

MED. GRAL ALBA ALEJANDRA MACIAS MUÑOZ

EL ESTADO NUTRICIO EN ESCOLARES CLINICAMNETE SANOS DE 6 A 12 AÑOS Y SU
RELACIÓN CON LA ACTIVIDAD DE LAS ADIPOCINAS

2015



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO
FACULTAD DE MEDICINA

**EL ESTADO NUTRICIO EN ESCOLARES CLINICAMENTE SANOS DE
6 A 12 AÑOS Y SU RELACIÓN CON LA ACTIVIDAD DE LAS
ADIPOCINAS**

TESIS

**QUE COMO PARTE DE LOS REQUISITOS PARA OBTENER EL
DIPLOMA DE LA**

ESPECIALIDAD EN MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA:

MÉD. GRAL. ALBA ALEJANDRA MACIAS MUÑOZ

SANTIAGO DE QUERÉTARO, QRO. FEBRERO, 2015



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Medicina
Especialidad de Medicina Familiar

“EL ESTADO NUTRICIO EN ESCOLARES CLINICAMENTE SANOS DE 6 A 12 AÑOS Y SU RELACION CON LA ACTIVIDAD DE LAS ADIPOCINAS”

TESIS

Que como parte de los requisitos para obtener el Diploma de la
Especialidad en Medicina Familiar

Presenta:

Médica General Alba Alejandra Macias Muñoz

Dirigido por:

Dr. Nicolás Camacho Calderón

SINODALES

Dr. en C.S Nicolás Camacho Calderón
Presidente

Dr. Carlos Francisco Sosa Ferreyra
Secretario

M. S.P Alejandra Medina Hernández
Vocal

M.I.M.E.N Lilia Susana Gallardo Vidal
Suplente

Dr. en C.S. Alberto Juárez Lira
Suplente

Méd. Esp. Javier Ávila Morales
Director de la Facultad de Medicina

Dra. Ma. Guadalupe Flavia Loarca
Directora de Investigación y Posgrado

Centro Universitario
Querétaro, Qro.
Febrero, 2015
México.

RESUMEN

Introducción: La valoración del estado nutricional es un indicador del estado de salud del niño, es un aspecto importante en la ubicación de grupos de riesgo con deficiencias y excesos en la alimentación que pueden ser factores de riesgo en las enfermedades crónicas prevalentes en la actualidad. En las condiciones de sobrepeso y obesidad se ha establecido un estado proinflamatorio agudo que en caso de persistir se establece un estado inflamatorio en el que se producen adipocinas que reflejan dicha condición bioquímica en el que es posible establecer el daño sistémico. Según la ENSANUT 2012 los niños en edad escolar (ambos sexos), de 5 a 11 años, presentaron una prevalencia nacional combinada de sobrepeso y obesidad en 2012 de 34.4%, 19.8% para sobrepeso y 14.6% para obesidad. **Objetivo general:** Estimar el estado nutricional de acuerdo al IMC en escolares clínicamente sanos de 6 a 12 años de edad y su relación con la actividad de las adipocinas IL-6, FNT- α y PCR. **Material y Métodos:** estudio correlación, se estimó el estado nutricional y la concentración plasmática de las adipocinas IL-6, FNT- α y PCR a través del ensayo ELISA. Se les realizó determinación de IMC, circunferencia de cintura y antecedentes sociodemográficos. Se obtuvieron medidas de tendencia central así como Correlación de Pearson. **Resultados:** se estudiaron 186 escolares de 6 a 12 años, el estado nutricional que predominó tanto en las niñas como en los niños fue en normopeso, presentándose un sobrepeso y obesidad en las niñas de 26.6% y en los niños de 28.4%., en los niños se presentó el mayor porcentaje de obesidad abdominal en un 17%. La actividad de las citocinas fue diferente en cada estado nutricional, para el normopeso, sobrepeso y la obesidad la citocina de mayor concentración fue la PCR tanto en hombres como en mujeres con una significancia estadística $p=0.01$. No se encontró correlación con TNF- α y la IL-6 con el estado nutricional. **Conclusión.** Las citocinas presentaron una concentración diferente de acuerdo al estado nutricional por IMC de los escolares, no hubo correlación entre el estado nutricional, TNF- α y IL-6, encontrándose una correlación muy débil para la PCR.

(**Palabras claves:** estado nutricional, IMC, sobrepeso, obesidad)

SUMMARY

Introduction: Evaluation of the nutritional state is an indicator of a child's health. It is an important aspect in locating risk groups that have deficiencies and excess food intake which can be risk factors in currently prevalent chronic illnesses. When there is overweight and obesity, an acute proinflammatory state has been established which, if it were to persist, become an inflammatory state, producing adipokines that reflect this biochemical condition in which it is possible to establish systemic damage. According to ENSANUT 2012, school aged children (both sexes) from 5 to 11 presented a national prevalence of 34.4% of combined overweight state and obesity in 2012, 19.8% overweight and 14.6% obese. **General objective:** To estimate the nutritional state using the BMI in clinically healthy school children from 6 to 12 years of age and the relationship with the activity of the IL-6, FNT- α and PCR adipokines. **Material and methods:** Correlational study. The nutritional state and plasmic concentration of the IL-6, FNT- α and PCR adipokines were estimated using the ELISA assay. Determination of the BMI was carried out, as well as waist circumference and socio-demographic background. Central tendency measurements and Pearson correlation were obtained. **Results:** 186 school children ages 6 to 12 were studied. The predominant nutritional state of both girls and boys was normal weight. There was overweight and obesity in girls, 26.6% and in boys, 28.4%. Boys presented the highest percentage of abdominal obesity, 17%. Cytokine activity was different in each nutritional state. For normal weight, overweight and obesity, the highest concentration of cytokine was the PCR, both in boys and girls, with a statistical significance of $p=0.001$. No correlation between TNF- α and IL-6 and the nutritional state was found. **Conclusion:** Cytokines presented different concentrations according to the nutritional state through BMI in school children. There was no correlation between the nutritional state, TNF- α and IL-6. A very weak correlation was found for PCR.

(Key words: Nutritional state, BMI, obesity, overweight)



DEDICATORIAS

A Dios, por darme la oportunidad de vivir y por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

A mis padres, quienes me dieron vida, amor, educación, apoyo, consejos y nunca dejaron que claudicara en mi carrera, siendo mi mayor ejemplo a seguir en la vida, los amo.

A mis hermanos Scarleth, Miguel y Moisés gracias por su apoyo incondicional y amor que me han brindado en la vida.

A mi sobrina Grecia, por llenar mi vida de alegría y amor.

Al amor de mi vida y esposo Arturo, por apoyarme y ayudarme en la realización de mi tesis. Gracias amor, te amo con toda mi vida. Juntos por siempre.

A mis amigos, que nos apoyamos mutuamente en nuestra formación profesional y que hasta ahora, seguimos siendo amigos.

A mi tutor de tesis y maestros, quienes nunca desistieron al enseñarme y apoyarme.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres que siempre me apoyaron en mi carrera y me alentaron a seguir adelante con su inmenso amor, a mis hermanos por su amor y apoyo. Arturo por ayudarme a terminar mi tesis y por ser mi razón de ser. A mi tutor de tesis y maestros por su enseñanza y apoyo. A todas las personas que hicieron posible que realizara mi tesis. Gracias

ÍNDICE

Contenido	Página
Resumen	i
Summary	ii
Dedicatorias	iii
Agradecimientos	iv
Índice	v
Índice de cuadros	vii
I. INTRODUCCIÓN	1
I.1 OBJETIVO GENERAL	3
I.1.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	3
II. REVISIÓN DE LA LITERATURA	5
II.1 Generalidades	5
II.2 Biomarcadores	6
II.2.1 Factor de necrosis tumoral alfa	7
II.2.2 Factor de crecimiento beta	8
II.2.3 Proteína C reactiva	8
II.2.4 Interleucina 6	9
II.2.5 Interleucina 18	10
II.2.6 Leptina	11
II.2.7 Resistina	11
II.3 Adipocinas recientes	12
II.3.1 Visfatina	12
II.3.2 Apelina	12
II.3.3 Omentina	13
II.3.4 Quemerina	13
III. METODOLOGÍA	17
III.1 Diseño de la investigación	17
III.2 Variables a estudiar e instrumentos de medición	18
III.3 Procedimiento	19

III.4 consideraciones éticas	21
III.5 Análisis estadístico	22
IV. RESULTADOS	23
V. DISCUSIÓN	33
VI. CONCLUSIONES	36
VII. PROPUESTAS	37
VIII. LITERATURA CITADA	38
APÉNDICE	43
ANEXOS	44

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro		Página
IV.1	Distribución del estado nutricional por género en escolares.	25
IV.2	Presencia de obesidad abdominal por percentiles de acuerdo a la circunferencia de cintura por género	26
IV.3	Distribución por estado nutricional y actividad de las citocinas TNF- α , IL-6 y PCR expresados en promedios y desviación estándar.	27
IV.4	Actividad de las diferentes citocinas de acuerdo al estado nutricional y género.	28
IV.5	Correlación entre estado nutricional y concentración de citocinas	29

INDICE DE FIGURAS

Figura		Página
1	Distribución de la actividad de TNF- α en relación al estado nutrición y edad de los escolares.	30
2	Distribución de la actividad de IL-6 en relación al estado nutrición y edad de los escolares.	31
3	Distribución de la actividad de PCR en relación al estado nutrición y edad de los escolares.	32

I. INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas se han acumulado evidencias sobre la importancia de una buena alimentación en la infancia, especialmente en las etapas de desarrollo. Durante la niñez y la adolescencia, una adecuada nutrición es fundamental para alcanzar el máximo desarrollo tanto físico como intelectual. Es durante este periodo, donde se establecen patrones de consumo que pueden contribuir en la edad adulta a la aparición de diversas enfermedades (Muros et al, 2009).

La valoración del estado nutricional es un indicador del estado de salud del niño, es un aspecto importante en la ubicación de grupos de riesgo con deficiencias y excesos en la alimentación que pueden ser factores de riesgo en las enfermedades crónicas prevalentes en la actualidad (Muros et al, 2009). Además, permite controlar el crecimiento y desarrollo infantil e identificar oportunamente las alteraciones por un desbalance en el consumo de alimentos no saludables y dentro de estas alteraciones el identificar las de origen primario o secundario de algún trastorno nutricional.

De acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud 2012, en lo referente a la población pediátrica se evaluó el estado nutricional en escolares. Los tres indicadores utilizados para la evaluación del estado nutricional a nivel poblacional fueron peso esperado para la edad, la talla esperada para la edad y el peso esperado para la talla. La OMS ha recomendado utilizar como referencia internacional los datos del Centro Nacional de Estadísticas de Salud de los Estados Unidos (OMS/NCHS/CDC) para su uso como indicadores antropométricos (ENSANUT, 2012).

De acuerdo con la ENSANUT 2012, en el país el 2.8% de los menores de cinco años presentan bajo peso, 13.6% muestran baja talla y 1.6% desnutrición aguda (emaciación). La baja talla en preescolares disminuyó 13.3 puntos porcentuales entre 1988 y 2012, que de ser de un 26.9% para el 2012 era del 13.6%. Las mayores prevalencias de baja talla se encuentran en el sur del país

con 19.2%. En las localidades rurales de esta región se determinó una prevalencia del 27.5%, 13.9 puntos porcentuales por arriba del promedio nacional (13.6%) (ENSANUT, 2012).

Los niños en edad escolar de 5 a 11 años, presentaron una prevalencia nacional combinada de sobrepeso y obesidad en 2012 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 es mayor 36.9% (19.5 y 17.4%, respectivamente). Al analizar las tendencias puede observarse que las cifras de sobrepeso y obesidad en escolares no han aumentado en los últimos seis años (ENSANUT, 2012).

En 2012, las prevalencias combinadas de sobrepeso y obesidad por tipo de afiliación a servicios de salud fueron 30.8% para Seguro Popular, 38.1% para el IMSS, 42.4% para el ISSSTE y 37.1 para quienes no reportaron estar afiliados a alguna institución (ENSANUT, 2012).

Tanto el sobrepeso como la obesidad en la infancia tienen implicaciones importantes a corto, mediano y largo plazo para la salud infantil. A corto plazo, tiene efectos adversos sobre la presión arterial, los lípidos, el metabolismo de los carbohidratos, sobre la autoestima y la calidad de vida. A largo plazo, las implicaciones médicas de la obesidad infantil incluyen: mayor riesgo de obesidad en el adulto, hipertensión arterial, diabetes, enfermedades cardiovasculares, etc. Estos datos sugieren que la niñez es un período crítico de oportunidad para realizar medidas de prevención e intervención (Bacardi-Gascon et al, 2007).

Con el avance tecnológico, hoy día es posible identificar moléculas que apoyan a establecer pronóstico o diagnóstico de diversas enfermedades en sus etapas iniciales o avanzadas. Estos biomarcadores son una parte diagnóstica en la atención clínica del paciente ya que permiten identificar el grado de afectación del padecimiento.

En las condiciones de sobrepeso y obesidad se ha establecido un estado proinflamatorio agudo que en caso de persistir se establece un estado inflamatorio en el que se producen adipocinas que reflejan dicha condición bioquímica en el que es posible establecer el daño sistémico. Esta condición ha sido descrita ampliamente en el adulto con enfermedades crónicas como la DM2 y el síndrome metabólico (SM) y en algunas enfermedades en el que existe un estado inflamatorio.

La síntesis de las adipocinas se altera en respuesta a las condiciones de la masa del tejido adiposo blanco. Se ha observado que la obesidad y las patologías asociadas a la misma, presentan una respuesta inflamatoria crónica caracterizada por: producción anormal de citocinas, aumento de los reactantes de fase aguda y activación de vías de señalización relacionadas con la respuesta inflamatoria. Una característica es que la inflamación crónica interrelaciona a la obesidad, a la DM2, la enfermedad cardiovascular y al síndrome metabólico (Sánchez-Muñoz et al, 2005).

Existen pocos estudios en población escolar sana sobre la actividad de estos biomarcadores de inflamación por lo que este estudio pretende el caracterizar la actividad de algunas citocinas.

I.1 OBJETIVO GENERAL

Estimar el estado nutricional en escolares clínicamente sanos de 6 a 12 años y la actividad en plasma de las adipocinas (IL-6, FNT- α y PCR).

I.1.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Estimar el estado nutricional en escolares clínicamente sanos de 6 a 12 años.

Determinar la actividad de las siguientes adipocinas en suero:

- a) factor de necrosis alfa.
- b) proteína C reactiva.
- c) interleucina 6

1.2 HIPÓTESIS GENERAL

Ho: Las adipocinas no presentan una actividad diferente de acuerdo al estado nutricional del escolar clínicamente sano.

Ha: Las adipocinas presentan una actividad diferente de acuerdo al estado nutricional del escolar clínicamente sano.

II. REVISIÓN DE LITERATURA

II.1 Generalidades

La obesidad se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa en el cuerpo. La prevalencia de niños con sobrepeso y obesidad ha aumentado notablemente en los últimos años. Hoy en día, la obesidad infantil es un problema de salud pública en México y por los alcances en la población en general se considera una epidemia mundial. Se ha demostrado que la obesidad aumenta el riesgo cardiovascular y el síndrome metabólico en niños y adultos, y que la inflamación juega un papel importante en el desarrollo de estas enfermedades (Balas-Nakash et al, 2013).

La alta morbimortalidad de las enfermedades cardiovasculares y su relación con trastornos de base como la obesidad y el síndrome metabólico en la población adulta, hace necesario explorar cuáles son los mecanismos y procesos que desencadenan la alteración del metabolismo y a su vez la generación de algunas enfermedades crónico degenerativas que pueden ser prevenibles. En tal sentido, el tejido adiposo y el adipocito tienen un papel fundamental en este proceso mediante la producción de múltiples adipocinas, algunas denominadas clásicas y otras de reciente hallazgo en el hoy día empieza a dilucidarse el complejo panorama de interacciones fisiopatológicas conducentes al desarrollo de la resistencia a la insulina y del complejo desequilibrio metabólico que con lleva un sin número de complicaciones clínicas (Sánchez et al, 2010).

La prevalencia del síndrome metabólico a nivel mundial se ha incrementado de manera considerable en los últimos años, constituyendo uno de los principales problemas de salud pública en diferentes países incluyendo a México. De ser un padecimiento prácticamente exclusivo de la etapa adulta y con mayor prevalencia en países industrializados hace unas décadas; en la actualidad el síndrome metabólico (SM) se presenta a edades cada vez más tempranas y de

manera más frecuente en países en vías de desarrollo como el nuestro (Escobedo et al, 2010).

En México, la desnutrición continua siendo un problema de salud pública como parte de la salud infantil ya que son alteraciones de la alimentación ya que se encuentra entre las primeras cinco causas de mortalidad infantil. Asimismo, estudios nacionales han demostrado que la obesidad en México va en franco ascenso y muestran que las estadísticas de Argentina, Colombia y México, registran que más de la mitad de su población tienen sobrepeso y más del 15% son obesos, lo cual demuestra que esta tendencia será mayor en los próximos años.

En Chile, Perú y México estas cifras son alarmantes ya que uno de cada cuatro niños de 4 a 10 años de edad tiene sobrepeso u obesidad (Fausto et al, 2006).

Hasta hace algunos años, el tejido adiposo se consideraba únicamente como un depósito de almacenamiento de energía; ahora se sabe que es un tejido metabólico activo que libera un importante número de mediadores bioactivos denominados adipocinas. Algunos de estos mediadores (TNF- α , IL-6, IL-1 β) inducen una inflamación sistémica de bajo grado en las personas con exceso de grasa corporal (Balas-Nakash et al, 2013).

II.2 Biomarcadores:

Entre los biomarcadores relacionados con la obesidad, la resistencia insulínica, las enfermedades cardiovasculares y el síndrome metabólico se encuentran: el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucinas 6 (IL-6) y 18 (IL-18), angiotensinógeno, factor de crecimiento TGF-beta, inhibidor de la activación del plasminógeno, leptina, resistina, proteína C reactiva (PCR), amiloide A, ácido siálico, marcadores de disfunción endotelial (factor von Willebrand, ICAMs, vCAMs) factor 3 del sistema del complemento, haptoglobina, glicoproteína zinc- α 2, eotaxina, visfatina, apelina, alfa1-antitripsina, vaspina, omentina, proteína

transportadora de retinol 4, ceruloplasmina, adiponectina y desnutrina (Zulet et al, 2007).

II.2.1 Factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α)

El factor de necrosis alfa (FNT- α) es un marcador inflamatorio asociado con adiposidad y factores de riesgo cardiovascular. Es producido por los macrófagos dentro del tejido adiposo y por los mismos adipocitos. Es estimulado por el estrés del retículo endoplásmico (RE) y UPR, inhibe la actividad de la lipasa lipoprotéica e incrementa la lipólisis. En los sujetos que pierden peso, la expresión de FNT- α en los macrófagos disminuye y es inversamente proporcional a la actividad de la lipasa lipoprotéica. Una de las actividades principales de esta enzima es la ruptura de los triglicéridos y la VLDL circulantes, la disminución de su actividad debido al incremento de la concentración FNT- α en el tejido adiposo puede participar parcialmente para la hipertrigliceridemia en la obesidad.

Las concentraciones de FNT- α son altas en los sujetos con DM2 y correlacionan con la glucosa en ayuno y la insulina en individuos obesos. El FNT- α inhibe la acción de la insulina en los adipocitos, posiblemente a través de inhibidores de IRS-1 por JNK, llevando al adipocito a resistencia a la insulina. Esta citocina también parece estar relacionada en la resistencia periférica en el músculo esquelético a la insulina. En ratones obesos, el bloqueo de FNT- α aumenta la captación de glucosa. También es probable que esta citocina participe en la disfunción vascular relacionada con la adiposidad. En modelos animales con síndrome metabólico (SM), la expresión de FNT- α en las células endoteliales y la disfunción endotelial asociada se incrementó; el bloqueo de la citocina restauró la vasodilatación mediada por el endotelio. Este efecto de FNT- α en la función vascular puede referirse a su importancia como estimulante de ERO e inhibidor de la liberación de óxido nítrico (Ferranti et al, 2009).

II.2.2 Factor de crecimiento beta (TGF β)

EL TGF- β es una citoquina multifuncional producida por una variedad de células, entre ellas los adipocitos, que es capaz de regular el crecimiento y la diferenciación de numerosos tipos celulares. Los niveles de TGF- β 1 podrían explicar parte de la conexión molecular que existe entre trastornos tales como la hipertensión arterial, la DM2, la obesidad, el tabaquismo y alteraciones asociadas a la fibrosis. Además de sus propios efectos, el TGF- β guarda relación con otros biomarcadores del estado inflamatorio, demostrando ser un agente inductor de la síntesis de PAI-1 en tejido adiposo humano, y a su vez, el TNF- α que es un potente inductor de TGF- β 1 en tejido adiposo.

Así se ha propuesto que el TGF- β 1 es de especial relevancia en la elevación de la expresión de PAI-1 encontrada en sujetos con obesidad mórbida asociada a resistencia insulínica. Por otro lado, se ha observado que con la pérdida de peso, los niveles de TGF- β 1 descienden significativamente (Zulet et al, 2007).

II.2.3 Proteína C reactiva (PCR)

La PCR es un marcador de inflamación producido predominantemente por el hígado en respuesta a IL-6. Se han observado concentraciones muy altas de PCR en infecciones agudas y estados inflamatorios sistémicos, aunque se pueden observar elevaciones más modestas medidas como PCR de alta sensibilidad pueden ocurrir crónicamente proporcionando un indicador relativamente estable de inflamación de bajo grado durante meses o años.

El exceso de adiposidad está asociado con el incremento sérico de IL-6 y PCR, y altas concentraciones correlacionan con hipertrofia del adipocito. Adicionalmente, a la producción en el hígado un tercio de la IL-6 circulante es liberada por el tejido adiposo, y la producción de IL-6 está más fuertemente asociada con la adiposidad visceral que con la grasa subcutánea. Las concentraciones de PCR circulantes también son altas en adultos en situaciones

como el SM y este incremento es un factor de riesgo independiente para desarrollar DM2 y enfermedad cardiovascular (ECV). También se ha observado una asociación entre la adiposidad y la PCR en niños de 10 a 11 años, sugiriendo que esta relación es uno de los pasos iniciales en el camino a la enfermedad crónica. El proceso inflamatorio en la obesidad es complejo, y probablemente hay múltiples vías de interacción entre marcadores inflamatorios. Por ejemplo, aunque se han observado correlaciones entre las concentraciones de IL-6 y PCR y entre IL-6 y FNT- α , las concentraciones de PCR no necesariamente correlacionan con FNT- α (Ferranti et al, 2009).

Evidencia reciente de numerosos estudios prospectivos ha mostrado que las elevaciones de pequeña magnitud de la concentración de PCR circulante en adultos, aun dentro de límites que antes se consideraba "normales" (por debajo de 10 mg/l), son predictivas de episodios cardiovasculares agudos en individuos en apariencia saludables y asintomáticos, al margen de otros factores de riesgo cardiovascular (Flores et al, 2007).

II.2.4 Interleucina 6

La IL-6 es un mediador de inflamación con efectos pleiotrópicos en una amplia variedad de tejidos, incluyendo la estimulación de la síntesis de proteínas de fase aguda y la regulación del metabolismo glucídico y lipídico. El tejido adiposo, en especial el visceral, es una fuente importante de IL-6. Existe una fuerte asociación entre el grado de expresión de IL-6 en el tejido adiposo y los niveles circulantes de IL-6 y proteína C-reactiva. Además, la IL-6 se ha propuesto como nexo de unión entre obesidad, inflamación y enfermedad coronaria. Por otra parte, la IL-6 reduce la capacidad de la insulina para suprimir la producción hepática de glucosa y reduce la captación de glucosa inducida por la insulina en el músculo esquelético.

Los pacientes obesos presentan concentraciones elevadas de IL-6, mientras que en los ratones carentes de IL-6 desarrollan obesidad a edades avanzadas. Es de notar que el tratamiento con IL-6 de voluntarios produce un aumento en la utilización de glucosa inducida por insulina y una estimulación de la oxidación de ácidos grasos. La IL-6 presenta efectos autócrinos y parácrinos sobre los adipocitos, además de diversos efectos endócrinos. Si bien su papel en la relación entre obesidad e inflamación parece evidente, su implicación en el desarrollo de resistencia a la insulina todavía no ha sido bien comprendido (Gómez-Ambrosi et al, 2008).

II.2.5 Interleucina 18

La IL-18 es una citoquina pro-inflamatoria secretada por adipocitos humanos con propiedades aterogénicas a través de efectos sobre la IL-6, TNF- β y el interferón-gamma, que se ha propuesto como un mediador clave en la inflamación subclínica asociada con obesidad abdominal y, en particular, como un nexo de unión entre la obesidad y complicaciones asociadas, principalmente las ECV, la intolerancia a la glucosa y DM 2.

Los niveles de IL-18 se han encontrado elevados en mujeres obesas, mostrando una asociación positiva con el peso corporal y con el depósito de grasa abdominal, reduciendo sus niveles tras un año de intervención con dieta hipocalórica. En relación a la glucemia, una situación aguda de hiperglucemia provoca un aumento en los niveles de IL-18 en humanos el cual es mediado por el estrés oxidativo. Asimismo, la DM2 se ha asociado con niveles más elevados de esta citoquina. La IL-18 también se ha relacionado positivamente con criterios clínicos de SM y de un IMC alto, circunferencia de la cintura, glucosa en ayuno y niveles de insulina y negativamente con los niveles de colesterol-HDL en sujetos obesos. En este sentido, la IL-18 se ha involucrado en la patogénesis del SM (Zulet et al, 2007).

II.2.6 Leptina

La leptina es una proteína de 16 kDa que puede considerarse la adipocina por excelencia. Es producida principalmente por el tejido adiposo, sobre todo de origen subcutáneo, pero también se expresa en otros tejidos. La leptina se produce de manera proporcional a la cantidad de grasa corporal y funciona como un factor de saciedad que actuaría como un lipostato; es decir, como una señal que informa al hipotálamo sobre el tamaño de los depósitos de grasa del organismo. Las concentraciones circulantes de leptina son mayores en mujeres que en hombres, y mayores en individuos obesos, lo que ha llevado a acuñar el concepto de resistencia a la leptina. Aparte de función reguladora de la homeostasis energética, la leptina participa en muchos otros procesos como la regulación de la función neuroendocrina, la hematopoyesis, la angiogénesis, la reproducción, etc. (Gómez-Ambrosi et al, 2008).

II.2.7 Resistina

Una nueva proteína caracterizada que es secretada en el TAB, también conocida como ADSF (siglas en inglés de Adipose Tissue Specific Secretary Factor) es la resistina. Esta adipocina pertenece a una familia de proteínas de secreción ricas en cisteína llamadas FIZZ (siglas en inglés de Found Inflammatory Zone), ahora conocida como Retn. El RNAm de la resistina codifica para un polipéptido de 114 aminoácidos, con 20 de ellos como péptido señal y que es secretado en forma de dímero. La resistina también se expresa en células inmunocompetentes. La proteína humana presenta 59% de homología con el ratón, su expresión en el TAB humano es menor a la de los ratones y no está del todo claro cuál es su papel en el desarrollo de la resistencia a la insulina en humanos. En ellos, la principal fuente de resistina parecen ser los macrófagos y su expresión se correlaciona con la resistencia a la insulina. Estudios recientes han informado que tanto la expresión de la resistina en el TAB como sus concentraciones séricas se encuentran aumentadas en individuos obesos y con DM2. La resistina recombinante promueve la resistencia a la insulina a nivel

sistémico cuando es administrada a ratones y disminuye el transporte de glucosa por células del tejido adiposo, mientras que el anticuerpo para resistina produce el efecto contrario. La infusión de resistina en ratas induce la resistencia a la insulina en el hígado y aumenta la producción de glucosa. Lo anterior correlaciona con los datos en humanos en donde también se ha asociado con resistencia a la insulina a nivel hepático, pero no en el músculo (Sánchez-Muñoz et al, 2005).

II.3 Adipocinas Recientes

II.3.1 Visfatina

La visfatina se propone como un marcador temprano de disfunción de los adipocitos, en la medida que aumenta en forma aguda con el deterioro metabólico, el aumento de peso y el incremento de la circunferencia abdominal. Tiene efectos hipoglicemiantes independientemente de los cambios de niveles de insulina y en general un efecto mimético de la acción de esta hormona, ejercidos a través del mismo receptor, pero uniéndose a éste en un sitio diferente al de la insulina. La visfatina también ejerce efectos vasodilatadores dependientes del endotelio y mediados por la vía del óxido nítrico (ON), pero independiente del receptor de insulina. Los niveles de visfatina están elevados en hipercolesterolemia total y LDL y están directamente proporcionales a los niveles de TNF α y resistina, pero están disminuidos en pacientes obesos e hiperleptinémicos, así como en el embarazo y la diabetes gestacional. Adicionalmente induce adhesión leucocitaria y posee un efecto angiogénico y pro-inflamatorio directo y por tanto un papel en la disfunción endotelial (Sánchez et al, 2010).

II.3.2 Apelina

La apelina es otra de las adipocinas recientemente descritas, cuyo receptor parece pertenecer a la familia de aquellos acoplados a proteínas G. Se produce principalmente en miocitos cardiacos, en los cuales se comporta como un agente antiapoptótico y protector contra la lesión que ocurre por

isquemia/reperfusión en corazón de ratas, resistiendo la oxidación a través de la regulación positiva de la sintasa de óxido nítrico endotelial. Sin embargo, también se ha encontrado ARNm de apelina distribuido en otros tejidos, incluyendo el adiposo. El ayuno induce incrementos considerables de su ARNm en hipotálamo y telencéfalo, lo cual hace pensar en su papel como osmorregulador y regulador del apetito y de la homeostasis energética. Se ha demostrado que la expresión del ARNm de la vaspina puede inducirse por fenómenos como la obesidad, la resistencia a la insulina y la intolerancia a la glucosa (Sánchez et al, 2010).

II.3.3 Omentina

La omentina se expresa principalmente en tejido adiposo visceral y se han encontrado niveles más elevados en sujetos delgados en comparación con sujetos con sobrepeso u obesos independiente de la edad y el género; por otro lado, existe correlación negativa entre los niveles plasmáticos de omentina y la medición de la resistencia a la insulina (mediante el índice HOMA), índice de masa corporal (IMC), circunferencia abdominal y niveles de leptina e insulina. Los niveles plasmáticos de adiponectina y los de colesterol HDL, se correlacionan de manera positiva con los de omentina. Esta última mejora los efectos de la insulina sobre el metabolismo de la glucosa, aunque sin poseer efectos intrínsecos miméticos de la insulina, a diferencia de la visfatina (Sánchez et al, 2010).

II.3.4 Quemerina

Entre las adipocinas de más reciente descripción destaca la quemerina, la cual disminuye significativamente el transporte de glucosa estimulado por insulina en adipocitos y asimismo se modula mutuamente con IL-1 β ; la adrenomedulina que aumenta en la obesidad y es inhibida por el TNF- α , lo cual podría estar relacionada con la disfunción endotelial encontrada en sujetos obesos con hipertensión y tiene un papel proangiogénico *in vitro* en células endoteliales humanas, y la adipocina, cuya producción es estimulada por insulina y está aumentada en obesidad (Sánchez et al, 2010).

La obesidad ha sido recientemente reconocida como un estado inflamatorio de bajo grado a nivel sistémico, debido principalmente a una secreción anormal de adipocinas y otros factores proinflamatorios. De manera adicional, se sabe que la obesidad es un factor clave en el desarrollo y aparición del SM (Escobedo et al, 2010).

Uno de los principales efectos de las adipocinas es la homeostasis metabólica ya sea sensibilizando o desensibilizando la acción de la insulina en los diferentes tejidos blanco, lo que se conoce como resistencia a la insulina. La obesidad se caracteriza clínicamente por un índice de masa corporal (IMC) mayor a 30 kg/m^2 , donde ocurre un aumento desmesurado de la adiposidad, principalmente la del tejido adiposo blanco visceral. En estos tejidos se ha demostrado un incremento de las adipocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6, ASP, resistina) y un decremento de las adipocinas antiinflamatorias (adiponectina), las cuales modifican la sensibilidad a la insulina (resistencia a la insulina), desencadenando la arteriosclerosis y otras complicaciones microvasculares (Sánchez-Muñoz et al, 2005).

La inflamación juega un papel importante en la etiología de diversas enfermedades crónicas de gran relevancia para la salud pública. En los últimos años, distintos estudios han sugerido que la obesidad podría ser un desorden inflamatorio. Asimismo, el estrés oxidativo se ha propuesto como un potencial inductor de la inflamación y de la susceptibilidad a la obesidad y patología asociadas (Zulet et al, 2007).

Entre los factores que actualmente se conocen como involucrados en la regulación de la masa grasa corporal se encuentra la leptina, proteína derivada del gen *ob*, y reconocida desde 1994. Esta hormona, sintetizada y secretada por el tejido adiposo fue descrita en un principio por su acción a nivel del sistema nervioso central, principalmente en el hipotálamo, suprimiendo el apetito y estimulando el gasto energético, reduciendo como consecuencia la masa de tejido adiposo y el peso corporal (Maskin et al , 2011).

La inflamación crónica de bajo grado que acompaña a la obesidad se pone de manifiesto a nivel circulante en un aumento de los marcadores clásicos de inflamación como la proteína C reactiva, el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) o el fibrinógeno. En el estado proinflamatorio asociado con la obesidad, la expansión del tejido adiposo desempeña un papel determinante. A medida que aumenta el tejido adiposo, se modifica la producción de adipocinas y se desencadenan una serie de procesos fisiopatológicos relacionados con la inflamación, que conducen a un incremento del riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular, DM2 y cáncer, entre otras comorbilidades (Gómez-Ambrosi et al, 2008).

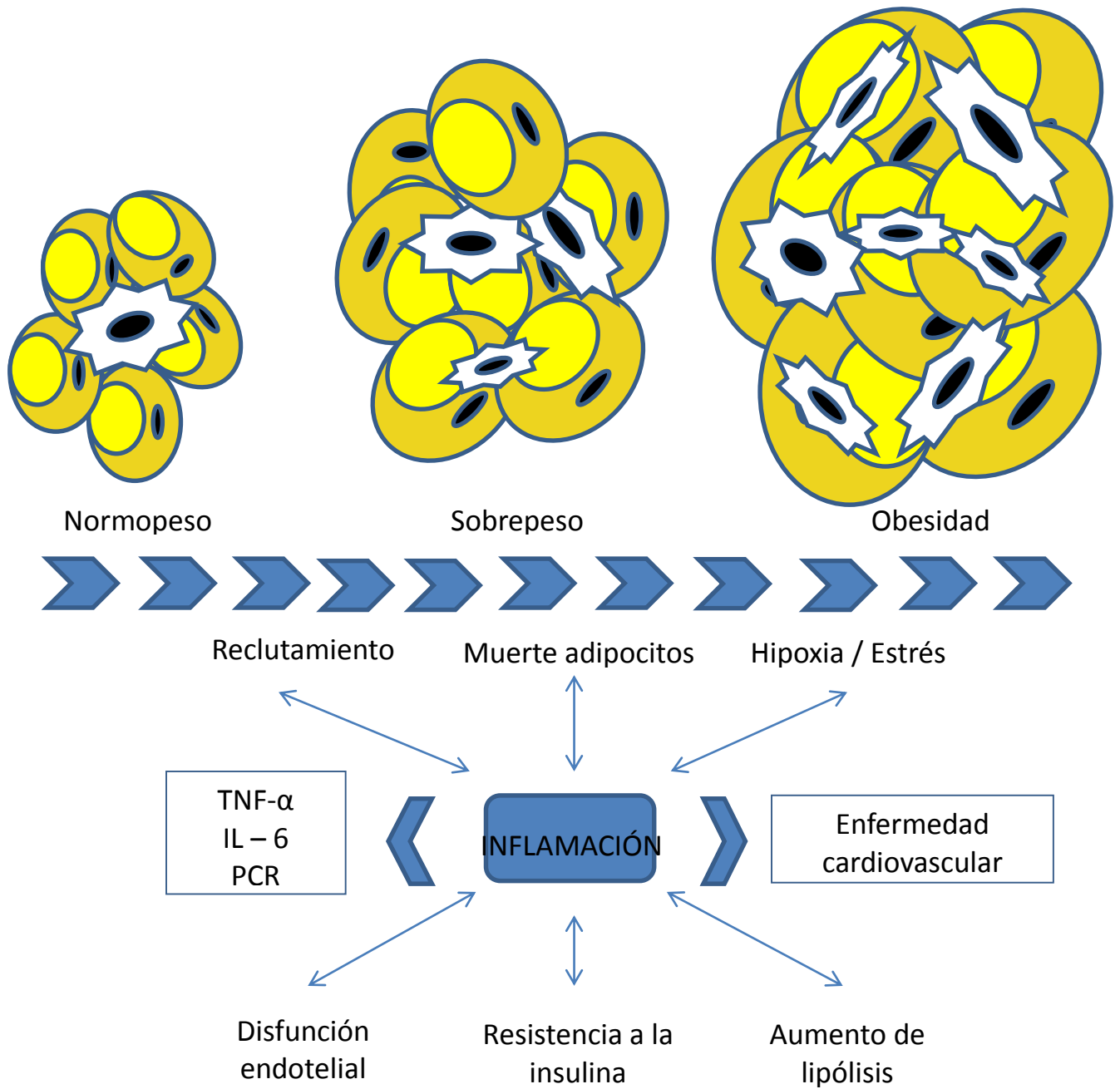


Figura II.I : Modificado Papel del tejido adiposo en la inflamación asociado a la obesidad.2008

III. METODOLOGIA

III.1 Diseño

Correlación

Población: escolares inscritos en el ciclo escolar 2011-2012 derechohabientes del IMSS de Querétaro, de 5 escuelas primarias del turno matutino, Félix Osores, Cristóbal Colon, Luciano Pacioli, Nobel y Huimilpan.

Para calcular el tamaño de la muestra se utilizó la fórmula de correlación simple:

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

En donde se tiene:

$$K = (Z\alpha + Z\beta)^2$$

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

Sustituyendo en la fórmula:

$$n = 3 + \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2}{0.5 (\ln 1+r / 1-r)^2}$$

$$n = 3 + \frac{(1.96 + 1.20)^2}{0.5 (\ln (1 + 0.3 / 1 - 0.3))^2}$$

$$n = 3 + \frac{(3.16)^2}{0.5 (\ln 1.3 / 0.7)^2}$$

$$n = 3 + \frac{9.985}{0.5 (\ln 1.857)^2}$$

$$n = 3 + 9.985 / 0.5 (0.619)^2$$

$$n = 3 + \frac{9.985}{(0.309)^2}$$

$$n = 3 + \frac{9.985}{(0.096)}$$

$n = 3 + 104 = 107$ escolares

Utilizando un nivel de confianza del 95% y una potencia al 80%, con una $r = 0.3$ de acuerdo a la literatura reportada de la actividad de las citocinas en niños mexicanos e inflamación del estudio de Balas-Nakash et al, 2013.

Muestreo no probabilístico por conveniencia.

Unidad de análisis: escolar inscrito en el ciclo escolar con edad entre 6 y 12 años.

Se incluyeron escolares de 6 a 12 años de edad, clínicamente sanos, de ambos sexos. Aceptación del padre o tutor para participar en el estudio, previo consentimiento informado y firmado por el tutor.

Para fines del estudio se definió clínicamente sano, como aquel niño que no presentara el antecedente de padecer alguna enfermedad, que no estuviera bajo un tratamiento médico y se encontrara asintomático durante el estudio.

Se excluyeron escolares bajo tratamiento médico por una enfermedad aguda o crónica establecida.

Criterios de eliminación: Aquellos escolares que no contaban con el suero suficiente para procesar las 3 citocinas.

III.2 Variables

- a) sociodemográficas (edad y sexo)
- b) estado nutricional de acuerdo a las percentiles del CDC
- c) circunferencia de cintura
- d) determinaciones bioquímicas (factor de necrosis alfa, interleucina 6 y proteína C reactiva).

III.3 Procedimiento

El presente trabajo de investigación fue aprobado por un Comité de Investigación en salud así como por el Consejo de Investigación y Posgrado de la Facultad de Medicina de la UAQ. Se obtuvo consentimiento de las escuelas primarias localizadas en el Municipio de Querétaro.

Se dió información a los padres mediante convocatoria de los directivos de las escuelas a fin de dar a conocer los objetivos del estudio y que los padres otorgaran el permiso para que sus hijos participaran previo cumplimiento de los criterios de inclusión. Asimismo, se le informó al escolar sobre los procedimientos a realizar para obtener su consentimiento también.

Para obtener las variables del estudio, se diseñó una cédula de recolección de datos con las sociodemográficas. Este formato se le entregó a cada escolar, la cual fue requisitada con apoyo de la madre o tutor que acompañó al escolar.

Para la obtención del peso y talla se les solicitó que fueran en ayuno con ropa ligera (el día que coincidía con la materia de actividad física en la que portaban ropa ligera). Se usó una báscula electrónica marca Joycare, con una precisión de 100 g, y una capacidad máxima de 150 kg; el peso se ajustó al decigramo más cercano y la talla se midió con estadiómetro marca Dynatop con capacidad de 2 m y con una precisión de 1 mm, y se tomó lectura al centímetro más cercano. Con el alumno en posición erecta, sin zapatos y en ropa deportiva, con la báscula calibrada. La confiabilidad de la báscula fue controlada periódicamente mediante peso/patrón. Para la circunferencia de cintura se utilizó cinta métrica no plastificada, midiendo a la altura del punto medio entre el último borde costal y la cresta iliaca.

El estado nutricional se clasificó de acuerdo a las tablas de percentiles del CDC (Centers for Disease Control and Prevention),

Para las variables bioquímicas, los niños estaban en ayuno de 8 horas. Se realizó asepsia y antisepsia del pliegue del brazo y antebrazo, se obtuvieron 5cc de muestra sanguínea de la vena radial. Las muestras se almacenaron en tubos Ependorf de 1.5 ml y se mantuvieron en congelación a -80°C para la cuantificación de los marcadores inflamatorios.

De cada muestra se cuantificó la IL-6, TNF- α y PCR, mediante el ensayo inmunoenzimático, ELISA directo, kit comercial R&D Systems, Quantikine, ELISA Human. Con una sensibilidad de:

Human IL-6 Quantikine ELISA kit, la sensibilidad es de 0.7 pg/ml

Human TNF- α Quantikine ELISA kit, la sensibilidad es de 5.5 pg/ml

Human PRC Quantikine ELISA kit, la sensibilidad es de 0.010 ng/ml

Las muestras se descongelaron y se analizaron previo ajuste de las técnicas y procedimientos antes de realizar cada ensayo. En cada determinación se prepararon los reactivos de acuerdo a la técnica. Se utilizó la microplaca para la lectura de la actividad de cada reactivo de acuerdo a las instrucciones del proveedor.

Procedimiento general:

1. Se calibró la curva a diferentes concentraciones dependiendo del biomarcador a procesar de acuerdo a las recomendaciones del fabricante,
2. Se agregaron 50 μl del diluyente del kit (RD1F) a cada pozo de la placa, posteriormente se adicionaron 500 μl de estándar para la curva correspondiente, tanto a las muestras y al control.
3. Se mezclaron suavemente y se tapó la placa para dejarla incubar por 2 hr. a temperatura ambiente.
4. Después de la incubación se colocó en el lavador de placas (Bio Rad Immunowash 1575 Microplate Washer) donde se programaron 4 lavados con 400 μl por pozo del amortiguador de lavado.

5. Se agregaron 200 μ l de anticuerpo conjugado contra el marcador inflamatorio a evaluar a cada pozo, se cubrió la placa y se dejaron incubar por 2 horas a temperatura ambiente, al final de la incubación se repitieron los lavados.
6. Se agregaron 200 μ l de solución sustrato a cada pozo y se dejó incubar por 20 min a temperatura ambiente y protegido de la luz.
7. Al final se detuvo la reacción con 50 μ l de solución “stop” para cada pozo y se mezcló suavemente.
8. La placa se leyó en un lector de placas de ELISA a una longitud de onda de 450 nm.
9. Las absorbencias de la curva estándar se graficaron y se obtuvieron las concentraciones de las muestras problema mediante regresión lineal simple. Las concentraciones se reportaron en pg/ml para IL6 Y TNF- α , para PCR en ng/ml.

III.4 Consideraciones éticas.

Este estudio se ajustó a las normas éticas institucionales y a la Ley General de Salud en materia de investigación en seres humanos y así como de la Declaración de Helsinki, Finlandia, así como en su última actualización en Corea del 2008. Asimismo, las normas e instructivos institucionales en materia de investigación científica, siendo aprobado por el Comité Local de Investigación del IMSS.

Se requirió consentimiento informado de los pacientes encuestados, donde se explicó el objetivo de la investigación, en el cual se anotó el sitio, el día, mes y año en el que se llenó el formato del consentimiento informado, por medio del cual el paciente acepta participar en el protocolo de investigación. Se explicó a los pacientes que su participación consistiría en contestar una cedula además de pesarlos, medirlos y tomarles muestras de sangre, con las consiguientes molestias que podían presentar. Se informó al paciente sobre la confidencialidad y beneficios derivados de su participación en el estudio. En dicho documento el

investigador se compromete a responder cualquier pregunta y aclarar dudas acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación.

El paciente estuvo enterado de que conserva el derecho de retirarse del estudio en cualquier momento que lo considere conveniente, sin que eso afecte la atención médica que recibe en el instituto.

Se garantizó la confiabilidad de resultados, sin violar los aspectos éticos ni se expuso la integridad o salud así como la utilización de los mismos para el cumplimiento de los objetivos propuestos en el estudio.

III.5 Análisis estadístico.

Se analizó con estadística descriptiva, a través, de medidas de tendencia central (promedios) y de dispersión (desviación estándar y rangos), frecuencias absolutas y relativas; e inferencial mediante la prueba de correlación de Pearson a fin de obtener valor estadístico significativo con un valor de $p < 0.05$.

Se procesaron los resultados con Paquetes office Excel y PrismaGraph.

IV. RESULTADOS

Se estudiaron 186 escolares de 6 a 12 años, con un promedio de edad de 8.5 años, 98 niñas (52%) y 88 niños (48%). El estado nutricional de acuerdo a IMC, que se presentó con un mayor porcentaje fue el normopeso (68.3%). En las niñas se presentó la obesidad en un 13.3%, menor al presentado por los niños, que fue de 21.6% (Cuadro IV.1).

Se encontró un 23% de los escolares con obesidad abdominal al encontrarse por arriba del percentil 90 de la circunferencia de cintura, presentándose la mayoría en los hombres en un 17% (Cuadro IV.2).

La PCR obtuvo una concentración mayor en los cuatro estados nutricionales en comparación con la IL-6 y TNF- α , en bajo peso un promedio de 240.000 pg/ml, normopeso 1,459.973 pg/ml, sobrepeso 1,936.232 pg/ml, obesidad 2,240.819 pg/ml, observándose la mayor concentración en la obesidad. La citocina que obtuvo la menor concentración fue TNF- α con un promedio de 7.633 ng/ml en sobrepeso. El comportamiento general de estas citocinas se puede observar en el cuadro IV.3.

De acuerdo al estado nutricional por percentiles, el comportamiento de las citocinas fue diferente, cuando se presentó bajo peso, la citocina que presentó mayor concentración en las mujeres fue la IL-6 con un promedio de 194.047 ng/ml, y para los hombres fue la PCR con un promedio de 212.648 pg/ml. Para el normopeso, el sobrepeso y la obesidad la citocina de mayor concentración fue la PCR tanto en hombres como en mujeres. En el normopeso la IL-6 en los hombres fue la que se presentó en menor concentración con un promedio de 72.987 ng/ml, mientras que en el sobrepeso la citocina de menor concentración fue TNF- α con un promedio de 4.015 ng/ml en los hombres, y en la obesidad la IL-6 obtuvo una concentración menor en los hombres con un promedio de 2.961 ng/ml. El comportamiento general de las citocinas se puede observar en el cuadro IV. 4

La correlación entre el estado nutricional y el TNF- α fue de -0.063, para la IL-6 de -0.096 y para la PCR de 0.170, estos resultados se pueden observar en el cuadro IV.5

CUADRO IV.1. Distribución del estado nutricional por percentiles y sexo en escolares.

n = 186

ESTADO NUTRICIO *	Mujeres (n = 98)	Hombres (n = 88)
Bajo peso	5.1%	3.4%
Normopeso	68.3%	68.2%
Sobrepeso	13.3%	6.8%
Obesidad	13.3%	21.6%
TOTAL	100%	100%

- De acuerdo con las tablas de CDC (Centers for Disease Control and Prevention) por talla para la edad y peso por edad.

Fuente: El estado nutricional en escolares clínicamente sanos de 6 a 12 años y su relación con la actividad de las adipocinas.2013

Cuadro IV.2. Presencia de obesidad abdominal por percentiles de acuerdo a la circunferencia de cintura por sexo.

n = 186

Circunferencia de cintura*	Mujeres (n = 98)	Hombres (n = 88)
≥ 90	6%	17%
< 90	94%	83%
TOTAL	100%	100%

*PERCENTILES PARA LA CIRCUNFERENCIA DE CINTURA.

Fuente: El estado nutricional en escolares clínicamente sanos de 6 a 12 años y su relación con la actividad de las adipocinas.2013

Cuadro IV. 3. Distribución por estado nutricional por percentiles y concentración de las citocinas TNF- α , IL-6 y PCR expresados en promedios y desviación estándar.

n = 186

Estado nutricional*	CONCENTRACION DE LA CITOCINA					
	TNF- α (ng/ml)		IL-6 (ng/ml)		PCR (pg/ml)	
	X \pm DS		X \pm DS		X \pm DS	
Bajo peso	115.837	327.080	121.987	339.830	240.000	143.850
Normopeso	154.808	424.664	114.135	291.632	1459.973	2475.992
Sobrepeso	7.633	18.947	8.837	16.775	1936.232	2449.714
Obesidad	63.984	234.076	32.823	169.837	2240.819	2216.162

- De acuerdo a las tablas de la CDC (Centers for Disease Control and Prevention) por talla para la edad y peso por edad.

Fuente: El estado nutricional en escolares clínicamente sanos de 6 a 12 años y su relación con la actividad de las adipocinas.2013

Cuadro IV. 4. Concentración de las diferentes citocinas de acuerdo al estado nutricional por percentiles y sexo.

n = 8

Citocinas	Bajo Peso			
	Femenino		Masculino	
	X ± DS		X ± DS	
TNF-α (ng/ml)	185.279	413.695	0.100	0.000
IL-6 (ng/ml)	194.047	429.868	1.887	0.000
PCR (pg/ml)	185.279	131.223	212.648	148.942

n = 127

Citocinas	Normopeso			
	Femenino		Masculino	
	X ± DS		X ± DS.	
TN-α F (ng/ml)	206.213	505.477	97.406	304.893
IL-6 (ng/ml)	150.986	329.813	72.987	238.184
PCR (pg/ml)	1847.518	3165.444	1027.215	1187.476

n = 19

Citocinas	Sobrepeso			
	Femenino		Masculino	
	X ± DS		X ± DS	
TNF-α (ng/ml)	9.303	22.425	4.015	8.038
IL-6 (ng/ml)	9.679	16.474	7.013	16.068
PCR (pg/ml)	2057.043	2758.866	1674.475	1954.709

n = 32

Citocinas	Obesidad			
	Femenino		Masculino	
	X ± DS		X ± DS	
TNF-α (ng/ml)	130.802	359.551	18.267	52.424
IL-6 (ng/ml)	76.468	266.3790	2.961	7.391
PCR (pg/ml)	2884.730	2686.240	1800.248	1773.006

Fuente: El estado nutricional en escolares clínicamente sanos de 6 a 12 años y su relación con la actividad de las adipocinas.2013

Cuadro IV.5. Correlación entre estado nutricional por percentiles y concentración de citocinas.

	TNF- α y estado nutricional
Correlación de Pearson	-0.063
P	0.198

	IL-6 y estado nutricional
Correlación de Pearson	-0.096
P	0.095

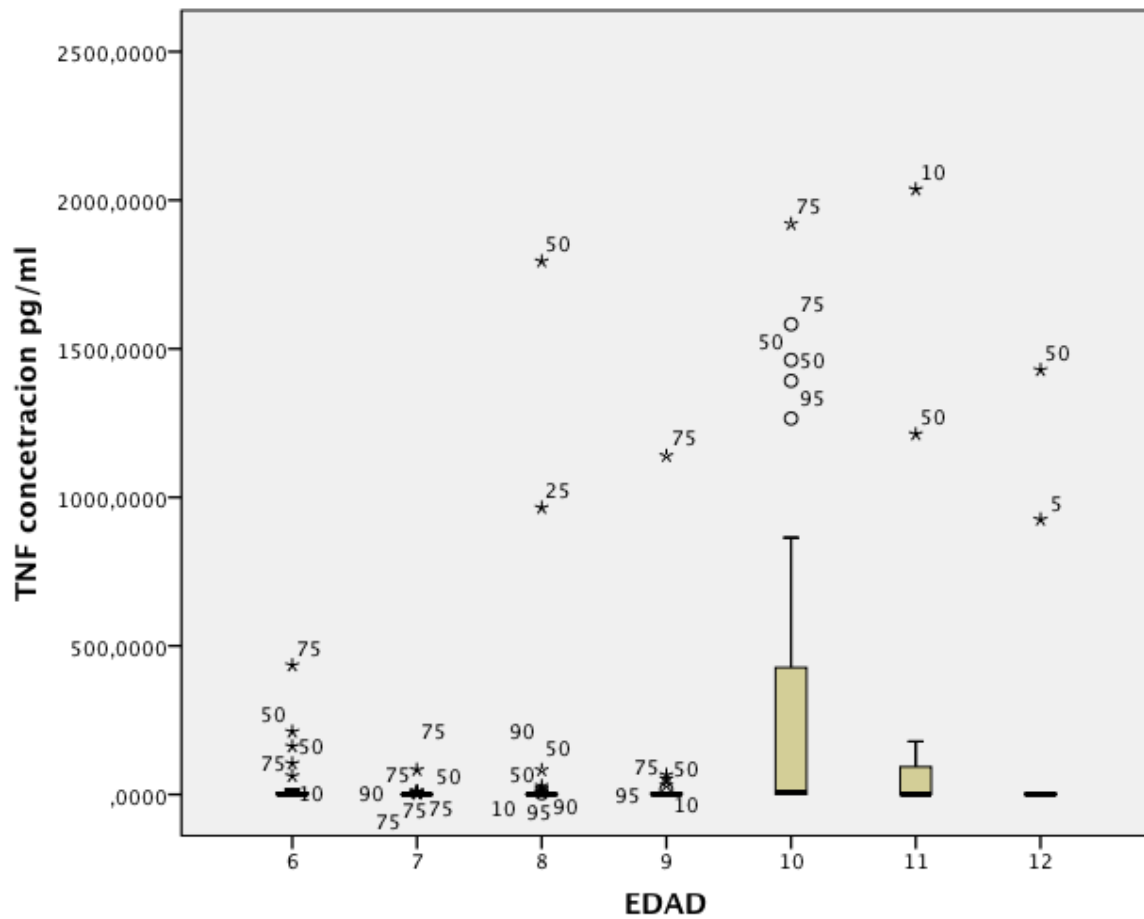
	PCR y estado nutricional
Correlación de Pearson	0.170
P	0.010

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (unilateral).

Fuente: El estado nutricional en escolares clínicamente sanos de 6 a 12 años y su relación con la actividad de las adipocinas.2013

Figura IV.I. Distribución de la concentración de TNF- α en relación al estado nutrición y edad de los escolares.

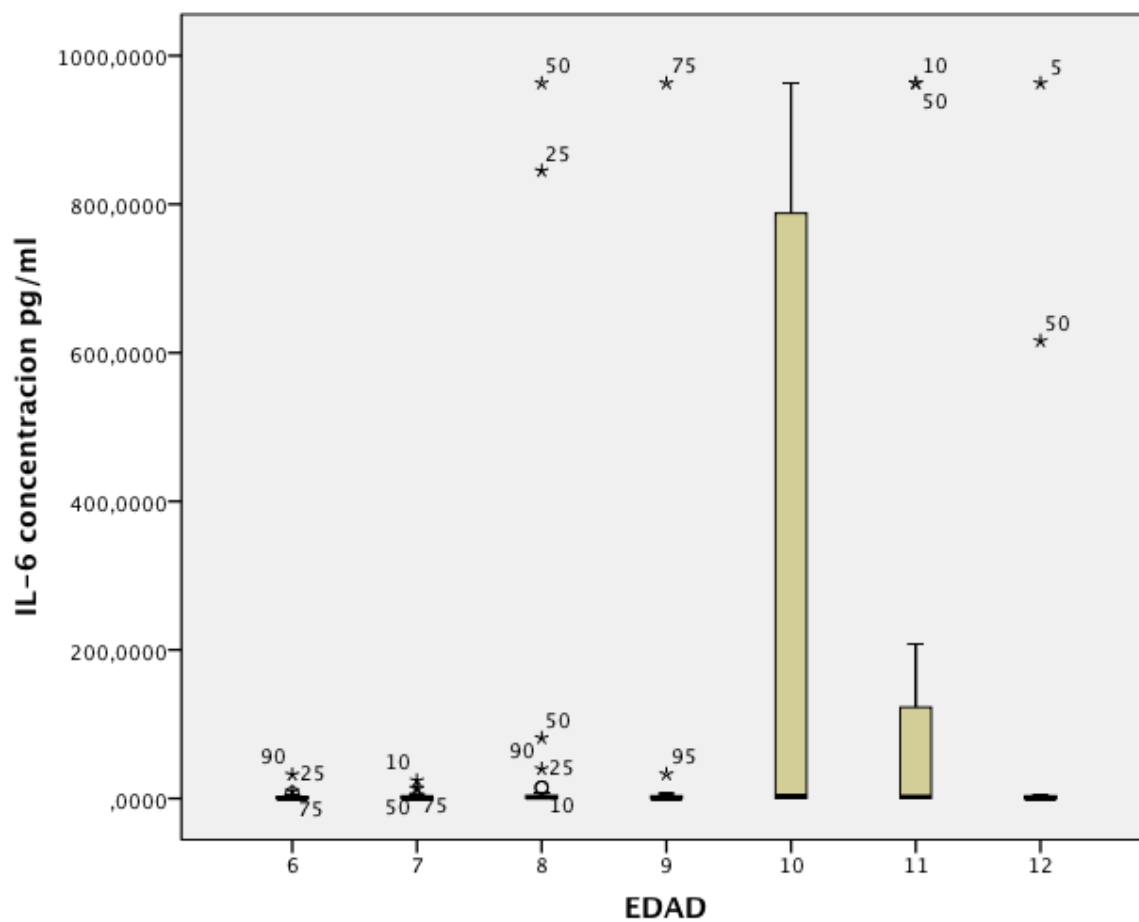
n=186



Fuente: El estado nutricional en escolares clínicamente sanos de 6 a 12 años y su relación con la actividad de las adipocinas.2013

Figura IV.II. Distribución de la concentración de IL-6 en relación al estado nutrición por percentiles y edad de los escolares.

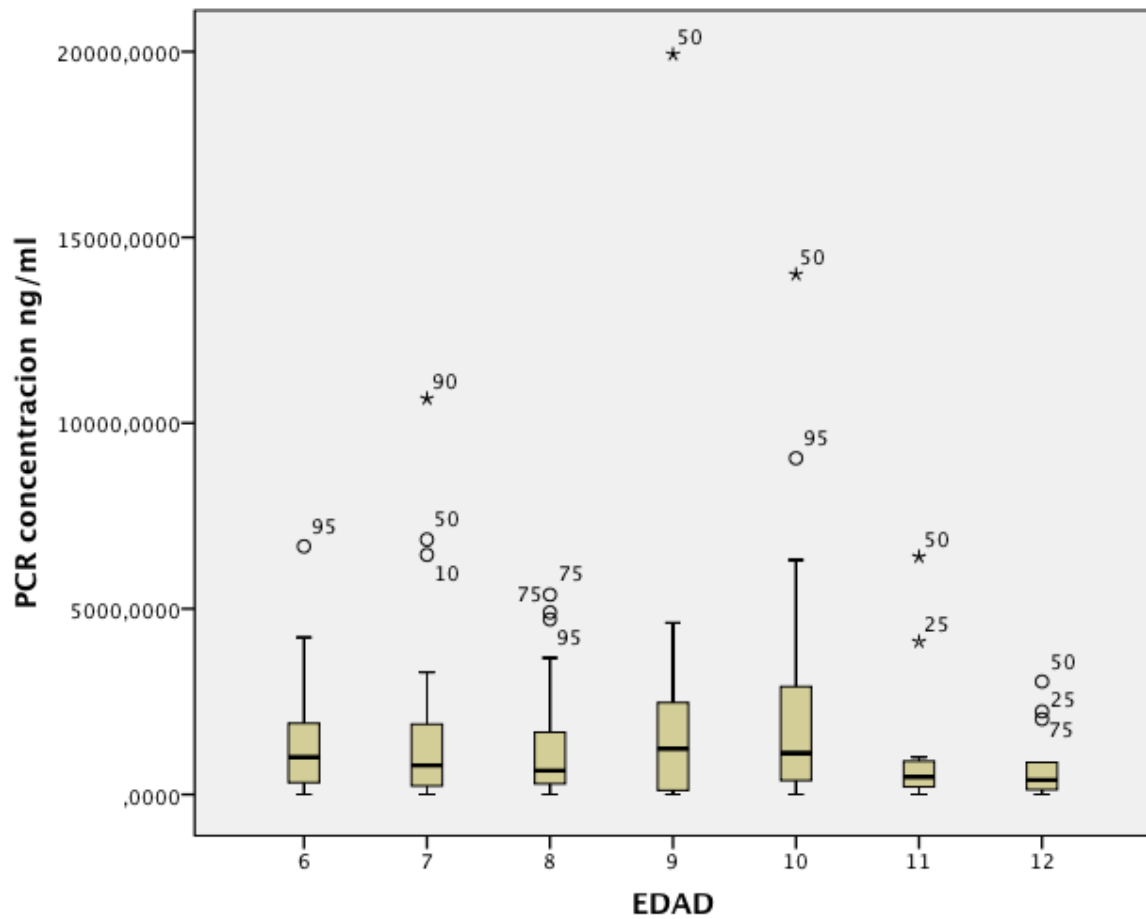
n=186



Fuente: El estado nutricio en escolares clínicamente sanos de 6 a 12 años y su relación con la actividad de las adipocinas.2013

Figura IV.III. Distribución de la concentración de PCR en relación al estado nutrición por percentiles y edad de los escolares.

n=186



Fuente: El estado nutricio en escolares clínicamente sanos de 6 a 12 años y su relación con la actividad de las adipocinas.2013

V. DISCUSIÓN

El proceso de salud-enfermedad en el niño está sujeto a múltiples variables que permitirán que tenga un crecimiento y desarrollo adecuados y saludables aunque está sujeto a las modificaciones del entorno social y familiar.

En el desarrollo infantil participan factores ambientales y genéticos que permitirán que se realice el crecimiento y desarrollo. Dentro de los primeros, la nutrición es un factor fundamental que permite que se realicen los procesos de maduración y crecimiento de los órganos. De los segundos, dependerá la carga genética recibida de los padres que expresará el genotipo durante su desarrollo.

Es durante los primeros años de vida que la nutrición adquiere importancia por el hecho de que el niño tenga problemas de sobrepeso u obesidad, la cual ha sido reconocida como la epidemia del siglo XX con tendencia a ser un problema de salud pública por la morbilidad, en especial del sistema cardiovascular y alteraciones del metabolismo, particularmente la diabetes mellitus.

El sobrepeso y la obesidad aumentan el riesgo de presentar problemas cardiovasculares y el síndrome metabólico tanto en la población infantil y adulta.

La prevalencia de niños con sobrepeso y obesidad ha aumentado notablemente en los últimos años. Hoy en día, la obesidad infantil es un problema de salud pública en México y una epidemia mundial. Se sabe que la obesidad aumenta el riesgo cardiovascular y el síndrome metabólico en niños y adultos; la inflamación juega un papel importante en el desarrollo de estas enfermedades.

De acuerdo con la ENSANUT 2012, en el país el 2.8% de los menores de cinco años presentan bajo peso, 13.6% muestran baja talla y 1.6% desnutrición aguda (emaciación) (ENSANUT, 2012).

Los niños en edad escolar de 5 a 11 años, presentaron una prevalencia nacional combinada de sobrepeso y obesidad en 2012 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 es mayor 36.9% (19.5 y 17.4%, respectivamente). Al analizar las tendencias puede observarse que las cifras de sobrepeso y obesidad en escolares no han aumentado en los últimos seis años (ENSANUT, 2012).

La asociación entre la adiposidad, la inflamación y la enfermedad cardiovascular en los adultos ha sido ya abordada desde diferentes perspectivas, no obstante la importancia del trabajo que aquí se presenta es saber el comportamiento de las citocinas en escolares sanos y de qué manera se correlacionan de acuerdo al estado nutricional.

Los niveles plasmáticos de los mediadores inflamatorios están asociados positivamente con la magnitud de los depósitos adiposos (índice de masa corporal, porcentaje de grasa corporal, circunferencia cintura) así como con las consecuencias metabólicas de la obesidad (insulino-resistencia, dislipidemia, presión arterial), tanto en población pediátrica como adulta.

De los aspectos de metodología, este estudio tiene algunas limitaciones. Debido a su diseño transversal, no fue posible establecer la direccionalidad de las asociaciones ni establecer una relación causa-efecto, a pesar de que se comprobó que existe un estado proinflamatorio en estos niños. Además, la muestra fue de niños seleccionados por conveniencia, que no necesariamente representan a toda la población de esta edad. No fue posible controlar la condición de la pubertad, ya que no se investigó el estado de Tanner, y en esta etapa se pueden alterar los niveles de las diferentes citocinas. Al utilizar una única muestra de sangre para evaluar la inflamación, esta podría no reflejar con precisión el estado inflamatorio a largo plazo. A pesar de que se le preguntó a los participantes acerca de cualquier infección clínica durante el estudio y no se incluyó a ninguno con alguna causa subyacente conocida de enfermedad, no podemos excluir que las concentraciones elevadas se deban a la aparición de alguna patología subclínica.

Existen pocos estudios que hayan investigado la correlación de las citocinas con el estado nutricional, pero en el realizado por Balas-Nakash et al., 2013, se encontró que la edad promedio de los adolescentes es similar a lo que se encontró en esta investigación, al igual que el sexo.

En relación al estado nutricional de acuerdo al IMC, Balas-Nakash et al., 2013, encontró que la obesidad se presenta en un porcentaje mayor en mujeres, en el presente estudio la obesidad fue mayor en hombres duplicando el porcentaje de obesidad que presentaron las mujeres, siendo muy parecido a las cifras que reporta la ENSANUT 2012.

La obesidad abdominal en el presente estudio fue mayor en hombres, similar al estudio de Balas-Nakash., 2013, a pesar de creer que las mujeres por la distribución de grasa corporal y la edad, pudieran encontrarse en cifras mayores.

Las concentraciones de IL-6 y TNF- α no se asociaron con el estado nutricional de los escolares. En la literatura no se han encontrado asociaciones entre las concentraciones de TNF- α o IL-6 y los índices de adiposidad estudiados. En el único estudio realizado en niños mexicanos de Balas-Nakash., 2013, se encontró una correlación positiva entre las concentraciones de IL-6 con el IMC, los TAG y la resistencia a la insulina; sin embargo, la asociación con la resistencia a la insulina estuvo mediada por la obesidad y los lípidos. En otro estudio se encontró que la concentración IL-6 se asoció con los TAG, independientemente de la obesidad. Se realizó otro estudio en niños con obesidad con y sin alteraciones en los niveles de glucosa en donde se observó una correlación positiva entre IL-6 y los TAG.

La correlación entre la concentración de PCR y el estado nutricional refleja una intensidad de asociación positiva. Existen datos publicados de elevadas concentraciones de PCR en niños con obesidad abdominal, estudios previos han demostrado que los niños mexicano-estadounidenses tienen las mayores concentraciones de PCR entre todos los grupos de raza/origen étnico estudiado en los EE.UU.

VI. CONCLUSIONES

Las citocinas presentaron un comportamiento diferente de acuerdo al estado nutricional de los escolares, no hubo correlación entre el estado nutricional y la IL-6 y TNF- α , encontrándose una correlación muy débil para la PCR.

VII. PROPUESTAS

Dar seguimiento a los escolares con alteración en el estado nutricional y su relación en la actividad de las citocinas y descartar la presencia de enfermedad.

Implementar la medición de la circunferencia abdominal en los niños y adolescentes en la consulta y en los programas de salud del IMSS como marcadores de obesidad abdominal.

Establecer parámetros de percentiles para la circunferencia abdominal en niños mexicanos para estandarizar criterios.

VIII. LITERATURA CITADA

- Aguilar M, González E, Sánchez J, Padilla C, Álvarez J, Ocete E, et al. 2012. Obesidad y su relación con marcadores de inflamación y ácidos grasos de eritrocito en un grupo de adolescentes obesos. *Nutr Hosp.* 27(1): 161-164.
- Amigo H. 2003. Obesidad en el niño en América Latina: situación, criterios de diagnóstico y desafíos. *Cad. Saude Pública, Rio de Janeiro.* 19(1): 163-170.
- Aranceta J., Pérez C., Ribas L., Serra L. 2005. Epidemiología y factores determinantes de la obesidad infantil y juvenil en España. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 7(1): 13-20.
- Artola S, Duelo M, Escribano E. 2009. Síndrome metabólico. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 11(16): 256-277..
- Bacardi-Gascon M., Jiménez-Cruz A., Jones E., Guzmán-González V. 2007. Alta prevalencia de obesidad y obesidad abdominal en niños escolares entre 6 y 12 años de edad. *Bol Med Infant Mex.* 64: 362-369.
- Balas-Nakash M., Perichart-Perera O., Benítez-Arciniega A., Tolentino-Dolores M., Vabillo-Ortega F. 2013. Asociación entre adiposidad, inflamación y factores de riesgo cardiovascular en un grupo de escolares mexicanos. *Gaceta Médica de México.* 149: 196-203.
- Bastarrachea R., Fuenmayor R., Brajkovich I., Comuzzie A. 2005. Entendiendo las causas de la obesidad a través de la biología celular del adipocito. 3(3): 20-29.
- Blanco A. 2007. Obesidad y respuesta inflamatoria. *Bol Pediatr.* 47: 237-249.
- Cachofeiro V., Miana M., Martín-Fernández B., De las Heras N., Lahera V. 2006. Obesidad, inflamación y disfunción endotelial. *Rev Esp Obes.* 4(4): 195-204.

- Cassina V, González R. 2007. Circunferencia de cintura de riesgo según valores de IMC y porcentaje de peso talla en escolares. *Pediatría y Nutrición*. 8(3): 189-199.
- Conde J., Gómez R., Gómez J., Lago F., Gualillo O. 2009. Las adipocinas: mediadores emergentes de la respuesta inmune y de la inflamación. *Reumatol Clin*. 5(1): 6-12.
- Escobedo G., Gutiérrez-Reyes G., Guzmán C., Hernández-Ruiz J., Kershenobich D., Robles-Díaz G. 2010. Inflamación de bajo grado y obesidad: espectadores discretos o agentes causales del síndrome metabólico. Laboratorio de Hígado, páncreas y motilidad, unidad de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, UNAM, Hospital General de México. 5(3): 111-119.
- Fausto J., Valdez R., Aldrete M., López M. 2006. Antecedentes históricos sociales de la obesidad en México. *Investigación en salud*. 8(2): 91-94.
- Fernandez J.R, Redden D. T, Petrobelli A, Allison D. B. 2004. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr*. 145: 439-444.
- Ferranti S., Mozaffarian D. 2009. La tormenta perfecta: obesidad, disfunción del adipocito y consecuencias metabólicas. *Redalyc*. 34(2): 95-108.
- Flores-Huerta S, 2006. Antropometría, estado nutricional y salud de los niños, importancia de las mediciones comparables. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 63: 73-75.
- Gómez -Ambrosi J., Rodríguez A., Catalán V., Fruhbeck G. 2008. Papel del tejido adiposo en la inflamación asociada a la obesidad. *Revista Española de obesidad*. 6(5): 264-279.

- González M., Bastidos B., Ruiz B., Godínez S. 2002. Funciones endocrinas de la célula adiposa. *Revista de Endocrinología y Nutrición*. 10(3): 140-146.
- Goyenechea E, Parra M, Martínez J. 2005. Implicación de la IL-6 y su polimorfismo 174G C en el control del peso corporal y en las complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad. *An Sist Sanit Navar*. 28(3): 357-366.
- Haro-Acosta M. E, Esparza-Cisneros J. R, Delgado-Valdez J, Ayala-Figueroa R. I. 2014. Proteína C-reactiva ultrasensible, estado nutricional y perfil bioquímico en escolares mexicanos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 52(4): 398-403.
- Hernández- Urzua M., Alvarado-Navarro A. 2001. Interleucinas e inmunidad innata. *Rev Biomed*. 12(4): 272-280.
- Jensen M., López M., Mir C., Martínez M., Pianesi I., Erhard M. 2011. Niveles séricos de leptina y su relación con la excreción de sodio en niños y adolescentes obesos. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 48(3): 127-135.
- Juárez M, Mendoza V, Sánchez M, Rosado J, Díaz M, Ortega M, et al. 2005. Síndrome metabólico e inflamación en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Reporte preliminar. *Med Int Mex*. 21(6): 406-416.
- Kaufer-Horwitz M, Toussaint G. 2008. Indicadores antropométricos para evaluar sobrepeso y obesidad en pediatría. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 65: 502-518.
- López D., Pinzón O., Sepulveda J. 2010. Adipocinas y síndrome metabólico: múltiples facetas de un proceso fisiopatológico complejo. *Rev Colomb Cardiol*. 17(4): 167-176.
- Magaña P, Ibarra F, Ruiz J, Rodríguez-Orozco A. 2009. Hay relación entre estado nutricional estimado por antropometría y tipología familiar, en niños mexicanos entre 1 a 4 años. *Nutr Hosp*. 24(6): 751-762.

- Manzur F, Alvear C, Alayon A. 2010. Adipocitos, obesidad visceral, inflamación y enfermedad cardiovascular. *Rev Colomb Cardiol.* 17(5): 207-213.
- Marcos-Gómez B., Bustos M., Prieto J., Martínez J., Moreno-Aliaga M. 2008. Obesidad, inflamación e insulino-resistencia: papel de los ligandos del receptor gp 130. *An. Sist. Sanit. Navar.* 31(2): 113-123.
- Martínez A. 2005. Prevención de la obesidad infantil: el plan Andaluz. *Rev Pediatr Aten Primaria* 79(1): 21-34.
- Maskin A., López M., Mir C., Martínez M., Ibáñez M., Erhard M. 2011. Niveles séricos de leptina y su relación con la excreción de sodio en niños y adolescentes obesos. *RAEM* 48(3): 127-135.
- Miranda-Garduño L., Reza-Albarrán A. 2008. Obesidad, inflamación y diabetes. *Gac Med Mex.* 144(1): 39-46.
- Muñoz M., Mazure R., Culebras J. 2004. Obesidad y sistema inmune. *Nutr. Hosp.* 19(6): 319-324.
- Muros J.J, Som A, Zabala M, Oliveras M.J, López H. 2009. Evaluación del estado nutricional en niños y jóvenes escolarizados en Granada. *Nutr. Clin. Diet. Hosp.* 29(1): 26-32.
- Perichart-Perera O., Balas-Nakash M., Ortiz-Rodríguez V., Moran-Zenteno J., Guerrero-Ortiz J., Vadillo-Ortega F. 2008. Programa para mejorar marcadores de riesgo cardiovascular en escolares mexicanos. *Salud pública de México.* 50(3): 218-226.
- Pinzón E. Obesidad en Pediatría. *CCAP.* 7(3): 1-13.
- Reyes M. 2010. Características inflamatorias de la obesidad. *Rev Chil Nutr.* 37(4): 498-504.

- Sánchez-Castillo C., Pichardo-Ontiveros E., López P. 2004. Epidemiología de la obesidad. *Gac Med Mex.* 140(2): 3-20.
- Sánchez-Muñoz F., García-Macedo R., Alarcón-Aguilar F., Cruz M. 2005. Adipocinas, tejido adiposo y su relación con células del sistema inmune. *Gac Med Mex.* 141(6): 505-512.
- Sánchez J., López D., Pinzón O., Sepúlveda J. 2010. Adipocinas y síndrome metabólico: múltiples facetas de un proceso fisiológico complejo. *Rev Colomb Cardiol* 14(4): 167-176.
- Sánchez-Recalde A., Kaski J. 2001. Diabetes mellitus, inflamación y aterosclerosis coronaria: perspectiva actual y futura. *Rev Esp Cardiol.* 54(6): 751-763.
- Tabarda-Restrepo P., Pérez-Cano M. 2011. Funcionalidad familiar, seguridad alimentaria y estado nutricional de niños del programa. Departamental de Complementación Alimentaria de Antioquia. *Revista CES Medicina.* 25(1): 6-19.
- Zulet M., Puchau B., Navarro C., Marti A., Martínez J. 2007. Biomarcadores del estado inflamatorio: nexo de unión con la obesidad y complicaciones asociadas. *Nutr Hosp.* 22(5): 511-527.

IX. APENDICE

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa

TNF- β : Factor de necrosis tumoral beta

IL-6: Interleucina seis

IL-18 Interleucina dieciocho

PRC: Proteína C reactiva

TAG: Triglicéridos

RE: Retículo endoplásmico

UPR: respuesta de proteínas desplegadas

TGF-BETA: Factor de crecimiento beta

IGF: Factor de crecimiento insulinoide

ICAM: moléculas de adherencia celular

JNK: Cinasas N-terminal de c-jun

ERO: Especies reactivas de oxígeno

SM: Síndrome metabólico

PAI-1: Inhibidor del activador de plasminógeno.

TAB: tejido adiposo blanco

ON: Óxido nítrico

ASP: Proteína estimuladora de acilación

X. ANEXOS

Anexo 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Santiago de Querétaro, Qro. a de del 2012

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado: “El estado nutricional en escolares clínicamente sanos de 6 a 12 años y su relación con la actividad de las adipocinas.”

Registrado ante el Comité Local de Investigación o la CNIC con el número:
_____6503_____

El objetivo del estudio es: Determinar la actividad de las citocinas y el estado nutricional de los escolares sanos.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en: Responder a un cuestionario de recolección de información sociodemográfica así como permitir la medición de somatometría y toma de muestra venosa periférica con un periodo de ayuno de 8 h. para la determinación de la actividad de las citocinas.

Declaro que se me ha informado sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes: Conocer el estado nutricional y el comportamiento de las citocinas.

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

Entiendo que conservo el derecho a retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que ameritara recibir en el Instituto Mexicano del Seguro Social.

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

Nombre y firma

Tutor: _____

Nombre, firma y matricula de los investigadores: Med. Alba A. Macias Muñoz, 99234819 / Dr. Nicolás Camacho Calderón.

Testigo 1: _____

Testigo 2: _____

Anexo 2: Cedula de recolección



CEDULA DE RECOLECCION

“ESTADO NUTRICIO EN ESCOLARES CLINICAMENTE SANOS DE 6 A 12 ANOS Y SU RELACION CON LA ACTIVIDAD DE LAS ADIPOCINAS”

Nombre: _____

Edad: _____

Genero: _____

Grado y grupo: _____

Fecha: _____

Es derechohabiente al IMSS: Si _____ No _____

Antecedentes de diabetes en: abuelo materno _____ abuelo paterno _____ papá _____ mamá _____

Antecedentes de hipertensión en: abuelo materno _____ abuelo paterno _____ papá _____ mamá _____

Peso: _____

Perímetro de cintura: _____

Talla: _____

Anexo 3: Tabla de percentiles para circunferencia de cintura

Table III. Estimated value for percentile regression for Mexican-American children and adolescents, according to sex

	Percentile for boys					Percentile for girls				
	10 th	25 th	50 th	75 th	90 th	10 th	25 th	50 th	75 th	90 th
Intercept	41.0	41.8	43.3	44.3	46.2	41.4	42.1	43.9	44.8	47.1
Slope	1.7	1.9	2.2	2.7	3.5	1.5	1.8	2.1	2.6	3.2
Age (y)										
2	44.4	45.6	47.6	49.8	53.2	44.5	45.7	48.0	50.0	53.5
3	46.1	47.5	49.8	52.5	56.7	46.0	47.4	50.1	52.6	56.7
4	47.8	49.4	52.0	55.3	60.2	47.5	49.2	52.2	55.2	59.9
5	49.5	51.3	54.2	58.0	63.6	49.0	51.0	54.2	57.8	63.0
6	51.2	53.2	56.3	60.7	67.1	50.5	52.7	56.3	60.4	66.2
7	52.9	55.1	58.5	63.4	70.6	52.0	54.5	58.4	63.0	69.4
8	54.6	57.0	60.7	66.2	74.1	53.5	56.3	60.4	65.6	72.6
9	56.3	58.9	62.9	68.9	77.6	55.0	58.0	62.5	68.2	75.8
10	58.0	60.8	65.1	71.6	81.0	56.5	59.8	64.6	70.8	78.9
11	59.7	62.7	67.2	74.4	84.5	58.1	61.6	66.6	73.4	82.1
12	61.4	64.6	69.4	77.1	88.0	59.6	63.4	68.7	76.0	85.3
13	63.1	66.5	71.6	79.8	91.5	61.1	65.1	70.8	78.6	88.5
14	64.8	68.4	73.8	82.6	95.0	62.6	66.9	72.9	81.2	91.7
15	66.5	70.3	76.0	85.3	98.4	64.1	68.7	74.9	83.8	94.8
16	68.2	72.2	78.1	88.0	101.9	65.6	70.4	77.0	86.4	98.0
17	69.9	74.1	80.3	90.7	105.4	67.1	72.2	79.1	89.0	101.2
18	71.6	76.0	82.5	93.5	108.9	68.6	74.0	81.1	91.6	104.4

Fuente: Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents.2004

Anexo 4: Tablas de CDC percentiles de estatura por edad y peso por edad.

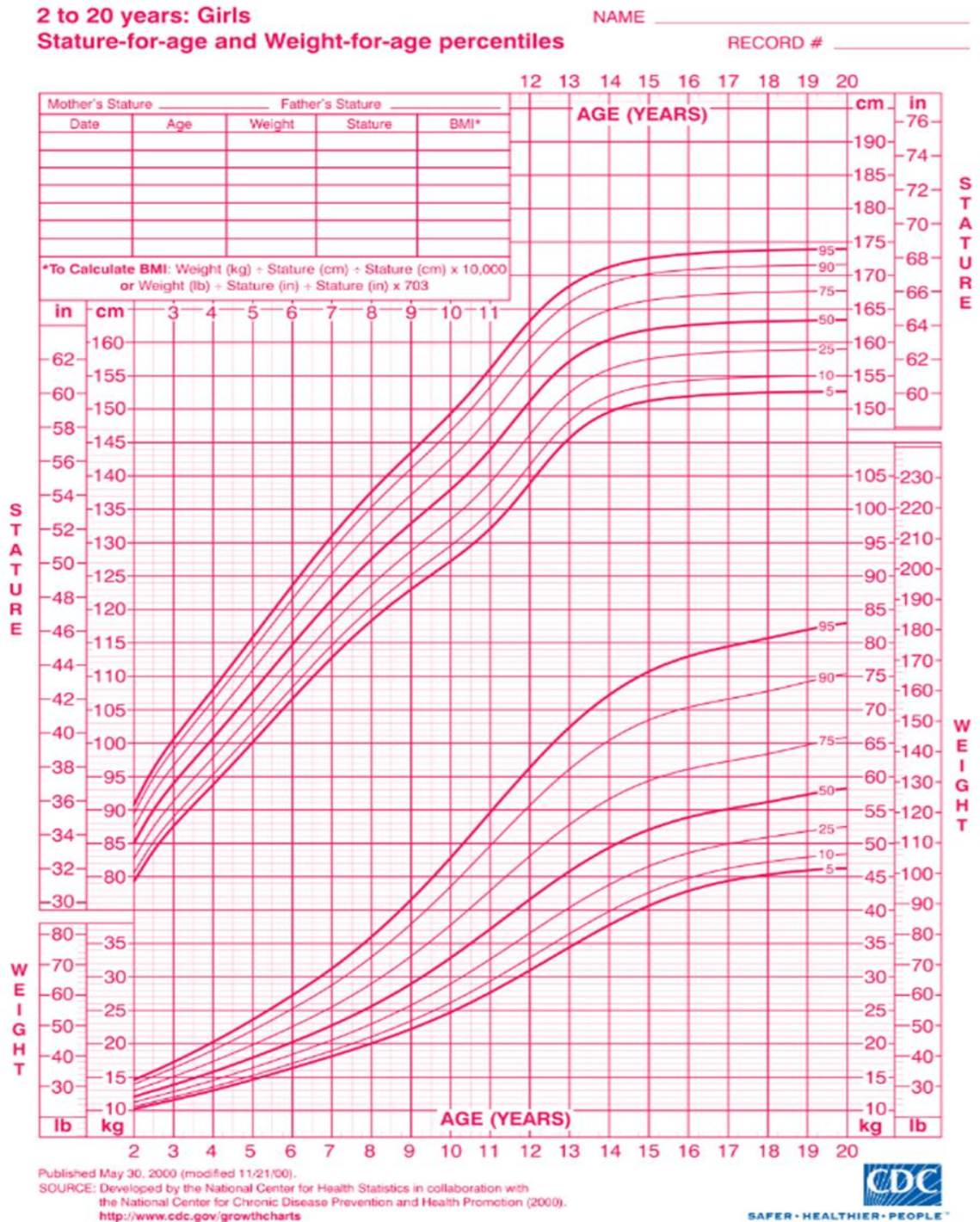
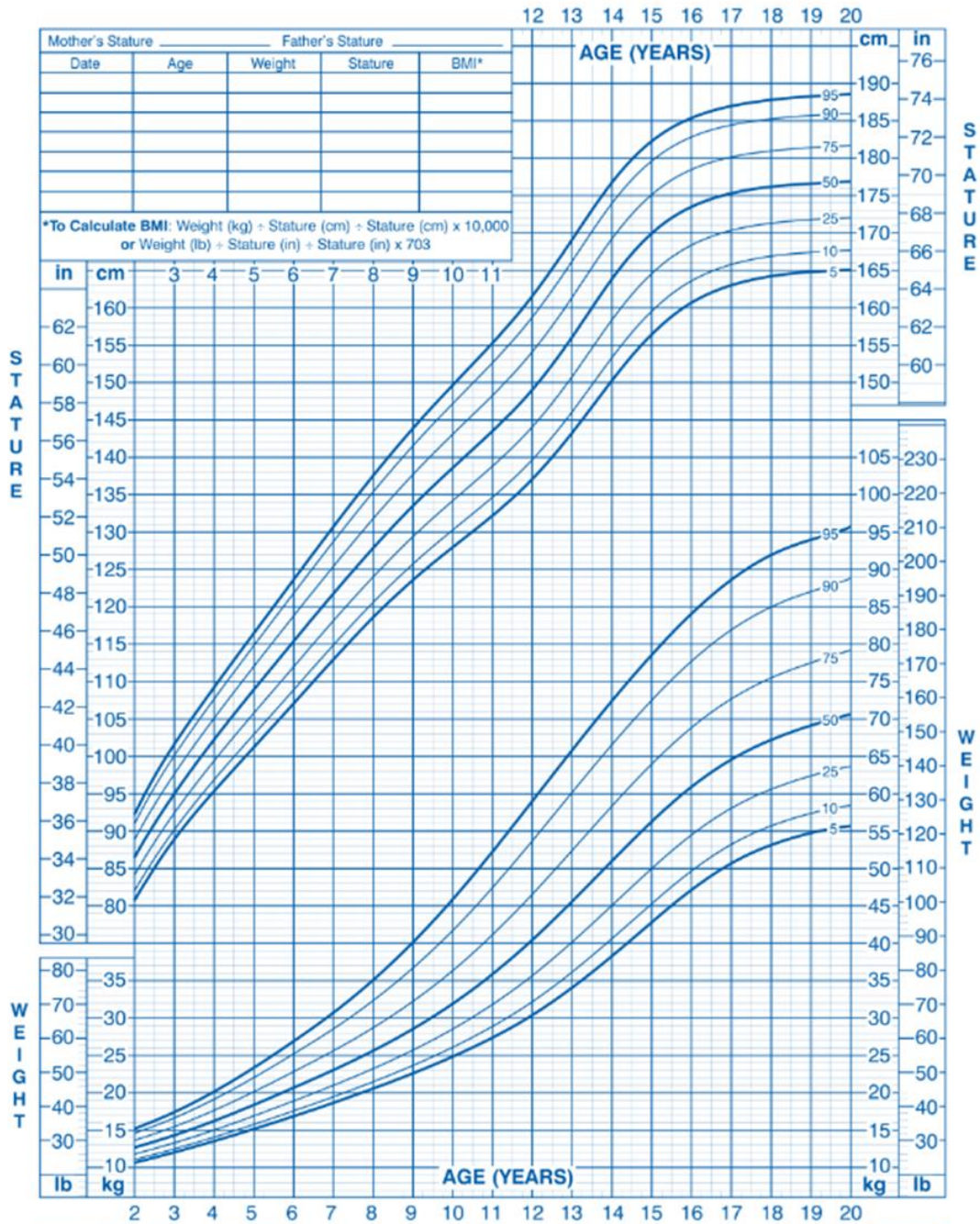


Figure 22. Clinical growth chart 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, 95th percentiles, 2 to 20 years: Girls stature-for-age and weight-for-age

2 to 20 years: Boys
Stature-for-age and Weight-for-age percentiles

NAME _____

RECORD # _____



Published May 30, 2000 (modified 11/21/00).
 SOURCE: Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with
 the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).
<http://www.cdc.gov/growthcharts>



SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

Figure 21. Clinical growth chart 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, 95th percentiles, 2 to 20 years: Boys stature-for-age and weight-for-age