



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

EFECTO DE SUPLEMENTACIÓN ACIDOS GRASOS  
OMEGA TRES EN MEDICIONES DE INTIMA DE  
ARTERIA CARÓTIDA CON ULTRASONIDO  
CONVENCIONAL EN PACIENTES ADOLESCENTES  
OBESOS ASMÁTICOS Y NO ASMÁTICOS

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
SUBESPECIALISTA EN:

ALERGIA E INMUNOLOGÍA  
CLÍNICA PEDIATRICA

PRESENTA:

Dr. JAIME ERNESTO CLIMACO CHAMAGUA

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. BLANCA ESTELA DEL RÍO NAVARRO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ALERGIA E  
INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO

FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F

Febrero

2010



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.

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

**Efecto de suplementación ácidos grasos omega tres en  
mediciones de intima de arteria carótida con ultrasonido  
convencional en pacientes adolescentes obesos  
asmáticos y no asmáticos**

**TESIS**

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

**ALERGIA E INMUNOLOGÍA  
CLÍNICA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:**

**Dr. JAIME ERNESTO CLIMACO CHAMAGUA**

---

**DRA. BLANCA ESTELA DEL RÍO NAVARRO**

Director de Tesis

Jefe del Departamento de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Profesor titular del Curso Universitario de Alergia e Inmunología

Clínica Pediátrica

## **COASESORES:**

Dra. María Teresa Valadez  
Medico adscrito del servicio de Radiología.  
Hospital infantil de México Federico Gómez.

Dra. Bertha Lilia Romero  
Medico adscrito del servicio de Radiología.  
Hospital infantil de México Federico Gómez.

Dr. Miguel Ángel Rosas Vargas  
Medico adscrito del servicio de alergia e inmunología clínica  
Hospital Infantil de México

Dr. Arturo Berber Eslava  
Doctor en Ciencias  
Asesor Metodológico externo

Dr. Juan José Luis Sierra Monge  
Medico Investigador al servicio de Alergia e inmunología clínica pediátrica del  
Hospital Infantil de México Federico Gómez.

**EFEECTO DE SUPLEMENTACIÓN ACIDOS GRASOS  
OMEGA TRES EN MEDICIONES DE INTIMA DE ARTERIA  
CARÓTIDA CON ULTRASONIDO CONVENCIONAL EN  
PACIENTES ADOLESCENTES OBESOS ASMÁTICOS Y  
NO ASMÁTICOS**

POR

Dr. Jaime Ernesto Clímaco Chamagua

Tesis propuesta para obtener el título de

Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica

Universidad Nacional Autónoma de México

Febrero 2010

## **DEDICATORIA**

### **A DIOS**

*Como ser supremo y padre amoroso  
que siempre ha estado a mi lado y me ha dado  
fuerzas y sabiduría para lograr mis metas*

### **CAMILA**

*Mi tesoro más preciado, la razón de mi superación y mi  
alegría en los momentos de tristeza*

### **A MIS PADRES**

*Porque mis éxitos son sus éxitos, mis alegrías sus alegrías, gracias  
por ser los mejores padres del mundo y ser el mejor ejemplo*

### **A MIS HERMANOS EDUARDO Y CLAUDIA**

*Por su amor incondicional y apoyo en los momentos difíciles*

### **A MIS MAESTROS**

*Por compartir sus conocimientos y prepararnos  
como profesionales integrales y ser un ejemplo a seguir*

### **A MIS AMIGOS**

**ARMANDO, MARCO, MARIO, MANUEL Y EDUARDO**

*Con quienes durante este largo camino compartimos muchas alegrías y pocas  
tristezas; por ser un apoyo fundamental en esta etapa de mi vida*

### **AL GOBIERNO DE MEXICO**

*Quien a través de la secretaria de relaciones exteriores  
Me permitió completar mis estudios*

**A TODOS USTEDES MUCHISIMAS GRACIAS**

## ÍNDICE

	Páginas
Resumen.....	7
Introducción.....	9
CAPITULO 1 Marco teórico.....	11
CAPITULO 2 Antecedentes.....	28
CAPITULO 3 Planteamiento del problema.....	30
CAPITULO 4 Justificación.....	32
CAPITULO 5 Objetivos.....	34
CAPITULO 6 Hipótesis.....	35
CAPITULO 7 Material y métodos.....	36
CAPITULO 8 Resultados.....	41
CAPITULO 9 Discusión.....	46
CAPITULO 10 Conclusiones.....	48
Referencias.....	49

## RESUMEN

### **EFFECTO DE SUPLEMENTACIÓN ACIDOS GRASOS OMEGA TRES EN MEDICIONES DE INTIMA DE ARTERIA CARÓTIDA CON ULTRASONIDO CONVENCIONAL EN PACIENTES ADOLESCENTES OBESOS ASMÁTICOS Y NO ASMÁTICOS.**

Dr. Jaime Ernesto Clímaco, Dra. Blanca del Rio Navarro, Dra. María Teresa Valadez, Dra. Bertha Lilia Romero Baizabal, Lic Sonia Mondargon, Dr. Juan Jose Luis Sierra Monge del servicio del Hospital Infantil de México Federico Gómez

**Introducción:** La obesidad y el asma son enfermedades crónicas que afectan millones de individuos alrededor del mundo. En las últimas dos décadas se ha presentado un aumento en la prevalencia de asma y obesidad a nivel mundial. La obesidad está asociada con un aumento en factores de riesgo cardiovasculares como hipertrigliceridemia. La hiperlipidemia es un factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis. Esta es una enfermedad multifactorial compleja cuyas etapas tempranas comienzan a desarrollarse desde la niñez. La disfunción endotelial arterial es una de las primeras anomalías durante la aterogénesis y es un marcador de daño arterial que precede la formación de placas.

**Objetivo:** Evaluar el efecto del omega tres en adolescentes obesos con y sin asma con hipertrigliceridemia vs greñetina con mediciones de grosor de intima de arteria carótida con ultrasonografía convencional y compararlo con pacientes eutróficos.

**Material y métodos:** Estudio experimental. Controlado, aleatorizado, en paralelo longitudinal, comparativo, ciego simple, cuyo diseño corresponde a un ensayo clínico en dos grupos de adolescentes de 10 a 16 años obesos asmáticos y no asmáticos con hipertrigliceridemia y dos grupos de adolescentes de 10 a 16 años eutróficos asmáticos y eutróficos no asmáticos con triglicéridos normales.

Se les midió el grosor de la pared dorsal de intima de ambas arterias carótidas con ultrasonografía convencional 1 cm. Por debajo del bulbo carotideo; se aleatorizaròn para recibir 3 gs gramos de omega 3 (EPA Y DHA) y el otro grupo



con capsulas de grenetina y se realizaron ultrasonografias de carótida en su visita inicial y luego cada mes.

**Resultados:** Se reclutaron 53 pacientes de los cuales 17 recibieron suplemento con ácidos grasos omega 3 (EPA y DHA) 3 gramos al día, 15 con grenetina y 20 controles eutróficos con triglicéridos normales Al momento de su ingreso en las mediciones de intima de arteria carótida derecha los pacientes obesos con y sin asma con suplemento de omega 3 presentaron una media de 0.4529 mm y los de grenetina una media de 0.4667 mm; en mediciones de intima de carótida izquierda el mismo grupo de pacientes con suplemento de omega 3 presento una media de 0.4529 y los de grenetina una media de 0.4467. Al mes de su ingreso en las mediciones de intima de arteria carótida derecha los pacientes obesos con y sin asma con suplemento de omega 3 presentaron una media de 0.3933 mm y los de grenetina una media de 0.3731 mm; en mediciones de intima de carótida izquierda el mismo grupo de pacientes con suplemento de omega 3 presento una media de 0.4467 y los de grenetina una media de 0.4115.

**Conclusión:**\_\_Con nuestros resultados aun no podemos llegar a ninguna conclusión ya que al momento es muy pequeña la muestra y muy probablemente el tiempo de 1 mes para ver resultados en el grosor de la pared intima de arteria carótida no sea suficiente. Por lo tanto necesitaremos seguir en este estudio además de implementar otros métodos diagnósticos

## INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años el incremento paralelo de la obesidad y el asma ha hecho postular a muchos investigadores que estas dos condiciones están relacionadas. Esta asociación ha sido demostrada en estudios en niños, adolescentes y adultos; y aunque algunos resultados son controvertidos, la conclusión de los meta-análisis es que la obesidad incrementa el riesgo de asma. Inicialmente esta asociación fue más evidente en mujeres, sobre todo en adolescentes femeninas con menarca temprana; sin embargo nuevos estudios en adultos y niños han brindado evidencia que la asociación puede ser mayor en el sexo masculino.<sup>3</sup>

La obesidad infantil es considerada por la Organización Mundial de la Salud y por las autoridades de salud en México, uno de los problemas más importantes de salud pública.<sup>4</sup>

La obesidad en la adolescencia representa un riesgo para seguir siendo obeso en la etapa adulta del 80%. Por lo que la obesidad es un problema per se importante por las complicaciones que se manifiestan durante la adolescencia y la etapa adulta. Entre estos se encuentra la hiperlipidemia la cual es un riesgo para desarrollar aterosclerosis.<sup>27</sup>

Se originaron marcadores de detección temprana de aterosclerosis para evaluación clínica de pacientes con enfermedad vascular, tales como la ultrasonografía convencional. Esta es una técnica bien establecida que ha sido ampliamente utilizados para estimar los eventos de la arteria coronaria; esta tecnología de imágenes ultrasonido modo B ha evolucionado hasta tal punto que pueden ser vistas las paredes de las arterias superficiales de una manera no invasiva en tiempo real a alta resolución y se puede visualizar la pared arterial en todas las etapas de la arterosclerosis, desde normal hasta oclusión total.

El grosor de la pared arterial, por lo tanto puede ser medido como una variable continua desde la infancia hasta la vejez tanto en casos como en controles sanos.<sup>28</sup>

Los incrementos tempranos en grosor de pared íntima de carótida reflejan adaptación hacia el stress vascular. Por lo tanto las mediciones con Ultrasonido modo B de grosor de pared intima de arteria carótida son marcadores de aterosclerosis temprana y pre-clínica.<sup>28</sup>

Como referencia, el lumen de la arteria carótida común en individuos sanos mide de 6 a 9 mm de diámetro con un promedio de grosor de intima de arteria carótida 0,4 mm al nacimiento y 0,8 mm a la edad de 80 años, si no hay factores de riesgo presentes. Con un mayor número de factores de riesgo cardiovasculares, el grosor de intima de arteria carótida crece más rápidamente durante toda la vida y la probabilidad de nuevas lesiones aumenta.<sup>33</sup>

## MARCO TEÓRICO

La obesidad y el asma son enfermedades crónicas que afectan a millones de individuos alrededor del mundo. En las últimas dos décadas se ha presentado un aumento en la prevalencia de asma y obesidad a nivel mundial. La obesidad está asociada con un aumento en factores de riesgo cardiovasculares como hipertrigliceridemia. La hiperlipidemia es un factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis. La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial compleja cuyas etapas tempranas comienzan a desarrollarse desde la niñez. La disfunción endotelial arterial es una de las primeras anomalías durante la aterogénesis y es un marcador de daño arterial que precede la formación de placas.<sup>1,2,3,4,26</sup>

La obesidad es el acumulo excesivo de grasa corporal que afecta la salud y el asma es un síndrome clínico caracterizado por un desorden complejo, crónico de la vía aérea donde hay obstrucción de esta, hiperreactividad bronquial e inflamación, y se manifiesta por síntomas recurrentes de tos, sibilancias y disnea<sup>5</sup>. De acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud del 2000 (ENSA)<sup>6</sup> y a la actual encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2006 (ENSANUT2006)<sup>7</sup> el sobrepeso y la obesidad en adolescentes aumentó de 28 a 30%.

En el estudio Internacional de Asma y Alergia en niños Fase III A (ISAAC por sus siglas en inglés International Study of Allergy and Asthma in Childhood), en la mayoría de los países, incluido México hubo un incremento en la prevalencia de asma en las edades de 13 a 14 años.<sup>8</sup> Estos datos son semejantes a las cifras encontradas en el norte del DF donde la prevalencia fue de 8.2% (IC 95% 7-9.4) en hombres y 11.7% en mujeres (IC 95% 10.3-13.2).<sup>1,9</sup>

El incremento en la prevalencia de la obesidad ha sido atribuido a factores genéticos influenciados por factores sociales como cambios de hábitos alimenticios, aumento del consumo de alimentos hipercalóricos, ricos en grasas saturadas más una disminución de la actividad física<sup>10,11</sup>. Una medida clínica y

epidemiológica adecuada de la adiposidad es el índice de masa corporal (IMC), el cual se calcula dividiendo el peso entre el cuadrado de la altura ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). El IMC tiene una correlación alta con las co-morbilidades propias de la obesidad tanto en niños como en adultos.<sup>12</sup>

La obesidad en niños y adolescentes<sup>13,14</sup> se detecta cuando el IMC esta por encima del percentil 95% de los valores de referencia para edad y género de los Centros de Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC)<sup>15</sup>.

La asociación entre obesidad y asma ha sido particularmente fuerte en mujeres y en jóvenes postpuberales<sup>16,17</sup>. Cabe aclarar que de acuerdo al grado de adiposidad, los pacientes que tendrán mayores alteraciones de la función pulmonar son los obesos mórbidos a diferencia de los que no la tienen y pueden incluso tener una función pulmonar sin alteraciones. En general, en el patrón de volúmenes en un paciente con obstrucción de la vía aérea existe un aumento del Volumen Residual (VR) con escasa variación en la capacidad pulmonar total (CPT) y de la capacidad vital forzada (CVF) con reducción del Volumen Corriente (VC). Dependiendo del grado de alteración en el patrón restrictivo de la vía aérea se puede encontrar una disminución de la Capacidad Funcional Residual (CFR), y la CPT. En el adulto obeso predominantemente hay un patrón mixto por la disminución en la distensibilidad y aumento en la elastancia pero con disminución en la CVF y obstructivo por hiperreactividad de la vía aérea. A diferencia del observado recientemente, en el niño se ha encontrado un predominio del patrón obstructivo por disminución del índice de Tiffaneau ( $\text{VEF1}/\text{CVF}$ ), llamando la atención que incluso se ha reportado un aumento de los volúmenes pulmonares.<sup>19</sup>

Con respecto al asma en nuestros estudios de seguimiento que llevamos, los asmáticos obesos adolescentes muestran un patrón obstructivo, que ha sido demostrada por un índice de Tiffaneau menor al  $<70\%$ , sin diferencias en los volúmenes pulmonares con respecto a los obesos sin asma, coincidente con los estudios reportados por Tantisira<sup>19</sup>. Además se ha descrito sobre todo en adultos

que la obesidad puede afectar de forma directa el fenotipo del asma por efectos mecánicos<sup>18,19</sup> e inflamatorios que originan cambios en la vía aérea<sup>20</sup>.

Sin embargo este tipo de publicaciones básicamente evalúa el efecto de la obesidad > 30Kg/m<sup>2</sup> sobre la función pulmonar, así como mayor frecuencia de síntomas y uso de medicamentos<sup>21,22</sup> con mejoría de síntomas al disminuir de peso (en adultos)<sup>23</sup>, uso de los broncodilatadores y elevación del Volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF1)<sup>24,25</sup>.

Además de las alteraciones mayores en la función pulmonar en el obeso asmático, podemos encontrar complicaciones inherentes de la obesidad como son alteraciones metabólicas en la glicemia, presión arterial, lípidos y la resistencia a la insulina<sup>12</sup>. En las dislipidemias hay elevación de uno o varios lípidos como: triglicéridos (TG), lipoproteínas de colesterol de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de colesterol de muy baja densidad (VLDL) y una baja de concentración de lipoproteínas de colesterol de alta densidad (HDL)<sup>12</sup>.

La hiperlipidemia es un factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis. La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial compleja cuyas etapas tempranas comienzan a desarrollarse desde la niñez. Estudios epidemiológicos han demostrado que la presencia de múltiples factores de riesgo aumenta la probabilidad de eventos cardiovasculares. El agrupamiento de varios factores de riesgo está siendo evidente desde la edad escolar y persiste en la adolescencia, lo que podría indicar una aceleración de la aterosclerosis en los adultos jóvenes.

La disfunción endotelial arterial es una de las primeras anomalías durante la aterogénesis y es un marcador de daño arterial que precede la formación de placas.<sup>26,27</sup> El endotelio modula la rigidez arterial que precede a evidente aterosclerosis y es un predictor independiente de eventos cardiovasculares<sup>28</sup>. Se conoce que los niveles de colesterol y triglicéridos

elevados en la niñez favorecen el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica y por lo tanto es posible implementar medidas para frenar su progresión y retrasar la aparición de las manifestaciones clínicas en la población susceptible<sup>29</sup>.

En el estudio de Bogalusa, se mostró que el IMC elevado se relacionó con placas ateroscleróticas más extensas en las arterias coronarias entre los 15 y 24 años de edad<sup>30</sup>. La obesidad en la adolescencia predice una amplia gama de problemas tardíos de salud, incluyendo un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Tounian y col. encontraron en su estudio pruebas de que la obesidad grave en la niñez temprana se asocia con disfunción endotelial y aumento de la rigidez de la pared de las arterias elásticas<sup>31</sup>. Además, esta disfunción vascular en la niñez puede ser una etapa temprana en el desarrollo de aterosclerosis.

Se originaron marcadores de detección temprana de aterosclerosis para evaluación clínica de pacientes con enfermedad vascular, tales como la ultrasonografía convencional. La tecnología de imágenes ultrasonido modo B ha evolucionado hasta tal punto que pueden ser vistas las paredes de las arterias superficiales de una manera no invasiva en tiempo real a alta resolución y se puede visualizar la pared arterial en todas las etapas de la arterosclerosis, desde normal hasta oclusión total. El grosor de la pared arterial, por lo tanto puede ser medido como una variable continua desde la infancia hasta la vejez en casos así como en controles sanos<sup>32</sup>. Bajo circunstancias normales la distensibilidad y compliansa de la elasticidad de la arteria carótida disminuye linealmente con la edad a partir de la tercera década de la vida en adelante<sup>33</sup>.

En la actualidad se considera que la tríada, nivel alto de TG, de colesterol-LDL y nivel bajo de colesterol-DHL, tienen un alto riesgo cardiovascular<sup>34,35</sup>. La hiperlipidemia es un factor de riesgo importante para arterosclerosis, muchos estudios sonográficos seriados demostraron que el colesterol total, lipoproteínas

de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos fueron predictores de progresión de placa aterosclerótica<sup>36</sup>.

En 1998, la Organización Mundial de la Salud, fue la primera organización importante en proponer una definición estándar para el síndrome metabólico. En respuesta, el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina modificó la definición, seguido el Programa Nacional de Educación en Colesterol desarrolló una definición que fue fácilmente implementada en la investigación y la práctica clínica.<sup>37</sup>

En adultos, la presencia del síndrome metabólico se define con la presencia de al menos 3 de estos factores de riesgo: obesidad abdominal medida por la circunferencia de la cintura, nivel de triglicéridos  $\geq 150$  mg/dL, nivel de colesterol lipoproteínas de alta densidad (HDL)  $< 40$  mg/dL en hombres y  $< 50$  mg/dL en mujeres, presión sanguínea  $\geq 130/85$  mm de Hg y niveles de glucosa en suero en ayuno  $\geq 100$  mg/dL. Tres variaciones pediátricas (Cook, Cruz y Weiss)<sup>38</sup> basadas en la definición del ATP III se han usado. Todas las definiciones del síndrome metabólico incluyen  $\geq 3$  factores de riesgo, incorporando diferentes puntos de corte dependiendo de edad, sexo y etnia. Los criterios originales se han modificado en 2003 y 2004 y desde esas fechas, se han revisado los puntos de corte para muchos de los factores de riesgo individualmente desde que se emitieron.<sup>38</sup>

(Cuadro 1)

### Cuadro 1. Definiciones del síndrome metabólico

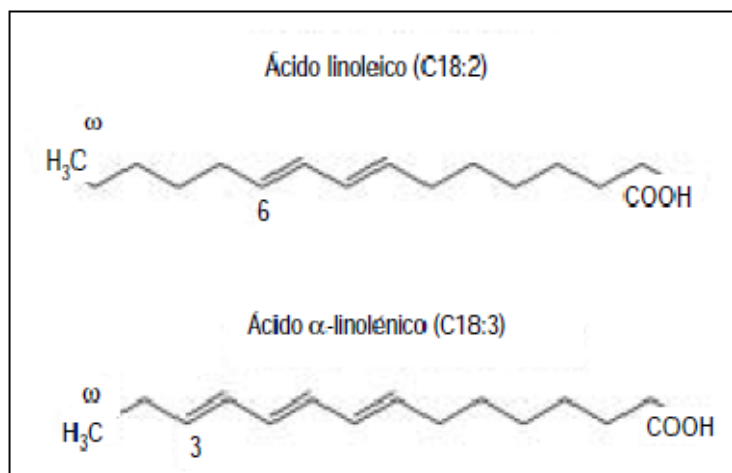
Característica	Cook y cols	Cruz y cols	Weiss y cols
Nivel de <b>triglicéridos elevados</b>	$\geq 110$ mg/dL	$\geq 90\%$ para edad y sexo	$\geq 95\%$ para edad, sexo y etnia
Nivel bajo de <b>colesterol HDL</b>	$\leq 40$ mg/dL	$\leq 10\%$ para edad y sexo	$\leq 10\%$ para edad, sexo y etnia
<b>Adiposidad abdominal</b>	$\geq 90\%$ para edad y sexo	$\geq 90\%$ para edad, sexo y etnia	IMC-z $\geq 2$
<b>Hiper glucemia</b>	$\geq 110$ mg/dL	$\geq 140$ mg/dL	$\geq 140$ mg/dL
<b>Presión sanguínea elevada</b>	$\geq 90\%$ para edad y sexo y talla	$\geq 90\%$ para edad, sexo y etnia	$< 200$ mg/dL $\geq 95\%$ para edad, sexo y etnia



El tratamiento de la hipertrigliceridemia forma parte del manejo integral de la obesidad.<sup>39,40,41</sup> Este manejo tiene como objetivos alcanzar metas razonables de reducción de peso o corrección de sobrepeso sin comprometer el crecimiento a través de la modificación de la ingesta, de los hábitos alimentarios y del nivel de actividad física. Desafortunadamente la disminución de un 5 % del IMC se ha relacionado con una disminución de los riesgos para enfermedades cardiovasculares.<sup>42</sup> Pero las medidas en la dieta, actividad física y cambio de estilo de vida solo producen este cambio en un número reducido de pacientes por que la mayoría de ellos abandonan el manejo a largo plazo. El éxito del descenso de peso y la mejoría o normalización de los niveles de lípidos se ha obtenido en un número mayor de adolescentes sometidos a tratamiento farmacológico con sibutramina que mostró una diferencia significativa ( $p < 0.001$ ) entre los grupos sibutramina y placebo de  $25.2 \text{ mg/dl} \pm$  una desviación estándar de 6.40 (IC 95% - 37.8 a -12.7)<sup>43</sup>. Sin embargo debido a la incidencia de intentos de suicidio y de depresión FDA recomienda su uso bajo supervisión y solo en mayores de 16 años. Otro fármaco ha sido el orlistat un inhibidor de la lipasa intestinal, que muestra un menor éxito para el descenso de peso y no para la disminución de TG<sup>44</sup>.

En otros estudios el enfoque ha sido tratar la dislipidemia en niños más que el sobrepeso, con orientación alimentaria, actividad física, y/o cambio de estilo de vida. Pero los resultados a largo plazo no son alentadores<sup>45</sup> e inclusive algunos son desfavorables para descender los lípidos<sup>46,47</sup>.

Una alternativa para disminuir los triglicéridos es el uso de ácidos grasos omega-3. Los ácidos grasos omega-3 (ácido alfa-linolénico [LNA]) y omega-6 (ácido linoleico [LA]) son ácidos grasos polinsaturados (PUFA), esenciales (EFA) porque no pueden ser sintetizados por los seres humanos y por lo tanto deben de ser consumidos. Su deficiencia causa disminución de la visión, anormalidades en el electroretinograma y cambios en el comportamiento (e.g. hiperactividad) y una reducción de la capacidad cognoscitiva.<sup>48</sup> (Figura 1)



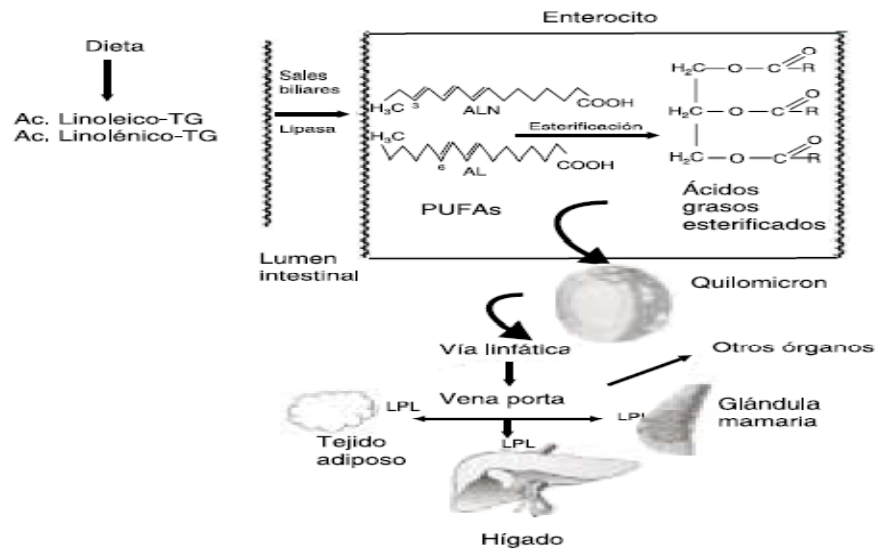
**Figura 1.** Estructura química de los ácidos grasos indispensables: ácido linoleico y ácido linolénico. C18:2 y C18:3 indican que ambos ácidos grasos contienen 18 carbonos con dos y tres dobles enlaces, respectivamente.<sup>49</sup>

Los ácidos grasos omega-6 se obtienen de productos como aceites vegetales (aceite de maíz, aceite de cártamo, aceite de girasol, y aceite de frijol de soya) y carne, mientras que los ácidos grasos omega-3 se pueden obtener de aceites vegetales (linasa, canola) en forma de ácido alfa-linolénico exclusivamente o en forma de dos derivados más activos como el ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) provenientes de los peces principalmente de piel azul como atún, sardina, trucha, sierra, macarela o salmón<sup>50, 51</sup>.

Las recomendaciones de los requerimientos de LA en niños y niñas de 8 a 18 años es de 5 a 16g/día correspondiendo al 1 a 2 % de las calorías totales de la dieta y de LNA 0.6 a 1.2 g/día y 0.4% de las calorías totales de la dieta.<sup>52</sup> La proporción ideal que deben tener el consumo de omega-6/omega-3 es de 4:1. Con respecto a la ingesta de los metabolitos del LNA esto es EPA más DHA es de 0.8g/día con un relación DHA y EPA de 2:1 a 4:1.<sup>53</sup> Desafortunadamente esto no se cumple ya que la dieta occidental tiene una relación de ingesta de omega 6: omega 3 que va de 10:1 hasta 15:1.

El principal ácido graso de la familia de los omega 6 es el ácido linoleico (LA), y de la familia de los omega 3, es el ácido  $\alpha$ -linolénico (LNA). Fig 1, 2. Esta familia de ácidos grasos no es convertible y tienen papeles bioquímicos muy diferentes. Del ácido linoleico omega 6, el cuerpo puede producir ácido gamma-linoleico (GLA), ácido dihomogama-linoleico (DGLA) y ácido araquidónico (AA); y del ácido alfa-linolénico omega 3, se produce ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA). Cada uno de ellos tiene funciones específicas en el organismo y dependen del consumo de sus precursores<sup>54</sup>

En el caso de los omega-3, el ácido alfa-linolénico es concentrado en el retículo endoplasmático liso en donde entrarán en acción un conjunto de enzimas llamadas desaturasas y elongasas que serán las encargadas de aumentar el número de dobles enlaces y el largo de la cadena de carbonos del ácido alfa-linolénico. De esta forma tras sucesivas desaturaciones y elongaciones, se transforma en un ácido graso de 20 carbonos y 5 dobles enlaces EPA, y de ahí en 24 carbonos y 6 dobles enlaces, el cual puede abandonar el retículo endoplasmático y es transportado al peroxisoma. En este organelo el ácido graso sufre una beta oxidación parcial que lo transforma en C22:6 omega-3 (DHA). El DHA así formado, puede abandonar el peroxisoma retornando al retículo endoplasmático para ser incorporado a los fosfolípidos que más tarde formaran parte de las membranas celulares. Una pequeña fracción de DHA puede ser nuevamente beta oxidada para transformarse en EPA, el que estará también disponible para funciones celulares<sup>53</sup>. De los productos finales del LNA: EPA y DHA sirven como precursores para la serie tres de eicosanoides, importantes mediadores antiinflamatorios que compiten con la formación de eicosanoide 2 que son pro inflamatorios y derivan del LA. (Figura 2)



**Figura 2.** Metabolismo de los ácidos grasos indispensables indicando los principales destinos metabólicos de estos ácidos grasos<sup>48</sup>

El Acido Araquidónico (AA) es el precursor más abundante y es obtenido de LA de la dieta. En particular, este AA es el sustrato para las prostaglandinas de la serie 2 (PGE2), prostaciclina (PGI2), tromboxanos (TX2) y leucotrienos de la serie 4 (uno de los más importantes es el leucotrieno B4). Los metabolitos de EPA, DHA y la AA tienen funciones competitivas. Debido a la cantidad incrementada de ácidos grasos n - 6 en la dieta occidental, los productos metabólicos de eicosanoides de AA son formados en cantidades más grandes que los formados por ácidos grasos n - 3<sup>55</sup>. Los eicosanoides de AA son biológicamente activos en las cantidades pequeñas y, si se forman en grandes cantidades, colaboran en la formación de trombos y ateromas, en el desarrollo de los trastornos alérgicos e inflamatorios, y en la proliferación celular.<sup>54</sup>

La acción benéfica del eicosapentaenoico (EPA) más ácido graso docosahexaenoico (DHA) en la salud cardiovascular ha sido demostrada por diferentes grupos de investigación<sup>56,57,58</sup> y cuestionado en otros como lo muestra una revisión que analiza estudios no concluyentes con dosis bajas (ácido eicosapentaenoico (EPA) + ácido docosahexaenoico (DHA))<sup>59</sup>. Una evidencia



eicosapentaenoico (EPA) + ácido docosahexaenoico (DHA) de origen marino en cápsulas.

Abundante evidencia indica que el consumo de pescado o aceite de pescado en la dieta que contienen PUFA de cadena larga (n-3) tales como el ácido eicosapentanoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) se asocia con beneficio cardiovascular, incluyendo una reducción en las concentraciones circulantes de triglicéridos y reducción de la mortalidad de enfermedades cardíacas coronarias. Los PUFA de cadena corta (n-3) tales como ácido  $\alpha$ -linolenico de aceites vegetales son ineficientes para convertirse a EPA y DHA y no poseen propiedades hipotrigliceridemicas atribuidas al aceite de pescado.<sup>64</sup>

Con respecto a su efecto en asmáticos, considerando a esta entidad como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aérea,<sup>65</sup> donde la respuesta inflamatoria es compleja, e involucra a una variedad de células inflamatorias como células cebadas, macrófagos alveolares, neutrófilos, eosinófilos, linfocitos, plaquetas, y una variedad de mediadores inflamatorios. La suplementación de omega tres podría disminuir el proceso inflamatorio, porque existe la evidencia de que el EPA y el DHA, inhiben competitivamente la vía metabólica de los n-6 del ácido araquidónico, de esta manera reducen la generación de las vías proinflamatorias, no predominando la serie 4 de Leucotrienos (LT) y la serie 2 de Prostanoides (Prostaglandinas y Tromboxanos). Así los metabolitos derivados de los EPA de la serie 5 de Leucotrienos y serie 3 de prostanoides tienen la ventaja de una baja actividad inflamatoria comparados con los análogos de los AA (serie 4 y 2 respectivamente). Disminuyendo la potencia broncoconstrictora y quimiotáctica de los LTB-4 que es dos veces más potente en relación a la actividad de los LTB-5. Se ha visto que a nivel celular la suplementación en la dieta con n-3 ha mostrado reducción de concentración de AA en neutrófilos y de la quimiotaxis de estas células. El significado funcional de esto, es que estos mediadores formados de EPA son menos potentes que aquellos formados del ácido araquidónico. Por ejemplo, LTB5 es 10 a 100 veces menos potente como agente quimiotáctico de

neutrófilos que LTB4. Estudios recientes han comparado los efectos de PGE2 y PGE3 sobre la producción de citocinas<sup>66</sup>.

Otros estudios han identificado un nuevo grupo de mediadores, llamados resolvinas E-series, formados por EPA por COX-2 que parece ejercer efectos anti-inflamatorios. Además, los mediadores derivados de DHA llamados resolvinas D-series, docosatrienes y neuroprotectinas, también producidas por COX-2, han sido identificados, y parecen tener efectos anti-inflamatorios<sup>67</sup>. Otros efectos anti-inflamatorios se han mostrado en la disminución de la quimiotaxis de leucocitos, disminuye la producción de especies de reactivos de oxígeno y citocinas pro-inflamatorias y disminuye la expresión de moléculas de adhesión<sup>66</sup>.

Evidencia acumulada en modelos animales y humanos claramente indica que el grupo de ácidos grasos poliinsaturados de cadena muy larga, los ácidos grasos n-3 (omega 3), tienen propiedades bioactivas importantes y distintas comparadas con otros grupos de ácidos grasos. Los mecanismos mediante los cuales los ácidos grasos n-3 afectan la expresión genética son complejos e involucran múltiples procesos. Por ejemplo los ácidos grasos n-3 regulan 2 grupos de factores de transcripción, tales como proteínas unidas a elementos reguladores de esterol y receptores activadores de proliferación peroxisomal, que son críticos en la modulación de la expresión de genes que controlan tanto genes tejido-específicos como sistémicos de la homeostasis lipídica.<sup>68</sup>

La eficacia de omega tres en asma surgió de las observaciones vistas en un estudio australiano donde una población de niños preescolares con un consumo elevado de n-6 PUFA y bajo n-3 PUFA se asoció al incremento de factores de riesgo para asma. Sin embargo la evidencia actual tiene resultados controversiales<sup>69,70,71</sup> algunos de los estudios que están en contra, tiene que verse con cautela por el número pequeño de pacientes, la mala calidad metodológica y las dosis menores de tres gramos al día<sup>69</sup>.

En una revisión sistemática<sup>72</sup> diferente a la de Cochrane<sup>70</sup> de los 26 estudios controlados aleatorizados analizados, solo dos fueron en niños y son los mismos que analiza la de Cochrane<sup>70</sup>. Dada la inconsistencia entre los resultados, fue imposible concluir si los omega 3 fueron efectivos como adyuvantes o monoterapia en mejorar los resultados, respiratorios (tanto clínicos como en la función pulmonar) en niños o adultos asmáticos. De esta manera en el asma aún no ha sido la evidencia clínica contundente de su efecto sobre la función pulmonar, específicamente evaluada en el volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF1) o en la frecuencia de síntomas, uso de beta dos, recaídas, etc. Así mismo, algunos estudios han tratado de valorar el efecto de los omega 3 sobre la hiperreactividad bronquial en pacientes asmáticos, obteniendo resultados controversiales.

Arm y cols<sup>73</sup> en 1988 evaluó el efecto de la suplementación de aceite de pescado (omega 3) en la respuesta de la vía aérea al ejercicio en pacientes asmáticos, usando reto al ejercicio y a la histamina, no encontrando cambios después de 10 semanas de suplementación. Otro estudio realizado por Mickleborough y Rudnnell.<sup>71</sup> en el 2003 mostró que posterior a 3 semanas de suplementos con aceite de pescado en un grupo de atletas con disminución de la función pulmonar después de ejercicio se redujo la gravedad del broncoespasmo inducido por ejercicio. Debido a los pocos estudios que han valorado este punto y a los resultados controversiales consideramos importante valorar el efecto en la hiperreactividad bronquial en nuestro grupo de pacientes. No existe evidencia publicada sobre la relación entre consumo de oxígeno (VO<sub>2</sub>) y sus relaciones metabólicas (MET), con la producción de CO<sub>2</sub> (VCO<sub>2</sub>) para obtener el umbral anaeróbico. Con respecto a la seguridad de la suplementación de los omega 3, en esta revisión seis de ocho ensayos clínicos de adultos y dos de los pediátricos reportaron seguridad. La reacción más seria notada fue un número indefinido de episodios de náusea y vómito después de la ingesta del aceite, lo que llevó al abandono del estudio en dos pacientes.



Con respecto a la disminución de triglicéridos en un estudio de de Harris <sup>62</sup> con seguimiento de 11 sujetos por 4 semanas con disminución de triglicéridos séricos en un 30%, con incremento de PUFA, incluyendo EPA en plasma y neutrofilos cuando los sujetos consumieron aceite con PUFA de cadena larga (n-3), por lo que estos aceites parecen poseer propiedades hipotrigliceridemicas.

El mecanismo de acción de los ácidos omega-3 a nivel genético y transcripcional no se ha elucidado completamente pero las investigaciones hechas se centran en ciertos receptores de activación de proliferación de peroxisomas (PPARalfa, PPARgamma y PPARdelta) son sensores fisiológicos de glucosa y homeostasis de lípidos. Son blancos de drogas sistémicas; tales como fibratos así como antagonistas de PPARalfa los cuales disminuyen los niveles de lípidos y las glitazonas como agonistas de PPARgamma que disminuye niveles de glucosa. Debido a que las enfermedades metabólicas están asociadas muchas veces con altos niveles de glucosa sanguínea y niveles de lípidos, las drogas que activan tanto PPARalfa/gamma pueden ser una aproximación lógica. Sin embargo, compuestos naturales y sus derivados cercanos se enfocan como drogas futuras como agonistas de enfermedades metabólicas. El EPA y DHA que son ácidos grasos abundantes en el aceite de pescado, son usados tradicionalmente como agonistas en enfermedades metabólicas. Estos ácidos grasos actúan como agonistas de PPAR que transcribe los genes involucrados en la homeostasis de glucosa y lípidos. Por lo que se sostiene la hipótesis que estos ácidos grasos son agonistas fuertes de PPAR. Con estudio de su estructura se indica que los derivados alfa y beta de los ácidos grasos pueden encajar en los PPAR alfa/gamma.<sup>74</sup>

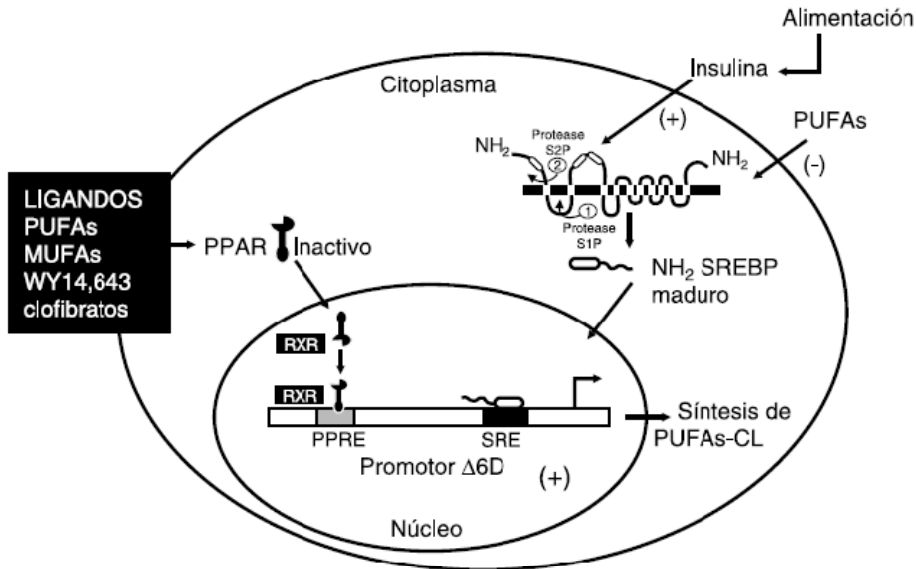
Se ha demostrado usando ELISA, que tanto DHA y EPA oxidados inhiben la expresión endotelial de citocinas inducidas de la proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1) y en menor proporción de IL-8. En ensayos de cambios de movilidad electroforéticos, el EPA oxidado inhibió potencialmente el factor nuclear- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). Por medio de Western blot, se mostro que la inhibición de la

activación de NF- $\kappa$ B no fue causada por la prevención de la fosforilización de I- $\kappa$ B $\alpha$  debido a que el EPA oxidado no inhibe la fosforilización y ubiquitinización de I- $\kappa$ B $\alpha$ . Sin embargo, el EPA oxidado inhibe la activación de NF- $\kappa$ B estando presente PPAR $\alpha$  para su efecto inhibitorio.<sup>75</sup>

El pescado de la dieta o el aceite de pescado rico en ácidos grasos n-3, e.g. DHA y EPA, mejoran las reacciones inflamatorias por varios mecanismos. Al incrementarse las concentraciones en plasma de DHA y EPA se evidenció una disminución significativa de IL-6, IL-1 $\beta$  y del factor estimulante de colonias de granulocitos. Las concentraciones de DHA y EPA fueron negativamente asociadas con cambios en la liberación de IL- IL-1 $\beta$  e IL-6. La reducción de IL- IL-1 $\beta$  e IL-6 también se correlacionó significativamente con cada una. En contraste el tratamiento con ácidos grasos n-3 no disminuyó el factor de necrosis tumoral alfa, IL-8, IL-10 y GM-CSF.<sup>76</sup>

El mecanismo mediante el cual se explica el efecto hipotriglicéridémico de los ácidos grasos omega-3 en humanos no ha sido clarificado. En un modelo de trabajo desarrollado a nivel transcripcional genético, el cual involucra el receptor hepático X, el factor nuclear 4- alfa de hepatocitos (HNF-4 $\alpha$ ), receptor de farnesol X y el receptor activador de proliferación peroxisomal (PPARs). Todos estos receptores son regulados por proteínas 1-c de unión a elementos de receptores de colesterol (SREBP-1c), el principal interruptor que regula la lipogénesis. Los ácidos omega-3 tienen su efecto hipotriglicéridémico debido a la supresión coordinada de la lipogénesis hepática a través de la reducción de SREBP-1c, sobre estimulando la oxidación de grasas en el hígado y músculo esquelético a través de la activación de PPAR y permitiendo el flujo de glucosa a glucógeno a través de la sub expresión de HNF-4 $\alpha$ . Esta red resulta en la repartición metabólica de combustible desde los triglicéridos almacenados hacia la oxidación, con disminución del sustrato disponible para síntesis de lipoproteínas de baja densidad (VLDL). Con sub expresión simultánea de genes que codifican proteínas que estimulan la oxidación de ácidos grasos, los ácidos grasos omega-3 son potentes

agentes hipotriglicéridémicos de lo que son los ácidos grasos omega-6. Adicionalmente la peroxidación de los ácidos grasos omega-3 puede reducir la secreción de VLDL a través de la estimulación de la degradación de apolipoproteínas B. Los ácidos grasos omega-3 pueden actuar promoviendo el aclaramiento postprandial de quilomicrones a través de la reducción de la secreción de VLDL y por estimular directamente la actividad de la lipoprotein lipasa. Estos efectos combinados apoyan el uso de ácidos grasos omega-3 como una herramienta clínica de mucho valor para el tratamiento de hipertriglicéridemia.<sup>77</sup>(Figura 4)



**Figura 4.** Regulación del promotor de los genes de la  $\Delta 5$  y  $\Delta 6$  desaturasas por AGPIs y por otros ligandos. SREBP-1, proteínas de unión a elementos de respuesta de esteroides; PPAR, receptor activado por proliferadores de peroxisomas; RXR, receptor X del hígado; AGMIs, ácidos grasos monoinsaturados; AGPIs, ácidos grasos poliinsaturados; RXR, receptor nuclear para el ácido retinoico. PPRE, elemento de respuesta para PPAR, SER, elemento de respuesta para SREBP<sup>48</sup>

Las recomendaciones del Programa Nacional de Educación en Colesterol Paso II (NCEP-II) recomienda suplementar o administrar en la dieta DHA, lo cual afecta la función endotelial en niños con hipercolesterolemia familiar, se ha demostrado que suplementar con DHA restaura la dilatación mediada por flujo dependiente del endotelio en niños con hipertriglicéridemia. Por lo que el endotelio puede ser un blanco para el DHA, lo cual es consistente con la hipótesis de

incremento de la biodisponibilidad de ON con el potencial de prevenir la progresión de la enfermedad coronaria en niños con riesgo incrementado.<sup>78</sup>

Se han realizado estudios para determinar las posibles alteraciones metabólicas a largo plazo por la suplementación con cuatro gramos de EPA y DHA en individuos adultos con enfermedad coronaria y no se ha encontrado alteraciones. En períodos de suplementación moderada de dos a cinco gramos por día, no existe evidencia clínica de aumento en el sangrado o bien de modificaciones de las variables homeostáticas. En otros estudios con dosis de  $\geq 7-10$ g/d ácidos grasos poliinsaturados se han visto pequeñas alteraciones del tiempo de sangrado y la peroxidación de lípidos, y los tiempos de coagulación se ven alterados cuando se utilizan dosis de 12 gramos por día por más de ocho semanas.<sup>79</sup>

En el estudio realizado por Toussaint G.<sup>80</sup>, entre los efectos secundarios de la suplementación con omega 3 a niños, en el Grupo experimental 18.9% eructaba alrededor de 20 minutos después de ingerir las cápsulas, lo que cesaba al desayunar o cenar, 2.2% presentó dolor estomacal y 1.8% náusea; comparado con el Grupo Control con aceite de soya en el que 5.8% eructaba, 2.1% presentó dolor estomacal, 1.5% náusea, y 1.1% presentó diarrea. Sin embargo no hubo alteraciones importantes y no hubo deserción por éstas.

---

## ANTECEDENTES

Un meta-análisis reciente ha provisto una estimación precisa de la probabilidad de asma incidente en individuos con sobrepeso u obesos, sugiriendo que la probabilidad de asma incidente está incrementada en un 50% en los individuos obesos o con sobrepeso como un todo. También demostró una relación dosis respuesta entre el IMC y el asma, sugiriendo que el riesgo de asma incrementa a medida que incrementa el IMC<sup>2,3</sup>

Estudios epidemiológicos sugieren que la obesidad induce aterosclerosis y esta puede comenzar en la infancia, pero este proceso nunca se ha demostrado. Se buscaron cambios arteriales e investigó su relación con factores de riesgo cardiovascular en niños obesos. Tounian y col realizaron un estudio con mediciones de Ultrasonografía no invasiva, estas se realizaron en 48 niños severamente obesos y 27 controles para investigar la mecánica arterial y función endotelial. Además las concentraciones plasmáticas de lípidos, los índices de resistencia a la insulina y la composición corporal fueron evaluados en niños obesos y encontraron que la obesidad severa en niños se asocia con rigidez de la pared arterial y disfunción endotelial. Las Apolipoproteínas Bajas en plasma, la resistencia a la insulina, y la distribución de grasa androide pueden ser los principales factores de riesgo de estos cambios arteriales, que son de gran consideración como posibles eventos tempranos en la génesis del ateroma<sup>31</sup>

Los reportes que correlacionan el grosor de íntima de carótida con aterosclerosis se basan en mediciones de pared íntima de carótida con ultrasonido convencional. El modo B de imagen ecográfica de la pared arterial carotídea ocupa una posición única en la investigación de la aterosclerosis. Este método es sensible, reproducible y no invasivo, evalúa el grosor de íntima como una variable continua. Ensayos clínicos y epidemiológicos, así como pruebas de digitalización y normalización de grosor de íntima carotídea lo han validado y aceptado como un marcador de aterosclerosis generalizada.<sup>33</sup>

Uno de los estudios más importantes fue el Bogalusa; ellos encontraron que el Índice de masa corporal elevado en niños está relacionado con el grosor de la pared intima de arteria carótida en edad adulta, también encontraron que el grosor de pared intima de arteria carótida en adultos está relacionado con el nivel de lípidos en la niñez.<sup>30</sup>

Pocos estudios han examinado la asociación entre sobrepeso en niños y enfermedad adulta, Gunnell y col. Examinaron la relación entre medidas de IMC en niños y mortalidad Cardiovascular en un estudio de 57 años de seguimiento en el cual fueron 1165 masculinos y 1234 femeninos y sus edades fueron entre 2 y 14 años al momento de ser examinados; todas las causas de mortalidad cardiovascular fueron asociados a altos niveles de IMC<sup>90</sup>

En adultos, los factores de riesgo cardiovasculares se refuerzan mutuamente sobre efectos cardiovasculares asimismo la información es escasa sobre la relación de múltiples factores de riesgo para génesis de aterosclerosis asintomática en adolescentes; berenson y col realizaron autopsias en 204 personas jóvenes entre 2 y 39 años, quienes murieron por varias causas principalmente trauma y correlacionaron factores de riesgo con génesis de aterosclerosis en arterias aorta, carótida y coronarias y ellos encontraron que La presencia de estrías grasas y placas fibrosas en aorta, carótida y arterias coronarias aumenta con la edad.<sup>91</sup>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La obesidad es un problema de salud pública que se ha sobrepuesto a otras patologías como el asma y el síndrome metabólico. En nuestra experiencia hemos visto en el estudio de cohorte de 250 adolescentes obesos con y sin asma, que la hipertrigliceridemia se presenta en más de 40% de los casos, sin diferencias por tener asma.<sup>1</sup> Preocupados más por la hipertigliceridemia que por el asma, que en este grupo etáreo con asma ha predominado la forma leve (intermitente a persistente) y que ha llamado la atención su control de esta a pesar de la obesidad, se insiste en ofrecer un manejo específico además del establecido de la actividad física y la orientación alimentaria que tienen en la clínica de obesidad.

En vista de que la hipertrigliceridemia es un factor de riesgo para la diabetes tipo II y las alteraciones cardiovasculares. El manejo de la hipertrigliceridemia en niños obesos forma parte integral del tratamiento para reducir de peso. De las medidas no farmacológicas, las estrategias para bajar de peso y reducir triglicéridos tienen una eficacia limitada y no duradera (combinación de dieta y actividad física), y la falta de apego y el abandono a ellas, las hace poco prácticas. En niños las medidas farmacológicas hipolipemiantes (fibratos y estatinas) para manejar dislipidemias solo están indicadas en las formas familiares y aún faltan más estudios de seguridad y eficacia al respecto para usarlas en este grupo etáreo.<sup>2</sup> Una alternativa para el manejo no farmacológico de la hipertrigliceridemia es el suplemento de ácidos grasos omega-3, que no ha sido aún probada en población pediátrica y los efectos de los ácidos grasos omega 3 en el asma pediátrica no han sido adecuadamente probados.

Pregunta de investigación:

- ¿Cuál es el efecto de la suplementación con 3 gramos diarios de aceite de salmón que contienen 2000 mg de EPA y 1000 mg DHA en el grosor de la pared intima de arteria carótida en pacientes obesos con y sin asma , comparada con un grupo control?



## JUSTIFICACIÓN

Desafortunadamente el manejo de la obesidad no es sencillo y a pesar de que las recomendaciones alimentarias y de actividad física son mejores juntas que cada una por separado, no tienen a largo plazo la eficacia en el descenso de peso y sobretodo en la normalización del perfil de lípidos, además de que la tasa tan alta de abandono con este manejo es una limitante para descender los triglicéridos y otros lípidos<sup>1</sup>. Esto resulta frustrante y preocupante por el efecto dañino a nivel cardiovascular que tienen las alteraciones metabólicas.<sup>2</sup> Una alternativa terapéutica para disminuir los niveles de triglicéridos es la suplementación de EPA y DHA que ha demostrado su eficacia en el perfil de lípidos en adultos.

En vista de la gran frecuencia de asma y obesidad y las complicaciones que lleva a una calidad de vida alterada pero sobre todo que ponen en riesgo la salud cardiovascular por el desarrollo de arterosclerosis.<sup>29</sup>

No existen suficientes condiciones necesarias para investigar el impacto de omega 3 sobre triglicéridos y el impacto de este sobre el desarrollo de arterosclerosis midiendo el grosor de la intima.

La hipertrigliceridemia moderada es muy común y los triglicéridos elevados son un factor de riesgo para arterosclerosis. Los ácidos omega-3 EPA y DHA han mostrado disminuir triglicéridos en muchos estudios clínicos. La prescripción de ácidos omega-3 se indican en individuos con niveles altos de triglicéridos (>500 mg/dL). Las guías actúales recomiendan que los triglicéridos deben ser menores de 150 mg/dL. Se han hecho revisiones que dan una visión del uso de concentrados de omega-3 para disminuir triglicéridos en personas con hipertrigliceridemia moderada (150-500 mg/dL), encontrándose que los ácidos omega-3 son efectivos en reducir triglicéridos en aproximadamente el 30% de la población y pueden ser combinados con otras drogas para tratar dislipidemia combinada.<sup>3</sup>

De esta manera este estudio determino el grosor de la intima de arteria carótida con ultrasonografía convencional en adolescentes obesos con y sin asma con intervención de ácidos grasos omega 3 para ver si hay alteración en el grosor de esta.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general:**

Evaluar el efecto del omega tres en adolescentes obesos con y sin asma con hipertrigliceridemia vs grenetina en mediciones de grosor de intima de arteria carótida con ultrasonografía convencional y compararlo con pacientes eutróficos

### **Objetivos específicos:**

- Evaluar el grosor de pared intima de arteria carótida con Ultrasonido convencional en pacientes obesos con o sin asma
- Comparar grosor de pared intima de arteria carótida de pacientes obesos con y sin asma contra controles (Adolescentes eutróficos con y sin asma)

## **HIPÓTESIS**

- 1- El suplemento del omega tres disminuye un 25 % los niveles de triglicéridos.
- 2- El descenso de triglicéridos disminuye el grosor de la íntima carotídea.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Ensayo clínico, controlado, aleatorizado, simple ciego, paralelo con intervención con omega o grenetina cada 24 horas por 1 mes.

Esta tesis es un reporte preliminar de este ensayo clínico que se llevara a cabo durante 3 meses en 3 grupos de 30 adolescentes cada uno

- a) Obesos con y sin asma con hipertrigliceridemia con omega 3
- b) Obesos con y sin asma con hipertrigliceridemia con grenetina
- c) Eutróficos con y sin asma no hipertrigliceridemicos sin manejo (grupo control)

Este estudio determinó las mediciones de pared intima de arteria carótida. Se obtuvo el consentimiento informado a los padres y asentimiento informado a los adolescentes según fue aprobado por el Comité de Ética Local del Hospital Infantil de México.

de una historia clínica completa con signos vitales estables (FC, FR, T/A) y una explicación sobre las mediciones de cuello con Ultrasonido, se realizó el ultrasonido. Los pacientes se pesaron en una báscula Health O Meter (hecho en Estados Unidos de América), calibrada a 0 con un error esperado de + 50 gramos. Los datos se anotaron en una hoja de recolección de cada paciente escribiendo el peso exacto en kilogramos (Kg) con tres decimales. La talla se determinó con un estadiómetro Holtain Limited Crymych, Dyfed (hecho en Inglaterra) calibrado a 600 mm con un error esperado de  $\pm 1$ mm. Anotando en centímetros (cm) el resultado.

### UNIVERSO

Pacientes femeninos y masculinos adolescentes asmáticos y no asmáticos con obesidad y eutróficos que acudan al Hospital Infantil de México Federico Gómez.

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA:**

De acuerdo al artículo balk<sup>93</sup> se debe de tener una muestra de 30 por grupo considerando ya el 20% de perdidas , con alfa de 0.05 y un error beta de del 20%, con un poder del 80%.

Este estudio es preliminar donde tenemos 17 adolescentes con o sin asma (omega-3), 15 adolescentes obesos con y sin asma (grenetina); 21 adolescentes eutróficos con y sin asma.

### **Criterios de inclusión**

- 10 a 16 años.
- Sexo femenino o masculino.
- Triglicéridos  $\geq$  150 mg/dL
- Con obesidad de origen exógeno de acuerdo a las tablas de los CDC  $\geq$  95 percentil.
- Sin asma (para un grupo).
- Otro grupo: con diagnóstico de asma de acuerdo a (GINA) (NAEPP 2007).
  - Con una evolución del asma  $\geq$  de 6 meses.
  - Con una intensidad del asma de leve intermitente y persistente sin esteroides inhalados.
  - Con reversibilidad con beta dos  $\geq$  12% o 200 ml en el VEF1 obtenido con el broncodilatador inhalado respecto a su basal.
- Procedentes del área conurbada.
- Consentimiento y asentimiento informado firmado por el paciente y padres o tutores.
- Cooperación para la toma de exámenes de laboratorio y función pulmonar.

**Criterios de exclusión:**

- Retardo mental, retraso en el desarrollo psicomotor.
- Alteraciones del SNC (epilepsia).
- Pacientes con otras enfermedades pulmonares (fibrosis quística, displasia bronco-pulmonar, tuberculosis pulmonar.).
- Pacientes con cardiopatías.
- Pacientes con reflujo gastroesofágico.
- Pacientes con endocrinopatías (hipotalámica, tiroidea, Diabetes mellitus Tipo 1 o 2).
- Hipertrigliceridemia familiar (TG mayor de 300 mg/dl e historia familiar de esta).
- Hipercolesterolemia familiar.
- Pacientes con síndrome de ovario poliquístico.
- Pacientes con síndromes somatodismórficos (Síndrome de Prader Willi, Barder-Biedl).
- Tratamiento con esteroide sistémicos ciclo corto o continuo tres meses antes.
- Tratamiento con esteroide inhalado tres meses antes.
- Uso de anticonceptivos.
- Uso de vitaminas.
- Asma no controlada clasificada de acuerdo a GINA 2006.
- Infecciones respiratorias cuatro semanas antes.
- Con hipersensibilidad al aceite pescado.
- Tabaquismo activo y/o pasivo.

**CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

- Inasistencia a una cita.
- Ingesta menor del 90% del número de cápsulas con el suplemento.
- Retiro del consentimiento informado.
- Uso de esteroide sistémico e inhalado durante el estudio.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

### **DEFINICION DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA:**

#### VARIABLES INDEPENDIENTES

- Tipo de suplemento.
  - 3 gramos diarios de EPA y DHA durante 1 mes.
- Tipo de placebo.
  - 3 gramos diarios de gretina.
- Orientación alimentaria.
- Actividad física.

#### VARIABLES DEPENDIENTES

- Triglicéridos (TG cuantitativa, continua, medida en mg/dl).
- Colesterol Total (TC cuantitativa, continua, medida en mg/dl).
- Lipoproteínas de baja densidad (LDL cuantitativa, continua medida en mg/dl).
- Lipoproteínas de alta densidad (HDL cuantitativa, continua medida en mg/dl)).
- Medición del grosor de la intima en ambas carótidas 1 cm por debajo de el bulbo carotideo. (Cuantitativa continua medida en mm)

La ultrasonografía se realizó los días lunes, miércoles y jueves de 8 a 9 de la mañana y las mediciones fueron realizados por radiólogo designado.

### **Equipo**

Las mediciones carotideas se hicieron con un equipo de ultrasonido Acuson SIEMENS X-500 115V; en modalidad CV, con un transductor C6-2 de arreglo convexo multifrecuencia con capacidad de imágenes harmónicas (THI)



**Escenario:**

Los estudios de USG se llevaron a cabo en una habitación de 3 x 3 metros acondicionada con dos canapés para exanimación y dos equipos de Ultrasonografía.

**Análisis estadístico:**

Se realizó estadística descriptiva obteniendo medias, Desviación Estándar e Intervalo de confianza del 95%.

Para análisis de los 3 grupos se utilizó ANOVA con alfa de 0.05, un error beta de 0.20.

Para el análisis de los 2 grupos de medicamento: Omega vs Grenetina se realizó T de Students pareada para comparar V1 vs V2 de Omega vs Grenetina. Para los 4 grupos fue ANOVA.

## RESULTADOS

Se realizó en cada grupo estudiado un análisis comparativo de grosor de arterias carótidas.

Se reclutaron 53 pacientes de los cuales 17 recibieron suplemento con ácidos grasos omega 3 (EPA y DHA) 3 gramos al día, 15 con grenetina y 20 controles eutróficos con triglicéridos normales.

Al momento de su ingreso en las mediciones de intima de arteria carótida derecha los pacientes obesos con y sin asma con suplemento de omega 3 presentaron una media de 0.4529 mm IC del 95% (límite inferior de 0.3923 y limite superior de 0.5136) y los de grenetina una media de 0.4667 mm IC del 95% (límite inferior de 0.3952 y limite superior de 0.5382) en mediciones de intima de carótida izquierda el mismo grupo de pacientes con suplemento de omega 3 presento una media de 0.4529 mm IC del 95% (límite inferior de 0.3981 y limite superior de 0.5078) y los de grenetina una media de 0.4467mm. IC del 95% (límite inferior de 0.4005 y limite superior de 0.4928)

Al mes de su ingreso en las mediciones de intima de arteria carótida derecha los pacientes obesos con y sin asma con suplemento de omega 3 presentaron una media de 0.3933 mm IC del 95% (límite inferior de 0.3486 y limite superior de 0.4380) y los de grenetina una media de 0.3731 mm IC del 95% (límite inferior de 0.4160 y limite superior de 0.3456); en mediciones de intima de carótida izquierda el mismo grupo de pacientes con suplemento de omega 3 presento una media de 0.4467 mm IC del 95% (limite inferior de 0.0897 y limite superior de 0.9831) y los de grenetina una media de 0.4115 mm IC del 95% (límite inferior de 0.3430 y limite superior de 0.4800)

**TABLA 1**

**ANÁLISIS DEL DEL GROSOR DE INTIMA DE ARTERIA CAROTIDA EN EL GRUPO DE OBESOS CON Y SIN ASMA A QUIENES SE LES DIO OMEGA Y GRENETINA COMPARADO CON EL GRUPO CONTROL EN SU VISITA 1.**

		N	Media (mm)	Desviación std	Error std	95% IC para media		Min	Max
						Límite inferior	Límite superior		
USG intima de carótida Der. pared dorsal Visita 1	Omega	17	.4529	.11789	.02859	.3923	.5136	.30	.70
	Grenetina	15	.4667	.12910	.03333	.3952	.5382	.30	.70
	Control	21	.4524	.12891	.02813	.3937	.5111	.20	.70
	total	53	.4566	.12327	.01693	.4226	.4906	.20	.70
USG intima de carótida Izq pared dorsal Visita 1	Omega	17	.4529	.10676	.02589	.3981	.5078	.20	.60
	Grenetina	15	.4467	.08338	.02153	.4005	.4928	.20	.60
	Control	21	.4333	.13166	.02873	.3734	.4933	.30	.60
	total	53	.4434	.11009	.01512	.4131	.4737	.30	.60

P > 0.05 por ANOVA

**TABLA 2**

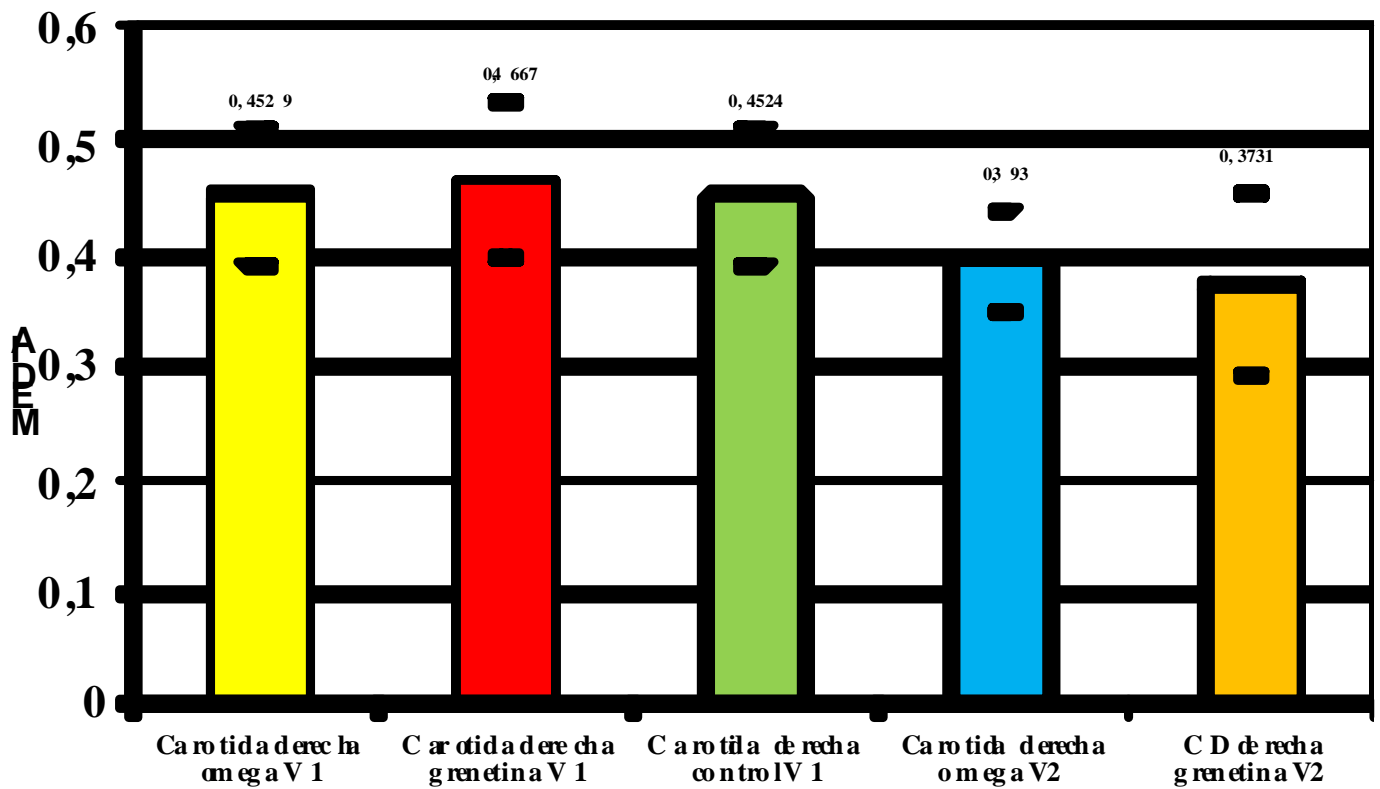
**ANÁLISIS DEL GROSOR DE INTIMA DE ARTERIA CAROTIDA EN EL GRUPO DE OBESOS CON Y SIN ASMA A QUIENES SE LES DIO OMEGA Y GRENETINA EN SU VISITA 2**

		N	Media (mm)	Desviación std	Error std	95% IC para media	
						<b>Límite inferior</b>	<b>Límite superior</b>
USG intima de carótida Der. pared dorsal Visita 2	Omega	17	.3933	.08837	.02282	.3486	0.4380
	Grenetina	15	.3731	.14522	.04028	.4160	1.1628
USG intima de carótida Izq. pared dorsal Visita 2	Omega	17	.4467	.10601	.02737	.0897	0.9831
	Grenetina	15	.4115	.12609	.03497	.3430	0.4800

P > 0.05 por ANOVA

# GRAFICA 1

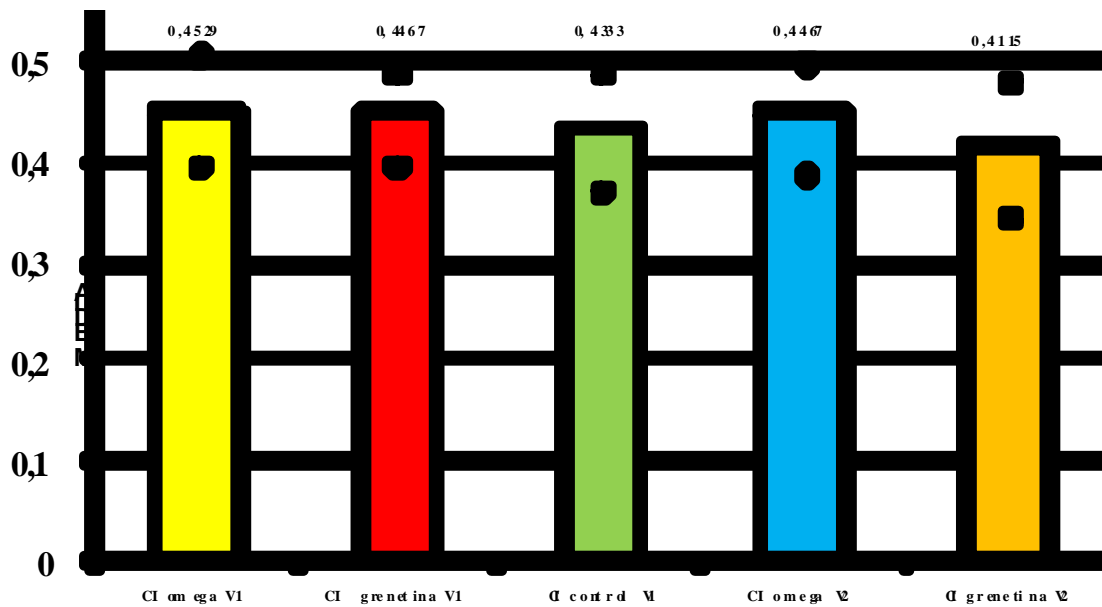
Comparación de valores de media e intervalo de confianza de pared dorsal de intima de carótida derecha en la visita 1 y 2



\*  $p \Rightarrow 0.05$  por ANOVA

## GRAFICA 2

Comparacion de valores de media de intervalo de confianza de 95% de carótida izquierda (CI) en visita 1 y 2



\*  $p > 0.05$  p or ANOVA

## DISCUSIÓN

La importancia de la obesidad radica en las complicaciones que puede ocasionar como: edad ósea aumentada, menarca temprana, alteraciones emocionales (depresión, autoestima), hiperlipidemia, hipertensión arterial, esteatosis hepática, problemas ortopédicos, aumento del gasto cardiaco, diabetes tipo 2 y alteraciones en la función pulmonar como hiperreactividad bronquial y Trastornos respiratorios del sueño.<sup>86,87</sup>

La hiperlipidemia es un importante factor de riesgo de arteriosclerosis. Aunque algunos estudios de serie sonográficas demostraron en adultos que el colesterol total, lipoproteínas de alta densidad (HDL) , lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos fueron factores predictivos de progresión de la placa. Rítoo y col. Encontraron triglicéridos aumentados y HDL bajas en el 70 a 99% de los casos de estenosis carotideas.<sup>88</sup>

Muchos estudios han demostrado que la hipertrigliceridemia es un factor de riesgo independiente para la enfermedad coronaria<sup>89</sup>

El hecho que el inicio de aterosclerosis es muchas décadas antes de la manifestación clínica es indiscutible. Incluso la descripción de la aterogénesis como " cuna a la tumba", se menciona en virtud de la importancia de la programación pre-natal y el medio ambiente intrauterino. Las pruebas para estos puntos de vista no son puramente epidemiológicas. Macrófagos cargados de lípidos y células del músculo liso ( "estrías grasas") están presentes en la pared arterial, incluso en la primera década de la vida. La presencia de trastornos de ateroma no se puede considerar un "todo o nada, sino como un fenómeno multifactorial, de varios pasos de un largo proceso de pródromo pre-clínico en el que sólo una minoría personas afectadas se van a presentar con la enfermedad manifiesta<sup>29</sup>

Es poco lo que se a investigado en niños; uno de los estudios más recientes en cuanto a obesidad en adolescencia y su relación con aumento de grosor de intima de arteria carótida es el Tounian y col. En el cual concluyen que los niños obesos tienen aumentada significativamente la rigidez y el grosor de la intima carotidea en comparación con niños sanos. El aumento de el grosor y rigidez de intima carotidea en los niños y niñas obesos podrían reflejar los cambios estructurales de las grandes arterias que ocurren muy temprano en la aterosclerosis. El aumento del grosor y rigidez de intima carotidea en niños obesos en comparación con los sujetos control sanos sugiere que la obesidad en los niños representa un poderoso factor determinante de las primeras manifestaciones de la aterosclerosis y afecta a las propiedades estructurales y mecánicas de los grandes vasos<sup>31</sup>

Muchos estudios han utilizado la medición del grosor de intima de arteria carótida para evaluar la eficacia de los medicamentos diseñados para reducir las concentraciones de lípidos, antihipertensivos, terapia de reemplazo hormonal, suplementos antioxidantes e intervención de el estilo de vida. Uno de los primeros estudios que utilizaron ecografía para medición de grosor de intima carotidea fue un estudio de 4 años, placebo controlado para reducir colesterol y aterosclerosis, que evaluó los efectos de la terapia con ácido nicotínico y colestipol en hombres que habían sufrido previamente cirugía. Los investigadores descubrieron que el tratamiento farmacológico tiene efectos beneficiosos y hubo reducción de el grosor de intima de arteria carótida después de 2 a 4 años de tratamiento ( $P < 0,0001$ )<sup>92</sup>

Como alternativa para el manejo no farmacológico de la hipertrigliceridemia utilizamos suplemento de ácidos grasos omega-3, y hasta el momento hemos encontrado disminución en la media de grosor de intima de arteria carótida derecha e izquierda al comparar visita 1 con visita 2, pero al momento es un estudio preliminar y debido al tamaño de muestra y el tiempo no es estadísticamente significativo por lo que el estudio continuarA



## **CONCLUSIONES**

Con nuestros resultados aun no podemos concluir el estudio, en vista de que falta muestra y muy probablemente el tiempo de 1 mes para ver resultados en el grosor de intima de arteria carótida no sea suficiente. Por lo tanto necesitamos seguir en este estudio además de implementar otro método diagnóstico.

## REFERENCIAS

- <sup>1</sup> Asher M, Montefort S, Bjorksten B, Lai C, Strachan D, Weiland S, Williams Hywell, et al. Worldwide timw trends in the prevalence of symptoms of asthma allergic Rhinoconjuntivitis, and eczema in Chilhood: ISAAC phase one and threee repeat multicountry cross sectional survey . Lancet 2006;368:733-43.
- <sup>2</sup> Hossain P, Katar B, Enahas S, vompleta. Obesity and Diabetes in the Developing World- A Growing Challenge. N Engl J Med 2007; 356: 213- 215.
- <sup>3</sup> Earl S. Ford. M. The epidemiology of obesity and asthma. J. Allergy Clin Immunol 2005; 115: 897-909. Earl S. Ford. Md. The epidemiology of obesity and asthma. J. Allergy Clin Immunol 2005; 115: 897-909.
- <sup>4</sup> Brisbon N, Pluma J, Brawer R and Paxman D . The asthma and obesity epidemics: The role placed by the built environment- a public health perspectiva. J Allergy Clin Immunol 2005; 115: 1014-1028.
- <sup>5</sup> National Asthma Education and Prevention Program. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Full Report 3. Section 2:11-34 2007 <http://www.aarc.org/headlines>.
- <sup>6</sup> Del Río-BE, Velásquez-O, Sánchez-C, Lara-A, Berber-A. The high prevalence of overweight and obesity in Mexican children. Obes res 2004; 12: 215-33.
- <sup>7</sup> Olaiz, G; River ,J. Rojas,S; Villalpando, S; Hernandez, A. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca . México : Instituto Nacional de Salud Pública , 2006.
- <sup>8</sup> Del Rio, B; Baeza, M; García,R; Merida,V; Carbajal, S; Romero, S; Linares, F; Sienna, J; Berber, A. Prevalence of astma in nine cities of Mexico in the ISAAC survey, Allergy European journal of allergy and clinical immunology, XXVI Congress of the european academy of allergology and clinical Immunology Abstract Book, Göteborg, Sweden, Vol 62 Pag 425, June 2007.
- <sup>9</sup> Del Rio, B; Del Rio, J; Berber A, Sienna,J; Rosas, M; Baeza, M. Asthma prevalence in children living in north Mexico City and a comparison with other Latin American cities and world regions. Allergy Asthma Proc.2006; 27:334-340.

- <sup>10</sup> Maffeis C. Aetiology of overweight and obesity in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2000; 159 (suppl. 1): S35-S44.
- <sup>11</sup> Schneider M, Brill S. Obesity in childhood and adolescents. *Pediatric in Review* 2006; 26 (5);155-62.
- <sup>12</sup> Engeland A, Bjorge T, Sogaard AJ, Tverdal A. Body mass index in adolescence in relation to mortality: 32 year follow-up of 227,000 Norwegian boys and girls. *A J Epidemiol* 2003; 157: 517-23.
- <sup>13</sup> Wrigley, M; Committee on Nutrition. Prevention of Pediatric overweight and obesity. *Pediatrics* 2003; 112: 424-430.
- <sup>14</sup> Barlow SE, Dietz WH, Klish WJ. Medical Evaluation of Overweight Children and Adolescents: Reports From Pediatricians, Pediatric Nurse Practitioners and Registered Dietitians. *Pediatrics* 2002. 110: 222-28.
- <sup>15</sup> CDC/NCHS (2000). CDC growth charts: United States. <http://www.cdc.gov/growth%20charts>.
- <sup>16</sup> Von Kries, R; Hermann, M ; Grunert, V; Von Mutius, E. Is Obesity a risk factor for childhood asthma?. *Allergy* 2001; 56: 318-322.
- <sup>17</sup> Schachter, L.M. ; Salome, C M; Peat, J; Woolcock, J. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax* 2001;56: 4-8.
- <sup>18</sup> Shore, A; Fredberg, J. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:925-7.
- <sup>19</sup> Tantisira K.G. Association of body mass with pulmonary functions in the Childhood Asthma Management Program. *Thorax* 2003; 58: 1036-1041.
- <sup>20</sup> Sood A. Does obesity weigh heavily on the health of the human airway? *JACI*;2005;1:5.
- <sup>21</sup> Luder E, Melnik TA, DiMaio A. Association of being overweight with greater asthma symptoms in inner city black and Hispanic children. *J Pediatr* 1998; 132: 699-703.
- <sup>22</sup> Belamarich PF, Luder E, Kattan M, Mitchell H, Islam S, Lynn H, Crain EF. Do obese inner-city children with asthma have more symptoms than non-obese children with asthma. *Pediatrics* 2000; 106: 1436-41.

- <sup>23</sup> J Cheng, Tao Pan, GH Ye, Q Liu. Calorie controlled diet for chronic asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 2. Art. No.: CD004674.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD004674.pub2.
- <sup>24</sup> Stenius, B . Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. Morag A Taylor, David Reilly, Robert H Llewellyn-Jones, Charles McSharry, Tom C Aitchison. BMJ 2000: 321471-476.
- <sup>25</sup> Hakala K, Stenius, B and Sovijrvi A. Effects of weight loss on Peak Flow variability Airways obstruction, and lung volumes in Obese patients with asthma. Chest.2000;118:1315-1321.
- <sup>26</sup> Berenson GS, Srinivasan SR. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. N Engl J Med 1998;338: 1650-6
- <sup>27</sup> KS Woo, P Chook, CW yu. Overweight in children is associated with arterial endothelial dysfunction and intima-media thickening. International Journal of obesity; 2004: 28 852-857
- <sup>28</sup> HA, Smith JC. Non invasive assement of preclinical atherosclerosis. Vascular Health and Risk Magnament 2006:2 (1) 19-30
- <sup>29</sup> Mahoney LT, Burns TL, SAtanford W. Coronary risk factors measured in childhood and young adult life are associated with coronary artery calcification in young adults. The Muscatine Study. J Am Coll Cardiol.1996; 27: 277-284.
- <sup>30</sup> Freedman DS, Khan L, Dietz WH, Srinivasan SR. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood; The Bogalusa Heart Study. Pediatrics; 2001:108 (3): 712-18.
- <sup>31</sup> Tounian, P; Agoun,Y. Presence of increased stiffnessof the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. Lancet 2001; 358:1400-04
- <sup>32</sup> De Groot E; Hovingh K. Measurement Of Arterial Thickness as a surrogate Marker for atherosclerosis. Circulation. 2004;109:111 33-38

- <sup>33</sup> Meinders JM. Non invasive ultrasound in arterial wall dynamics in humans: what have we learned and what remains to be solved. *European Heart Journal* (2005) 26, 960-966
- <sup>34</sup> Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JD, Pi-Sunyer X, Eckel RH, Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss. *Circulation*.2006; 113: 898-918.
- <sup>35</sup> American Association of Clinical Endocrinologist. Lipid Guidelines. *Endocr Pract* 2000;6 (2):164-213.
- <sup>36</sup> Kerenyi L, Mihalka L. Role of Hyperlipidemia in Atherosclerotic Plaque Formation in the Internal Carotid Artery. *J Clin Ultrasound*; 34: 283-288,2006
- <sup>37</sup> Ford E.S.y Li C. Defining de metabolic syndrome in children and adolescents: will the real definition please stand up? *J Pediatr* 2008;152:164-4.
- <sup>38</sup> Shaibi G.Q. y Goran M.I. Examining metabolic síndrome definitions on overweight hispanic youth: a focus on insulin resistance *J pediatr* 2008;152:171-6.
- <sup>39</sup> Numan, S. Screening and Interventions for Overweight in Children and Adolescents: Recommendation Statement. US Preventive Services Task Force. *Pediatrics* 2005;116;205-209.
- <sup>40</sup> Norma Oficial Mexicana NOM-037-SSA2-2002, Para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias.
- <sup>41</sup> The American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in children and adolescents with diabetes. *reviews / commentaries / position statements* *Diabetes Care*,.2003;26:2194-2196.
- <sup>42</sup> Garcia L, Berber A, Macias C, Lucio C, Del Rio BE, Dorantes A LM. Use of sibutramine in obese mexican adolescents: a 6 month, randomized, double blind, placebo-controlled, parallel-group trial *Clinical Therapeutics* 2006;28(5):770-82.
- <sup>43</sup> Berkowitz RI, Fujioka K, Daniels SR, Hoppin AG, Owen S, Perry AC, Sothorn MS, Renz CL, Pirner MA, Walch JK, Jasinsky O, Hewkin AC, Blakesley VA; Sibutramine Adolescent Study Group. Effects of sibutramine treatment in obese adolescents: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:81-90.

- <sup>44</sup> Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. **Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial.** JAMA 2005;293:2873-83.
- <sup>45</sup> Obarzanek E, Kimm SY, Barton BA, Van Horn L L, Kwiterovich PO Jr; DISC Collaborative Research Group. Long-term safety and efficacy of a cholesterol-lowering diet in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol: seven-year results of the Dietary Intervention Study in Children (DISC). Pediatrics. 2001 Feb;107(2):256-64.
- <sup>46</sup> Gidding SS. Dyslipidemia in the metabolic syndrome in children. J Cardiometab Syndr. 2006 Summer;1(4):282-5.
- <sup>47</sup> Back C, Caramelli B, Pellanda L, Duncan B, Mattos S, Fonseca FH; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [I guidelines of prevention of atherosclerosis in childhood and adolescence] Arq Bras Cardiol. 2005 Dec;85 Suppl 6:4-36.
- <sup>48</sup> Lichtenstein AH, Kennedy E, Barrier P, Danford D, Ernst ND, Grundy SM, et al. Dietary fat consumption and health. Nutr Rev 1998;56(5 Pt 2):S3-19; discussion S19-28.
- <sup>49</sup> Rodríguez-Cruz M., R. Tovar A., del Prado M., Torres N. Mecanismos moleculares de acción de los ácidos grasos poliinsaturados y sus beneficios en la salud. Revista de Investigación Clínica 2005;57(3):457-472.
- <sup>50</sup> Rivellese A, De Natale C and Lilli S. type of dietary fat and insulin resistance annals of the new york academy of sciences. 2002 967:329-335.
- <sup>51</sup> Vessby B, Gustafsson I, Tengblad S, Boberg M and Andersson A. Desaturation and elongation of fatty acids and insulin action. Annals of the new york academy of sciences 2002: 967:183-195.
- <sup>52</sup> National Academy of Sciences. Dietary Referente for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Accids, Colesterol, Protein and Amino Acids (Macronutrients). National Academy of Sciences 2003. s1-s17.
- <sup>53</sup> Harris WS. International recommendations for consumption of long-chain omega-3 fatty acids. Journal of Cardiovascular Medicine 2007, 8 (suppl 1):S50–S52.

- <sup>54</sup> Benatti P, Peluso G, Nicolai R, and Calvani N. polyunsaturated fatty acids: biochemical, nutritional and epigenetic properties. *J Am. Coll Nutr* 2004; 23: 281 – 302.
- <sup>55</sup> Botham KM, Mayes PA. Biosíntesis de ácidos grasos y eicosanoides en Murray RK, Granner D, Rodwell VW. *Harper Bioquímica ilustrada. Manual Moderno*. 17 edición. Mexico DF, traducida de la 27 edición 2007:207-219.
- <sup>56</sup> Harris, W. Fish oils, omega-3 polyunsaturated fatty acids, and coronary heart disease. *Backgrounder* 1997; 2 (1): 1-8.
- <sup>57</sup> Harris WS. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a case for omega-3 index as a new risk factor. *Pharmacol Res.* 2007;55:217-23.
- <sup>58</sup> Von Schacky C, Harris WS. Cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids. *Cardiovasc Res* 2007;73:310-5.
- <sup>59</sup> Hopper L, Thomson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Moore H, Worthington HV, Durrington PN et al. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease (review). *Cochrane Database of systematic reviews* 2004, Issue 4 Art. No. CD003177. DOI:10.1002/14651858.CD003177 pub 2.
- <sup>60</sup> Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis*. 2006 Nov;189(1):19-30.
- <sup>61</sup> Bryhn M, Hansteen H, Schanche T, Aakre SE. The bioavailability and pharmacodynamics of different concentrations of omega-3 acid ethyl esters. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2006;75:19-24.
- <sup>62</sup> Harris W. Fish oils, omega-3 polyunsaturated fatty acids, and coronary heart disease. *Backgrounder* 1997; 2:1-8.
- <sup>63</sup> American Heart Association. AHA Scientific Statement: Fish consumption, Fish oil, Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease, #71-0241. *Circulation* 2002; 106:2747-57.
- <sup>64</sup> Surette M.E. Edens M. Chilton F.H. y Trampusch K.M. Dietary Echium Oil Increases Plasma and Neutrophil Long-Chain (n-3) Fatty Acids and Lowers Serum Triacylglycerols in Hypertriglyceridemic Humans *J. Nutr.* 2004 134:1406-141.

- <sup>65</sup> Holgate ST. Airway inflammation and remodeling in asthma: current concepts. *Mol Biotechnol.* 2002 ;22:179-89.
- <sup>66</sup> Calder P C. n-3 Polysaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006;83 (suppl):1505S-19S.
- <sup>67</sup> Bagga D, Eang L, Farias-Eisner R, Glaspy JA, Reddy ST. Differential effects of prostaglandin derived from omega-6 and omega-3 polysaturated fatty acids on COX-2 expression and IL-6 secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:1751-6.
- <sup>68</sup> Deckelbaum R.J., Worgall T.S. y Seo T. n-3 Fatty acids and gene expression *Am J Clin Nutr* 2006;83(suppl):1520S-5S.
- <sup>69</sup> Hodge L, Salome CM, Hughes JM, Liu-Brennan D, Rimmer J, Allman M, et al. Effect of dietary intake of omega-3 and omega-6 fatty acids on severity of asthma in children. *Eur Respir J* 1998;11:361-365.
- <sup>70</sup> Thien FCK, De Luca S, Woods R, Abramson MJ. Dietary marine fatty acids (fish oil) for asthma in adults and children *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD001283. DOI: 10.1002/14651858.CD001283.
- <sup>71</sup> Mickleborough TD and Rundell KW. Dietary polysaturated fatty acids in asthma- and exercise-induced bronchoconstriction. *European journal of Clinical Nutrition* 2005;59:1335-1346.
- <sup>72</sup> Reisman J, Schachter HM, Dales RE, Tran K, Kourad K , Barnes D, Sampson M, Morrison A, Gaboury I and Blackman J .Treating asthma with omega-3 fatty acids: where is the evidence? A systematic review *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2006, 6:26 doi:10.1186/1472-6882-6-26.
- <sup>73</sup> Arm JP, Brown, H; Mc Cornick, F; Paris, G; Wright, J. Effect of dietary supplementation with fish oil lipids on mild asthma. *Thorax* 1988; 43: 84-92.
- <sup>74</sup> Gani A.O., Are fish oil omega-3 long-chain fatty acids and their derivatives peroxisome proliferator-activated receptor agonist? *Cardiovascular Diabetology* 2008;7:1-6
- <sup>75</sup> Mishra A., Chaudhary A., Sethi S. Oxidized omega-3 fatty acids inhibit NF-κB activation via a PPARα-dependent pathway *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1621-1627.



- <sup>76</sup> Vendin I., Cederholm T., Freund-Levi Y., Basun H. y cols. Effects of docosahexanoic acid-rich n-3 fatty acid supplementation on cytokine release from blood mononuclear leukocytes: the Omega AD study Am J Clin Nutr 2008;87(6):1616-1622.
- <sup>77</sup> Davidson M.H. Mechanisms for the hypotriglyceridemic effect of marine omega-3 fatty acids Am J Cardiol 2006;98(suppl):27i-33i.
- <sup>78</sup> Engler M.M., Engler M.B. Malloy M., Chiu E y cols. Docosahexaenoic acid restores endotelial function in children with hyperlipidemia: results from the EARLY Study International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics 2004;42(12):672-679.
- <sup>79</sup> Bays H, Clinical Overview of Omacor: A Concentrated Formulation of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Am J Cardiol 2006;98[suppl]:71i-76i)
- <sup>80</sup> Toussaint G, Sutton A, Coyote N, Dorantes L, Ruiz E, García-Aranda JA, GE. La Suplementación Con Ácidos Grasos Omega-3 Normaliza El Perfil De Lípidos En Niños Con Diabetes Mellitus Tipo 1. IX Encuentro Nacional de Investigadores. Coordinación General de los Institutos Nacionales de Salud Secretaría de Salud México octubre 2004.
- <sup>81</sup> Trujillo Palma L E. Síndrome metabólico en pacientes obesos asmáticos y no asmáticos antes y después de orientación nutricional, orientación física y psicoterapia Tesis de especialidad de alergia e inmunología de la Universidad Autónoma de México. agosto 2007.
- <sup>82</sup> Screening for Lipid Disorders in Children: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement US Preventive Services Task Force. Pediatrics. 2007;120;e215-e219.
- <sup>83</sup> Moraga FM, Rebollo MJ, Bórquez P, Cáceres J, et al. Tratamiento de la obesidad infantil: Factores pronósticos asociados a una respuesta favorable. Rev Chil Pediatr 2003;74(4):374-80.
- <sup>84</sup> Engler MM, Engler MB, Malloy and Chiu E. Docosahexaenoic acid restores endothelial function in children with hyperlipemia: results from the EARLY study. Int J Clin Pharmacol Ther 2004; 42:672-9.

- <sup>85</sup> Miller S., Manhiot C., Chahal N., Cullen-Dean G. y cols. Impact of Increasing adiposity in hiperlipidemic children Clinical Pediatrics 2008;47(7):679-684.
- <sup>86</sup> Skulas-Ray A.C., West S.G., Davidson M.H., Kris-Etherton P.M. Omega-3 fatty acid concentrates in the treatment of moderate hypertriglyceridemia Expert Opin Pharmacother 2008;9(7):1237-48.
- <sup>87</sup> Avery Tung, MD The Biology and Genetics of Obesity and Obstructive Sleep Apnea Anesthesiology Clin N Am 23 (2005) 445– 461
- <sup>88</sup> Strauss-R. Childhood obesity. Pediatric Clinics of North America 2002;49(1):175-200.
- <sup>89</sup> Manhiot C., Larsson P., Gurofsky C., Smith W.R., y cols. Spectrum and Management of Hypertriglyceridemia Among Children in Clinical Practice Pediatrics 2009;123:458-465.
- <sup>90</sup> Gunnell.D; Frankell,S; Nachanhall,K; Peters,T; Smkith,G. Childhood obesity and adult cardiovascular mortality: a 57-y follow-up study based on the Boyd Orr cohort. *Am J Clin Nutr* 1998;67:1111–8.
- <sup>91</sup> Berenson,G; Srinivasan, S; Bao,W; Newman.W; Tracy, R; association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 1998;338:1650-6.
- <sup>92</sup> Lanuzzi, A; Acampora, C, Salvatore, V; Auriema, L; Romano, M; Panico,S. Increased Carotid Intima-Media Thickness and Stiffness in Obese Children. *diabetes care*, volume 27, number 10, october 2004
- <sup>93</sup> Balk E, Chung M, Lichtenstein A, et al. Effects of omega-3 fattyacids on cardiovascular risk factors and intermediate markers of cardiovascular disease. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2004;(93):1–6.