

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**  
**FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN**



**ADENOVIRUS-36, OBESIDAD Y ALTERACIONES CLÍNICO  
METABÓLICAS EN ESCOLARES DEL ESTADO DE NUEVO LEÓN**

**POR**

**L.N. ILSE MARIANA LEYVA BARRERA**

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN NUTRICIÓN**

**DICIEMBRE, 2016**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**  
**FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN**  
**SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN, INNOVACIÓN Y POSGRADO**



**“Adenovirus-36, Obesidad y Alteraciones Clínico-Metabólicas  
en escolares del estado de Nuevo León”**

POR

L.N. ILSE MARIANA LEYVA BARRERA

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO  
DE MAESTRÍA EN CIENCIAS EN NUTRICIÓN

DIRECTORA DE TESIS PHD. ELIZABETH SOLÍS PÉREZ  
CO-DIRECTOR DR. ERNESTO TORRES LÓPEZ

MONTERREY, NUEVO LEÓN, MÉXICO

DICIEMBRE 2016



**Dr. en C.S. Esteban Gilberto Ramos Peña**  
**Subdirector de Investigación, Innovación y Posgrado**  
**Facultad de Salud Pública y Nutrición**  
**Universidad Autónoma de Nuevo León**  
**P R E S E N T E**

Por este conducto le comunicamos que hemos concluido la dirección y codirección de la tesis titulada: **“Adenovirus-36, Obesidad y Alteraciones Clínico-Metabólicas en escolares del estado de Nuevo León”**, presentada por la L.N. Ilse Mariana Leyva Barrera con la finalidad de obtener el grado de Maestría en Ciencias en Nutrición.

Sin otro particular, le enviamos un cordial saludo.

Atentamente

“Alere Flammam Veritatis”

Monterrey, Nuevo León a 19 de Octubre de 2016.

---

PhD. Elizabeth Solís Pérez  
Directora

---

Dr. Ernesto Torres López  
Co-Director

## COMITÉ DE EVALUACIÓN DE TESIS

El Comité de Evaluación de Tesis APROBÓ la tesis titulada: **“Adenovirus-36, Obesidad y Alteraciones Clínico-Metabólicas en escolares del estado de Nuevo León”**, presentada por la LN. Ilse Mariana Leyva Barrera con la finalidad de obtener el grado de Maestría en Ciencias en Nutrición.

Monterrey, Nuevo León a 21 de Noviembre de 2016

---

MC. Manuel López-Cabanillas Lomelí  
Presidente

---

PhD. Elizabeth Solís Pérez  
Secretaria

---

Dr. Ernesto Torres López  
Vocal

**“ADENOVIRUS-36 OBESIDAD Y ALTERACIONES  
CLÍNICO- METABÓLICAS EN ESCOLARES  
DEL ESTADO DE NUEVO LEÓN”**

Aprobación de tesis:

---

Ph. D. Elizabeth Solís Pérez

**Presidenta**

---

Dr. en C. Ernesto Torres López

**Secretario**

---

MC. Manuel López-Cabanillas Lomelí

**Vocal**

---

Dr. Esteban Gilberto Ramos Peña

**Subdirector de Investigación, Innovación y Posgrado**

## AGRADECIMIENTOS

Con todo mi corazón agradezco el apoyo de mis padres Cristina y Gilberto quiénes me enseñaron, que no hay límites insuperables y que los valores de la honestidad, responsabilidad y compromiso se desempeñan siempre con un corazón dispuesto y en todo lugar.

A mi familia, que me acompañaron en los momentos más difíciles con cariño y comprensión y disfrutaron conmigo los dulces frutos del esfuerzo y el compromiso, son el mejor y mayor regalo de mi vida.

A mis compañeros en el aula, los nuevos compañeros que hice en el laboratorio que siempre me extendieron su ayuda y a mis amigos más cercanos, les llevaré por siempre en mi corazón por compartir momentos indolvidables.

A los padres de familia y niños participantes de este proyecto que atendieron con gran amabilidad los requisitos de este proyecto, gracias por su tiempo y buena voluntad.

A la PhD. Elizabeth Solís Pérez por ser mi directora de tesis, por su valiosa tutoría y apoyo en la dirección de este proyecto de investigación y durante la estancia fuera del país, siendo un ejemplo de admiración y profesionalista comprometida con gran pasión por la nutrición y la salud de la población infantil reconociendo que son el futuro del país.

Al Dr. Ernesto Torres López con mucho respeto y cariño por su tutoría y compartir su extenso conocimiento, experiencia profesional y de vida que me ayudaron a trabajar con gran calidad y a desempeñarme hasta lograr mi máximo potencial.

Al Dr. Mario Alberto González Medina, por compartir con paciencia su amplio conocimiento en estadística y atenderme con gran calidad en todo momento.

A la MCN. Verónica L. Tijerina González por su apoyo incondicional, fiel disposición de trabajo y múltiples consejos profesionales que mejoraron mi desempeño, por siempre mi estima y respeto.

Al Maestro Manuel López Cabanillas-Lomelí por ser mi tutor y revisor de mi trabajo, además de ser un líder en el campo de la nutrición con un profundo sentido humano.

A los doctores que conforman el personal docente de la Maestría en Ciencias en Nutrición con quienes compartí extensas horas en el aula y laboratorios, donde aprendí a profundizar aún más en el área de nutrición y observé con cautela la peculiar manera de cada uno de ellos en la impartición de los conocimientos, con gran respeto y cariño agradezco el tiempo que cada uno compartió conmigo para mi enriquecimiento profesional.

A la directora de la Facultad en Salud Pública y Nutrición (FaSPyN), MSP. Hilda Novelo Huerta y su equipo de trabajo, que apoyaron esta investigación.

A la FaSPyN por proporcionar las instalaciones adecuadas y facilitar los recintos para la realización de esta investigación

Al Departamento de Inmunología de la Facultad de Salud Pública y Nutrición por permitir el acceso al Laboratorio de Inmunovirología para el desarrollo experimental de este trabajo.

Al Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario, por su colaboración en esta investigación.

A la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL) por contar con posgrados de alta calidad y la mejora continua de sus estudiantes.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por el apoyo económico para la realización de mis estudios de posgrado y estancia en el extranjero que reforzó y contribuyó a mi desarrollo profesional.

## DEDICATORIA

**A mis padres: Cristina y Gil**

*Mi cariño incondicional y profunda admiración*

**A mis hermanas Adriana, Fernanda y mi hermano Fabián**

*Mis compañeros y guías, por siempre mi cariño*

*“Tú creas un mejor futuro creando un mejor presente”*

*-Eckhart Tolle*

## TABLA DE CONTENIDO

<b>RESUMEN.....</b>	<b>1</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>3</b>
<b>II. ANTECEDENTES.....</b>	<b>5</b>
2.1 Obesidad Infantil.....	5
2.1.1 Diagnóstico de la Obesidad Infantil.....	5
2.1.2 Magnitud y Trascendencia de la Obesidad Infantil....	5
2.1.3 Etiología de la Obesidad Infantil.....	7
2.1.4 Obesidad infantil como un estado inflamatorio.....	8
2.2 Ad-36 en Obesidad y Niños.....	9
2.2.1 Características Generales de Adenovirus.....	9
2.2.2 Características Específicas del Ad-36.....	10
2.2.3 Vía de Infección del Ad-36.....	11
2.2.4 Efecto Adipogénico del Ad-36 <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .....	12
2.2.5 Epidemiología del Ad-36 en Niños.....	13
2.2.6 Metodología en la Determinación de Anticuerpos Anti Ad-36.....	15
2.3 Alteraciones Clínico-Metabólicas en Niños.....	15
2.3.1 Circunferencia de Cintura en Niños y Ad-36.....	17
2.3.2 Presión Arterial en Niños y Ad-36.....	18
2.3.3 Glucosa Sérica en Niños y Ad-36.....	20
2.3.4 Perfil de Lípidos en Niños y Ad-36.....	21
2.4 Ad-36 y su asociación con la obesidad y alteraciones clínico-metabólicas en niños.....	22
<b>III. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>23</b>
<b>IV. HIPÓTESIS.....</b>	<b>26</b>
<b>V. OBJETIVOS.....</b>	<b>27</b>
4.1 Objetivo General.....	27
4.2 Objetivos Específicos.....	27
<b>VI. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>28</b>
6.1 Diseño del estudio.....	28
6.2 Tamaño de la muestra.....	28
6.3 Criterios de selección.....	29
6.3.1 Inclusión.....	29
6.3.2 Exclusión.....	29

6.3.3 Eliminación.....	29
6.4 Participantes.....	29
6.5 Determinación de Anticuerpos Contra Ad-36.....	33
6.5.1 Obtención del Antígeno.....	33
6.5.2 Amplificación y Replicación Viral del Ad-36 <i>in vitro</i> .....	34
6.5.3 Obtención del Antígeno: Proteínas Virales.....	35
6.5.4 Determinación de Proteínas Virales.....	36
6.5.5 Inmunoensayo.....	37
6.6 Análisis Estadístico.....	40
<b>VII. RESULTADOS.....</b>	<b>42</b>
7.1 Descripción de la Población.....	42
7.2 Alteraciones Clínico-Metabólicas en escolares.....	42
7.3 Infección de Ad-36 en Escolares.....	43
7.4 Asociación entre Ad-36, Obesidad y Alteraciones Clínico-Metabólicas en los escolares.....	45
<b>VII. DISCUSION.....</b>	<b>48</b>
<b>VIII. CONCLUSIONES.....</b>	<b>51</b>
<b>IX. REFERENCIAS.....</b>	<b>52</b>
<b>X. ANEXOS.....</b>	<b>60</b>

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla</b>	<b>Página</b>
1. Operacionalización de Variables.....	30
2. Diluciones de los Estándares de Albúmina.....	34
3. Diluciones de Proteínas Virales para Determinación de la Concentración.....	34
4. Características de la Población.....	42
5. Casos de Escolares con Alteraciones Clínico-Metabólicas.....	43
6. Seropositividad a Anticuerpos Contra Ad-36 en los Escolares.....	43
7. Características Generales de Escolares con o sin infección de Adenovirus-36.....	44
8. Características Generales del Grupo de Escolares de IMC Obesidad de acuerdo a Seropositividad al Ad-36.....	45
9. Características Generales del Grupo de Escolares de IMC Normal de acuerdo a Seropositividad al Ad-36.....	45
10. Casos de Escolares con Alteraciones Clínico-Metabólicas de acuerdo a Seropositividad a Ad-36.....	46
11. Asociación entre Ad-36 Positivo, IMC y Variables Clínico-Metabólicas.....	46
12. Asociación entre Ad-36 Negativo, IMC y Alteraciones Clínico-Metabólicas.....	47

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura</b>		<b>Página</b>
1.	Estructura del Adenovirus.....	10
2.	Ciclo de Infección Adenovirus.....	11
3.	Ad-36 Mediador de Glucosa.....	21
4.	Fotografía de Células A549.....	34
5.	Fotografía de Infección Ad-36 en Células A549.....	35
6.	Fotografía de Microplaca ELISA con Sueros de Escolares.....	40

## LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGNOS

%	Porcentaje
$\leq$	Signo de menor e igual
<	Signo de menor
>	Signo de mayor
$\geq$	Signo de mayor e igual
°C	Grados Centígrados
$\mu$ l	Microlitro
Ad-36	Adenovirus-36
ADN	Ácido desoxirribonucleico
CAR	Receptor de Adenovirus
cm	Centímetro
DE	Desviación Estándar
ECNT	Enfermedades Crónico No Transmisibles
ECP	Efecto Citópatico
ELISA	Ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición en México
g	Gramo
GLUT	Transportador de glucosa
HDL	Lipoproteína de alta densidad (por sus siglas en inglés)
HTA	Hipertensión Arterial
IC	Intervalo de Confianza
IgG	Inmunoglobulina G
IMC	Índice de Masa Corporal
Kg	Kilogramos

LDL	Lipoproteína de baja densidad (por sus siglas en inglés)
m <sup>2</sup>	Metro cuadrado
mg	Miligramo
mg/dL	Miligramo por decilitro
mRNA	Mensajero de Ácido Ribonucleico
Nm	Nanómetro
OCDE	Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
PI3K	Fosfoinositol 3- quinasa
TNF- $\alpha$	Factor de necrosis tumoral alfa

## RESUMEN

**Introducción:** El Adenovirus-36 (Ad-36) es considerado un posible y nuevo, factor de riesgo, para el desarrollo de la obesidad, el virus ha demostrado un efecto adipogénico en modelos murinos y ha sido reportada la seropositividad de anticuerpos contra Ad-36 hasta en el 28% de niños con obesidad, alrededor del mundo. En Nuevo León a pesar de que existe una prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad del 30.95% en niños en edad escolar, se desconoce la frecuencia de infección viral por Ad-36 en este grupo, así como su relación con alteraciones clínico-metabólicas. **Objetivo:** Estudiar la asociación entre la infección por Ad-36 con la obesidad y alteraciones clínico-metabólicas en escolares del estado de Nuevo León. **Material y método:** se incluyeron un total de 343 niños escolares de 6-12 años de edad, distribuidos en dos grupos: el grupo de IMC con Obesidad y el grupo de IMC Normal de acuerdo al puntaje z de la OMS 2007. Para las variables clínicas y metabólicas: circunferencia de cintura, presión arterial, glucosa en ayunas (GLU) y el perfil de lípidos (colesterol total "TC", triglicéridos "TG", lipoproteína de baja densidad "C-LDL", lipoproteína de alta densidad "C-HDL" se utilizaron estándares validados internacionalmente. Para la determinación de la seropositividad de anticuerpos contra Ad-36, se realizó un ensayo inmunológico ELISA, con una muestra sérica de los escolares. Las pruebas estadísticas de normalidad, t para muestras independientes, U de Mann-Whitney se realizaron con el software de estadística SPSS versión 22.0 y para la prueba de hipótesis para dos proporciones se utilizó el software estadístico Statdisk 12.0.2. **Resultados:** El grupo con IMC de Obesidad obtuvo mayor número de casos de alteraciones clínico-metabólicas en todas las variables. El 26.5% de los participantes resultaron positivos a la infección por Ad-36, de los cuales el grupo de IMC Obesidad obtuvo un porcentaje menor (17.2%) en comparación con el grupo de IMC Normal (35.6%). **Conclusiones:** La infección por Ad-36 no se asoció significativamente ( $p < 0.05$ ) con la Obesidad y/o alteraciones clínico

metabólicas, contrario a lo que se esperaba, la seropositividad de anticuerpos anti Ad-36 se asoció con variables de IMC Normal, circunferencia de cintura normal y TC normal, por lo que se sugiere continuar con estudios que amplíen la seroprevalencia de anticuerpos anti Ad-36 en otros grupos de edad y se profundice en el conocimiento de los mecanismos de interacción con el huésped, actuando como un posible factor benéfico en la regulación de las alteraciones comúnmente asociadas con la Obesidad.

## I. INTRODUCCIÓN

En México la obesidad en escolares ha estado en constante incremento en las últimas tres décadas, su alta prevalencia ha generado la investigación en relación a sus causas y consecuencias, en las que han destacado relaciones significativas entre un mayor riesgo a continuar con obesidad durante la adolescencia y la adultez, así como el inicio de enfermedades crónico-no transmisibles, que son las principales causas de muerte en adultos a nivel mundial.

Nuevo León es uno de los estados con mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad en Escolares, de acuerdo al reporte de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del 2012. Esto ha causado interés por parte de un grupo de investigadores de la Facultad de Salud Pública y Nutrición y del Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, quienes han diseñado y ejecutado el Proyecto General *“Estrategias de Salud, Alimentación y Activación Física en Escolares con Sobrepeso u Obesidad”* con programas *que* promueven un estilo de vida saludable y a su vez generan información para la investigación multidisciplinaria de la obesidad en este grupo de edad.

La presente investigación es parte de la información que se ha generado a partir de este proyecto y se centra en estudio de uno de los factores biológicos más recientes que pueden influenciar el desarrollo de la obesidad infantil, como es caso del papel que ha tomado el serotipo 36 de la familia de los Adenovirus, en relación al incremento grasa corporal en animales.

El Ad-36 es el virus de mayor relación identificado en los últimos años como posible factor de riesgo de obesidad por su efecto adipogénico evidenciado en estudios *invitro* e *invivo*. Además de la relación que existe entre la infección con Ad-36 y parámetros clínico-metabólicos que se observan alterados durante la obesidad.

Hasta el día de hoy esta es la primera investigación en Nuevo León que estudia la relación entre la presencia del Ad-36 con la obesidad y alteraciones clínico-metabólicas en escolares con y sin obesidad. Por lo que sentará las bases de próximas investigaciones que permitan profundizar en su conocimiento y relación con este problema de salud.

Ofreciendo a los nutriólogos nuevas áreas de investigación, aportando información científica para el planteamiento de nueva estrategias en el tratamiento y prevención de enfermedades del siglo XXI. Además de generar y mantener colaboraciones multidisciplinarias entre ciencias aplicadas en Nutrición, Endocrinología e Inmunología, de las cuales se sirvió para el desarrollo de éste trabajo.

## **II. ANTECEDENTES**

### **2.1 Obesidad Infantil**

#### **2.1.1 Diagnóstico de la Obesidad Infantil**

La obesidad es una enfermedad que se desarrolla desde las primeras etapas de vida. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido los puntos de corte del Índice de Masa Corporal (IMC) para la edad, para determinar un estado de peso normal, sobrepeso u obesidad; el cálculo es mediante la fórmula de peso (kg) entre la talla al cuadrado ( $m^2$ ) y el resultado es interpretado de acuerdo a la edad en años y meses, debido al crecimiento acelerado que se desarrolla en los primeros años de vida y que puede variar aún en niños de una misma población.

Los puntos de corte definidos por la OMS en el 2007 son de actual vigencia, para el grupo de edad de los 5 a los 19 años, en percentiles y puntaje z, se ha definido a la obesidad con un percentil  $\geq 95$  y/o puntaje z  $> 2$  DE (desviación estándar).

#### **2.1.2 Magnitud y Trascendencia de la Obesidad Infantil**

La OMS denomina a la obesidad la “epidemia del siglo XXI” debido a su alta prevalencia alrededor del mundo, sin distinguir entre etnias, grupos de edad o clases sociales, de países desarrollados y subdesarrollados (Dávila Torres, González Izquierdo, & Barrera Cruz, 2015). La obesidad infantil alrededor del mundo se ha incrementado en los últimos años en países desarrollados y subdesarrollados.

La OMS estimaba que un 10% de la población en edad escolar (5-17 años) presentaban sobrepeso u obesidad en el 2004 (Zimmet et al., 2007). Mientras que la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE), declaraban que no existe una tendencia de reducción en la epidemia en la obesidad de niños (5-17 años) de sus países miembros (States, 2012).

La prevalencia mundial de obesidad infantil, considera a México en el cuarto lugar, con aproximadamente un 28.1% en niños y un 29% en niñas, superado por países como Grecia, Estados Unidos e Italia (Barrera Cruz, Molina Ayala, & Rodríguez González, 2013). Desde 1980 a la fecha, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en México se ha triplicado, de manera alarmante en adultos (Barrera Cruz et al., 2013). Esto resulta un tema relevante de acuerdo a la declaración de la OCDE que indica que un niño con al menos un padre con obesidad, tiene de 3 a 4 veces mayor probabilidad de desarrollar obesidad (Sassi, 2010).

En México a nivel nacional, los niños en edad escolar entre 5-11 años tienen una prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad del 34.4% (19.8 y 14.6% respectivamente), siendo en las niñas 32% (20.2 y 11.8%, respectivamente) y en los niños 36.9% (19.5 y 17.4% respectivamente) (Gutiérrez et al., 2012); mientras que en el estado de Nuevo León, la prevalencia combinada para el mismo grupo de edad fue de 30.95%, de acuerdo a la Encuesta Estatal de Salud y Nutrición en el 2014 (Salud, 2015).

Si la obesidad infantil continua en la adolescencia se considera que el 80% de los adolescentes con obesidad, serán adultos obesos y dicha situación favorecerá la aparición de enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) entre las que se incluyen: dislipidemias, hipertensión arterial, resistencia a la insulina o diabetes mellitus tipo 2, consideradas factores de riesgo cardiovascular, reduciendo la calidad y duración de la vida del individuo (Peralta Romero, Gómez Zamudio, Estrada Velasco, Karam Araujo, & Cruz López, 2014). Además de problemas psicológicos, siendo las niñas más afectadas en

este aspecto, con una baja autoestima, mientras que en términos a largo plazo las mujeres reportan tener un ingreso económico menor (Stewart, 2011).

De acuerdo a estimaciones de la OCDE, más de dos terceras partes de la población mundial, presentarán sobrepeso u obesidad en el año 2020. Además, declaran que la obesidad es responsable del 1-3% de los costos de salud en la mayoría de los países miembros.

Un análisis de la transición epidemiológica de México, reconoció que el 75% del total de muertes y hasta un 68% de los años de vida potencialmente perdidos se debió a las ECNT, que son las de mayor relación con la obesidad (Stevens et al., 2008).

### **2.1.3 Etiología de la Obesidad Infantil**

El desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético es la principal causa del desarrollo de la obesidad, es frecuentemente consecuencia de la ingestión de alimentos de alta densidad energética, bajos en fibra y bebidas de alto contenido de azúcar en combinación con una escasa actividad física (Olaiz Fernández et al., 2006).

Sin embargo en los últimos años, se han involucrado otros factores del tipo biológico que pueden ser de riesgo, para el desarrollo del exceso de grasa corporal y trastornos metabólicos que promueven la evolución a las comorbilidades más frecuentes de la obesidad. Además la evidencia científica establece que cuando un sujeto presenta obesidad, se encuentra en un estado de desequilibrio para el organismo, por lo que la respuesta inmune puede ser irregular y predisponer a la susceptibilidad de infecciones. En años recientes, las investigaciones relacionadas a la identificación de agentes causales de obesidad, han añadido a las infecciones virales como cofactores del desarrollo ésta enfermedad (Ponterio & Gnessi, 2015).

Algunos de estos agentes biológicos son los virus y microorganismos que se han destacado en modelos animales por promover el desarrollo de grasa corporal a partir de su inoculación.

#### **2.1.4 Obesidad infantil como un Estado Inflamatorio**

El estado nutricional es importante para mantener un sistema inmunológico en óptimas condiciones, el equilibrio del mismo, permite una respuesta inmunológica adecuada para proteger al organismo de cualquier agente patógeno externo, sin embargo en las últimas tres décadas, la obesidad ha demostrado ser una condición crónica que se acompaña de una inflamación de bajo nivel.

El investigador Hotamisligil y colaboradores, en 1993, demostraron que los adipocitos expresan citosinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) en animales con obesidad (ratones). Posteriormente otros estudios demostraron la expresión del TNF- $\alpha$  en tejido adiposo humano y que su expresión disminuía al perder peso (Dandona, Aljada, & Bandyopadhyay, 2004)

En este sentido la condición de obesidad en adultos y niños no difiere, sino que incluso la expresión de reactantes de la fase aguda del sistema inmune, ha sido correlacionado con la presencia de resistencia a la insulina, dislipidemias, hígado graso no alcohólico y aterosclerosis (Schwarzenberg & Sinaiko, 2006).

Las citosinas proinflamatorias expresadas en la condición de obesidad tienen un papel muy importante en el desarrollo de las comorbilidades asociadas con la obesidad, por lo cual incrementar y/o disminuir su nivel resulta importante para evitar las consecuencias (Fantuzzi, 2005; Gregor & Hotamisligil, 2011; Ouchi, Parker, Lugus, & Walsh, 2011). Por tanto el porcentaje de grasa corporal representa un rol relevante en el sistema inmunológico, en la regularización de la expresión de sus citosinas que perjudica otras vías

metabólicas así como en la disminución de su funcionamiento en la defensa ante agentes patógenos.

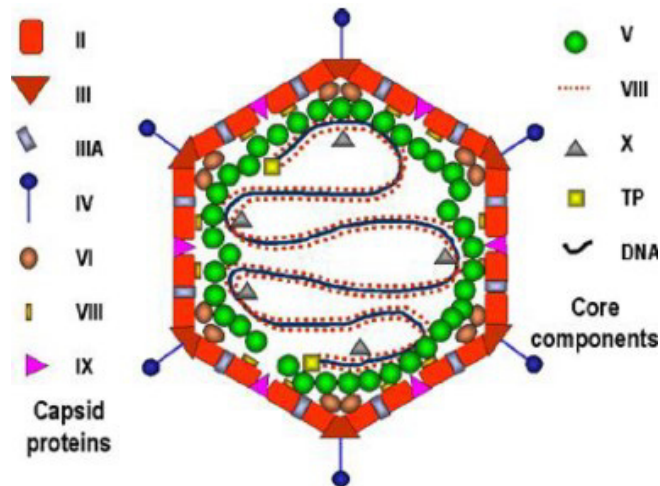
## **2.2 Ad-36 en Obesidad en Niños**

### **2.2.1 Características Generales de los Adenovirus**

Los adenovirus son partículas icosaédricas, cuyos diámetros oscilan entre 70 y 100 nm, carecen de membrana o lípidos y contienen ADN de doble cadena en un 13% y proteínas en un 87% de su masa, así como pequeñas trazas de hidratos de carbono, debido a que la proteína de la fibra del virón se modifica mediante la adición de glucosamina (Figura 1) (Knipe & Howley, 2001).

Por lo general causan infecciones leves relacionadas al tracto respiratorio superior e inferior, el tracto gastrointestinal, la conjuntiva y otras manifestaciones menos comunes. De acuerdo a (Walsh et al., 2009) en la década de 1950 los adenovirus fueron aislados de las adenoides (de ahí proviene su nombre) de civiles y aprendices militares con enfermedades respiratorias, posteriormente se convirtieron en los primeros virus en ser caracterizados y desde entonces se conocen 52 genotipos clasificados según sus propiedades inmunoquímicas, similitud de ácidos nucleicos, características del hexón y fibras proteicas, propiedades biológicas y análisis filogenético.

Los adenovirus se pueden transmitir por vía respiratoria, gotas de Flügge, microaerosoles, orofecal y venérea. No se tiene tratamientos conocidos para las infecciones por adenovirus, aún, pero se pueden tratar los síntomas, algunos adenovirus causan infecciones asintomáticas mientras que otros serotipos pueden desarrollar síntomas y ser atacados por el sistema inmune rápidamente en individuos sanos; en la actualidad solo existen dos vacunas para dos tipos de adenovirus Ad-4 y Ad-7 aún en estudios (Ginneken, Sitnyakowsky, & Jeffery, 2009)



**Figura 1. Resumen de los componentes proteicos estructurales de los Adenovirus.** Proteínas de la cápside (izquierda) y componentes del núcleo del virón (derecha) y su posición representada esquemáticamente. Tomada de la tesis doctoral de (Fan, 2015)

### 2.2.2 Características Específicas del Ad-36

El Ad-36, pertenece a la familia de Adenoviridae del género Mastadenovirus de la especie Adenovirus Humano D (HAdV-D) y del serotipo Adenovirus Humano-36 junto con Adenovirus-9(Ad-9) y Adenovirus-37(Ad-37) sin embargo es antigénicamente distinto de otros adenovirus humanos y no tiene reacción cruzada con ellos.

Las infecciones de este tipo de virus, suelen tener mayor prevalencia en niños pequeños debido a su falta de inmunidad y cabe destacar que el aislamiento del Ad-36 fue de las heces de una niña de origen alemana de 6 años de edad, que padecía enteritis y diabetes, en 1978 (Esposito, Preti, Consolo, Nazzari, & Principi, 2012; Ginneken et al., 2009; Wigand, Gelderblom, & Wadell, 1980).

Casi al mismo tiempo se reconoció al adenovirus avial (SMAM-1) en aves de la India, al cual se le atribuyó un aceleramiento de la tasa de muertes en rebaños de aves comerciales así como la causa de obesidad de los animales infectados(N V Dhurandhar, Kulkarni, Ajinkya, & Sherikar, 1992). Además un estudio en India en participantes con obesidad, resultó con

anticuerpos contra este virus en un 20% además de tener un peso más elevado que los participantes sin infección, por lo cual los investigadores responsables postularon que los virus de aves, pudieron haber mutado e infectar a seres humanos provocando la obesidad (Richard L Atkinson, 2014).

Sin embargo el primer estudio del efecto adipogénico del Ad-36 fue hasta el 2004, en el cual el investigador Dhurandhar, reporta dicha actividad viral en monos, ratas y aves, causando un incremento de adiposidad de un 50-150% según el animal de experimentación (N V Dhurandhar et al., 2000; Nikhil V Dhurandhar, 2004), además del incremento observaron que los animales infectados directamente tenían niveles menores de colesterol circulante y triglicéridos (Arnold et al., 2010; N V Dhurandhar et al., 2001).

### 2.2.3 Vía de Infección del Ad-36

El adenovirus se internaliza en la célula mediante la interacción de la fibra del virión con el receptor superficial de la célula llamado Coxsackievirus y adenovirus receptor (CAR). El sitio de unión es el de terminal-C de la fibra proteica que se adhiere al terminal-N del receptor CAR. El anclaje del virión es facilitado por la interacción entre la integrina de la membrana y la cápside penton base, permitiendo la entrada de la partícula. Esta fijación en el estado de entrada, desencadena moléculas de señalización continuando con más eventos de endocitosis por el cual la cápside invade a la célula (Figura 2) (Fan, 2015).

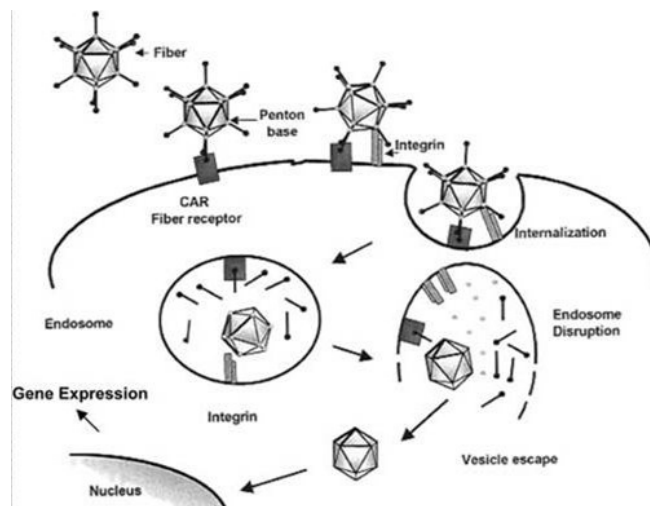


Figura 2. Ciclo de infección y replicación viral del Adenovirus.(Yi, 2010)

#### **2.2.4 Efecto Adipogénico del Ad-36 *invitro* e *invivo***

El Ad-36 induce la diferenciación y la acumulación de lípidos en células 3T3-L1 pre-adipocitos y en células madre derivadas de tejido adiposo humano (H N Na, Kim, & Nam, 2012); el responsable de este mecanismo se le atribuye al gen E4 orf-1, esto es de acuerdo a lo reportado por el trabajo de (Rogers et al., 2008) en el cual la presencia de dicho gen resultaba necesaria para la diferenciación y acumulación de lípidos en células madres derivadas de tejido adiposo humano.

Por otra parte se ha encontrado ADN del Ad-36 en células adiposas lo que supone su instalación en este tipo de células y la modificación en sus vías de proliferación (Salehian et al., 2010).

Los experimentos realizados por (Ha Na Na & Nam, 2012) mostraron que después de un día de haber infectado a los ratones C57BL-/TM6 de tipo salvaje, tenían niveles de RNA mensajero (mRNA) de citocinas proinflamatorias MCP-1 y TNF- $\alpha$  3 y 2 veces más altos, respectivamente en los depósitos de grasa en comparación con los ratones que no estaban infectados. Después de 90 días de la infección los niveles de mRNA de MCP-1, fueron dos veces más altos, mientras que los niveles de mRNA de TNF- $\alpha$ , fueron 6 veces más altos en los infectados con Ad-36 en comparación con los controles. Además en los ratones infectados se demostró que tenían mayor infiltración de células linfoides y macrófagos en los depósitos de grasa en comparación con los ratones control (Park, Park, Lee, & Nam, 2016).

Por su parte el PI3K es una quinasa que regula la acción de la insulina al ser sustrato del receptor de glucosa. Este tipo de quinasas desarrollan diferentes funciones pero una es la proliferación de células por lo que se ha observado presente en la proliferación de nuevas células adiposas (Richard L Atkinson, 2011; De Luca Carl, 2008; Louie, Roberts, & Nomura, 2013; Ponterio & Gnessi, 2015). Estudios en adultos soportan la relación de la obesidad y la infección del Ad-36 (R L Atkinson et al., 2005; Ginneken et al., 2009; Keith et al.,

2006; Pasarica et al., 2006; Waye, Chan, Tong, Ma, & Chan, 2015). Sin embargo en Países Bajos así como en Bélgica ha sido reportada la falta de evidencia de infección de Ad-36 entre su población, reportando una prevalencia del 5.5%(Goossens et al., 2011; Nam, 2013).

Similar a lo reportado en estudios con animales, un estudio en adultos también ha reportado niveles séricos de colesterol más bajo, en los adultos positivos al Ad-36, en comparación con los adultos negativos (R L Atkinson et al., 2005) y paradójicamente mayor peso corporal en los participantes infectados. Mientras que un estudio reciente, ha asociado una mayor tasa de infección del Ad-36 en sujetos adultos con obesidad o diabetes (Waye et al., 2015).

También en adultos se ha asociado la presencia de Ad-36 con diferencias en la raza y género (Broderick et al., 2010), considerando mayor prevalencia en la raza Afroamericana e Hispanos, así como mayor frecuencia en el género masculino.

Además hasta el momento se cuenta con evidencia del trabajo del desarrollo de una vacuna anti Ad-36, que ha mostrado ser capaz de contener el incremento de adiposidad que caracteriza la infección de Ad-36 en animales y la infiltración de células inmunes en el tejido adiposo (Ha-Na Na, Kim, & Nam, 2014; Na HN, 2014).

Siendo la obesidad una epidemia mundial que tiene alta prevalencia no sólo en adultos sino en niños también se inició investigaciones en este grupo de edad.

### **2.2.5 Epidemiología del Ad-36 en Niños**

La alta prevalencia a nivel mundial de la obesidad infantil, ha generado interés en su múltiple etiología a fin de conocer los factores de riesgo más representativos de cada país, para identificar los de mayor frecuencia en su población y generar propuestas efectivas de prevención y acción en el

tratamiento de la obesidad, a fin de disminuir los índices y evitar las altas tasas de morbilidad a partir de las comorbilidades que se desarrollan con la obesidad.

En países como Estados Unidos, Suecia, Turquía y Corea se han realizado los estudios más representativos de población infantil en relación a la seroprevalencia del Ad-36 en niños con y sin obesidad. Conjuntamente el reporte de estas investigaciones ha promediado una prevalencia del 28% de seropositividad a Ad-36 en niños con obesidad y 10% en niños sin obesidad (Esposito et al., 2012).

La primera investigación realizada en niños con obesidad fue en Seúl, Corea, en la cual se demostró una seroprevalencia de Ad-3d el 30% en niños con obesidad, además el grupo positivo presentó valores mayores de IMC y circunferencia de cintura en comparación con los no infectados (Richard L Atkinson, Lee, Shin, & He, 2010)

En San Diego, California también evaluaron la presencia de anticuerpos anti Ad-36 en población pediátrica. Sus resultados destacan que el 15% de los niños y adolescentes con obesidad fueron positivos, siendo más frecuente en el grupo con obesidad que en el grupo sin obesidad, además tuvieron evaluaciones antropométricas significativamente más altas, en peso, IMC y el índice cintura/altura (Gabbert, Donohue, Arnold, & Schwimmer, 2010).

En Suecia se asoció el Ad-36 con la obesidad pediátrica, mediante la evaluación de niños con sobrepeso/obesidad, obteniendo un 28.8% de seropositividad y un 21.1% en niños delgados (Almgren et al., 2012).

En México, un estudio realizado en el estado de Guerrero con niños de edad escolar entre 5-11 años, evaluaron la asociación de anticuerpos positivos para el Ad-36 con la obesidad y el perfil metabólico de los niños. En general la seroprevalencia total del Ad-36 fue del 73.9% siendo más alta en niños con obesidad (58.6%) en comparación con el grupo de IMC normal (41.4%). La seropositividad del Ad-36 seropositividad se asoció con obesidad y C-HDL.

Por su parte un estudio reciente ha reportado en Turquía, individuos en edad entre 5-17 años, el 27.1% fueron positivos a anticuerpos anti Ad-36 del grupo con obesidad y un 6.1% de los niños sin obesidad, de esta manera se asoció el Ad-36 con la obesidad en niños y adolescentes de esta región (Karamese, Altoparlak, Turgut, Aydogdu, & Karamese, 2015).

Otro estudio longitudinal en adolescentes masculinos de Corea, demostró que la infección por Ad-36 estaba asociada con la obesidad y el incremento de adiposidad (G. Wang, Gislum, Filippov, & Montgomery, 2015).

### **2.2.6 Metodología en la Determinación de Anticuerpos**

#### **Anti Ad-36**

La determinación de la infección en humanos es mediante un ensayo de neutralización de sueros o un ensayo de ELISA (acrónimo del inglés: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay: 'ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas') (Richard L Atkinson, 2014). En el presente estudio se desarrolló un método de ELISA para la detección de anticuerpos de memoria (IgG) contra Ad-36, a menor costo que los que se ofrecen en el mercado internacional y con modificaciones para su posterior patente.

### **2.3 Alteraciones Clínico-Metabólicas en Niños**

Cuando un niño presenta sobrepeso, puede presentar complicaciones que se clasifican en inmediatas, intermedias y tardías, de acuerdo al lapso de tiempo entre el inicio del exceso de grasa, hasta la aparición de las manifestaciones asociadas.

Entre las complicaciones inmediatas se incluyen: la resistencia a la insulina, aumento de colesterol, lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos, diabetes mellitus tipo 2, alteraciones pulmonares, menstruales y trastornos psicológicos. Por otra parte las complicaciones intermedias, presentan: hipertensión arterial (10 veces más), hipercolesterolemia (2.4 veces más), altos niveles de LDL (3 veces más), y bajos niveles de lipoproteína de

baja densidad (HDL) (8 veces más) en un lapso de dos a cuatro años. Mientras que las complicaciones tardías conllevan al incremento en la incidencia y prevalencia de enfermedades coronarias, hipertensión vascular, aterosclerosis, enfermedad renal vascular, artritis y ciertas neoplasias, cuando la obesidad persiste hasta la etapa adulta (Escudero, Virginia, & Morales Romero, 2014).

Es por esto que en la práctica clínica se han utilizado distintos parámetros para determinar el riesgo y/o la posible presencia de las comorbilidades de mayor asociación a la obesidad. Valores antropométricos de la circunferencia de cintura, clínicos como presión arterial y bioquímicos como niveles séricos de glucosa en ayunas, colesterol total, triglicéridos, LDL y HDL, de acuerdo a la evidencia científica de la fuerte relación entre la obesidad y comorbilidades como riesgo cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2, principalmente.

Como se ha mencionado las alteraciones en los parámetros antropométrico, clínicos y bioquímicos, aparecen progresivamente a lo largo de los años, y su inicio se puede dar durante la etapa pediátrica, previo a ser una enfermedad en el adulto. Por lo que se han sumado esfuerzos en la detección y tratamiento adecuados para evitar el desarrollo de una complicación y/o presentar de manera temprana. Si bien una vez diagnosticada una ECNT, el tratamiento es costoso y requiere de atención médica de mediana y alta complejidad (Peralta Romero et al., 2014).

El aumento de la prevalencia de la obesidad en la niñez ofrece un panorama del incremento significativo en la incidencia de enfermedades cardiovasculares y metabólicas.

El virus Ad-36 además de ser asociado con la obesidad, se ha demostrado su relación con el aumento de peso, elevados valores de circunferencia de cintura y un alto índice cintura/altura, en comparación con

niños sin infección de Ad-36 (Esposito et al., 2012). A continuación se presentan las variables clínico-metabólicas y su relación con el Ad-36, en niños.

Las estimaciones de la prevalencia del sobrepeso y la obesidad son comúnmente basadas en el IMC. Sin embargo el IMC es un indicador menos sensible al exceso de grasa corporal en un niño, además de no indicar la distribución de la grasa (McCarthy, Jarrett, & Crawley, 2001).

### **2.3.1 Circunferencia de Cintura en Escolares y Ad-36**

La circunferencia de cintura permite la medición de la distribución central de la grasa (Burguete García, Váldez Villalpando, & Cruz, 2014). El aumento de la circunferencia de cintura es relacionado a una mayor proporción de grasa visceral, la cual está relacionada con alteraciones en los niveles de glucosa, colesterol y presión arterial, ocasionando mayor riesgo a desarrollar comorbilidades como resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 y riesgo cardiovascular (Burguete García et al., 2014; Salinas Martínez, Hernández Herrera, Mathiew Quirós, & González Guajardo, 2012).

El estudio de Magdalena et al. 2011 en niños de población mexicana ha encontrado que la circunferencia de cintura abdominal alta es un factor predictivo para el riesgo cardiovascular y que los sujetos con mayor circunferencia de cintura tienen hasta dos veces más probabilidad de tener concentraciones elevadas de triglicéridos (Magdalena et al., 2011). Otros estudios del noreste de México en niños, han descrito los principales factores de riesgo para presentar obesidad central, reconociendo que puede iniciar desde el embarazo con hábitos alimenticios inadecuados, falta de control del peso, falta de lactancia materna durante los primeros 6 meses de vida, ablactación temprana, e introducción de bebidas azucaradas, además de la falta de educación de los riesgos de salud (Bacardí-Gascón, Jones, & Jiménez-Cruz, 2013; Bergmann et al., 2010; Vargas et al., 2011; S. Yamada, Tsukamoto, & Irie, 2007)

Por su parte la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) ha elaborado una guía de *“Diagnóstico, control, prevención y tratamiento del Síndrome Metabólico en Pediatría”*, en el que se describen los puntos de corte de la circunferencia de cintura para la población Mexicano-americana, en la cual desde el percentil 90 es considerado una alteración (Gil, Lúquez, Ferreira, & Tambascia, 2007).

El uso de indicadores como el IMC y la medición de la circunferencia de cintura, son estrategias de evaluación en la práctica clínica que permiten una adecuada clasificación de la gravedad de la enfermedad y del riesgo asociado con esta, estableciendo medidas de prevención o seguimiento del tratamiento de la obesidad y sus comorbilidades (Dávila Torres et al., 2015).

Por su parte existen estudios que han relacionado al Ad-36 con alteraciones en el IMC y la circunferencia de cintura. Uno de ellos es el estudio de Atkinson en niños coreanos en el 2010 (Richard L Atkinson et al., 2010) en edad de 8-16 años, evaluó los anticuerpos anti-Ad-36, del total de su población 30% resultaron positivos (n=25), siendo su IMC z-score y la circunferencia de cintura significativamente mayor en el grupo positivo en comparación con el grupo negativo (Richard L Atkinson et al., 2010). Mientras que otro estudio realizado de igual manera en niños coreanos, la media de circunferencia de cintura fue significativamente mayor en niños con obesidad vs en niños sin obesidad sin embargo al ser subdivididos en grupos de acuerdo al Ad-36 no hubo una diferencia mayor (H-N Na et al., 2010).

En el trabajo de investigación de (Gabbert et al., 2010), encontró que en el subgrupo positivo a anticuerpos anti Ad-36 con obesidad tuvieron valores antropométricos significativamente mayores (peso, IMC, circunferencia de cintura) que los niños con obesidad negativos.

### **2.3.2 Presión Arterial en Escolares y Ad-36**

Otra variable a considerar cuando se cursa con obesidad en adultos es la presión arterial, debido a que ante el exceso de grasa existe una relación con el

aumento de la presión arterial, convirtiéndose en hipertensión con el paso de los años, si no se atiende de manera preventiva. En pediatría la presión arterial (PA) es un marcador muy variable, debido a que se presentan valores normales ajustados al género y la edad. La PA aumenta progresivamente a lo largo de los años con el crecimiento y desarrollo corporal. Durante el primer mes de vida, la PA sistólica aumenta rápidamente y después se enlentece hasta los cinco años. Entre los cinco años y la pubertad, la PA sistólica y diastólica (PAS y PAD) aumentan a un ritmo de 1-2 mmHg y 0.5-1 mmHg, respectivamente, cada año. Entre los 13 a 18 años la PA se incrementa de nuevo siendo más evidente en el género masculino en comparación con el género femenino, como consecuencia del desarrollo puberal más tardío y mayor masa corporal (De La Cerda Ojeda & Herrero Hernando, 2014).

En niños y adolescentes para diagnosticar hipertensión el punto de corte es  $\geq 95$  percentil de PAS y/o PAD. Por lo que en el presente trabajo se utilizan dichos criterios para definir la alteración a partir del percentil  $\geq 95$  (National High Blood Pressure Education Program Working Group on & High Blood Pressure in Children and Adolescents, 2004).

De acuerdo a estudios, los casos de niños con hipertensión tienen un mayor riesgo a padecer encefalopatía hipertensiva, convulsiones, accidentes cerebrovasculares y falla congestiva del corazón y está relacionada con la presencia de obesidad (Juonala et al., 2011; Kelly et al., 2013; Luma, Spiotta, & Luma GB, 2006; Woo et al., 2004).

Estudios han reportado una asociación significativa entre los niveles de Angiotensinogeno (AGT) y los de presión arterial. El AGT es un precursor vasoactivo peptidico de la Angiotensina II, componente de la vasoconstricción en el sistema renina-angiotensina, regulador de la presión arterial. A pesar de que el AGT es producido por el hígado, el tejido adiposo también es considerado una fuente principal extra hepática del AGT y se ha demostrado que el mRNA AGT es mayormente expresado en grasa visceral que en grasa subcutánea en humanos (Maury & Brichard, 2010) por lo que en este caso el

aumento de la grasa visceral representa un riesgo para el desarrollo de la hipertensión. Los riesgos de los niños y adolescentes con hipertensión a largo plazo pueden ser substanciales, por lo que es importante incluir este indicador en la práctica de clínica para mejorar los resultados de la salud.

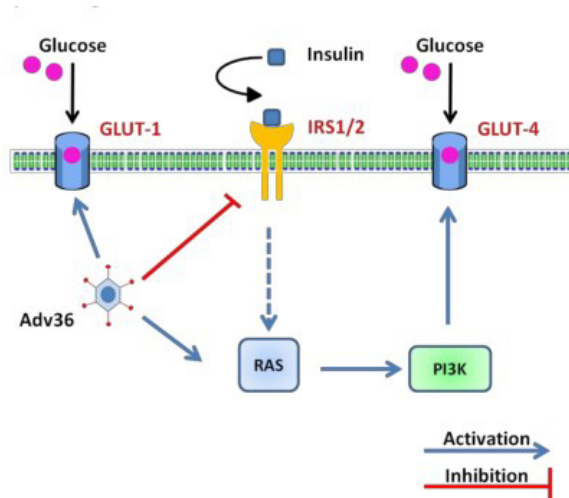
En niños y adolescentes no se ha relacionado la infección de Ad-36 con cambios significativos en la presión arterial sin embargo como se mencionaba con anterioridad (Aldhoon-Hainerová et al., 2013; Richard L Atkinson et al., 2010; H-N Na et al., 2010; Parra-Rojas et al., 2013) la HTA se puede desarrollar con el incremento de la grasa en especial la visceral, lo que supone que el Ad-36 al ser relacionado como un factor de riesgo en el incremento de la adiposidad, sugiere un riesgo secundario en el incremento de los valores normales de la presión arterial.

### **2.3.3 Glucosa Sérica en Escolares y Ad-36**

La obesidad infantil está asociada con un incremento en la prevalencia de la diabetes tipo 2 en niños y adolescentes. Por lo que en niños con obesidad se recomienda la determinación de glucosa plasmática en ayunas para la búsqueda de las alteraciones en los niveles séricos de glucosa (Gil et al., 2007). La ALAD, sugiere la determinación de glucosa en ayuno considerando 8 horas de ayuno previo. Los valores de glucemia en ayunas establecidos para la población pediátrica, pueden evidenciar trastornos metabólicos, con el fin de prevenir la resistencia a la insulina y/o el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. Actualmente se considera el puntos de corte de la Guía ALAD,  $\geq 100\text{mg/dL}$  para niños (Gil et al., 2007).

Un estudio realizado en niños de población mexicana, asoció la obesidad infantil con factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, dislipidemia y alteraciones en la glucosa (Escudero et al., 2014).

La infección por Ad-36 sugiere la absorción celular de glucosa al activar la vía de señalización Ras e incrementar la expresión de proteínas como GLUT1 y GLUT4 en células musculares humanas (Figura 3) (Ha-Na Na, Hong, et al., 2014; Z. Q. Wang et al., 2008).



**Figura 3. Ad-36 como mediador de glucosa independiente de la insulina.** El Ad-36 regula la quinasa Fosfoinositol quinasa (PI3K, *por sus siglas en inglés*) por la vía de señalización Ras, incrementando la captación de glucosa, por transportadores de glucosa Glut1 y Glut4, a pesar de la regulación baja de la señalización del Sustrato del Receptor de Insulina (IRS, *por sus siglas en inglés*). Tomada de (Ponterio & Gnessi, 2015)

A pesar de que no se le atribuye específicamente este mecanismo a niveles normales de glucosa en ayunas, estudios en niños infectados con Ad-36 no han mostrado diferencias significativas en las medias de esta variable de los grupos con o sin infección de Ad-36 (Almgren et al., 2012; H-N Na et al., 2010)

### 2.3.4 Perfil de Lípidos en Escolares y Ad-36.

La obesidad infantil, la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia, son factores de riesgo potenciales a padecer una condición de riesgo cardiovascular (RCV), la cual eleva la probabilidad de sufrir un evento vascular que puede ser cardíaco, cerebral, o vascular periférico. Niveles elevados de colesterol LDL y niveles disminuidos de HDL, forman parte del perfil aterogénico en pacientes con obesidad y se consideran un factor de RCV.

La hipercolesterolemia es el primer estadio de la aterosclerosis. Estudios han comprobado que durante las primeras etapas de vida se puede iniciar la formación de una placa aterosclerótica, comenzando con estrías lipídicas en la pared arterial, que pueden progresar en la adolescencia y expresarse clínicamente en adultos con la obstrucción arterial que conlleva a enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares o vascular periférica.

De acuerdo a estudios patológicos y de imagen, niños y adolescentes con inicio y progresión de lesiones ateroscleróticas tienen asociación con un patrón de dislipidemias. La evaluación de lípidos y lipoproteínas séricas, es importante en la identificación de dislipidemias en niños, esto con el fin de reconocerlos en grupos con riesgo acelerado de aterosclerosis temprana (Daniels, Tephén, Benuc Irwin, Christakis, & Dennison, 2012)

*La Asociación Americana del Corazón para la prevención de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular de inicio en niños*, ha definido valores para identificar alteraciones en el perfil lipídico (colesterol total, triglicéridos, C-HDL [lipoproteína de alta densidad, por sus siglas en inglés] y C-LDL [lipoproteína de baja densidad]), para niños y adolescentes (Daniels et al., 2012).

A partir del incremento de estos valores o disminución (en el caso de C-HDL) es se considera una alteración como factor de riesgo para desarrollar ECNT de la obesidad.

En cuanto a la relación del perfil de lípidos y la infección por Ad-36, se consideran algunas controversias, de acuerdo a la evidencia científica de niños infectados que no reportan diferencias significativas (Almgren et al., 2012; Parra-Rojas et al., 2013). Por el contrario el estudio de (H-N Na et al., 2010) reporta que el grupo con obesidad y positivos tenían niveles de colesterol y triglicéridos mayores a los participantes que resultaron negativos al Ad-36 ( $p < 0.001$ ), sin embargo estas asociaciones no se mostraron en el grupo sin obesidad.

## **2.4 Ad-36 y su Asociación con la Obesidad y Alteraciones**

### **Clínico-Metabólicas en Niños**

La obesidad es una enfermedad que se caracteriza por el exceso de grasa corporal. Esta masa grasa se ha reconocido, como un sistema endocrino con células especializadas (adipocitos) capaz de producir adipocinas que modifican procesos metabólicos. El exceso de adipocitos se correlaciona con una mayor concentración de adipocinas que perjudican la salud, y activan la expresión de citosinas del sistema inmunológico, que son cofactores en el desarrollo de comorbilidades asociadas con la obesidad. Por su parte la infección viral por Ad-36 activa el sistema inmunológico por su naturaleza viral y además promueve el desarrollo de nuevos adipocitos, por lo cual resulta importante estudiar su papel en la obesidad infantil, a fin de identificar su impacto en esta población.

Como se ha mencionado anteriormente existe evidencia científica de población pediátrica que han reportado una asociación entre el Ad-36 y la obesidad y en algunos casos, el virus también se ha asociado con anomalías en parámetros clínicos y metabólicos utilizados en la evaluación de la obesidad infantil.

El Ad-36 siendo un factor de riesgo que promueve la proliferación de un mayor número de células adiposas además de promover la activación del sistema inmunológico por su naturaleza viral es de alta importancia en el estudio de la obesidad y sus comorbilidades, con la finalidad de profundizar y mejorar los tratamientos en niños y adultos.

### III. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad la obesidad es una enfermedad considerada como problema de salud mundial, que ha afectado a todos los grupos de edad sin importar la etnia o el sitio geográfico en el que se encuentren, además promueve el desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas y genera altos costos en el sector salud. Esto ha alcanzado un 34.4% de prevalencia en niños en edad escolar a nivel nacional (Gutiérrez et al., 2012) y un 30.95% en el estado de Nuevo León (Secretaría de Salud del Estado de Nuevo León, 2013). Esta alta prevalencia pronostica para el futuro próximo, poblaciones con adolescentes que pueden iniciar a tener alteraciones clínicas y metabólicas

A la par han incrementado el número de estudios que han dado a conocer la etiología de la obesidad sin embargo en los últimos años el virus Ad-36 se ha postulado como un nuevo y posible factor de riesgo para el desarrollo de la obesidad en niños.

Por lo cual la presente investigación, se centra en el estudio del factor biológico Ad-36 relacionado recientemente con la obesidad en niños y su asociación con otros parámetros clínicos y metabólicos, que se encuentran alterados durante esta condición desarrollando enfermedades crónico degenerativas durante la etapa de la adolescencia e incluso adultez.

Por su parte la metodología empleada en este trabajo fue un inmunoensayo ELISA a bajo costo y específico para la detección clínica de anticuerpos de memoria contra Ad-36, fortaleciendo las evaluaciones de diagnóstico en el manejo de la obesidad.

La investigación fue viable gracias al trabajo multidisciplinario que permitió el acceso en el Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario, así como el Laboratorio de Inmunovirología, en la Facultad de Medicina y la asesoría de los profesores expertos en el tema.

Los resultados arrojados por la investigación aportan conocimiento en la comprensión de la etiología de la obesidad en escolares del estado de Nuevo León. Es importante resaltar que el análisis de los datos recolectados nos permitió identificar e integrar nuevos conocimiento siendo una base útil para próximas investigaciones con el objetivo de desarrollar medidas preventivas a los efectos adipogénicos del Ad-36 y las comorbilidades de la obesidad. Las conclusiones definidas de este trabajo son trascendentales para la sociedad, debido a la alta prevalencia de obesidad en escolares a nivel local, nacional e internacional.

#### **IV. HIPÓTESIS**

El porcentaje de escolares con obesidad y seropositivos en Ad-36 es mayor al de los escolares sin obesidad y seropositivos en Ad-36.

La infección por Ad-36 está asociada con la obesidad y las alteraciones clínico-metabólicas en los escolares.

## **V. OBJETIVOS**

### **5.1 Objetivo General**

Estudiar la asociación entre la infección por Ad-36 con la obesidad y alteraciones clínico-metabólicas en escolares del estado de Nuevo León.

### **5.2 Objetivos Específicos**

1. Identificar las alteraciones clínico-metabólicas en escolares con y sin obesidad.
2. Determinar la presencia de anticuerpos totales contra Ad-36 por un método inmunoenzimático en escolares con y sin obesidad.
3. Determinar la asociación entre la infección viral por Ad-36 y las alteraciones clínico-metabólicas en escolares.

## **VI. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **6.1 Diseño del Estudio**

La presente investigación es retrospectiva, transversal, descriptiva y correlacional, perteneciente al Proyecto General *“Estrategias de Salud, Alimentación y Activación Física en Escolares con Sobrepeso u Obesidad”* con registro 07-FaSPyN-SA-08, del cual se derivan los programas: Campamento de Verano Especializado Salud para Aprender *“Vacaciones Saludables”* (2011-2014) y el *“Modelo Integral de Intervención en Salud, Alimentación y Activación Física”* (2015), bajo la dirección de Cuerpo Académico de Nutrición, Obesidad y Enfermedades Relacionadas, de la Facultad de Salud Pública y Nutrición (FaSPyN) y en colaboración con profesionales de investigación del Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario *“Dr. José Eleuterio González”*, así como el Departamento de Inmunología de la Facultad de Medicina, de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL). El Proyecto General se ha realizado en conjunto con el programa estatal *“Salud Para Aprender”* (SPA) perteneciente a la Secretaría de Educación del Estado de Nuevo León.

El presente estudio se encuentra debidamente registrado con el número 15-FaSPyN-SA-31, aprobado por el comité de Ética en Investigación, Bioética y Bioseguridad de la institución.

### **6.2 Tamaño de la Muestra**

Se incluyó una muestra autoseleccionada de 343 escolares de la base de datos del Proyecto General de los años 2011-2015.

## **6.3 Criterios de Selección**

### **6.3.1 Inclusión**

Se incluyeron los sueros congelados (-80°C) de los escolares con edades entre 6-12 años con estado nutricional de acuerdo al IMC en Obesidad ( $z > 2$  DE) e IMC Normal ( $-1DE < z < 1DE$ ) así como sus datos antropométricos y bioquímicos completos, además de la ausencia de tratamientos farmacológicos.

### **6.3.2 Exclusión**

Se excluyeron participantes que tuvieran una edad fuera del rango de 6 a 12 años y aquellos que en su expediente médico reporten tratamiento farmacológico con aspirina, tratamiento hormonal, antiviral y/o presentaba ausencia del dato en el registro médico.

### **6.3.3 Eliminación**

Se eliminaron los sueros de sujetos con contaminación visible, hemolisados, o precipitados.

## **6.4 Participantes**

Para la obtención de la información correspondiente a cada participante se consultó la base de datos del Proyecto General que incluye información antropométrica, clínica y bioquímica de los escolares, además de los formatos de consentimiento informado para Padres y asentimiento informado de cada escolar aprobados por el Comité de Ética del Hospital Universitario, de acuerdo al programa en el que participó: Campamento de Verano Especializado, 2011-2014 (Anexo 1) y “Modelo Integral de Intervención en Salud, Alimentación y Activación Física”, 2015 (Anexo 2), así como un mismo formato para el asentimiento informado de los escolares (Anexo 3).

Para la presente investigación fue necesaria, la comparación de los resultados del grupo de IMC Obesidad, con los de un grupo de IMC Normal, por

lo cual se tuvo especial participación en el reclutamiento y la recolección de muestras para la evaluación del estado de salud y nutricio de los escolares seleccionados, siguiendo los mismos procedimientos que para el caso de los escolares con Obesidad.

Las técnicas de recolección y metodología empleada para la medición de las variables, fueron realizadas por personal profesional capacitado y se describen a continuación:

Los escolares fueron citados al Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública de la FaSPyN, UANL en horario matutino (7:00am) acompañados por alguno de sus padre (s) o tutor y en ayunas.

Atendían la evaluación iniciando con las mediciones antropométricas que incluían peso, talla y circunferencia de cintura, en ropa ligera y descalzos; al concluir las mediciones, continuaban con la evaluación bioquímica mediante la toma de muestra sanguínea, atendida por profesionales de la salud capacitados, quienes realizaron una venopunción y extrajeron un total de 6 mL de sangre, con la cual se determinaron los valores séricos de las variables metabólicas, posteriormente la muestra sanguínea era procesada para la extracción de una muestra sérica de 1mL y almacenada en congelación (-80°C) hasta su uso posterior en el ensayo de ELISA para anticuerpos anti Ad-36. Después de la extracción sanguínea se procedía a una evaluación médica, en la cual un médico evaluó la presión arterial de cada escolar y se incluyó como variable clínica en la presente investigación. La operacionalización de las variables y la referencia internacional se describe en la (Tabla 1).

Posteriormente se capturó la información correspondiente en la base de datos general y de acuerdo a las unidades de cada variable: peso (kilogramos), la talla (centímetros), la edad en años y la circunferencia de cintura (centímetros), presión arterial (mmHg), glucosa en ayunas, colesterol sérico, triglicéridos, colesterol-HDL y colesterol-LDL en (mg/dL). La información del Índice de Masa Corporal (IMC) para la edad, fue calculada utilizando el software

WHO AnthroPlus.Ink para la interpretación de los datos de IMC de acuerdo a su categoría a los puntos de corte de la OMS del 2007 para niños y niñas de 5-19 años.

Los sueros fueron almacenados en congeladores especializados a una temperatura de  $-80^{\circ}\text{C}$ , en el Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario y previo al inmunoensayo, mediante un formato de solicitud del hospital (Anexo 3), se trasladaron al Departamento de la Inmunología en la Facultad de Medicina de la UANL, en condiciones óptimas para evitar su descongelamiento.

**Tabla 1. Operacionalización de Variables**

<b>Variables</b>	<b>Técnica</b>	<b>Instrumento</b>	<b>Normal</b>	<b>Alteración</b>
Índice de Masa Corporal <sup>1</sup>	Relación peso (kg)/talla (m <sup>2</sup> )	Peso: Báscula TANITA BF-530 Inbody 720. Body composition Talla: Estadímetro SECA 217	(-1DE<z<1DE)	(z > 2 DE)
Circunferencia de cintura <sup>2</sup>	Punto medio entre la última costilla y cresta iliaca	Cinta métrica Lufkin W606ME	<90 Percentil	≥90 Percentil
Presión Arterial <sup>3</sup>	Toma de presión arterial en el antebrazo izquierdo	Baumanómetro pediátrico OMRON	<90 Percentil	≥90 Percentil
Colesterol total <sup>4</sup>	Método enzimático colesterol esterasa	UniCel DxC 600 Beckman Coulter	<170 mg/dL	≥170 mg/dL
HDL-c <sup>4</sup>			≥35 mg/dL	<35 mg/dL
Triglicéridos <sup>4</sup>	Método enzimático glicerol fosfato oxidasa		<150 mg/dL	≥150 mg/dL
LDL-c <sup>4</sup>	Derivado del método enzimático Por cálculo		<110 mg/dL	≥110 mg/dL
Glucosa sérica <sup>2</sup>	Método enzimático hexoquinasa		<100 mg/dL	≥100 mg/dL

<sup>1</sup>(World Health Organization, 2009)

<sup>2</sup>(International Diabetes Federation, 2006)

<sup>3</sup>(International Diabetes Federation, 2006)

<sup>4</sup>(National High Blood Pressure Education Program Working Group on & High Blood Pressure in Children and Adolescents, 2004)

<sup>5</sup>(Daniels et al., 2012)

## **6.5 Determinación de Anticuerpos contra Ad-36**

### **6.5.1 Obtención del Antígeno**

La detección de anticuerpos contra Ad-36 se realizó mediante una prueba de ELISA (acrónimo del inglés Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay: 'ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas') desarrollada con modificaciones específicas para la determinación de Ad-36, en el Laboratorio de Inmunovirología del Departamento de Inmunología de la Facultad de Medicina en la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Previo a realizar la prueba de ELISA se adquirió la línea celular A549 (ATCC® CCL185™) y el virus Human adenovirus 36 (ATCC® VR1610™) de la American Type Culture Collection (ATCC).

Primeramente se trabajó con la línea celular A549 para amplificarla, se describe el procedimiento a continuación:

En un frasco para cultivo celular de 25 cm<sup>2</sup> (T25), se sembró la línea celular A549, en medio de cultivo F-12K Kaighn's modificado, fue suplementado con suero fetal bovino al 10% (GIBCO®), antibiótico/antimicótico al 1%(Biowest®) y filtrado con un filtro de 0.22µm (MILLIEX®GP), se utilizó como nutriente para la amplificación de las células. El procedimiento se llevó cabo en condiciones de esterilidad con limpieza previa de superficies con etanol al 75%, material nuevo y estéril así como esterilidad ambiental previa con aplicación de luz ultravioleta (UV) durante cinco minutos antes de trabajar con el cultivo celular. Posteriormente se mantenía en incubación a 37°C con 5.0% de bióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), hasta obtener una confluencia del 100% en un periodo de 12 a 15 días.

El cambio de medio suplementado y filtrado se realizaba cada tercer día, la confluencia máxima en cada frasco se alcanzaba después de 15 días, para posteriores pasajes celulares.

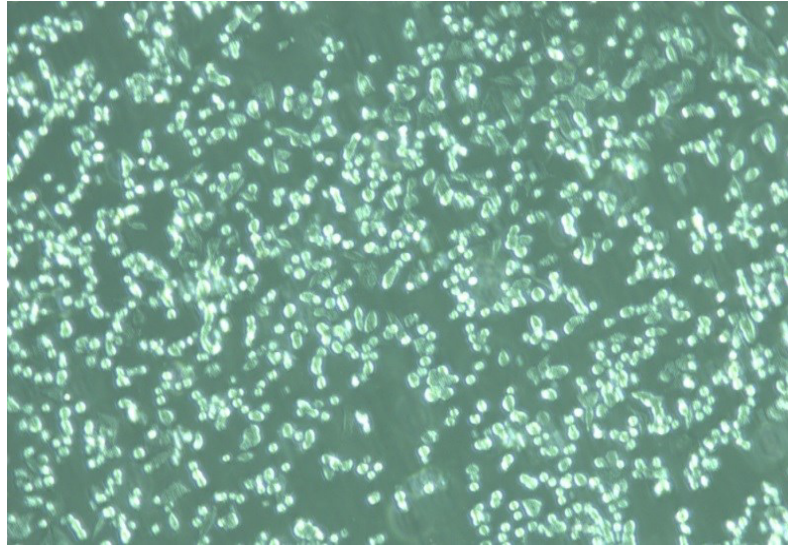
Las células fueron cosechadas y cuantificadas en cámara de Neubauer, para finalmente ajustarlas a  $1 \times 10^6$  cel/mL. Alícuotas de 1 mL fueron almacenadas a  $-80^{\circ}\text{C}$  en medio de cultivo suplementado al 10% con DMSO (dimetilsulfoxido, Sigma Co.) hasta su posterior uso (Figura 4).



**Figura 4. Microfotografía de Células A549**

#### **6.5.2 Amplificación y Replicación Viral del Ad-36 *in vitro***

En un frasco T75 conteniendo una mono capa celular de la línea A549 en confluencia mayor al 95%, se dispensaron  $20\mu\text{L}$  del virus Ad-36 (VR-1610) a una MOI de 10 (Multiplicidad de infección), colocándolo en posición vertical y dispensando el contenido viral hacia el fondo del frasco, una vez en contacto con el medio de nutrientes, el frasco fue incubado durante una hora a  $37^{\circ}\text{C}$  en agitación constante de 60 rpm (revoluciones por minuto), posterior a ello se llevó a incubar en las mismas condiciones para la amplificación celular de  $37^{\circ}\text{C}$  en una incubadora dosificada con 5 %  $\text{CO}_2$ , hasta alcanzar una infección viral de más del 90% de las células A549 (Figura 5).



**Figura 5. Fotografía de Infección Ad-36 en células A549**

### **6.5.3 Obtención del Antígeno: Proteínas Virales**

La amplificación y replicación viral se llevó a cabo al 5° día, donde mostró un ECP (efecto citopático) mayor al 90%. Las células fueron cosechadas mecánicamente, por agitación gentil del T75, para despegar las células infectadas, se transfirieron a un tubo de 50 mL estéril y posteriormente fueron sonicadas tres veces a un minuto cada uno en un sonicador de mesa (BRANSONIC 221®), para obtener las proteínas virales del Ad-36, después de la primera sonicación, el tubo completo fue sometido a una agitación constante utilizando un vortex durante 10 segundos, posterior a este procedimiento el contenido total fue dividido en viales con un contenido total de 0.5mL por vial etiquetado como proteínas virales Ad-36 y congelados a  $-80^{\circ}\text{C}$ , hasta su uso.

### **6.5.4 Determinación de Proteínas Virales**

La concentración de proteínas virales se realizó mediante el método de Bradford como se describe a continuación:

Se utilizaron 5 tubos eppendorf no.1 para la curva de calibración. Con albumina bovina (Sigma, Co), se realizaron las siguientes diluciones de los estándares de albúmina (mg/mL) (Tabla 2).

Tabla 2. Diluciones de los Estándares de Albúmina

<b>Tubo</b>	<b>Albúmina bovina (<math>\mu\text{L}</math>)</b>	<b>Agua bidestilada <math>\mu\text{L}</math></b>
<b>1</b>	50	450
<b>2</b>	150	350
<b>3</b>	250	250
<b>4</b>	350	150
<b>5</b>	450	50

La muestra fue un vial de proteínas virales Ad-36, la cual se diluyó 1:10, 1:100, 1:1000 en agua bidestilada (Tabla 3)

Tabla 3. Diluciones de Proteínas Virales para Determinación de la Concentración

<b>Muestra (<math>\mu\text{L}</math>)</b>	<b>Agua bidestilada (<math>\mu\text{L}</math>)</b>
<b>50</b>	450
<b>5</b>	495
<b>0.5</b>	499.5

Posteriormente se añadieron 500  $\mu\text{L}$  de reactivo de Bradford a todos los tubos, y se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos.

Se realizó la lectura de la absorbancia a 595nm (BioSpectrometer, eppendorf®). Las lecturas de Absorbancia de graficaron frente a las concentraciones y se construyó una curva de calibración, los datos de Absorbancia de las muestras se extrapolaron a la curva de calibración para obtener la concentración de proteínas virales del extracto proteico viral.

Finalmente se realizó una dilución a concentración final de 5 µg/100 µL, en buffer alcalino de carbonatos a pH=9.6.

### **6.5.5 Inmunoensayo**

- a) Para la fijación del antígeno viral se utilizaron micro placas de ELISA (CORNING, Poliestireno grado óptico), en donde se aplicaron 5 µg/100 µL/pozo de proteínas virales, disueltas en buffer de carbonatos y pH a 9.6.
- b) Posterior al llenado se colocó una tapa adhesiva y se mantuvo en refrigeración a 8°C durante toda la noche (15 horas), con el fin de adherir la proteína viral como antígeno en la placa.
- c) Al siguiente día se incubó a 37°C durante una hora.
- d) Después de la incubación se realizaron 3 lavados con 100µL por pocillo de la solución de lavado PBS-Tween 20 1:1000. Se desechó el contenido de manera manual, se procedió a llenar los pocillos con una pipeta multicanal de 6 canales (ependorf®), se desechaba la solución de lavado correspondiente y se retiró cualquier exceso golpeando ligeramente la placa ELISA sobre toallas de papel, este procedimiento se repetía un total de 3 veces después de cada incubación.
- e) Se procedió al bloqueo de espacios sin antígeno adherido, con una solución bloqueadora preparada al 5% de leche descremada en PBS, dispensando 100µL de la solución en cada pocillo de la microplaca, posteriormente se incubó a 37°C durante una hora.
- f) Posterior al bloqueo se realizaron 3 lavados con 100µL por pocillo con una solución de lavado conteniendo PBS-Tween20 (1:1000). Los sobrenadantes se desecharon de manera manual, esto se realizó con una pipeta multicanal de 6 dispersores, el exceso se eliminó golpeando ligeramente la microplaca sobre toallas de papel adsorbente, este procedimiento se repitió un total de 3 veces después de cada incubación.
- g) Estandarización de sueros: cada suero fue diluido 1:10 y 1:100, en un buffer de solución de muestra conteniendo PBS al 5% de leche descremada pH 7.2. Posteriormente las diluciones se conservaron a 4°C.

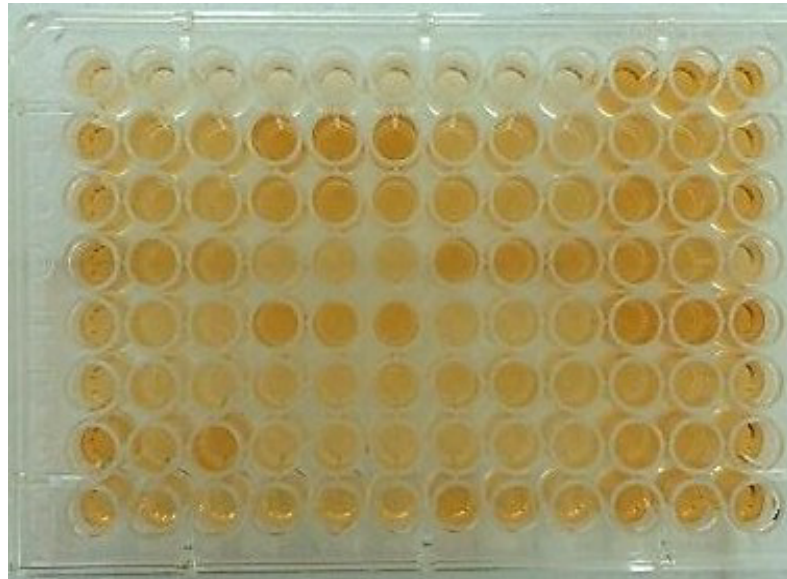
- h) Los sueros fueron aplicados a cada pocillo en un volumen de 100  $\mu$ L por pozo. Para obtener sueros positivos y negativos se realizó un estudio piloto previo al análisis de los sueros de los escolares, en donde se obtuvieron sueros positivos y negativos, estos fueron validados en un equipo de diagnóstico para Ad-36 (Abexxa, Co.) obtenido para la validación de estos ensayos. Sueros positivos y negativos validados fueron usados en este ensayo y en paralelo fueron aplicados por duplicado los sueros de los escolares, un control negativo de extracto celular (células A549) se llevó a cabo en cada ensayo. Se evaluaron varias diluciones de los sueros para estandarizar la zona de equivalencia de anticuerpos.
- i) La microplaca conteniendo los sueros se cubrió con un adherente y se dejó incubada a 37°C por una hora.
- j) Posterior a la incubación de los sueros, se realizaron 3 lavados con 100 $\mu$ L por pocillo con una solución de lavado conteniendo PBS-Tween20 (1:1000). Los sobrenadantes se desecharon de manera manual, esto se realizó con una pipeta multicanal de 6 dispersores, el exceso se eliminaba golpeando ligeramente la microplaca sobre toallas de papel adsorbente, este procedimiento se repitió en un total de 3 veces después de cada incubación.
- k) Fijación del segundo anticuerpo: en este paso se utilizó un conjugado anti-IgG monoclonal contra la molécula completa de IgG humana conjugada a la peroxidasa (Sigma, Co), para evaluar la dilución de equivalencia se usaron varias diluciones siguiendo las instrucciones del comerciante a 1:10,000, estas fueron aplicadas en un volumen de 100 $\mu$ L, disuelto en una solución bloqueadora al 5% de leche descremada.
- l) Las micro placas fueron incubadas con el segundo anticuerpo conjugado a varias diluciones a 37°C por una hora.
- m) Posterior a la incubación del conjugado anti-IgG humana contra el anti Ad-36, se realizaron 3 lavados con 100 $\mu$ L por pocillo con la solución de lavado conteniendo PBS-Tween20 (1:1000).
- n) La reacción antígeno-anticuerpo se reveló con una solución conteniendo OPD (o-Phenylenediamine dihydrochloride) y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; la preparación del OPD fue de la siguiente manera: se prepararon 20mL de una solución de revelado SIGMAFAST OPD (o-Phenylenediamine dihydrochloride), en el que se

utilizaban 20mL de agua bidestilada, 1 pastilla de buffer de UREA y se disolvió completamente por agitación, una vez disuelta se añadió 1 pastilla de OPD y se mantenía de igual manera en agitación constante hasta su disolución, antes de utilizar se añadieron 12µL de peróxido de hidrógeno (3%) y se mantuvo en agitación constante durante 10 segundos.

- o) Posterior a esto se dispensaban 100µL de solución de revelado en cada pocillo y se mantuvo en incubación durante 15 minutos, a una temperatura ambiente de (22°C) en la oscuridad.
- p) Para detener la reacción se utilizó la solución de revelado de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, a una molaridad del 0.5M, añadiendo 50µL en cada pocillo.
- q) Finalmente el desarrollo de color fue determinado con la lectura de la Densidad Óptica (DO) mediante un espectrofotómetro de microplacas (GLOMAX MULTI DETECTION SYSTEM) a una longitud de onda de 450nm y otra a 560nm, restándose la segunda lectura a la primera, a fin de corrección; todas las lecturas se llevaron a cabo a no más de 5 minutos de detener la reacción con solución ácida.
- r) El valor de corte se consideró a partir de una DO de  $\geq 0.3$  como suero positivo y DO de  $< 0.299$  como suero negativo.

Los sueros utilizados se mantuvieron en refrigeración a una temperatura de 8°C durante un mínimo de 8 horas y se centrifugaban a 1200rpm durante 5 minutos, antes de ser utilizados en la prueba de ELISA.

Todos los equipos reactivos y materiales, a utilizar eran lavados con detergente alcalino de laboratorio y etanol al 75% previamente antes de iniciar el procedimiento correspondiente y los reactivos eran preparados máximo una hora antes de ser utilizados (durante la incubación previa).



**Figura 6. Fotografía de Microplaca ELISA con Sueros de Escolares.**

## **6.6 Análisis Estadístico**

Los resultados fueron procesados mediante el software SPSS versión 22.0 y Statdisk 12.0.2 de acuerdo a cada prueba, los resultados significativos fueron determinados de acuerdo a un valor de  $p < 0.05$ .

Principalmente se realizó un análisis descriptivo, con el que se obtuvo las medias y desviaciones estándar de las características de la población, con este análisis también se aplicó la prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov, para la observar la distribución de las variables continuas (Canavos, 1992). Se consideró una distribución normal las que tuvieran un valor de  $p < 0.05$  y de distribución no normal en valores de  $p > 0.05$ , bajo este criterio se consideró realizar la prueba T para muestras independientes, en los casos con distribución normal y la prueba no paramétricas para dos muestras independientes con el tipo de prueba U de Mann-Whitney en los casos con distribución no normal (Canavos, 1992; Siegel & Castellan, 2012).

Para el conteo de los casos con alteraciones, se realizaron tablas cruzadas con columnas que indicaban los casos normales o con alteración de cada variable para cada grupo. Se compararon las proporciones de los casos

con alteración en cada grupo con la prueba de hipótesis para dos proporciones, con el software Statdisk versión 12.0.2.

Posteriormente se realizó el análisis de regresión logística binaria, para asociar las variables dependientes con la independiente y conocer su relación, así como la probabilidad de que se presente un hecho ante una condición, considerando como asociación un valor de utilizando el software SPSS 22.0 (Montgomery, Peck, & Vining, 2002).

## VII. RESULTADOS

### 7.1 Descripción de la Población

De los 343 casos de escolares entre 6-12 años, 169 escolares pertenecen al grupo IMC Obesidad y 174 escolares pertenecen al grupo IMC Normal. De acuerdo a los criterios de exclusión en el grupo de IMC Obesidad se excluyeron 34 casos en las variables de presión arterial (sistólica y diastólica) y se excluyó un caso en las variables de C-LDL y C-HDL.

En las características generales de cada grupo se observó que las medias de peso, talla, IMC, circunferencia de cintura, presión arterial sistólica y diastólica, colesterol total, triglicéridos, C-LDL y C-HDL, resultaron con una diferencia significativa ( $p < 0.05$ ), siendo la excepción las medias de la glucosa en ayunas ( $p > 0.05$ ) (Tabla 4).

Tabla 4. Características de la Población

Variables	IMC Obesidad n=169		IMC Normal n=174		p-valor
	Media	DE	Media	DE	
Edad (años)	9.52	1.59	8.79	2.03	.001*
Peso (kg)	59.15	15.40	29.86	7.66	.000**
Talla(cm)	143.73	11.13	132.11	13.34	.001**
IMC	3.29	0.93	0.1764	0.49	.000*
Circunferencia de cintura (cm)	89.75	11.77	58.57	5.55	.000**
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	99.65 <sup>a</sup>	12.41	88.27	12.18	.000*
Presión Arterial Diastólica (mmHg)	64.21 <sup>a</sup>	7.68	61.37	7.35	.011*
Glucosa en ayunas (mg/dL)	85.04	7.19	82.86	7.19	.987**
Colesterol Total (mg/dL)	164.80	31.80	157.25	25.48	.010**
Triglicéridos (mg/dL)	159.56	67.12	108.13	31.78	.000*
Colesterol-LDL (mg/dL)	93.65 <sup>b</sup>	29.61	82.58	22.63	.001**
Colesterol-HDL(mg/dL)	40.14 <sup>b</sup>	9.78	53.16	11.53	.000*

\*Prueba U de Mann-Whitney, \*\* Prueba T para dos muestras independiente, <sup>a</sup>: n=135,

<sup>b</sup>: n=168.

## 7.2 Alteraciones Clínico-Metabólicas en Escolares

Se identificaron el número de casos con alteraciones clínico-metabólicas por grupos de IMC y se encontró una diferencia significativa de proporciones ( $p < 0.05$ ) en las variables de colesterol total, triglicéridos, LDL y HDL, con un mayor número de casos en el grupo de IMC Obesidad en comparación con el grupo IMC Normal (Tabla 5).

Tabla 5. Casos de Escolares con Alteraciones Clínico-Metabólicas

Variables	Alteración	IMC Obesidad (n=169)	IMC Normal (n=174)	p-valor
Circunferencia de cintura (cm)	≥ 90 Percentil	151	0	---
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	≥90 Percentil	8 <sup>a</sup>	1	---
Presión Arterial Diastólica (mmHg)	≥90 Percentil	17 <sup>a</sup>	9	.0198
Glucosa en ayunas (mg/dL)	≥100 mg/dL	4	1	---
Colesterol Total (mg/dL)	>170 mg/dL	78	48	.0017
Triglicéridos (mg/dL)	≥150 mg/dL	90	12	.0000
Colesterol-LDL (mg/dL)	≥110 mg/dL	49 <sup>b</sup>	23	.0003
Colesterol-HDL(mg/dL)	≤35 mg/dL	51 <sup>b</sup>	3	---

\* Prueba de hipótesis para dos muestras. -- No se cuenta con suficientes datos para el análisis estadístico <sup>a</sup>: n=135, <sup>b</sup>: n=168

## 7.3 Infección de Ad-36 en Escolares

Del total de 343 escolares, el 26.5% (91 escolares) fueron positivos. El grupo de estudio obtuvo un 17.2% de seropositividad mientras que el grupo control un 35.6% (Tabla 6).

Tabla 6. Seropositividad de Anticuerpos Contra Ad-36 en Escolares

Infección Ad-36	IMC Obesidad		IMC Normal		valor de p*
	n	(%)	n	(%)	
Ad-36(-) Negativo	140	82.8	112	64.4	.001
Ad-36(+) Positivo	29	17.2	62	35.6	.001
Total	169	100	174	100	

\*Prueba de hipótesis para dos muestras

En base a los resultados anteriores, se realizaron las tablas correspondientes a las características generales de cada grupo de acuerdo a la seropositividad al Ad-36. Las características descriptivas de los escolares agrupados de acuerdo a su estado de seropositividad al Ad-36, se observan medias significativamente mayores en el peso, IMC y circunferencia de cintura en el subgrupo negativo (Tabla 7).

En el grupo de IMC Obesidad subdividido de acuerdo al resultado de seropositividad al Ad-36, las medias de la glucosa en ayunas y triglicéridos fueron mayores y para C-HDL fueron menores en el subgrupo positivo, sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Tabla 8). En el grupo de IMC Normal con la misma subdivisión mencionada anteriormente, el subgrupo positivo, resultó con valores medios significativamente mayores en las variables de presión arterial sistólica y diastólica (Tabla 9).

Tabla 7. Características Generales de Escolares con o sin infección de Adenovirus-36

Variable	Ad-36 (-) n = 252		Ad-36 (+) n = 91		Valor de p
	Media	DE	Media	DE	
Edad (años)	9.14	1.92	9.16	1.88	.582**
Peso (kg)	46.43	19.95	38.37	14.66	.000**
Talla(cm)	138.37	13.92	136.36	12.57	.065**
IMC	1.93	1.76	1.10	1.46	.000*
Circunferencia de cintura (cm)	75.83	18.5	68.68	15.7	.004*
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	93.62 <sup>a</sup>	14.33	92.21	10.98	.653*
Presión Arterial Diastólica (mmHg)	62.64 <sup>a</sup>	7.79	60.96	7.17	.640*
Glucosa en ayunas (mg/dL)	83.93	7.25	83.96	6.85	.969**
Colesterol Total (mg/dL)	162.02	29.94	158.06	26.05	.239*
Triglicéridos (mg/dL)	134.53	56.05	130.54	64.01	.149*
Colesterol-LDL (mg/dL)	89.08 <sup>b</sup>	27.08	83.09 <sup>c</sup>	25.64	.483**
Colesterol-HDL (mg/dL)	46.03 <sup>b</sup>	12.48	48.7 <sup>c</sup>	12.48	.807**

\*Prueba U de Mann-Whitney, \*\* Prueba T para dos muestras independientes, <sup>a</sup>: n= 225, <sup>b</sup>: n= 251  
<sup>c</sup>: n= 84

Tabla 8. Características Descriptivas del Grupo de Escolares de IMC Obesidad de acuerdo a Seropositividad al Ad-36

Grupo IMC Obesidad	Ad-36 (-) n=140		Ad-36 (+) n=29		p-valor
	Media	DE	Media	DE	
Edad (años)	9.53	1.66	9.44	1.86	.568**
Peso (Kg)	60.03	15.80	54.93	12.71	.114*
Talla (cm)	144.04	11.38	142.27	9.88	.390*
IMC	3.34	0.96	3.04	0.76	.993**
Circunferencia de cintura (cm)	89.93	12.00	88.86	10.74	.403**
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	100.36 <sup>a</sup>	12.80	96.00 <sup>c</sup>	9.64	.176*
Presión Arterial Diastólica (mmHg)	64.66 <sup>a</sup>	7.82	61.90 <sup>c</sup>	6.63	.278*
Glucosa en ayunas (mg/dL)	84.97	7.22	85.41	7.11	.906**
Colesterol Total (mg/dL)	166.62	32.57	158.72	27.46	.360**
Triglicéridos (mg/dL)	157.57	60.54	169.17	93.40	.958*
Colesterol-LDL (mg/dL)	95.05 <sup>b</sup>	29.50	86.96	29.74	.827**
Colesterol-HDL(mg/dL)	40.60 <sup>b</sup>	10.20	37.96	7.16	.126**

\*Prueba U de Mann-Whitney, \*\*Prueba T para muestras independientes <sup>a</sup>: n=113, <sup>b</sup>: n=139, <sup>c</sup>: n=22.

Los grupos de escolares con IMC Obesidad e IMC Normal, sub-agrupados de acuerdo a la seropositividad al Ad-36, permitieron la identificación de los casos con alteraciones clínico-metabólicas, sin embargo las diferencias encontradas no resultaron estadísticamente significativas (Tabla 10).

Tabla 9. Características Descriptivas del Grupo de Escolares de IMC Normal de acuerdo a Seropositividad al Ad-36

Grupo de IMC Normal	Ad-36 (-) n = 112		Ad-36 (+) n = 62		Valor p
	Media	DE	Media	DE	
Edad (años)	8.66	2.10	9.03	1.89	.073**
Peso (Kg)	29.44	7.92	30.62	7.18	.267*
Talla (cm)	131.29	13.61	133.60	12.80	.233*
IMC	0.17	0.50	0.19	0.50	.799*
Circunferencia de cintura (cm)	58.20	5.74	59.25	5.15	.175**
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	86.83 <sup>a</sup>	12.52	90.87 <sup>b</sup>	11.18	.010*
Presión Arterial Diastólica (mmHg)	59.25 <sup>a</sup>	7.25	62.74 <sup>b</sup>	7.39	.041*
Glucosa en ayunas (mg/dL)	82.63	7.11	83.29	6.67	.817**
Colesterol Total (mg/dL)	156.97	25.52	157.75	25.59	.798*
Triglicéridos (mg/dL)	105.73	31.75	112.48	31.63	.301*
Colesterol-LDL (mg/dL)	83.30	22.20	81.29	23.53	.548**
Colesterol-HDL (mg/dL)	52.78	11.76	53.85	11.16	.605**

\*Prueba U de Mann-Whitney, \*\* Prueba T para dos muestras independientes, <sup>a</sup>: n = 109, <sup>b</sup>: n = 60

Tabla 10. Casos de Escolares con Alteraciones Clínico-Metabólicas de acuerdo a Seropositividad al Ad-36

Variables de alteraciones clínico-metabólicas		Grupo IMC Obesidad			Grupo IMC Normal		
		Ad-36 (-) n = 140	Ad-36 (+) n = 29	p-valor	Ad-36 (-) n = 112	Ad-36 (+) n = 62	p-valor
Circunferencia de cintura	≥ 90 percentil	124	27	--	0	0	--
Presión Arterial Sistólica	>90 Percentil	7 <sup>a</sup>	1 <sup>b</sup>	--	1	0	--
Presión Arterial Diastólica	>90 Percentil	17 <sup>a</sup>	0 <sup>b</sup>	--	6	3	--
Glucosa en ayunas	≥100 mg/dL	3	1	--	1	0	--
Colesterol Total	>170 mg/dL	69	9	.0727*	35	13	.146*
Triglicéridos	≥150 mg/dL	74	16	.8201*	8	4	--
Colesterol-LDL	≥110 mg/dL	43 <sup>c</sup>	6	.2695*	14	9	.7069*
Colesterol-HDL	≤35 mg/dL	42 <sup>c</sup>	9	.9305*	2	1	--

\*Prueba de hipótesis para dos muestras, -- No se cuenta con suficientes datos para el análisis estadístico, <sup>a</sup>: n=113, <sup>b</sup>: n=22, <sup>c</sup>: n=139

#### 7.4 Asociación entre Ad-36, Obesidad y Alteraciones

##### Clínico-Metabólicas en los escolares

No se encontró asociación del Ad-36 con la obesidad y/o variables de las alteraciones clínico-metabólicas, por otra parte, si se encontró la asociación del Ad-36 con el IMC Normal y valores normales de circunferencia de cintura y colesterol sérico (Tabla 11).

Tabla 11. Asociación entre Ad-36 Positivo, IMC y Variables Clínico-Metabólicas

Variables clínico-metabólicas	Variables	OR	95%IC	p-valor
IMC Normal	Ad-36 (+)	.339	[.200,- .573]	.000
	Género (M)	1.754	[1.118,- 2.752]	.015
	Edad (años)	1.234	[1.095,- 1.390]	.001
Circunferencia de Cintura (<90°P)	Ad-36 (+)	.410	[.242,- .693]	.001
	Género (M)	1.592	[1.022,- 2.482]	.040
	Edad (años)	1.164	[1.035,- 1.309]	.011
Colesterol Total (<170mg/dL)	Ad-36 (+)	.453	[.263,- .779]	.004
	Género (M)	1.009	[.644,- 1.579]	.970
	Edad (años)	1.029	[.915,- 1.157]	.633

Modelo de regresión logística binaria ajustado por género y edad. Ad-36(+)=positivo; Género (M)=masculino

En la asociación entre el resultado negativo de Ad-36 con alteraciones clínico-metabólicas. Las probabilidades de presentar una alteración en esta población escolar, al presentar un resultado negativo a la infección de Ad-36, son de 2.9 Odds Ratio (OR) para IMC Obesidad, 2.4 OR para valores de circunferencia de cintura con alteración y del 2.2 OR de tener niveles séricos de colesterol con alteración, considerando estos resultados significativos al obtener un valor de  $p < .05$  (Tabla 12).

Tabla 12. Asociación entre Ad-36 Negativo, IMC y Alteraciones Clínico-Metabólicos Escolares

<b>Variables clínico-metabólicas</b>	<b>Variables</b>	<b>OR</b>	<b>95%IC</b>	<b>p-valor</b>
IMC Obesidad	Ad-36 (-)	2.953	[1.744,- 5.001]	.000
	Género (M)	.570	[.363,- .895]	.015
	Edad (años)	.811	[.719,- .914]	.001
Circunferencia de Cintura (>90°P)	Ad-36 (-)	2.441	[1.444,- .4126]	.001
	Género (M)	.628	[.403,- .979]	.040
	Edad (años)	.859	[.764,- .966]	.011
Colesterol Total (>170mg/dL)	Ad-36 (-)	2.207	[1.283,- 3.796]	.004
	Género (M)	.991	[.633,- 1.552]	.970
	Edad (años)	.972	[.864,- 1.093]	.633

*Modelo de regresión logística binaria ajustado por género y edad. Ad-36(-)=negativo; Género (M)=masculino*

## VIII. DISCUSION

En el presente estudio se establecieron dos hipótesis, la primera postulaba que la seropositividad de anticuerpos contra Ad-36 era mayor en escolares con obesidad en comparación con los escolares sin obesidad, de acuerdo a los resultados de la prueba de ELISA en la determinación de anticuerpos anti-IgG contra Ad-36, los resultados reportados demostraron una seropositividad al virus, mayor en los niños del grupo IMC Normal (35.6%) en comparación con el grupo de IMC Obesidad (17.2%). Este hallazgo se puede deber a reacciones cruzadas de otros serotipos del grupo D del Adenovirus, debido a que se analizó la partícula completa del virus y los anticuerpos anti-IgG contra éste, por tanto se rechaza la primera hipótesis planteada.

Otro factor que pudo influenciar y ser una de las limitaciones de este estudio, es la estación climática del año en que fueron tomadas las muestras de los escolares, debido a que los Adenovirus se asocian con una mayor prevalencia en temperaturas bajas (Baptist du Prel et al., 2009), siendo presentes durante todo el año pero con picos altos en los meses de febrero y marzo (Chee Sieng, I Ching, Poh Sim, Kia Fatt, & Yoke Fun, 2012), esto coincide con los meses en los que se obtuvo la muestra del grupo de IMC Normal en febrero y marzo del año 2015 y que por lo tanto se distinguen con un porcentaje mayor de seropositividad al Ad-36 en comparación con el grupo de IMC Obesidad, en los que su muestra fue recolectada en los meses de junio y julio (2011-2014) que tienen por promedio temperaturas cálidas que exceden los 35°C.

Existen diversos estudios con un porcentaje mayor de seropositividad a Ad-36 en sujetos con IMC de Obesidad que en sujetos con IMC Normal y por tanto su asociación con el exceso de grasa en niños (Almgren et al., 2012; Richard L Atkinson et al., 2010; Gabbert et al., 2010; Karamese et al., 2015). Este trabajo se distingue por no encontrar mayor frecuencia de seropositividad del Ad-36 y la obesidad, pero a su vez, estos resultados son similares a los

reportados en un estudio realizado en población americana por (Berger et al., 2014), donde el resultado de los sueros positivos al Ad-36, fue más frecuente en niños sin obesidad en comparación con los niños con obesidad.

La segunda hipótesis postulaba que la infección de Ad-36 se asociaba con la obesidad y alteraciones clínico-metabólicas de los escolares. De acuerdo a los resultados de la determinación de anticuerpos anti Ad-36, siendo una tendencia mayor al grupo de IMC Normal que no presentó mayor número de alteraciones, no se encontró asociación entre el Ad-36 con alteraciones clínico metabólicas, por lo cual se rechaza la hipótesis planteada.

La teoría hasta el momento, reporta que la presencia de anticuerpos contra Ad-36 supone que la infección de este virus desencadena modificaciones en vías metabólicas de proliferación celular de adipocitos y en vías de señalización para la entrada de glucosa a células musculares y lípidos en el caso de los adipocitos, por lo que sugiere, que encontrar valores normales de glucosa en niños con infección, puede estar relacionado a estos mecanismos alternos de la captación de glucosa por las células musculares (Z. Q. Wang et al., 2008), así como lípidos en específico de colesterol sérico en el torrente sanguíneo, debido al mayor número de células adiposas producidas. En población pediátrica seropositiva a Ad-36 también se han encontrado valores normales de colesterol sérico (H-N Na et al., 2010); por su parte los estudios mencionados con anterioridad en población pediátrica y la identificación de infección por Ad-36 en niños, no muestran diferencias significativas de los niveles de glucosa en ayunas, entre los positivos y negativos a Ad-36 e incluso los niños con obesidad independientemente de la infección viral no reportan alteraciones en esta variable.

Los resultados de las características descriptivas de los subgrupos seropositivos a Ad-36 en los grupos de estudio no mostraron medias y/o casos con alteraciones clínico-metabólicas estadísticamente significativos, posiblemente debido a la tendencia de mayor frecuencia de positividad al virus en el grupo de IMC Normal, sin embargo, esto coincide con un meta-análisis de

estudios observacionales del Ad-36 y su relación con obesidad y marcadores metabólicos, el cual demostró que no existe una relación con anomalías en los marcadores metabólicos incluyendo a la circunferencia de cintura, refiriendo a la infección viral en mayor relación con la grasa subcutánea en lugar de la grasa visceral (T. Yamada, Hara, & Kadowaki, 2012).

Por su parte, la asociación de la seropositividad al Ad-36 y su asociación con los niveles normales de IMC, circunferencia de cintura y colesterol sérico, soporta evidencia para ser utilizado en una vacuna como terapia anti obesidad (Ha-Na Na, Kim, et al., 2014).

Por lo tanto estos hallazgos, nos puede sugerir el análisis estandarizado y profundizado de masa grasa e identificación genética de la localización y mecanismos del virus, considerando el factor climático en la toma de las muestras, en otras poblaciones a nivel local y nacional.

## **IX. CONCLUSIONES**

1. Las alteraciones clínico-metabólicas son más frecuentes en escolares con obesidad en comparación con los escolares sin obesidad.
2. El Ad-36 no se encontró asociado con obesidad en escolares del estado de Nuevo León.
3. El Ad-36 no se encontró asociado con alteraciones clínico-metabólicas en escolares con y sin obesidad del estado de Nuevo León.
4. El Ad-36 se encuentra asociado con valores normales de IMC, circunferencia de cintura y colesterol sérico en escolares del estado de Nuevo León.
5. El potencial del Ad-36 como regulador de parámetros clínico-metabólicos debe ser estudiado a mayor profundidad en esta población.

## X.REFERENCIAS

- Aldhoon-Hainerová, I., Zamrazilová, H., Atkinson, R. L., Dušátková, L., Sedláčková, B., Hlavatý, P., ... Hainer, V. (2013). Clinical and laboratory characteristics of 1179 Czech adolescents evaluated for antibodies to human adenovirus 36. *International Journal of Obesity (2005)*, (April 2013), 1–7. <http://doi.org/10.1038/ijo.2013.72>
- Almgren, M., Atkinson, R., He, J., Hilding, A., Hagman, E., Wolk, A., ... Lavebratt, C. (2012). Adenovirus-36 is associated with obesity in children and adults in Sweden as determined by rapid ELISA. *PloS One*, 7(7), e41652. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0041652>
- Arnold, J., Jánoska, M., Kajon, A. E., Metzgar, D., Hudson, N. R., Torres, S., ... Jones, M. S. (2010). Genomic characterization of human adenovirus 36, a putative obesity agent. *Virus Research*, 149(2), 152–61. <http://doi.org/10.1016/j.virusres.2010.01.011>
- Atkinson, R. L. (2011). Human adenovirus-36 and childhood obesity. *International Journal of Pediatric Obesity*, 6 Suppl 1(January), 2–6. <http://doi.org/10.3109/17477166.2011.590200>
- Atkinson, R. L. (2014). Adenovirus and Obesity. In D. W. Haslam, A. M. Sharma, & C. W. le Roux (Eds.), *Controversies in Obesity* (pp. 75–82). London: Springer London. <http://doi.org/10.1007/978-1-4471-2834-2>
- Atkinson, R. L., Dhurandhar, N. V., Allison, D. B., Bowen, R. L., Israel, B. a, Albu, J. B., & Augustus, a S. (2005). Human adenovirus-36 is associated with increased body weight and paradoxical reduction of serum lipids. *International Journal of Obesity (2005)*, 29, 281–286. <http://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802830>
- Atkinson, R. L., Lee, I., Shin, H.-J., & He, J. (2010). Human adenovirus-36 antibody status is associated with obesity in children. *International Journal of Paediatrics Obesity*, 5(2), 157–60. <http://doi.org/10.3109/17477160903111789>
- Bacardí-Gascón, M., Jones, E. G., & Jiménez-Cruz, A. (2013). Prevalence of obesity and abdominal obesity from four to 16 years old children living in the Mexico-USA border. *Nutrición Hospitalaria*, 28(2), 479–485. <http://doi.org/10.3305/nh.2013.28.2.6257>
- Baptist du Prel, J., Puppe, W., Gröndahl, B., Knuf, M., Weigl, J. A. I., Schaaff, F., & HeinzJosef, S. (2009). Are meteorological parameters associated with acute respiratory tract infections? *Clin Infect Dis*, 49(6), 861–868. <http://doi.org/10.1086/605435>

- Barrera Cruz, A., Molina Ayala, M. A., & Rodríguez González, A. (2013). Escenario actual de la obesidad en México. *Revista Medica Instituto de Mexico*, 51(3), 292–299.
- Berger, P. K., Pollock, N. K., LAing, E. M., Warden, S. J., Hill Gallant, K. M., Hausman, D. B., ... Lewis, R. D. (2014). Association of Adenovirus 36 Infection With Adiposity and Inflammatory-Related Markers in Children. *J Clin Endocrinol Metab*, 99(9), 3240–3246. <http://doi.org/10.1210/jc.2014-1780>
- Bergmann, G. G., Gaya, A., Halpern, R., Bergmann, M. L. a., Rech, R. R., Constanzi, C. B., & Alli, L. R. (2010). Waist circumference as screening instrument for cardiovascular disease risk factors in schoolchildren. *Jornal de Pediatria*, 86(5), 411–416. <http://doi.org/10.2223/JPED.2026>
- Broderick, M. P., Hansen, C. J., Irvine, M., Metzgar, D., Campbell, K., Baker, C., & Russell, K. L. (2010). Adenovirus 36 seropositivity is strongly associated with race and gender, but not obesity, among US military personnel. *Int J Obes (Lond)*, 34(2), 302–308. <http://doi.org/10.1038/ijo.2009.224>
- Burguete García, A. I., Váldez Villalpando, Y. N., & Cruz, M. (2014). Definiciones para el diagnóstico de síndrome metabólico en población infantil. *Gaceta Médica de México "DIABETES, OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO,"* 150(1), 79–87.
- Canavos, G. C. (1992). *Probabilidad y Estadística Aplicaciones y métodos*. Edo. de México: McGRAW-HILL/INTERAMERICANA DE MEXICO, S.A. DE C.V.
- Chee Sieng, K., I Ching, S., Poh Sim, H., Kia Fatt, Q., & Yoke Fun, C. (2012). Epidemiology and seasonality of respiratory viral infections in hospitalized children in Kuala Lumpur, Malaysia: a retrospective study of 27 years. *BMC Pediatr*, 12(1), 32. <http://doi.org/10.1186/1471-2431-12-32>
- Dandona, P., Aljada, A., & Bandyopadhyay, A. (2004). Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *TRENDS in Immunology*, 25(1), 4–7.
- Daniels, Tephén, Benuc Irwin, Christakis, D. a., & Dennison, B. a. (2012). Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. *National Heart, Lung, and Blood Institute*, 216. <http://doi.org/10.1542/peds.2009-2107C>
- Dávila Torres, J., González Izquierdo, J. de J., & Barrera Cruz, A. (2015). Panorama de la obesidad en México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 53(2), 240–9.

- De La Cerda Ojeda, F., & Herrero Hernando, C. (2014). Hipertensión Arterial. *Protocolos Diagnósticos Terapéuticos de La AEP: Nefrología Pediátrica*, (1), 171–189. Retrieved from [http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/12\\_hta.pdf](http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/12_hta.pdf)
- De Luca Carl, J. M. O. (2008). Inflammation and insulin resistance. *FEBS Letters*, 582(1), 97–105. <http://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.11.057>
- Dhurandhar, N. V. (2004). Contribution of pathogens in human obesity. *Drug News & Perspectives*, 17(5), 307–313. Journal Article, Review.
- Dhurandhar, N. V., Israel, B. A., Kolesar, J. M., Mayhew, G. F., Cook, M. E., & Atkinson, R. L. (2000). Increased adiposity in animals due to a human virus. *International Journal of Obesity*, 24, 989–996.
- Dhurandhar, N. V., Israel, B. a, Kolesar, J. M., Mayhew, G., Cook, M. E., & Atkinson, R. L. (2001). Transmissibility of adenovirus-induced adiposity in a chicken model. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders : Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 25(7), 990–996. <http://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801668>
- Dhurandhar, N. V., Kulkarni, P., Ajinkya, S. M., & Sherikar, A. (1992). Effect of adenovirus infection on adiposity in chicken. *Veterinary Microbiology*, 31(2–3), 101–107. Journal Article.
- Escudero, L., Virginia, G., & Morales Romero, L. V. (2014). Riesgo cardiovascular en población infantil de 6 a 15 años con obesidad exógena. *Revista Médica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social*, 52(Supl 1), 58–61.
- Esposito, S., Preti, V., Consolo, S., Nazzari, E., & Principi, N. (2012). Adenovirus 36 infection and obesity. *Journal of Clinical Virology*, 55(2), 95–100. <http://doi.org/10.1016/j.jcv.2012.06.009>
- Fan, Y. (2015). *Studying the effect of Human Adenovirus 5 and 36 on host cell metabolism.*
- Fantuzzi, G. (2005). Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 115(5), 911–920. <http://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.02.023>
- Gabbert, C., Donohue, M., Arnold, J., & Schwimmer, J. B. (2010). Adenovirus 36 and obesity in children and adolescents. *Pediatrics*, 126(4), 721–6. <http://doi.org/10.1542/peds.2009-3362>
- Gil, J. C., Lúquez, H., Ferreira, D. S., & Tambascia, M. (2007). Guía ALAD “ Diagnóstico , control , prevención y tratamiento del Síndrome Metabólico en Pediatría .” *Consensos ALAD.*

- Ginneken, V. van, Sitnyakowsky, L., & Jeffery, J. E. (2009). "Infectobesity: viral infections (especially with human adenovirus-36: Ad-36) may be a cause of obesity. *Medical Hypotheses*, 72(4), 383–8. <http://doi.org/10.1016/j.mehy.2008.11.034>
- Goossens, V. J., deJager, S. A., Grauls, G. E., Gielen, M., Vlietinck, R. F., Derom, C. A., ... Hoebe, C. J. (2011). Lack of evidence for the role of human adenovirus-36 in obesity in a European cohort. *Obesity (Silver Spring)*, 19(1), 220–221. <http://doi.org/10.1038/oby.2009.452>
- Gregor, M. F., & Hotamisligil, G. S. (2011). Inflammatory mechanisms in obesity. *Annual Review of Immunology*, 29, 415–445. <http://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101322>
- Gutiérrez, J., Rivera Dommarco, J., Shamah Levy, T., Villalpando Hernández, S Franco, A., Cuevas Nasu, L., & Romero Martínez, M Hernández Ávila, M. (2012). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales. *Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012.*
- International Diabetes Federation. (2006). The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. *The IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome*, 28, 1–7. <http://doi.org/10.1159/000282084>
- Juonala, M., Magnussen, C. G., Berenson, G. S., Venn, A., Burns, T. L., Sabin, M. A., ... Raitakari, O. T. (2011). Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *The New England Journal of Medicine*, 365(20), 1876–85. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1010112>
- Karamese, M., Altoparlak, U., Turgut, a., Aydogdu, S., & Karamese, S. A. (2015). The relationship between adenovirus-36 seropositivity, obesity and metabolic profile in Turkish children and adults. *Epidemiology and Infection*, 6, 1–7. <http://doi.org/10.1017/S0950268815000679>
- Keith, S. W., Redden, D. T., Katzmarzyk, P. T., Boggiano, M. M., Hanlon, E. C., Benca, R. M., ... Allison, D. B. (2006). Putative contributors to the secular increase in obesity: exploring the roads less traveled. *International Journal of Obesity (2005)*, 30(11), 1585–1594. <http://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803326>
- Kelly, A. S., Barlow, S. E., Rao, G., Inge, T. H., Hayman, L. L., Steinberger, J., ... Daniels, S. R. (2013). Severe obesity in children and adolescents: Identification, associated health risks, and treatment approaches: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 128(15), 1689–1712. <http://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182a5cfb3>

- Knipe, D. M., & Howley, P. M. (2001). *Fundamental Virology*. Lippincott Williams and Wilkins.
- Louie, S. M., Roberts, L. S., & Nomura, D. K. (2013). Mechanisms linking obesity and cancer. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1831(10), 1499–1508. <http://doi.org/10.1016/j.bbalip.2013.02.008>
- Luma, G. B., Spiotta, R. T., & Luma GB, S. R. A. A. of F. P. (2006). Hypertension in children and adolescents. *Am Fam Physician*, 73(9), 1558–1568. Retrieved from <http://www.aafp.org/afp/2006/0501/p1558.pdf>
- Magdalena, M., González, R., Beatriz, A., Pichardo, N., Moreno, H. V., Augusto, O., ... Ibarrarán, Arianna ParraMagdalena, María, Ramírez González, Amanda Beatriz, Núñez Pichardo, Hugo Velázquez Moreno, Octavio Augusto, and others, 'Alteraciones Cardiovasculares En Una Población Infantil Y Su Relación Con Trastornos Metabólicos Y Antropométr', 199–207. (2011). Alteraciones cardiovasculares en una población infantil y su relación con trastornos metabólicos y antropométricos. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas*, 16(4), 199–207.
- Maury, E., & Brichard, S. M. (2010). Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 314(1), 1–16. <http://doi.org/10.1016/j.mce.2009.07.031>
- McCarthy, H. D., Jarrett, K. V, & Crawley, H. F. (2001). The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0–16.9 y. *European Journal of Clinical Nutrition*, 55(10), 902–907. <http://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601240>
- Montgomery, D. C., Peck, E. A., & Vining, G. G. (2002). *Introducción al Análisis de Regresión Lineal*.
- Na, H. N., Kim, H., & Nam, J. H. (2012). Novel genes and cellular pathways related to infection with adenovirus-36 as an obesity agent in human mesenchymal stem cells. *Int J Obes (Lond)*, 36(2), 195–200. <http://doi.org/10.1038/ijo.2011.89>
- Na, H. N., & Nam, J. H. (2012). Adenovirus 36 as an obesity agent maintains the obesity state by increasing MCP-1 and inducing inflammation. *Journal of Infectious Diseases*, 205(6), 914–922. <http://doi.org/10.1093/infdis/jir864>
- Na, H.-N., Hong, Y.-M., Kim, J., Kim, H.-K., Jo, I., & Nam, J.-H. (2010). Association between human adenovirus-36 and lipid disorders in Korean schoolchildren. *International Journal of Obesity*, 34(1), 89–93. <http://doi.org/10.1038/ijo.2009.207>
- Na, H.-N., Hong, Y.-M., Ye, M. B., Park, S., Kim, I.-B., & Nam, J.-H. (2014). Adenovirus 36 Attenuates Weight Loss from Exercise but Improves

- Glycemic Control by Increasing Mitochondrial Activity in the Liver. *PLoS ONE*, 9, e114534. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0114534>
- Na, H.-N., Kim, H., & Nam, J.-H. (2014). Prophylactic and therapeutic vaccines for obesity. *Clinical and Experimental Vaccine Research*, 3(1), 37–41. <http://doi.org/10.7774/cevr.2014.3.1.37>
- Na HN, N. J. (2014). Proof-of-concept for a virus-induced obesity vaccine; vaccination against the obesity agent adenovirus 36. *International Journal of Obesity*, 38, 1470–1474.
- Nam, J.-H. (2013). Why is not there a match between the serological and genomic prevalence of adenovirus 36? *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 56(4), 370–1. <http://doi.org/10.1016/j.jcv.2012.12.008>
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on, & High Blood Pressure in Children and Adolescents. (2004). The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*, Vol. 114(2), 555–576. <http://doi.org/10.1542/peds.114.2.S2.555>
- Olaiz Fernández, G., Rivera Dommarco, J., Shamah Levy, T., Rojas, R., Villalpando Hernández, S Hernández Avila, M., & Sepúlveda Amor, J. (2006). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición*.
- Ouchi, N., Parker, J. L., Lugus, J. J., & Walsh, K. (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Reviews. Immunology*, 11(2), 85–97. <http://doi.org/10.1038/nri2921>
- Park, S., Park, H.-L., Lee, S.-Y., & Nam, J.-H. (2016). Characteristics of adipose tissue macrophages and macrophage-derived insulin-like growth factor-1 in virus-induced obesity. *International Journal of Obesity (2005)*, 40(3), 460–470. Journal Article. <http://doi.org/10.1038/ijo.2015.194>
- Parra-Rojas, I., Del Moral-Hernández, O., Salgado-Bernabé, A. B., Guzmán-Guzmán, I. P., Salgado-Goytia, L., & Muñoz-Valle, J. F. (2013). Adenovirus-36 seropositivity and its relation with obesity and metabolic profile in children. *International Journal of Endocrinology*, 1–6. <http://doi.org/10.1155/2013/463194>
- Pasarica, M., Shin, A. C., Yu, M., Ou Yang, H.-M., Rathod, M., Jen, K.-L. C., ... Dhurandhar, N. V. (2006). Human adenovirus 36 induces adiposity, increases insulin sensitivity, and alters hypothalamic monoamines in rats. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 14(11), 1905–1913. <http://doi.org/10.1038/oby.2006.222>

- Peralta Romero, J. de J., Gómez Zamudio, J. H., Estrada Velasco, B., Karam Araujo, R., & Cruz López, M. (2014). *Génética de la obesidad Infantil. Revista Médica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social*, 52(1).
- Ponterio, E., & Gnessi, L. (2015). Adenovirus 36 and Obesity: An Overview. *Viruses*, 7(7), 3719–3740. <http://doi.org/10.3390/v7072787>
- Rogers, P. M., Fusinski, K. a, Rathod, M. a, Loiler, S. a, Pasarica, M., Shaw, M. K., ... Dhurandhar, N. V. (2008). Human adenovirus Ad-36 induces adipogenesis via its E4 orf-1 gene. *International Journal of Obesity*, 32(3), 397–406. <http://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803748>
- Salehian, B., Forman, S. J., Kandeel, F. R., Bruner, D. E., He, J., & Atkinson, R. L. (2010). Adenovirus 36 DNA in adipose tissue of patient with unusual visceral obesity. *Emerging Infectious Diseases*, 16(5), 850–852. <http://doi.org/10.3201/eid1605.091271>
- Salinas Martínez, A. M., Hernández Herrera, R. J., Mathiew Quirós, Á., & González Guajardo, E. E. (2012). Obesidad central única y combinada con sobrepeso / obesidad en preescolares mexicanos. *Archivos Latinoamericanos de Nutricion*, 62, 331–339.
- Salud, G. del E. de N. L. S. de. (2015). *Tercer informe de avances del Programa de Alimentación Saludable y Actividad Física para la Prevención de la Obesidad y el Sobrepeso*.
- Sassi, F. (Oecd). (2010). Obesidad y la economía de la prevención, 9. Retrieved from [www.sourceoecd.org](http://www.sourceoecd.org)
- Schwarzenberg, S. J., & Sinaiko, A. R. (2006). Obesity and inflammation in children. *Paediatric Respiratory Reviews*, 7(4), 239–46. <http://doi.org/10.1016/j.prrv.2006.08.002>
- Secretaría de Salud del Estado de Nuevo León. (2013). *RESULTADOS POR REGIÓN PRIMERA ENCUESTA ESTATAL DE SALUD Y NUTRICIÓN-NUEVO LEÓN 2011/2012*.
- Siegel, S., & Castellan, N. J. (2012). *Estadística No Paramétrica Aplicada a las ciencias de la conducta*. México, D.F.: Trillas, S.A. de C.V.
- States, U. (2012). Obesity Update 2012. *Update*, 1–7. <http://doi.org/10.1787/888932523956>
- Stevens, G., Dias, R. H., Thomas, K. J. A., Rivera, J. A., Carvalho, N., Barquera, S., ... Ezzati, M. (2008). Characterizing the epidemiological transition in Mexico: National and subnational burden of diseases, injuries, and risk factors. *PLoS Medicine*, 5(6), 0900–0910. <http://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050125>

- Stewart, L. (2011). Childhood obesity. *Medicine*, 39(1), 42–44. <http://doi.org/10.1016/j.mpmed.2010.10.004>
- Vargas, M. E., Souki, A., Ruiz, G., García, D., González, C. C., Chavez, M., & González, L. (2011). Percentiles de circunferencia de cintura en niños y adolescentes del municipio Maracaibo del estado Zulia, Venezuela. *An Venez Nutr*, 24(1), 13–20.
- Wang, G., Gislum, M., Filippov, G., & Montgomery, S. (2015). Tracking study about adenovirus 36 infection: increase of adiposity, 31(4), 785–794. <http://doi.org/10.1185/03007995.2015.1014028>
- Wang, Z. Q., Cefalu, W. T., Zhang, X. H., Yu, Y., Qin, J., Son, L., ... Dhurandhar, N. V. (2008). Human Adenovirus Type 36 Enhances Glucose Uptake in Diabetic and Nondiabetic Human Skeletal Muscle Cells Independent of Insulin Signaling, 57(July). <http://doi.org/10.2337/db07-1313>.
- Waye, M. M. Y., Chan, J. C. N., Tong, P. C. Y., Ma, R., & Chan, P. K. S. (2015). Association of human adenovirus-36 with diabetes, adiposity , and dyslipidaemia in Hong Kong Chinese. *Hong Kong Med J*, 21(3), 45–47.
- Wigand, R., Gelderblom, H., & Wadell, G. (1980). New human adenovirus (candidate adenovirus 36), a novel member of subgroup D. *Archives of Virology*, 64(3), 225–233. Journal Article.
- Woo, K. S., Chook, P., Yu, C. W., Sung, R. Y. T., Qiao, M., Leung, S. S. F., ... Celermajor, D. S. (2004). Effects of Diet and Exercise on Obesity-Related Vascular Dysfunction in Children. *Circulation*, 109(16), 1981–1986. <http://doi.org/10.1161/01.CIR.0000126599.47470.BE>
- World Health Organization. (2009). WHO AnthroPlus for Personal Computers Manual Software for assessing growth of the world ' s children, 1–45.
- Yamada, S., Tsukamoto, Y., & Irie, J. (2007). Waist circumference in metabolic syndrome. *Lancet*, 370(9598), 1541–1542. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61656-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61656-0)
- Yamada, T., Hara, K., & Kadowaki, T. (2012). Association of adenovirus 36 infection with obesity and metabolic markers in humans: a meta-analysis of observational studies. *PloS One*, 7(7), e42031. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0042031>
- Yi, W. (2010). Adenovirus Entry. Retrieved November 22, 2016, from [http://openwetware.org/wiki/Image:Adenovirus\\_entry.jpg](http://openwetware.org/wiki/Image:Adenovirus_entry.jpg)
- Zimmet, P., Alberti, K. G. M., Kaufman, F., Tajima, N., Silink, M., Arslanian, S., ... Caprio, S. (2007). The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatric Diabetes*, 8(5), 299–306. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x>

## XI. ANEXOS

### ANEXO 1



Campamento de Verano Especializado Salud para Aprender  
**“Vacaciones Saludables 2014”**  
***“Estrategias de salud, alimentación y activación física en escolares con sobrepeso u obesidad”***

#### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por este medio otorgo el consentimiento para que mi hijo(a):

Participe en la Investigación: ***“Estrategias de salud, alimentación y activación física en escolares con sobrepeso u obesidad”***. Estoy consciente de que mi hijo(a) será evaluado(a) en el área médica por especialistas en endocrinología, nutrición, psicología y medicina del deporte.

Se me ha informado que el objetivo del proyecto es evaluar un programa integral, multidisciplinario e interinstitucional en el área de nutrición, endocrinología y salud. Además, se buscará revertir el índice de masa corporal de mi hijo(a) y prevenir complicaciones asociadas a la obesidad.

**Se me ha informado que los procedimientos que incluye este proceso de investigación son:**

1. Para la evaluación nutricional, a mi hijo(a) se le pesará y medirá su estatura, además de obtener su composición corporal por los métodos de bioimpedancia, antropometría y desplazamiento de aire. También se le medirán circunferencia de cintura y cadera. Estos procedimientos no representan molestias para el niño(a) y el beneficio será obtener la cantidad de grasa corporal, la cual sirve para detectar riesgos metabólicos. El personal participante es especializado y evitará en todo momento la incomodidad del niño(a).
2. Se recolectará información sobre la dieta y hábitos alimentarios tanto del niño(a) como de los padres, incluyendo información de datos sociales, de la economía familiar y datos psicológicos. Los participantes no deberán sentirse obligados a contestar en caso de que consideren las preguntas inapropiadas.
3. Evaluación médica-endocrinológica-pediátrica y de medicina del deporte. Estos procedimientos incluyen la exploración física, medición de la tensión arterial, pruebas de resistencia cardio-respiratoria, flexibilidad, así como un interrogatorio

referente a la historia clínica-médica y de endocrinología pediátrica. Lo anterior no representa riesgo alguno, sino al contrario, servirán para detectar la condición de la obesidad infantil, sus complicaciones y riesgos potenciales de alteraciones asociadas a la obesidad.

4. Toma de muestra de sangre. Se recolectará en dos ocasiones la cantidad de 10 ml de sangre, la cual será utilizada para obtener suero y sangre total. Esto permitirá tener datos de laboratorio específicos como hormonas asociadas a la obesidad y sus co-morbilidades, perfil de lípidos, biometría hemática o estudios más detallados según la condición de obesidad en el niño(a). Los análisis genéticos solo estarán circunscritos a aquellos genes relacionados con la obesidad y sus co-morbilidades. La punción en el brazo del niño(a) es realizada por personal técnico especializado en niños con obesidad y sus co-morbilidades, por lo que se evitará en todo momento ocasionar riesgos asociados a este procedimiento como área rojiza, inflamación e infección. Los niños(as) deberán acudir con un ayuno de 12 horas, lo cual puede ocasionar un breve período de hambre o malestar y cansancio. Para evitar lo anterior, es importante que los padres estén presentes durante todas las pruebas y les brinden a sus hijos un refrigerio después de la toma de sangre.

**Se me ha informado que entre los posibles beneficios de la investigación se encuentran los siguientes:**

El niño(a) aprenderá a comer mejor y a realizar actividad física con mayor frecuencia, reducirá sus actividades sedentarias, obtendrá información que le permitirá mejorar su estado de salud y enfermedad y tendrá acceso a un programa sin costo con participación de profesionales que de manera conjunta vigilarán el estado de salud, el crecimiento y desarrollo del niño(a). Además, se podrá detectar oportunamente y actuar en consecuencia en cualquier problema asociado a la obesidad, contribuyendo con ello a una mejor calidad de vida.

Entiendo que estoy en mi derecho de solicitar cualquier información y aclarar dudas sobre la investigación en cualquier momento del desarrollo de la misma, además, se me comunicó que estoy en libertad de retirar a mi hijo(a) del estudio en el momento que desee, sin que ello afecte en futuros tratamientos que requiera.

Autorizo la publicación de los resultados del estudio de mi hijo(a) a condición de que en todo momento se mantenga el secreto profesional y que no se publicará su nombre o revelará su identidad.

Además, el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León estará en la disposición de brindarme tratamiento médico o quirúrgico sin costo, en caso de que resultara dañado directamente por cualquiera de los procedimientos del presente protocolo de investigación. Y en caso de daño permanente, tendré derecho a ser indemnizado de acuerdo al daño sufrido.

Este estudio y sus procedimientos me han sido explicados a mi entera satisfacción, en mi propio idioma, asimismo se me ha proporcionado una copia de este informe de consentimiento. He tenido la oportunidad de hacer preguntas y éstas han sido contestadas a mi entera satisfacción. Por lo tanto, con fecha de:

\_\_\_\_\_, he decidido voluntariamente que mi hijo(a) participe en el proyecto: **“Estrategias de**

**salud, alimentación y activación física en escolares con sobrepeso u obesidad”**

Nombre y firma del responsable legal (padre o tutor) \_\_\_\_\_

Nombre y firma del testigo 1 \_\_\_\_\_

Nombre y firma del testigo 2 \_\_\_\_\_

Nombre y firma del investigador responsable: \_\_\_\_\_

**Ph.D. Elizabeth Solís Pérez, NC.**

Para preguntas o comentarios comunicarse con:

**Ph.D. Elizabeth Solís Pérez, NC.**

Av. Eduardo Aguirre Pequeño y Yuriria S/N, Col. Mitras Centro, Monterrey N. L. CP 64460  
Tel. 1340-4890 ext. 3064

**Dr. Fernando Lavalle González**

Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.  
Av. Gonzalitos y Madero S/N, CP 64460. Monterrey N. L.  
Tel. 8348-7871.

## ANEXO 2.

# Programa Modelo Integral de Intervención en Salud, Alimentación y Activación Física.

## CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por este medio otorgo el consentimiento para que mi hijo (a)

---

Participo en el Programa “Modelo Integral de Intervención en Salud, Alimentación y activación Física”. Estoy enterado (a) de que mi hijo(a) será evaluado(a) en el área médica y de la salud por especialistas en pediatría, endocrinología, nutrición, psicología, inmunología y genética.

Se me ha dado a conocer el objetivo del proyecto, el cual es evaluar un programa integral, multidisciplinario e interinstitucional en el área de nutrición y medicina para el cuidado nutricio y de salud, así como para prevenir problemas de obesidad infantil y complicaciones asociadas.

Se me ha informado que los procedimientos que incluye este proceso de intervención son:

1. Para obtener datos antropométricos y de composición corporal: a mi hijo(a) se le pesará y se le medirá su estatura, la circunferencia de cintura y de cadera, utilizando una báscula, estadímetro y cinta métrica, así como un equipo de bioimpedancia. El beneficio será obtener la cantidad de grasa corporal, la cual sirve para detectar riesgos metabólicos. El personal participante es especializado y evitará en todo momento la incomodidad del niño(a), ya que son procedimientos no invasivos.
2. Para obtener datos sobre la dieta y los hábitos alimentarios tanto del niño(a) como de los padres, incluyendo información de datos sociales, de la economía familiar: se entrevistará a los padres y a los niños, utilizando cuestionarios basados en el método de recordatorio de 24 horas y de frecuencia alimentaria. Los participantes no deberán sentirse obligados a contestar en caso de que consideren las preguntas inapropiadas.
3. Para la evaluación médica-pediátrica-endocrinológica: se utilizarán los procedimientos que incluyen la exploración física, medición de la presión arterial, así como interrogatorio referente a la historia clínica-médica y de endocrinología pediátrica del niño y su familia. Lo anterior no representa riesgo alguno, sino lo contrario, servirá para detectar posibles riesgos potenciales para desarrollo de problemas de nutrición, obesidad y de alteraciones asociadas.
4. Para la toma de muestra de sangre: se realizará una punción en el brazo de niño(a) y se extraerá la cantidad de 30 ml de sangre venosa, la cual será utilizada para obtener

suelo y sangre total. Lo anterior es realizado por personal técnico especializado en niño(a)s, por lo que se evitará en todo momento ocasionar riesgos asociados a este procedimiento (área rojiza, inflamación e infección). Esto permitirá tener datos de laboratorio específicos como determinación de anticuerpos antivirales (IgG, IgM), biometría hemática, perfil de lípidos, determinación de hormonas específicas como leptina, grelina, adiponectina y los niveles de insulina y estudios más detallados para determinación del genotipo. Los análisis genéticos solamente estarán circunscritos a aquellos genes relacionados con la obesidad y sus comorbilidades.

5. Se me especificó que mi hijo (a) deberá de acudir con un ayuno de 12 horas, lo cual puede ocasionar un breve período de hambre o malestar y cansancio. Para evitar lo anterior se me sugirió la importancia de estar presente durante todas las pruebas.
6. Posterior a la toma de muestra y levantamiento de información antropométrica y de composición corporal se me dijo que mi hijo (a) recibirá un refrigerio.
7. Otro procedimiento que forma parte de la evaluación médica es el examen general de orina, para el cual se me entregará un recipiente en el que mi hijo (a) deberá recolectar una muestra de orina, el día de la evaluación integral.

Se me ha enfatizado que entre los posibles beneficios de la investigación se encuentran los siguientes:

- Obtener información para el autocuidado de la salud de la familia y de mi hijo (a) en particular.
- Vigilancia y seguimiento del estado de salud y de nutrición de mi hijo(a),
- Detección oportuna y referencia con especialistas, en su caso.
- Detección y control de diabetes mediante resultados de hemoglobina glucosilada.

Entiendo que estoy en mi derecho de solicitar cualquier información y aclarar dudas sobre el proyecto, que nuestra participación es voluntaria, por lo que comprendo que estoy en la libertad de retirarme en el momento que desee, sin que esta decisión afecte futuros tratamientos que requiera en las dependencias participantes

Autorizo la publicación de los resultados de mi hijo(a) a condición de que en todo momento se mantenga el secreto profesional y que no se publicará su nombre o revelará su identidad.

Además, el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González de la UANL, estará en la disposición de brindarme tratamiento médico o quirúrgico sin costo, en caso de que resultara dañado directamente por cualquiera de los procedimientos del proyecto, y en caso de daño permanente, tendré derecho a ser indemnizado de acuerdo al daño sufrido.



Este proyecto y sus procedimientos me han sido explicados a mi entera satisfacción, en mi propio idioma, así mismo se me ha proporcionado una copia de este informe de consentimiento. He tenido la oportunidad de hacer preguntas y estas han sido contestadas a mi entera satisfacción. Por lo tanto, con fecha de: \_\_\_\_\_ he decidido voluntariamente que mi hijo(a) participe en el proyecto **“Modelo Integral de Intervención en Salud, Alimentación y Activación Física”**.

Nombre y firma del responsable legal (padre o tutor)

\_\_\_\_\_

Nombre y firma del testigo1 \_\_\_\_\_

Nombre y firma del testigo2 \_\_\_\_\_

Nombre y firma del investigador

responsable \_\_\_\_\_

Para preguntas o comentarios comunicarse con:

Dra. Elizabeth Solís Pérez, NC  
Facultad de Salud Pública y Nutrición  
Av. Dr. Eduardo Aguirre Pequeño y Yuriria  
Col. Mitras Centro Monterrey, N.L. CP 64460  
Tel. 13 40 4890 ext. 3064

Dr. Fernando Lavallo González.  
Servicio de Endocrinología  
Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”  
Av Gonzalitos y Madero, Monterrey NL, CP 64460  
Teléfono 83 48 57 64, 83 48 78 71.



## CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO DE ESCOLARES

Yo: \_\_\_\_\_ **acepto participar en el Programa “Modelo Integral de Intervención en Salud, Alimentación y Activación Física”.**

Estoy consciente y enterado que se me realizará una evaluación médica por especialistas en pediatría, endocrinología, nutrición, inmunología y genética.

También se me ha informado que el objetivo del programa es para la mejor conservación de mi salud y prevenir problemas de nutrición, obesidad y sus complicaciones.

**1.- Se me ha informado que un(a) nutriólogo(a) me realizará la evaluación Nutricia,** por lo que me pesará y medirá la estatura, así como la circunferencia de cintura y la cadera.

Con estos procedimientos podre conocer la cantidad de grasa corporal, la cual sirve para detectar riesgos metabólicos.

También, me preguntará sobre la dieta y hábitos alimentarios, estoy en mi derecho de no contestar, en caso de que considere las preguntas inapropiadas.

**2.- Se me realizará una Evaluación médica-pediátrica-endocrinológica,** donde el médico realizará exploración física, medición de la presión arterial, y me preguntará sobre problemas de salud.

Lo anterior no representa riesgo alguno, sino lo contrario servirá para detectar posibles riesgos potenciales para desarrollo de obesidad y de alteraciones asociadas.

**3.- También me realizarán toma de muestra de sangre recolectando 30 ml de sangre y orina:** esto permitirá tener datos de laboratorio específicos y conocer mi estado de salud.

La punción en el brazo es realizado por personal técnico especializado en niños, por lo que se evitará en todo momento ocasionar riesgos asociados a este procedimiento.

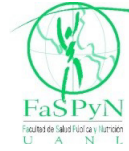
La recolección de orina la entregaré en un recipiente limpio en base a las indicaciones que se me realicen el día de la toma de sangre.

Se me ha informado que entre los posibles beneficios de la investigación se encuentran los siguientes:

Obtendré información que me permitirá mantener mi crecimiento y desarrollo con participación de profesionales que de manera conjunta vigilarán mi estado de salud.

Entiendo que estoy en mi derecho de solicitar cualquier información y aclarar dudas sobre el programa y en cualquier momento del desarrollo del mismo, además entiendo que estoy en la libertad de retirarme en el momento que desee y si tomo esta decisión, no me afectará a mí, ni a mi familia en futuros tratamientos que requiera.

Este proyecto y sus procedimientos me han sido explicados a mi entera satisfacción, en mi propio idioma, he tenido la oportunidad de hacer preguntas y estas han sido contestadas. Por lo tanto con fecha de: \_\_\_\_\_ he decidido voluntariamente participar en el proyecto **“Modelo Integral de Intervención en Salud, Alimentación y Activación Física”.** **MI SALUD**



Nombre y firma del niño \_\_\_\_\_

Nombre y firma del investigador responsable) \_\_\_\_\_

Para preguntas o comentarios comunicarse con:

Dra. Elizabeth Solís Pérez, NC  
Facultad de Salud Pública y Nutrición  
Av. Dr. Eduardo Aguirre Pequeño y Yuriria  
Col. Mitras Centro Monterrey, N.L. CP 64460  
Tel. 13 40 4890 ext. 3064

Dr. Fernando Lavalle González.  
Servicio de Endocrinología  
Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”  
Av Gonzalitos y Madero, Monterrey NL, CP 64460  
Teléfono 83 48 57 64, 83 48 78 71.

**ANEXO 3.**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEON**

**HOSPITAL UNIVERSITARIO**

**LABORATORIO DE ENDOCRINOLOGIA**

**CADENA DE CUSTODIA**

Por medio de ésta cadena de custodia se solicita a:

\_\_\_\_\_

La realización de los estudios señalados a los participantes registrados en el formato de exámenes a subrogar.

Fecha de la solicitud (día/mes/año)\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Hora de salida:\_\_\_\_\_

Condiciones de transporte: Temp. Ambiente  refrigeración  Congelación

Responsable del envío: \_\_\_\_\_

Mensajero de Turno: \_\_\_\_\_

(Llenado por el laboratorio de referencia)

Fecha de recepción (día/mes/años)\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Hora que recibe:\_\_\_\_\_

Respecto a la(s) Muestra(s)

	SI	NO
¿Son correctamente identificadas con nombre, folio, y estudio solicitado?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se reciben a temperatura adecuada cada una de ellas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se recibe algún suero hemolizado?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Alguna muestra pierde su integridad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se rechaza alguna muestra?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Observaciones: \_\_\_\_\_

Responsable de Recepción: \_\_\_\_\_

Av. Francisco I. Madero Pte. S/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro  
C.P. 64460 Monterrey, N. L. México  
Conmutador: (81) 8346 9400 al 09 Ext.197 y 325  
Tel./ Fax (81) 8348 7871, 83336413, 8123 1241 y 8348 5764  
E-mail: endocrinologiahu@prodigy.net.mx