos adversos: dolor, posibilidad de hematoma local, infección.
- 2.- Toma de composición corporal por bioimpedancia eléctrica, sin complicaciones secundarias.

CONFIDENCIALIDAD

Los médicos involucrados en el estudio y tratamiento de su hijo garantizamos que cualquier información obtenida en este estudio se manejará con un criterio estricto de

confidencialidad, lo que significa que sus resultados solo serán conocidos por médicos encargados y los padres.

Padre o tutor

Testigo 1

Tesista: Vania Isabel Rodríguez Molina

Testigo 2

Aspectos éticos

El protocolo ha sido evaluado y aprobado por el Comité de Investigación de la UMAE Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente, conforme a los lineamientos de la Ley General de Salud. Se someterá al comité de investigación y ética local (CLIES) con número 1302. Se firma consentimiento informado, previo asesoramiento sobre el objetivo del cuestionario y del proyecto de investigación. 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 de riesgo mínimo, por la toma de exámenes de sangre y bioimpedancia eléctrica. El desarrollo del estudio se llevará 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 declara 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).

Para aclarar cualquier duda favor de comunicarse con el investigador: Dra. Vania Isabel Rodríguez Molina de forma personal, vía telefónica al 4731296859, o por correo electrónico sigfrid_virm@hotmail.com

Anexo 5.- Cronograma de actividades

Actividad	Julio 2016	Agosto 2016	Septiembre 2016	Octubre 2016	Noviembre 2016	Diciembre 2016	Enero 2017	Febrero 2017	Marzo 2017	Abril 2017	Mayo 2017	Junio 2017	Julio 2017	Agosto 2017
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														■