

Artículos

- **Marcadores inflamatorios en escolares obesos**
- **Introducción.**
- **Materiales y métodos**
- **Resultados**
- **Discusión**
- **Referencias**

Nerkis Angulo

nerkis_a@hotmail.com
Profesor Agregado. Departamento de Ciencias Morfológicas y Forenses de la Escuela de Ciencias Biomédicas y Tecnológicas (ECBT), Universidad de Carabobo (UC). Unidad de Investigación en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica de la UC

Sobeida Barbella de Szarvas

Profesor Titular. Cátedra de Pediatría. Unidad de Investigación en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. UC

Harold Guevara

Profesor Asociado. Departamento de Salud Pública. Escuela de Salud Pública y Desarrollo Social. UC

Yaira Mathison

Profesor Asociado. Cátedra de Farmacología. Escuela José María Vargas. Universidad Central de Venezuela

Dora González

Profesor Asociado. Departamento de Ciencias Morfológicas y Forenses, ECBT, UC

Erika Hadad

Profesor Instructor. Departamento de Ciencias Morfológicas y Forenses, ECBT, UC

Ana Hernández

Bioanalista. Laboratorio Julio González

Bioquímica

Marcadores inflamatorios en escolares obesos

Fecha de recepción: 02/10/2012

Fecha de aceptación: 19/12/2012

En niños obesos se han detectado concentraciones elevadas de algunas citoquinas, relacionadas con indicadores de aumento de la grasa corporal y riesgo cardiovascular. Se Determinó valores de marcadores inflamatorios (Proteína C Reactiva ultrasensible, Fibrinógeno y Factor de Necrosis Tumoral α), en escolares obesos y su relación con indicadores de alarma cardiovascular. Estudio descriptivo-correlacional en 160 escolares prepúberes (88 obesos y 72 eutróficos). Se evaluaron tiempo de evolución de la obesidad, presión arterial, valoración nutricional, bioquímica. Se encontraron, mayores promedios ($p < 0,05$), de Proteína C Reactiva ultrasensible (PCRus) y Fibrinógeno en los obesos. No hubo diferencias significativas de los valores de Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α), entre ambos grupos. La PCRus evidenció, una correlación significativa ($p < 0,05$), con el Índice de masa corporal, área grasa, circunferencia de cintura e insulina postprandial. El Fibrinógeno, presentó una correlación significativa ($p < 0,05$), con el porcentaje de grasa corporal, colesterol total y lipoproteínas de baja densidad (LDL-c).

Palabras Claves: Obesidad infantil, marcadores inflamatorios, riesgo cardiovascular.

Title

Inflammatory markers in obese schoolchildren

Abstract

High concentrations of some cytokines, related to indicators of increased body fat and high cardiovascular risk factors have been detected in obese schoolchildren. We determined the values of inflammatory markers (Ultrasensitive C Reactive Protein, Fibrinogen, and Tumoral Necrosis Factor α) in obese schoolchildren and their relationship to cardiovascular alarm indicators. A descriptive-correlational study, of 160 pre-pubescent schoolchildren (88 obese and 72 eutrophic). Time of evolution of obesity, blood pressure, nutritional, biochemical status were assessed. Higher averages ($p < 0.05$) of Ultrasensitive C Reactive Protein (U-CRP) and Fibrinogen were found in obese children. There were no significant differences in the values of Tumoral Necrosis Factor alfa (TNF- α), between the two groups. The U-CRP, showed a significant correlation ($p < 0.05$), with the rate of body mass, fat area, circumference of waist and postprandial insulin. The Fibrinogen, presented a significant correlation ($p < 0.05$), with the percentage of body fat, total cholesterol and low-density (LDL-c) lipoproteins.

Key Word

childhood obesity, inflammatory markers, cardiovascular risk.

Marcadores inflamatorios en escolares obesos

Introducción.

En la actualidad, la obesidad se considera un proceso inflamatorio debido a que se relaciona con un incremento en los niveles circulantes de marcadores de inflamación como la proteína C

reactiva y la interleuquina (IL)-6. Estos factores proinflamatorios van a ser producidos, o sus niveles regulados, por el tejido adiposo, que actúa como un órgano secretor y endocrino de gran complejidad. El patrón de producción de estas adipoquinas cambia con la obesidad, disminuyendo las que ejercen efectos protectores, como la adiponectina, y aumentando aquéllas con acciones proinflamatorias. Entre éstas podemos mencionar la leptina, el factor de necrosis tumoral α (TNF α), la resistina y la IL6 que, además de otras acciones, favorecen el daño vascular y la disfunción endotelial. En estas condiciones se va a favorecer el desarrollo del proceso aterosclerótico, que determina la aparición de la enfermedad cardiovascular ⁽¹⁾.

En niños obesos se han detectado concentraciones elevadas de algunas citoquinas, relacionadas con indicadores de aumento de la grasa corporal y con factores de riesgo cardiovascular elevado, como resistencia insulínica y disfunción endotelial ⁽¹⁻²⁾. Por ello, se afirma que en la obesidad existe un proceso inflamatorio subyacente a nivel del tejido adiposo, incluso a edades tempranas ⁽³⁻⁶⁾. Así mismo, hay una correlación positiva del aumento del tejido adiposo con la insulinorresistencia y con el aumento de concentración de marcadores inflamatorios vasculares, sugiriendo un inicio temprano de los mecanismos patogénicos, que favorecen las complicaciones de la obesidad, pues la inflamación vascular es un proceso central que inestabiliza la placa aterosclerótica ⁽⁷⁾. El objetivo de este estudio fue determinar los valores de marcadores inflamatorios (PCR-U, Fibrinógeno y TNF- α), en escolares obesos y su relación con indicadores de alarma cardiovascular.

Materiales y métodos

Estudio descriptivo-correlacional realizado en 183 niños, entre 7 y 11 años de edad, que acudieron al Ambulatorio El Concejo, de la Universidad de Carabobo (UC) y al servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica de la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" CHET), de Valencia, entre Enero-Abril de 2011. Para obtener los indicadores de alarma cardiovascular, los resultados se compararon con un grupo control bajo un diseño no experimental, transeccional. Una vez, determinados los indicadores de alarma se procedió a correlacionarlos, con los valores de marcadores inflamatorios en escolares obesos. Esta investigación fue realizada, previa información y posterior autorización por escrito, de los padres de los niños incluidos en el estudio, así como de las comisiones de ética de los centros correspondientes. Los criterios del trabajo fueron los siguientes:

Inclusión: Obesidad exógena y maduración sexual Tanner I (prepúberes): determinado por las características de glándula mamaria, vello axilar y pubiano en las niñas, y genitales, vello axilar y pubiano en los varones ⁽⁸⁾.

Exclusión: Presencia de enfermedades crónicas e ingestión de medicamentos hepatotóxicos (anticonvulsivos, antiinflamatorios no esteroideos, antimicóticos).

Al interrogatorio se evaluó el tiempo de evolución de la obesidad. Se realizó un examen físico, que incluyó la toma de tensión arterial, utilizando un esfigmomanómetro de mercurio, con un brazalete apropiado al brazo del niño. El escolar en posición sentada y luego de cinco minutos de reposo, se realizaron dos mediciones de la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) y se tomó el promedio entre las dos medidas. La lectura se registró en milímetros de mercurio (mmHg). Para la interpretación, se tomó como referencia, las tablas de percentiles de presión arterial del Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents ⁽⁹⁾.

Evaluación socioeconómica: Graffar Méndez-Castellano ⁽¹⁰⁾.

Diagnóstico nutricional: Las mediciones fueron realizadas por el investigador, de acuerdo a las normas y procedimientos internacionales ⁽¹¹⁾. Para el peso y la talla se utilizó una balanza Detecto, las circunferencias se midieron con una cinta metálica flexible y los pliegues con un calibrador Lange. Se estudiaron:

1. Índice de masa corporal (IMC), (peso/talla en metros²), siguiendo los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 2007. Obesidad: >p97 ⁽¹²⁾.

2. Determinación de la grasa corporal:

Área Grasa (AG) del brazo: Se utilizó como punto de referencia las tablas del Proyecto Venezuela, 1994 (13). Reserva calórica normal: > p 10 a ≤ p 90.

Reserva calórica alta (sospecha de obesidad): > p90 a ≤ a p97

Reserva calórica muy alta (obesidad): > p 97

Porcentaje de grasa corporal por antropometría: Se obtuvo aplicando las ecuaciones de

Slaughter: Triceps-Subescapular de acuerdo al género ⁽¹⁴⁾.

3. Distribución de la grasa:

Índice Subescapular - Tricipital (SESTRI): Resultó de dividir el valor del pliegue Subescapular (tomado debajo del ángulo inferior de la Escápula) sobre el pliegue Tricipital (tomado en el punto medio entre Acromion y Olécranon, en cara posterior del brazo).

1: Reflejo uniformidad en el grosor de la grasa subcutánea en el tronco y en los miembros.

Por encima de 1: Tendencia a distribución central de la grasa.

Por debajo de 1: Tendencia a distribución periférica.

No existen valores nacionales, se usó como referencia la de niños y adolescentes cubanos ⁽¹⁵⁾.

Circunferencia de la Cintura para la edad (CC). Borde inferior de la última costilla y borde superior de la cresta iliaca, se tomó la mitad de la distancia. Se consideró obesidad de tipo central, cuando el valor de la CC fue \geq p90 ⁽¹⁶⁾, criterio más relacionado con múltiples factores de riesgo, para enfermedades crónicas no transmisibles.

Análisis de laboratorio: Después de 12 horas de ayuno, se extrajeron 10 ml de sangre por punción de vena antecubital. Para las determinaciones bioquímicas, la muestra se colocó en tubos de vidrio, sin anticoagulante, debidamente identificados y retraído el coágulo se procedió a centrifugar para separar el suero, el cual se congeló a -70°C , hasta la determinación. Se realizó una prueba de tolerancia oral a la glucosa (CTGO), con una glicemia basal y una glicemia 2 horas después de la sobrecarga oral con 1,75 gr de glucosa por Kg de peso, (máximo 75gr). La glicemia se analizó por el método enzimático AA (línea líquida) de Wiener lab y el resultado se interpretó de acuerdo a los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), 2006 ⁽¹⁷⁾. La Insulina se midió por electroquimioluminiscencia (ECLIA). Se definió como hiperinsulinismo cuando los niveles basales de insulina son mayores o iguales a 15 $\mu\text{U/l}$ y postprandial mayor a 75 $\mu\text{U/l}$ ⁽¹⁸⁾. La sensibilidad insulínica basal, se calculó a través del índice: La Homeostasis Model Assesment (HOMA)= insulina en ayuno x glicemia en ayuno $\mu\text{U/l}$ (mmol/l)/22,5. Considerándose sensibilidad insulínica disminuida, valores $> 2,8$, tomando como punto de corte los trabajos de Ascaso y Tresaco, que consideran un valor cercano a 3, el más adecuado (2,6/2,83 respectivamente), que corresponden a un p75 ^(19,20). Para la conversión de glicemia en mg/dl a mmol/l, se multiplicó por 0,00555.

La valoración del perfil lipídico se realizó con el Equipo BT3000 plus, utilizando el método enzimático no calorimétrico AA (línea líquida) para la determinación de colesterol total y triglicéridos (TG) y sin precipitación para HDL-C y LDL-C. La interpretación de los niveles de colesterol y TG se hizo según los criterios del Programa Nacional de Educación del Colesterol del Panel de expertos para niños y adolescentes ⁽²¹⁾.

Evaluación de marcadores inflamatorios:

Proteína C Reactiva Ultrasensible por turbidimetría y se consideró como valores normales: 0-5 mg/L, según valor de referencia del laboratorio analítico, adecuado al kit ⁽²²⁾.

Factor de Necrosis Tumoral α por método Elisa. Como no disponemos de valores de referencia, se determinó la diferencia entre las medias con respecto al grupo control.

Fibrinógeno por turbidimetría, considerándose valores normales entre 2-6 g/L, según valor de referencia de laboratorio analítico, adecuado al kit ⁽²³⁾.

Análisis estadístico: Se realizaron cuadros de distribución de frecuencias con valores absolutos y porcentajes. Se estableció la tendencia central (media) y la dispersión de dichos valores alrededor del promedio, usando para ello la desviación estándar y la varianza. Se comprobó la normalidad o no de la distribución de la muestra. Las diferencias entre las medidas se establecieron mediante las comparaciones de medias por grupos a través de la "t de Student" y las asociaciones se evaluaron con los coeficientes de correlación de Pearson y de Spearman, y para comparar valores de las variables que no se adaptaron a la distribución normal se usó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney. Para analizar, el riesgo entre ambos grupos en estudio, se aplicó el *odds ratio* con sus respectivos intervalos de confianza para un 95%. La significancia estadística se estableció con un nivel del 5% ($p < 0,05$) y 1% ($p < 0,01$). Se empleó el paquete de análisis estadístico SPSS versión 19.

Resultados

Se estudiaron 183 niños. El grupo de obesos estuvo formado por 104 niños, de los cuales 88 cumplieron

los criterios de inclusión. El grupo control de eutróficos, quedó constituido por 79 niños, de los cuales 72 fueron incluidos en el estudio. El promedio de edad de los escolares obesos es de 9,51 años y el de los escolares eutróficos, de 9,39 años. Se encontró, una distribución equitativa (50%/50%), de los escolares obesos en relación al género. Mientras, que la mayoría 56,9% (n=41) de los eutróficos, pertenecían al género masculino, sin diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$), con el género femenino. Con respecto al Graffar, tanto la mayoría de los obesos, 88,7% (n=78), como de los eutróficos 79,2% (n=57), presentaron un nivel socioeconómico intermedio (III - IV), sin diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) entre los grupos.

El grupo en estudio, presentó un promedio de años de obesidad de 5,11 años, con una desviación típica de 2,82, un mínimo de 1 año y un máximo de 11 años.

La probabilidad asociada al estadístico de contraste t de Student, con $p < 0,05$, permite inferir la existencia de diferencia significativa entre los promedios de PCR-Ultr sensible, entre los obesos y eutróficos. La probabilidad asociada al estadístico de contraste t de Student, con $p < 0,05$, permite inferir la existencia de diferencia significativa entre los promedios de Fibrinógeno, entre los obesos y eutróficos. La probabilidad asociada al estadístico de contraste, prueba de Mann-Whitney, permite inferir que no existe diferencia estadísticamente significativa, entre los valores de TNF α ($p>0,05$), entre los obesos y los eutróficos (Tabla 1).

	Grupos	n	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
PCR-U	Obesos*	88	4,35	3,64	0,00	17,00
	Eutróficos	72	0,95	2,03	0,02	13,00
Fibrinógeno	Obesos*	88	4,57	2,13	1,10	12,30
	Eutróficos	72	2,39	1,32	1,00	7,70
TNF α	Obesos	43	210,27	281,96	21,60	1113,00
	Eutróficos	44	284,28	384,99	26,70	1877,00

* $p<0,05$

Tabla 1. Distribución de la muestra de acuerdo a los estadísticos descriptivos de marcadores inflamatorios.

La probabilidad asociada al estadístico de Fisher: $p=0,000$, permite inferir que hay una asociación significativa de la frecuencia de Fibrinógeno elevado, en el grupo de obesos en relación con los eutróficos. De acuerdo a la razón de probabilidad (*odds ratio*) se observa, que los escolares obesos tienen 13,09 veces, más probabilidades de tener Fibrinógeno elevado que los eutróficos, siendo este hallazgo estadísticamente significativo (IC: 1,779- 96,356).

La probabilidad asociada al estadístico de Fischer: $p=0,00$ permite inferir que hay una asociación significativa de la frecuencia de PCR-U elevada, en el grupo de obesos en relación con los eutróficos. De acuerdo a la razón de probabilidad (Odds ratio) se observa, que los escolares obesos tienen 13,09 veces, más probabilidades de tener PCR-U elevada que los eutróficos (IC: 3,247- 52,779) (Tabla 2).

Rango	Fibrinógeno				PCR-U			
	Obesos		Eutróficos		Obesos		Eutróficos	
	f	%	f	%	f	%	f	%
Normal	69	78,4	37	51,4	56	63,6	70	97,2
Elevado	16	18,2	1	1,4	32	36,4	2	2,8
Bajo	3	3,4	34	47,2	0	0,0	0	0,0
Total	88	100,0	72	100,0	88	100,0	72	100,0

Tabla 2. Distribución de la muestra de acuerdo a la presentación de marcadores inflamatorios.

La probabilidad asociada al estadístico de contraste t de Student, con $p < 0,05$, permite inferir la existencia de diferencia significativa entre los promedios de IMC, AG, Porcentaje de Grasa Corporal, CC e índice de SESTR1, en los obesos con relación a los eutróficos (Tabla 3).

	Grupos	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
IMC	Obesos	25,06*	3,33	19,78	34,86
	Eutróficos	15,81	1,29	14,00	20,48
AG	Obesos	31,53*	8,24	18,61	59,12
	Eutróficos	11,97	2,90	7,10	19,83
%GC	Obesos	38,69*	6,50	28,22	55,89
	Eutróficos	27,32	5,93	17,45	48,59
CC	Obesos	80,19*	11,19	8,00	100,00
	Eutróficos	59,40	4,62	50,00	73,00
SESTRI	Obesos	0,93*	0,19	0,55	1,45
	Eutróficos	0,71	0,11	0,50	0,95

* $p < 0,05$

Tabla 3. Distribución de la muestra según los estadísticos descriptivos de las variables antropométricas que se adaptaron a la distribución normal.

	Grupos	n	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Glicemia basal	Obesos	88	80,97	6,37	64,00	94,00
	Eutróficos	72	86,52	7,00	68,00	98,00
Glicemia postprandial	Obesos	88	88,96	16,11	48,00	132,00
	Eutróficos	72	87,88	16,92	48,00	120,00
CT	Obesos	88	156,12	31,77	86,00	241,00
	Eutróficos	72	154,08	30,92	85,00	271,00
LDL-c	Obesos	88	98,57	27,83	44,60	188,00
	Eutróficos	72	93,16	24,18	42,60	191,00
VLDL-c	Obesos	88	20,37*	9,98	5,60	54,60
	Eutróficos	72	11,45	5,44	2,40	32,00
HDL-c	Obesos	88	37,07*	7,04	22,00	61,00
	Eutróficos	72	45,93	11,02	28,00	93,00
TG < 10 años	Obesos	53	100,37*	52,71	16,00	273,00
	Eutróficos	42	49,83	18,10	12,00	91,00
TG > 10 años	Obesos	35	99,54*	47,08	28,00	235,00
	Eutróficos	30	56,00	27,07	19,00	112,00

* $p < 0,05$

CT: Colesterol total; **LDL-c:** lipoproteínas de baja densidad; **VLDL-c:** lipoproteínas de muy baja densidad; **HDL-c:** lipoproteínas de alta densidad. **TG:** triglicéridos

Tabla 4. Distribución de la muestra según los estadísticos descriptivos de las variables bioquímicas que se adaptaron a la distribución normal.

En la tabla 4, se reflejó que los escolares obesos y eutróficos, presentaron valores de glicemia basal y postprandial dentro de la normalidad. En los obesos los promedios de CT, LDL-c, y VLDL-c, se encuentran dentro de la normalidad y los promedios de HDL-c y TG están alterados. En los eutróficos, los promedios de estas variables, se encuentran dentro de la normalidad. La probabilidad asociada al estadístico de contraste t de Student, permite inferir la existencia de mayores promedios, estadísticamente significativo ($p < 0,05$) de VLDL-c, HDL-c, triglicéridos en < de 10 años y triglicéridos en > de 10 años, en los obesos con relación a los eutróficos.

En la tabla 5, se observó a través, de los valores máximos de tensión arterial sistólica y diastólica, la presencia de HTA en escolares obesos. En los eutróficos se encontraron, tanto para la sistólica como diastólica, valores dentro de la normalidad. La probabilidad asociada al estadístico de contraste, prueba de Mann-Whitney, permite inferir que los escolares obesos, tienen valores significativamente más

elevados que los eutróficos estudiados, tanto de tensión arterial sistólica ($p < 0,00$), como de diastólica ($p < 0,00$). A través, de los valores máximos, se observa la presencia de hiperinsulinemia basal y postprandial, tanto en los obesos, como en los eutróficos. La probabilidad asociada al estadístico de contraste, prueba de Mann-Whitney permite inferir la existencia, de valores más elevados de insulina basal, en los obesos con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$), en relación a los eutróficos. De acuerdo a la razón de probabilidad (*odds ratio*) se observó, que los escolares obesos tienen 3,99 veces, más probabilidad de tener insulinas basales elevadas, que los eutróficos (IC: 1,993- 7,984), con significancia estadística.

	Grupo	n	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo
TA Sistólica	Obesos	88	100,00	10,80	70,00	124,00
	Eutróficos	72	90,00	6,35	80,00	110,00
TA Diastólica	Obesos	88	70,00	8,77	50,00	90,00
	Eutróficos	72	60,00	6,77	40,00	80,00
Insulina basal	Obesos	88	13,50	15,66	5,10	119,40
	Eutróficos	72	6,40	6,54	5,40	47,00
Insulina postprandial	Obesos	88	35,35	41,81	5,30	272,40
	Eutróficos	72	13,85	24,93	5,30	98,50
HOMA	Obesos	53	2,69	3,02	0,86	22,09
	Eutróficos	42	1,41	1,55	0,91	11,13

* $p < 0,05$

Tabla 5. Distribución de la muestra, según los estadísticos descriptivos de las variables que no se adaptaron a la distribución normal

La probabilidad asociada al estadístico de contraste, prueba de Mann-Whitney permite inferir la existencia, de valores más elevados de insulina postprandial, en los obesos, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$), en relación a los eutróficos. De acuerdo a la razón de probabilidad (Odds ratio) se observó que los escolares obesos, tienen 3,68 veces, más probabilidad de tener insulinas postprandiales elevadas que los eutróficos (IC: 1,304- 10,392).

A través, de los valores máximos del Índice HOMA, se observó la presencia de resistencia a la insulina, tanto en los obesos, como en los eutróficos. La probabilidad asociada al estadístico de contraste, prueba de Mann-Whitney permite inferir que existieron valores más elevados de índice HOMA en los obesos, con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$), en relación a los eutróficos.

Los **indicadores de alarma cardiovascular** encontrados fueron:

ü **Antropométricos:** el IMC, el AG, el % GC y el índice de SESTRÍ.

ü **Clínicos:** la tensión arterial sistólica y diastólica.

ü **Bioquímicos:** insulina basal, insulina postprandial, índice HOMA, HDL-c, VLDL-c y triglicéridos.

En la tabla 6, se presentan las correlaciones significativas encontradas, entre los indicadores de alarma cardiovascular (antropométricos y bioquímicos) y los valores de marcadores inflamatorios en los obesos.

Indicador de alarma	PCRus		Fibrinógeno	
	r (Pearson)	p	r (Pearson)	p
IMC	0,24	0,02	0,22	0,04
AG	0,22	0,04	0,15	0,15
% GC	-0,03	0,76	0,31	0,00
CC	0,25	0,01	0,09	0,39
Insulina postprandial	0,21	0,04	-0,15	0,16
CT	-0,11	0,29	0,31	0,00
LDL-c	-0,14	0,19	0,26	0,01

Tabla 6. Correlación entre indicadores de alarma cardiovascular con marcadores inflamatorios .

La PCR-U, presentó una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$), con el IMC, AG, CC e insulina postprandial. El Fibrinógeno, presentó una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$), con

el IMC y el % GC. Aunque, el CT y el LDL-c, no resultaron indicadores de alarma cardiovascular, sus valores se correlacionaron significativamente ($p < 0,05$), con el Fibrinógeno.

No se encontró correlación de PCR-U, y Fibrinógeno, con la tensión arterial. El TNF- α , no se correlacionó, con ningún indicador de alarma cardiovascular.

Los marcadores inflamatorios estudiados no se correlacionaron con el tiempo de evolución de la obesidad ($p > 0,05$).

Discusión

Se ha sugerido, que la obesidad es un estado de bajo grado de inflamación crónica, caracterizado por una producción anormal de citoquinas y un incremento de reactantes de fase aguda. Los procesos inflamatorios y la respuesta inmune, pueden tener un rol en el inicio precoz de lesiones ateroscleróticas y en la etiopatogenia del síndrome metabólico^(29,30). En este estudio, se encontraron mayores valores plasmáticos de Fibrinógeno y PCRus en los obesos, que en los eutróficos, condición que no se halló con el TNF- α , a pesar que según la literatura en los individuos obesos, su expresión se incrementa hasta 2,5 veces y se correlaciona positivamente con el grado de obesidad y de hiperinsulinemia⁽³¹⁾. Estos resultados, están en concordancia, con el estudio AVENA, realizado en España, en adolescentes con obesidad y sobrepeso, quienes encontraron elevación significativa de la PCRus y no así, del TNF- α . Según el estudio AVENA, el mecanismo por el cual la obesidad promueve un incremento de los valores de PCR, pudiera ser debido a una mayor producción de citoquinas, inducidas por los adipocitos, tales como el TNF- α y IL-6, las cuales estimulan la producción de reactantes de fase aguda, por el hígado⁽³²⁾. La PCR, se asoció con el grado de adiposidad, la distribución central de la grasa y la hiperinsulinemia postprandial, al presentar una correlación con el IMC, AG, CC e insulina postprandial. En los adultos la PCR, ha mostrado importantes asociaciones con enfermedades cardiovasculares y es considerada como un factor de riesgo cardiovascular, pudiendo afectar desde la infancia las arterias, produciendo disfunción endotelial, más por la cronicidad que por las concentraciones elevadas. La disfunción endotelial favorece el desarrollo del proceso inflamatorio al aumentar la expresión de moléculas de adhesión y citoquinas, que inducen el reclutamiento de monocitos y linfocitos en el espacio subendotelial. Asimismo, la proteína C reactiva favorece una menor actividad del óxido nítrico al aumentar la producción de factores que antagonizan las funciones de éste, como la endotelina y la angiotensina II; en consecuencia, reduce todas las acciones beneficiosas que ejerce el óxido nítrico sobre la función vascular. La proteína C reactiva también favorece un estado de hipercoagulabilidad al estimular la producción del factor tisular tanto en macrófagos como en células endoteliales. Además, favorece la trombogenicidad al reducir la fibrinólisis, puesto que estimula la producción del Inhibidor del Activador de Plasminógeno (PAI-1) en las células endoteliales. Todas estas alteraciones de la función endotelial asociadas al proceso inflamatorio favorecen el desarrollo y las complicaciones de la lesión aterosclerótica^(33, 34).

La asociación entre insulinemia postprandial y PCR reflejó lo que está ocurriendo en el organismo, cuando en fase postprandial aumentan los quilomicrones y VLDL, más susceptibles a la oxidación, modificando la estructura y la función de la pared vascular, que conducen en conjunción con otros factores, a la formación de la estría grasa. Por ello en la actualidad, se considera la aterosclerosis como un proceso inflamatorio crónico que se inicia en respuesta a daño en la pared vascular asociado a un aumento de los niveles de colesterol plasmático, una lesión o un proceso infeccioso. Los ácidos grasos libres aumentan, la generación de radicales libres, que producen a largo plazo daño pancreático. El estrés oxidativo modifica directamente el fenotipo en las células endoteliales incrementando la expresión génica de citocinas proinflamatorias y moléculas de adhesión, introduciendo el concepto etiopatogénico de inflamación crónica de bajo grado.

Los indicadores antropométricos y la hiperinsulinemia postprandial, pueden ser predictores de las concentraciones en suero de PCR, antes que se produzcan alteraciones en el perfil lipídico, por lo cual, son variables importantes para controlar el peso corporal y evitar el aumento en suero de PCR en los niños, ayudando de esta manera, a la prevención de las enfermedades cardiovasculares⁽³⁵⁾. Igualmente, el Fibrinógeno se encontró elevado en los obesos, correlacionándose con la adiposidad (IMC y % GC) y contrario al PCR, con la dislipidemia (CT, LDL-c). En la actualidad se le atribuye al Fibrinógeno un papel importante en el desarrollo de la aterosclerosis y la trombosis, ya que: 1) promueve la aterosclerosis, al infiltrar la pared muscular de una arteria con disfunción endotelial, estimulando la proliferación de células musculares lisas y la captación de lípidos, en especial la fracción LDL del colesterol, por los macrófagos 2) produce un aumento de la viscosidad plasmática, donde el Fibrinógeno contribuye en un 30%, dado su alto peso molecular y forma asimétrica y 3) incrementa la agregabilidad plaquetaria, donde el Fibrinógeno sirve como un mecanismo hemostático primario una vez que ocurre el daño vascular; las plaquetas circulan en un medio rico en Fibrinógeno pero no se enlazan a él, a

no ser que se produzca la activación plaquetaria, donde la glicoproteína IIb/IIIa actúa como receptor del Fibrinógeno ⁽³⁶⁾. La aterosclerosis presenta similitudes con un proceso inflamatorio, por lo que es factible, que la aterosclerosis inicial conlleve *per se* una respuesta inflamatoria débil, que eleve de forma significativa las proteínas de fase aguda. Si ello fuera cierto, las concentraciones de Fibrinógeno elevadas, representarían un marcador de riesgo de aterosclerosis temprana, y por consiguiente es de utilidad en la identificación de sujetos asintomáticos con riesgo cardiovascular. La formación del coágulo de fibrina es uno de los mecanismos desencadenantes de las enfermedades vasculares de naturaleza aterotrombótica, como el infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular y la arteriopatía periférica. ^(37, 38). Estos resultados apoyan lo señalado en la literatura, de una correlación positiva del aumento del tejido adiposo, con el aumento de concentración de marcadores inflamatorios vasculares, sugiriendo un inicio temprano de los mecanismos patogénicos que favorecen las complicaciones de la obesidad ⁽¹²⁾. Por otra parte, hay que hacer más investigaciones, para dejar claro el papel de TNF- α , en la producción de patologías asociadas a la obesidad en los niños.

Conclusiones: La Proteína C Reactiva ultrasensible y el Fibrinógeno plasmático fueron buenos indicadores de riesgo cardiovascular en escolares obesos. **Recomendaciones:** Efectuar investigaciones, enfocadas en el TNF- α , como generador de la respuesta inmune, que tiene un rol en el inicio precoz de lesiones ateroscleróticas y en la etiopatogenia del síndrome metabólico.

Investigación realizada con financiamiento del Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad de Carabobo, (CDCH-UC), según oficio N° 392-10 del 22-04-2010

Referencias

1. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report a who consultation. Geneva: WHO; 1998.
2. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y el sobrepeso. [en línea], Centro de prensa; 2010 [accesado 10 Ene 2012]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/index.html>
3. Sistema de Vigilancia Nutricional para América Latina (SISVAN). [en línea]. [accesado 10 Marz 2009]. Disponible en: www.ors_oms.org.ve/cite/venezuela/ven-cit-salud-nuevo.htm
4. Castillo L. Una amenaza que gana peso. El Nacional. 12 Marz 2011; Siete días: p.2.
5. Mohamed A, Goodrick S, Rawesh A, et al. Subcutaneous adipose tissue releases IL-6, but not TNF alfa in vivo. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 4196-200
6. Martos-Moreno GA, Kopchick JJ, Argente J. Adipokines in healthy and obese children. An Pediatr (Barc) 2012;S1695-4033.
7. Sledzińska M, Liberek A, Kamińska B. Adipokines and obesity in children and adolescents. Med Wieku Rozwoj 2009; 13(4):244-51
8. Recasens M, Ricart W, Fernández-Real JM. Obesidad e inflamación. Rev Méd Univ Navarra 2004; 48(2): 49-54.
9. Wellen K, Hotamisligil GS. Obesity induced inflammatory changes in adipose tissue. J Clin Invest 2003; 112:1785-88.
10. Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity related insulin resistance. J Clin Invest 2003; 1821-30.
11. Weisberg SP, McCann D, Deasi M, et al. Obesity in associated with macrophage accumulation in adipose tissue. J Clin Invest 2003; 112:1796-808.
12. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Exposito K, Marfella R, Cioffi M, D' Andrea M. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. Circulation 2002; 105:804
13. Izaguirre de Espinoza I, López de Blanco M. Evaluación del crecimiento y la maduración física. En: Nutrición Pediátrica. 1ª.ed. Editorial Médica Panamericana. Caracas, 2009 p.10.
14. National High Blood Pressure Education Program. Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics 2004;114:555-76
15. Méndez Castellano H, Méndez MC. Sociedad y Estratificación Social. Método Graffar Méndez Castellano. Fundacredesa. Caracas, Venezuela. 1994; p.204

16. Lohman T.G, Roche A.F y Martorell R. Anthropometric Standarization Reference Manual. Champaing: Human Kinetics book. 1988.
17. WHO tables for ages (5-19 years). Disponible en: http://www.Who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/- Revisado en Abril 2011.
18. Landaeta Jiménez M. Area Grasa. FUNDACREDESA. Proyecto Venezuela, 1994. Arch Venez Puer Ped 1998; 61, supl 1:33-9.
19. Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA, Horswill CA, Stillman RJ, Van Loan MD, et al. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. Hum Biol 1998; 60: 709-23
20. Martínez E, Devesa M, Bacallao J, Amador M. "Índice subescapular/tricipital: valores percentilares en niños y adolescentes cubanos". Arch, Latinoam. Nutr 1993;43:199-203
21. Mc Carthy HD, Jarret KV, Crawley HF. The development of waist circumference percentiles in British children aged 5 to 16.9. Eur J Clin Nutr 2001;55:902-7.
22. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care 2006; 29, S1:43-8.
23. Landaeta Jiménez M, Ruczmarski R, Mendez Castellano H, Lopez Blanco M. Definición de riesgo para los componentes del síndrome metabólico. En: Nutrición Pediátrica. 1ª.ed. Editorial Médica Panamericana. Caracas, 2009 p 266.
24. Ascaso J, Pardo S, Real J, Lorente R, Priego A, Carmena R. Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. Diabetes Care 2003;26:3320-5.
25. Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. J Physiol Biochem 2005;61:381-8.
26. From National Colesterol Education Panel: Report of the expert panel of blood cholesterol levels in children and adolescent. Bethesda, MD, National Heart, Lung and Blood Institute. National Institute of Health. 1991. NIH publication N°91-2732
27. Wiener laboratorio. PCR Ultrasensible. [en línea]. [accesado 2 Sep 2011]. Disponible en: http://www.wiener-lab.com.ar/wiener/catalogo/archivos/6391_pcr_lat
28. Wiener laboratorio. Fibrinógeno. [en línea]. [accesado 2 Sep 2011]. Disponible en: <http://www.wiener-lab.com.ar/wiener/catalogo/archivos/6417>.
29. Marti A, Marcos A, Martínez JA. Obesity and immune function relationships. Review. Obes Rev 2001; 2: 131-40
30. Millonig G, Malcom GT, Wick G. Early inflammatory-immunological lesions in juvenile atherosclerosis from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) study. Atherosclerosis 2002; 160: 441-48.
31. Suárez M. Síndrome metabólico en la edad pediátrica. Can Ped 2008; 32(3):187-93.
32. Warnberg J, Moreno LA, Mesana MI, Marcos A, Avena Group. Inflammatory mediators in overweight and obese spanish adolescents. The Avena study. International Journal of Obesity 2004; 28:59-63.
33. Jarvisalo MJ, Harmoinen A, Hakanen M, Paakkunainen U, Viikari J, Hartiala J, Lehtimaki T, Simell O, Raitakari OT. Elevated serum C-reactive protein levels and early arterial changes in healthy children. Atheroscler Thromb Vasc Biol 2002; 22: 1323-8
34. Brooks GC, Blaha MJ, Blumenthal RS. Relation of C-reactive protein to abdominal adiposity. AM J Cardiol 2010;106(1):56-61.
35. Sadeghipour HR, Rahnama A, Salehi M, Rahnama N, Mojtahedi H. Relationship between C-reactive protein and physical fitness, physical activity, obesity and selected cardiovascular risk factors in schoolchildren. Int J Prev Med 2010;1(4):242-6.
36. Espinosa R. El Fibrinógeno: Factor de Riesgo Cardiovascular. Invest. clín [en línea]. 2002, vol.43, n.4 [accesado 12 Sep 2012], pp. 291-301. Disponible en: <<http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script>
37. Ramírez A, Sánchez C, Pérez A, Millán E. Evaluación del efecto de la ingesta de una alta carga de ácidos grasos saturados sobre los niveles séricos de la proteína C reactiva, α 1-antitripsina, fibrinógeno y α 1-glicoproteína ácida en mujeres obesas. Nutr Hosp. 2010;25(1):72-9

38. Murciano- Revert J, Martínez-Lahuerta J, Albert- Ginés E. El Fibrinógeno como factor de riesgo cardiovascular. Estado actual de la investigación. [en línea]. 2010 [accesado 5 Ene 2012]. Disponible en: <http://www.Semergen.Es/Semergen/>.

NOTA: Toda la información que se brinda en este artículo es de carácter investigativo y con fines académicos y de actualización para estudiantes y profesionales de la salud. En ningún caso es de carácter general ni sustituye el asesoramiento de un médico. Ante cualquier duda que pueda tener sobre su estado de salud, consulte con su médico o especialista.