

## Expertos Invitados

### ● CONSUMO DE ALIMENTOS E INDICE DE DIVERSIDAD DE LA DIETA EN ESCOLARES DE BAJA CALIFORNIA, MEXICO



**Dr. Arturo Jiménez-Cruz**  
Columnista Experto de SIIC

Institucion:  
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Baja California (UABC),  
Tijuana, Baja California, México

#### Introducción

Las dietas altas en frutas y verduras han sido relacionadas con disminución en riesgo de diversas patologías, entre ellas algunos tipos de cáncer, enfermedades cardiovasculares, diabetes, obesidad y accidente cardiovascular.<sup>1-7</sup> Por esta razón, para la eficaz prevención de las enfermedades crónicas, diversas asociaciones recomiendan el consumo de cinco o más frutas y verduras diarias. En Baja California, el Instituto de Nutrición de Baja California difundió una guía llamada *La Manzana de la Salud*,<sup>10</sup> que recomienda para niños de 6 a 12 años el consumo diario de dos a tres raciones de frutas, tres a cinco raciones de verduras, seis a doce raciones de granos y harinas, tres raciones de lácteos y dos raciones de carnes (figura 1). La comprensión y aceptación de *La Manzana de la Salud* fue evaluada en mujeres de diferentes niveles socioeconómicos,<sup>11</sup> en diabéticos,<sup>12</sup> en niños de escuelas para niños indígenas<sup>13</sup> y no indígenas.<sup>14</sup> Diversos estudios han demostrado que la comida chatarra y el consumo alto de grasas tienen efectos negativos sobre la salud.<sup>15-17</sup> Las ventas de refrescos carbonatados en México demuestran alto consumo,<sup>18</sup> que lo ubican como segundo país entre los de mayor consumo de refrescos en el mundo.<sup>15</sup>



En EE.UU., los escolares méxico-americanos constituyen el grupo étnico con menor consumo de frutas y verduras,<sup>19</sup> y solamente 6.8% de los niños de origen latino de cuatro a cinco años de edad ingería 5 raciones de frutas y verduras al día.<sup>20</sup> El objetivo de este estudio fue valorar el consumo de alimentos en niños que asisten a la escuela primaria y secundaria y comparar la composición de la ingesta con las recomendaciones de *La Manzana de la Salud*.

## Métodos

• **Características de la población.** Baja California (México) es un estado localizado al noroeste del país, que tiene frontera con el estado de California en los EE.UU. De acuerdo con el censo de 1992, 21 Baja California (BC) tenía aproximadamente 2 millones de residentes. La edad del 34% de la población total es inferior a 15 años<sup>21</sup> y tiene tres subsistemas de educación:

1. Subsistema administrado por el gobierno del estado.
2. Subsistema administrado por el gobierno federal.
3. Subsistema privado.

Los programas escolarizados se dividen en educación primaria (primero a sexto año, de 6 a 12 años de edad), educación secundaria (primero a tercer año, de 12 a 15 años) y preparatoria (primero a tercer año, de 15 a 18 años). Durante el período 1996-1997, el número de estudiantes inscritos en el sistema de educación primaria fue de 38 877 niños y 38 472 niñas, y en secundaria, 13 648 niños y 13 374 niñas.<sup>22</sup> Las escuelas estaban localizadas en zonas rurales y urbanas de los cinco municipios de BC: Tijuana, Mexicali, Tecate, Ensenada y Rosarito.

• **Sujetos.** En el período 1996-1997, 16 625 niños se inscribieron en quinto de primaria y 8 676 en tercero de secundaria.

• **Muestra.** Se seleccionaron 25 escuelas por cada nivel educativo y de 20 grupos en cada nivel y municipio mediante un muestreo aleatorio bi-etápico. En Rosarito, se seleccionaron tres de siete primarias y dos de las cuatro secundarias.<sup>23</sup>

• **Obtención de información.** Se entrenó a todos los entrevistadores, estudiantes de la Maestría en Nutrición, para que leyeran y revisaran la información. Se les dio un curso de 40 horas sobre consumo de alimentos. Además, se realizó un entrenamiento específico de 6 horas para la administración del cuestionario de frecuencia de consumo. El cuestionario se aplicó entre las 10 y 12 de la mañana. El entrevistador leía las preguntas, explicaba el tamaño de las porciones y consignaba las respuestas.

• **Estudio piloto.** El cuestionario final se realizó después de la valoración de nueve cuestionarios diferentes. Se realizó la prueba de test-retest y se analizó mediante la correlación de Spearman ( $r = 0.79$ ;  $p = 0.001$ ); el período entre el test-retest fue de dos semanas. La alpha de Chronbach fue de 0.80 ( $p = 0.01$ ). Se realizó la validación del cuestionario con recordatorio de siete días, la correlación de Spearman fue de ( $r = 0.9$ ).

• **Cuestionario de frecuencia de alimentos.** El cuestionario definitivo incluía 36 alimentos de consumo usual en BC. Los alimentos se agruparon de acuerdo con los grupos establecidos en *La Manzana de la Salud*.

• **Carta de consentimiento.** El proyecto fue aprobado por el Comité de Posgrado de Nutrición y los padres de los estudiantes firmaron una carta de consentimiento.

• **Análisis estadístico:** Los alimentos fueron agrupados en los cinco principales grupos, adicionalmente a refrescos, dulces y frituras. Los resultados se compararon con los estándares de referencia de La Manzana de la Salud. Se elaboraron tres índices de diversidad, uno que evaluaba la suficiencia y variedad con escala de 1 a 10; otro que evaluaba suficiencia, variedad y moderación, con escala de 0 a 10, que incluía las grasas, y uno de 0 a 5.<sup>24</sup> En el primer índice se asignó una unidad al consumo de cada uno de los cinco grupos de alimentos y una unidad más para quien consumía la cantidad recomendada por La Manzana de la Salud. En el segundo índice, se sustraía una unidad a quien consumiera más de cinco raciones de grasa por día (cada ración era de 5 g). En el tercer índice se le asignó una unidad por cada grupo de alimentos que se consumía en la cantidad recomendada por La Manzana de la Salud. Los resultados se calcularon por género, lugar de residencia (urbana o rural), ocupación del padre. La asociación entre el consumo de grupos de alimentos por lugar de residencia, nivel de educación y ocupación de los padres se realizó mediante  $\chi^2$ .

## Resultados

El cuestionario fue realizado por 3 325 estudiantes, 51% niños y 49% niñas. La ingesta diaria de frutas fue de  $1.5 \pm 1.7$  porciones en niños de quinto de primaria, y  $1.5 \pm 1.5$  en adolescentes de tercero de secundaria; la ingesta diaria de verduras fue de  $2.5 \pm 2.4$  en niños de quinto, y  $2.7 \pm 2.3$  en adolescentes; la ingesta de harinas y granos fue de  $8.0 \pm 5.6$  en niños y  $7.4 \pm 7.3$  en adolescentes; la ingesta del grupo de las carnes y sustitutos (incluyendo frijoles) fue de  $5.4 \pm 5.6$  en niños y de  $6.7 \pm 7.7$  en adolescentes; y la ingesta de lácteos fue de  $2.7 \pm 2.4$  en niños y  $2.7 \pm 2.3$  en adolescentes. El porcentaje de niños y adolescentes de escuelas rurales y urbanas que consumían las recomendaciones mínimas de fruta fue de 38% y 43%; de verduras, 31% y 46%; de harinas y granos,

63% y 68%; de carnes (incluyendo frijoles), 87% y 88%; de carnes, sin incluir frijoles, 67% y 77%, y de lácteos, 31% y 42%, respectivamente.

El consumo diario de refrescos carbonatados lo reportaron 92% de niños de primaria y 93% de los adolescentes; el consumo de frituras fue de 85% en niños de primaria y 88% en adolescentes y el consumo diario de dulces fue descrito en 86% de niños y 88% de adolescentes. De acuerdo con la ocupación del padre, se observaron diferencias estadísticamente significativas en el consumo de las raciones mínimas de frutas ( $p = 0.02$ ), de verduras ( $p = 0.01$ ) y refrescos ( $p = 0.004$ ).

De acuerdo con el primer índice de diversidad, 61% de escolares de zonas rurales y 68% de zonas urbanas tuvieron valores de 7 a 10 ( $p < 0.001$ ); de acuerdo con el segundo índice, 53% de niños de zonas rurales y 68% de zonas urbanas presentaron cifras de 7- 10; y de acuerdo con el tercer índice, 9% de niños en zonas rurales y 16% de niños en zonas urbanas se ubicaron en la categoría de bueno ( $p < 0.000$ ), es decir consumo adecuado de todos los grupos de alimentos.

### Discusión

En el estudio se observó alto porcentaje (31% - 88%) de niños y adolescentes que no cumplían con las recomendaciones mínimas de todos los grupos de alimentos.

Solamente 9% de niños en zonas rurales y 16 % en zonas urbanas cumplían con las raciones recomendadas de todos los grupos. Por otro lado, estos niños tenían un alto consumo de refrescos, dulces y frituras. No hemos encontrado publicado otros estudios que presenten el consumo de alimentos en escolares en diferentes regiones de Latinoamérica.<sup>23</sup> Los resultados son similares a los observados en la tercera encuesta nacional de nutrición (HANES III) de EE.UU.<sup>25</sup> El consumo de verduras fue mayor en adolescentes que en niños, lo que concuerda con otros estudios.<sup>25-27</sup> Además, los hijos de padres de zonas rurales cumplían menos las recomendaciones que los hijos de padres con otras ocupaciones. Esto parece indicar que los niños de zonas rurales están en mayor riesgo de enfermedades crónico- degenerativas como resultado del bajo consumo de frutas y verduras.<sup>1-7</sup> Estas enfermedades han aumentado considerablemente en México. Por otro lado, los escolares indígenas que asisten a escuelas públicas de Tijuana tienen la más alta prevalencia de riesgo de sobrepeso y obesidad en el país. Esta obesidad coexiste con desnutrición, alta prevalencia de inseguridad alimentaria y bajo cumplimiento en el consumo de alimentos.<sup>13</sup> Además, el exceso en el consumo de refrescos está asociado con diversos problemas de salud, incluyendo la obesidad, cariogenicidad, piedras urinarias recurrentes, dispepsia e hipocalcemia.<sup>16-18,29-31</sup> Estos problemas adquieren relevancia, teniendo en cuenta que los programas más efectivos en el largo plazo para la reducción y control de la obesidad son los que se implementan en niños.<sup>32</sup> A pesar de ello, pocos esfuerzos sistemáticos se han realizado para reducir la ingesta de refrescos y comida chatarra en México. Los resultados de este estudio dieron lugar a diversas propuestas ante legisladores mexicanos<sup>33-36</sup> y al desarrollo de programas de evaluación e intervención específicos en escuelas indígenas y no indígenas. En el Foro Nacional de Salud Pública, realizado por la Comisión de Salud de la Cámara de Diputados de México, se propuso reformar la ley de salud para que se transfirieran responsabilidades a los estados y municipios (la idea es que se diseñen instrumentos de educación validados a nivel local o regional<sup>33</sup>), así como prohibir la venta de refrescos, frituras, dulces y chocolates en las tiendas escolares,<sup>34</sup> garantizar el consumo de cinco grupos de alimentos en la población mexicana<sup>35</sup> y que el gobierno asuma la responsabilidad de distribuir desayunos escolares en todas las escuelas rurales y en las áreas marginadas de las escuelas urbanas.<sup>36</sup> Además se han realizado estudios de prevalencia de desnutrición y obesidad en escuelas indígenas<sup>13</sup> y programas de intervención para el control y prevención de la obesidad y desnutrición (datos no publicados).

Sin embargo, se requieren más esfuerzos en diversos niveles o contingencias para que la relevancia de estos resultados pueda verse reflejada en medidas de intervención masiva y eficiente. El modelo ecológico de conducta propuesto por Hovell es una estrategia que debe explorarse.<sup>37</sup>

### BIBLIOGRAFIA

1. Healthy People 2000: National Health promotion and Disease Prevention Objectives. Washington, DC: US Dept of Health and Human Services; 1990. DHSS publication PHS- 50212.
2. Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit, and cancer. I. Epidemiology. Cancer causes control 1991; 2: 325-357.
3. Block G, Patterson B, Subar A. Fruit, vegetables, and cancer prevention: a review of the epidemiologic evidence. Nutr Cancer 1992; 18: 1-29.
4. Rogers AE, Longnecker MP. Biology of disease: dietary and nutritional influences on cancer. Lab Invest 1988; 59: 729-759.
5. Henderson BE, Ross RU, Pike MC. Toward the primary prevention of cancer. Science 1991; 254: 1131-1138.

6. Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit, and cancer prevention. *J Am Diet Assoc* 1996; 96: 1027-1039.
7. Quan Tu, Salomón J, Nitzke S, Ricks M. Behaviors of low-income mothers related to fruit and vegetable consumption. *J Am Diet Assoc* 2000; 100: 567-570.
8. Food Guide Pyramid: A guide to daily food choices. Washington, DC: US Dept of Agriculture, Human Nutrition Information Services; 1992. Home and Garden Bulletin No. 232.
9. 5-A-DAY for better health. Bethesda, Md: National Cancer Institute 1992. RFA No. CA- 92-17.
10. Jiménez-Cruz A, Jones E, Bacardí Gascón M. La Manzana de la Salud. *Divulgare* 1996; 14:12-15.
11. Bacardí Gascón M., Jiménez-Cruz A., Jones E. An evaluation of two Mexican Food Guides. *Int J Food Sci Nutr* 2002; 53(2): 163-169.
12. Jiménez-Cruz A, Bacardí M, et al. Motivating behavioral change in a Mexican diabetic population: The Si Se Puede intervention program. *Revista Biomédica* (En prensa).
13. Jimenez Cruz A, Bacardí-Gascon M, Spindler A. Obesity and hunger among Mexican- Indian children on the US-Mexico border. *Int J Obesity* (En Prensa).
14. Bacardí M, Jimenez A, Sanchez C., et al. Evaluación cuantitativa de las guías alimentarias mexicanas en niños. I Congreso de la Asociación de Dietistas-Nutricionistas. Barcelona, España. 10/18/02.
15. Mazariegos-Ramos E, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero JF, Paniagua R, Amato D. Alteraciones en el metabolismo del calcio y fosfatos secundarias a la ingestión de refrescos fosforados. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995; 52: 5-9.
16. Mazariegos-Ramos E, Guerrero-Romero F, Rodríguez-Román M, Lazcano-Burciaga G, Paniagua R, Amato D. Consumption of soft drinks with phosphoric acid as a risk factor for the development of hypocalcemia in children: A case-control study. *The Journal of Pediatrics* 1995; 126 (6):940-942.
17. Shuster J, Jenks A, Logan C. Soft drinks consumption and urinary stone recurrence: a randomized prevention trial. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 911-6.
18. Maupomé-Carvantes G, Sánchez-Reyes V, Laguna-Ortega S, Andrade-Delgado LC, Diez de Bonilla-Calderón. Patrón de consumo de refrescos en una población Mexicana. *Salud Publica Mex* 1995; 37: 323-328.
19. Murphy SP, Castillo RO, Mendoza FS. An evaluation of food group intakes by Mexican-American children. *J Am Diet Assoc* 1990; 90: 388-393.
20. Basch CE, Zybert P, Shea S. 5-A-Day: dietary behavior and the fruit and vegetable intake of Latino children. *Am J Public Health* 1994; 84: 814-818.
21. Secretaría General de Gobierno. Consejo Estatal de Población. Baja California. Información General, cifras y datos. Gobierno del Estado de Baja California, 2nd Ed. Mexicali, B.C. 1995
22. Secretaría de Educación Pública del estado de Baja California. Mexicali, B.C. 1997.
23. Jiménez Cruz A., Bacardí Gascón M., Jones E. Fruit, vegetable, soft drink, and high-fat containing snack consumption among Mexican Children. *Arch Med Res* 2002; 33: 74- 80.
24. Schuette LK, Song WO, y Hoerr SL. Quantitative use of the Food Guide Pyramid to evaluate dietary intake of college students. *J Am Diet Assoc* 1996; 96: 453-457.
25. Third Report on Nutrition Monitoring in the United States. US Department of Agriculture. Washington, DC. 1995.
26. Patterson BH, Block G, Rosenberger WF, Pee D, Kahle LL. Fruit and vegetables in the American diet: data from the NHANES II survey. *Am J Public Health* 1990; 80: 1443-1449.
27. Serdula MK, Coates RJ, Byers T, Simoes E, Mokdad AH, Subar AF. Fruit and vegetable intake among adults in 16 states: results of a brief telephone survey. *Am J Public Health* 1995; 85: 236-239.
28. Baranowski T, Smith M, Baranowski J, Wang DT, Colleen D, Lin LS, Hearn MD, Resnicow K. Low validity of a seven-item fruit and vegetable food frequency questionnaire among third-grade students. *J Am Diet Assoc* 1997; 97 (1): 66-68.
29. Guenther PM. Beverages in the diets of American teenagers. *J Am Diet Assoc* 1986; 86(4): 493-499.
30. Meurman JH, Frank RM. Progression and surface ultrastructure of invitro caused erosive lesions in human and bovine enamel. *Caries Res* 1991; 25: 81-87.

31. Holcombe C, Kaluba J, Lucas SB. Non-ulcer dyspepsia in Nigeria: a case control study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991; 85:553-555.
32. Epstein LH, Voloski A, Wing RR, McCurley J. Ten-year follow-up of behavioral, family- based treatment for obese children. *JAMA* 1990; 264 (19):2519 -2523.
33. Jiménez-Cruz A. La nutrición en México. Foro Nacional de Consulta Pública "La Salud de los Mexicanos", Comisión de Salud. H. Congreso de la Unión. pp 22-27. México, Julio 2000.
34. Bacardi-Gascón M. Propuesta para prohibir la venta de refrescos, fritos, dulces y chocolates en las tiendas escolares. Foro Nacional de Consulta Pública "La Salud de los Mexicanos", Comisión de Salud. H. Congreso de la Unión. pp 46-47. México, Julio 2000.
35. Bacardi-Gascón M y Jiménez-Cruz A. Propuesta para que se garantice el consumo de cinco grupos de alimentos en la población mexicana. Foro Nacional de Consulta Pública "La Salud de los Mexicanos", Comisión de Salud. H. Congreso de la Unión. pp 51-52. México, Julio 2000.
36. Bacardi-Gascón y Jiménez-Cruz A. Propuesta para que el gobierno distribuya desayunos escolares en todas las escuelas públicas rurales y de manera selectiva, en escuelas rurales. Foro Nacional de Consulta Pública "La Salud de los Mexicanos", Comisión de Salud. H. Congreso de la Unión. pp 67. México, Julio 2000.
37. Hovell MF, Wahlgren DR, Gehrman C. The Behavioral Ecological Model: Integrating public health and behavioral science. In: DiClemente RJ, Crosby R, Kegler M, (eds.). *New and Emerging Models and Theories in Health Promotion and Health Education*. Josey- Bass Inc., San Francisco, California, 2002

---

## VALOR PRONOSTICO DE LA EXPRESION DE P53 Y MDM2 EN LA LEUCEMIA



**Britt Gustafsson, MD, PhD**  
Columnista Experta de SIIC

Institucion:  
Department of Paediatrics, Huddinge University Hospital, Karolinska Institutet, Estocolmo, Suecia

### Introducción

La alteración del gen supresor de tumor TP53 y la mayor expresión de la proteína codificada por él, p53, se asocian con interrupción del ciclo normal de proliferación celular y apoptosis.<sup>1-3</sup> Es la mutación más común en cáncer humano.<sup>1,2</sup> De hecho, las mutaciones en la p53 se han involucrado en la etiología de varios tipos de tumores sólidos y podrían tener significado pronóstico en neoplasias hematológicas del adulto.<sup>4,5</sup> En las leucemias agudas infantiles, las mutaciones de p53 son infrecuentes en el momento del diagnóstico de la patología pero tienden a conferir un pronóstico desfavorable.<sup>6-16</sup> Uno de los mecanismos propuestos en la inactivación de la p53 tipo natural es la interacción con MDM2, una proteína de tumor que anula la función supresora de tumores de p53, con lo cual se forma un circuito de autorregulación.<sup>17-19</sup> En algunos casos de neoplasias hematológicas malignas del adulto se observa mayor expresión de MDM2 y este fenómeno se asocia con pronóstico adverso.<sup>20</sup> Marks y colaboradores refirieron que la expresión anormal de p53/MDM2 en el momento del diagnóstico era un hallazgo más frecuente en la LLA con falta de respuesta temprana al tratamiento que en niños con remisión prolongada. Asimismo, encontraron que 3 de 10 pacientes con LLA de pronóstico desfavorable tenían mutaciones en el gen de la p53 y otros cuatro expresaban en exceso la proteína MDM2. En dos de estos cuatro enfermos, el nivel de ARN mensajero (ARNm) de MDM2 era normal. Los autores pusieron énfasis en la importancia de la medición de dicha proteína y en un posible mecanismo nuevo de regulación postranscripcional en el nivel de la proteína MDM2.<sup>21-22</sup> Zhou y colegas refirieron la expresión exagerada de ARNm de MDM2 en algunos casos pediátricos de LLA con células que expresaban el tipo salvaje de la p53.

También constataron que la mayor expresión de MDM2 en niños con LLA se correlacionaba en forma significativa con resistencia a la doxorubicina y con recidiva.<sup>23-24</sup> El objetivo del estudio fue evaluar la expresión de p53 y de MDM2 en células leucémicas de niños con LLA en remisión sostenida y comparar los hallazgos con los de pacientes con LLA internados para trasplante de médula ósea como consecuencia de hallazgos indicadores de pronóstico desfavorable, esencialmente recidiva.

## Material y métodos

### Pacientes

Se revisaron muestras de médula ósea obtenidas en el momento del diagnóstico de LLA en 30 niños que habían permanecido más de 5 años sin recidiva. Además se estudiaron 15 pacientes internados para ser sometidos a trasplante de médula ósea (TMO), quienes representaron el grupo de pronóstico desfavorable. En 7 de ellos se dispuso de muestra de médula ósea en el momento del diagnóstico inicial. Como controles se evaluaron biopsias medulares de 11 pacientes sin patología neoplásica.

En todos los casos se dispuso de muestras de médula ósea embebidas en parafina.

### Métodos

Las muestras de médula ósea se analizaron con inmunohistoquímica para determinar la expresión de p53 y MDM2. La presencia de células leucémicas se estableció morfológicamente y con el uso de marcadores inmunológicos CD3 y CD79a.

Se utilizaron los anticuerpos primarios anti-p53, clon DO-7, un anticuerpo murino monoclonal que reconoce los aminoácidos 17 a 29 de la región aminoterminal de la proteína humana p53 (Dakopatts) y el anti-MDM2, clon SMP14, un anticuerpo monoclonal murino contra la secuencia de aminoácidos 154-167 de la proteína MDM2 humana (Santa Cruz Biochemistry). La marcación se efectuó en TechMateTM 500, Dakopatts según procedimientos estandarizados.

La fijación de los anticuerpos se visualizó mediante reacción enzimática con diaminobenzidina-peróxido. Las muestras se tiñeron débilmente con hematoxilina y se prepararon controles negativos con la omisión del anticuerpo primario. Se incluyeron controles positivos -muestras de amígdalas embebidas en parafina- con expresión conocida de p53 y MDM2 (figura 1). Con la finalidad de optimizar el procedimiento de detección de MDM2, se utilizó la línea celular C6 con expresión exagerada inducida de MDM2.

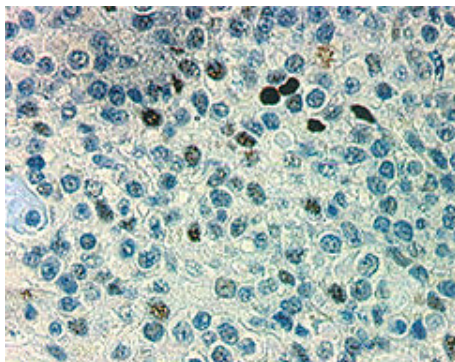


Figura 1. Detección por inmunohistoquímica de p53 en amígdala normal.

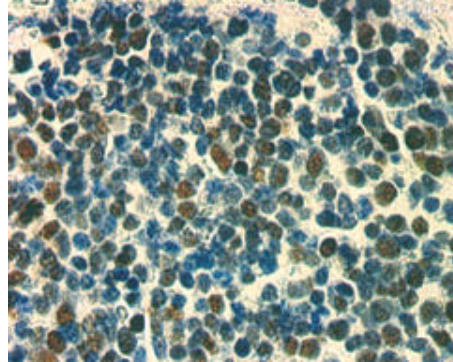
En cada preparado se contaron 500 células y se determinó la frecuencia de células mononucleares con expresión de p53 y MDM2. Las muestras con menos de un 10% de células positivas se consideraron negativas. La intensidad de la positividad para p53 y MDM2 se estableció como leve (+), intermedia (++) o intensa (+++). Las diferencias estadísticas entre los grupos se calcularon con la prueba de Chi cuadrado con corrección de Yates. El protocolo de estudio fue aprobado por el comité de ética médica del Instituto Karolinska.

### Resultados y discusión

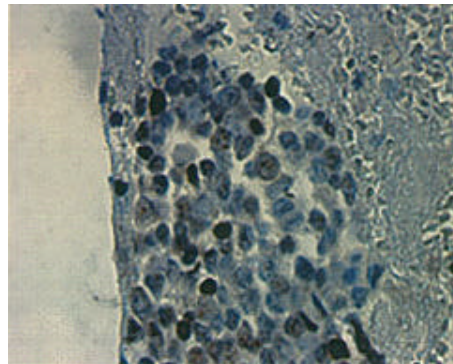
Un estudio anterior analizó la expresión de p53 y MDM2 por inmunohistoquímica en muestras de médula ósea de 23 niños con LLA.<sup>25</sup> En un caso se constató mayor expresión de la proteína p53 mientras que en 5 enfermos hubo expresión exagerada de MDM2. Estos 6 pacientes con expresión excesiva de MDM2/p53 pertenecían a un grupo con hallazgos compatibles con pronóstico adverso en el momento del diagnóstico. Con la finalidad de comprender mejor el valor pronóstico de la expresión de p53/MDM2, estudiamos muestras de médula ósea de niños con LLA en recaída, internados para estudio pretrasplante de médula ósea. Encontramos elevada incidencia de expresión aumentada de las proteínas p53 y MDM2 en comparación con los controles sin leucemia.<sup>26</sup> El objetivo del tercer estudio fue poner estas observaciones en perspectiva mediante el análisis de la expresión de p53/MDM2 en un grupo de niños con LLA que sobrevivieron más de 5 años luego del diagnóstico.

Además, se volvieron a estudiar las muestras de médula ósea originales y las obtenidas durante la recaída en el grupo con evolución desfavorable.

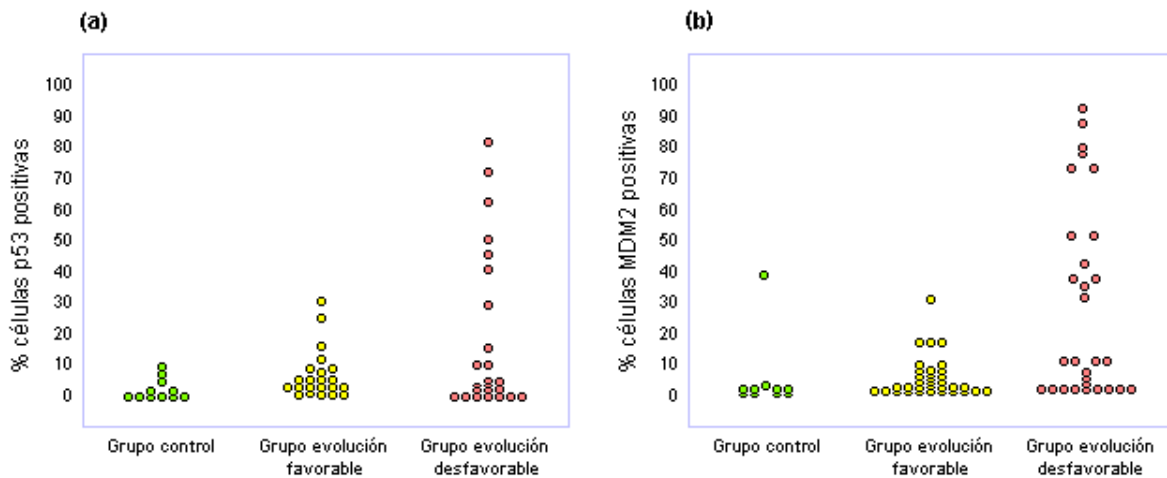
Sólo 4 de los 30 niños con LLA en remisión prolongada expresaban p53 mientras que este fenómeno se observó en 8 de 15 enfermos con recidiva ( $p = 0.01$ ). Cuatro pacientes con remisión prolongada también expresaron MDM2 versus 10 de los 15 niños con recaída leucémica ( $p = 0.0007$ ). En las muestras originales de médula ósea, la expresión exagerada de MDM2 fue más común en el grupo que presentó recidiva que en el grupo con remisión a largo plazo ( $p = 0.002$ ). Lo mismo ocurrió con la expresión simultánea de ambas proteínas ( $p = 0.028$ ). En el grupo control, hubo expresión de MDM2 en sólo un niño con enfermedad por depósito de lípidos (figuras 2, 3 y 4).



**Figura 2.** Detección por inmunohistoquímica de p53 en células de médula ósea en el momento del diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.



**Figura 3.** Detección por inmunohistoquímica de MDM2 en células de médula ósea en el momento del diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.



**Figura 4.** (a) expresión de p53 y (b) expresión de MDM2 en células leucémicas en 30 pacientes con leucemia linfoblástica aguda con sobrevida prolongada (buena evolución) y en 15 enfermos con

patología avanzada (evolución desfavorable). En el grupo control está compuesto por 11 pacientes con trastornos no malignos.

Estos hallazgos coinciden con estudios moleculares en cuanto a que la alteración en la expresión de las proteínas p53 y MDM2 en el momento del diagnóstico era más frecuente en leucemias infantiles asociadas con fracaso terapéutico que en el grupo de enfermos con remisión prolongada.<sup>6-16</sup> En la mayoría de las investigaciones anteriores, la expresión de p53 y MDM2 se evaluó a nivel del ADN y ARN sin descripción de la expresión proteica. Algunos autores, por ello, enfatizaron la importancia de analizar las proteínas ya que p53/MDM2 pueden detectarse sin amplificación genética.<sup>21-23</sup> Un estudio reciente también reveló que el análisis genómico de tejidos conservados, fijados en formalina, se relaciona con el hallazgo de mutaciones artificiales.<sup>25</sup> Se requieren estudios prospectivos para conocer si las alteraciones de p53/MDM2 en el momento de la recidiva representan modificaciones secundarias de aparición durante la enfermedad o si en caso de estar presentes en el momento del diagnóstico constituyen marcadores de evolución desfavorable.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Holstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris C. p53 mutations in human cancers. *Science*. 1991; 253:49-53.
2. Levine J, Momand J, Finlay CA. The p53 tumour suppressor gene. *Nature*. 1991; 351:453.
3. Lane D P. p53, guardian of the genome. *Nature*. 1992; 358:15-16.
4. Sugimoto K, Toyoshima H, Sakai R et al: Mutations of the p53 gene in lymphoid leukemia. *Blood* 1991; 77: 1153-1156.
5. Sugimoto K, Hirano N, Toyoshima H et al: Mutations of the p53 gene in myelodysplastic syndrome (MDS) and MDS-derived leukemia. *Blood* 1993; 81: 3022- 3026.
6. Felix CA, Nau MM, Takahashi T et al: Hereditary and Acquired p53 Gene mutations in Childhood ALL. *J.Clin.Invest* 1992; 89: 640-647.
7. Wada M, Bartram CR, Nakamura H et al: Analysis of p53 mutations in a Large Series of Lymphoid Hematologic Malignancies of Childhood. *Blood* 1993; 82: 3163- 3169.
8. Blau O, Avigad S, Stark B et al: Exon 5 mutations in the p53 gene in relapsed childhood ALL. *Leuk Res* 1997; 21: 721-729.
9. Kawamura M, Ohnishi H, Guo SX et al. Alterations of the p53, p21, p16, p15 and RAS genes in childhood T cell ALL. *Leuk Res* 1999; 23: 115-126.
10. Lam V, Mc Pherson P, Salmena L et al. p53 gene status and chemosensitivity of childhood acute lymphoblastic leukaemia cells to adriamycin. *Leuk Res* 1999; 23: 871- 880.
11. Felix CA, D'Amico D, Mitsudomi T, et al. Absence of hereditary p53 mutations in 10 familial leukemia pedigrees. *J Clin Invest* 1992;90(2):653-8.
12. Kawamura M, Kikuchi A, Kobayashi S, et al. Mutations of the p53 and ras genes in childhood t(1;19)-acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1995;85(9):2546-52.
13. Findley HW, Gu L, Yeager AM et al. Expression of Bcl-2, Bcl-xl and Bax correlate with p53 status and sensitivity to apoptosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*.1997 Apr 15;89(8):2986-93.
14. Gump J, McGavran L, Wei Q et al. Analysis of TP53 mutations in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*.2001 Oct 23(7):416-419.
15. Lam V, Mc Pherson JP, Salmena L et al. p53 gene status and chemosensitivity of childhood acute lymphoblastic leukemia cells to adriamycin. *Leuk Res*.1999 Oct;23(10):871-80.
16. Dicciani MB, Yu J, Hsiao M, Mukherjee S, Shao LE, Yu AL. Clinical significance of p53 mutations in relapsed T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1994;84(9):3105- 12.
17. Meltzer PS. MDM2 and p53: a question of balance [editorial; comment]. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(17):1265-6.
18. Oliner JD, Pietenpol JA, Thiagalingam S, Gyuris J, Kinzler KW, Vogelstein B. Oncoprotein MDM2 conceals the activation domain of tumour suppressor p53. *Nature* 1993;362(6423):857-60.
19. Freedman DA, Wu I and Levine AJ. Functions of the MDM2 oncoprotein. *Cell.Mol.Life Sci*.1999;55:96-107.
20. Oliner JD, Kinzler KW, Meltzer PS, George DL, Vogelstein B. Amplification of a gene encoding a p53-associated protein in human sarcomas [see comments]. *Nature* 1992;358(6381):80-3.



21. Marks DI, Kurz BW, Link MP, et al. Altered expression of p53 and mdm-2 proteins at diagnosis is associated with early treatment failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 1997; 15(3): 1158-62.
22. Marks DI, Kurz BW, Link MP, et al. High incidence of potential p53 inactivation in poor outcome childhood acute lymphoblastic leukemia at diagnosis. Blood poor outcome childhood acute lymphoblastic leukemia at diagnosis. Blood 1996; 87(3): 1155- 61.
23. Zhou M, Yeager AM, Smith SD, Findley HW. Overexpression of the MDM2 gene by childhood acute lymphoblastic leukemia cells expressing the wild-type p53 gene. Blood 1995; 85(6): 1608-14.
24. Zhou M, Gu L, Abshire TC et al. Incidence and prognostic significance of MDM2 oncoprotein overexpression in relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. Leukemia 2000; 14: 61-67.
25. Williams C, Ponten F, Moberg C et al. A high frequency of sequence alterations is due to formalin fixation of archival specimens. Am J Pathol 1999; 155: 1467-1471.

---

## EL RITONAVIR SE ASOCIA CON ALTERACIONES DEL CRECIMIENTO EN NIÑOS AFECTADOS POR EL HIV



Dra. Sharon A. Nachman

Investigadora del Departamento de Pediatría. Directora de Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Stony Brook University Hospital.

Stony Brook, EE.UU. (*especial para SIIC*)

La **doctora Sharon Nachman** observó que, a pesar de alcanzar un control adecuado de la replicación viral, los niños infectados por el HIV y tratados con ciertos antirretrovirales experimentan alteraciones del crecimiento. La investigadora explicó a **SIIC**, en una entrevista exclusiva, que los niños estudiados **“tuvieron una cierta recuperación de peso y altura inicialmente, cuando se redujo su carga viral. Sin embargo, en el seguimiento a largo plazo, no hubo una recuperación de los valores normales”**.

La **doctora Nachman** ha publicado numerosos trabajos científicos en revistas como Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine, Journal of the American Medical Association y Pediatric Infectious Diseases Journal, entre otras. Actualmente está investigando los efectos de la terapia antirretroviral en los niños infectados por el HIV.

En un grupo de más de 330 niños de 2 a 17 años, la experta y sus colaboradores evaluaron los efectos de estos fármacos en el crecimiento. Los resultados del seguimiento mostraron que, a pesar de la reducción significativa de la carga viral, los niños tratados con ritonavir experimentaban alteraciones del crecimiento. La **doctora Nachman** explicó estos resultados en un diálogo exclusivo con **SIIC**.

### **SIIC: Doctora Nachman, ¿cuáles son las principales preocupaciones con respecto a los efectos adversos de la terapia antirretroviral en los niños?**

Dra. Sharon Nachman: Existen varios temas de preocupación en relación con los efectos adversos de la terapia antirretroviral. Las preocupaciones iniciales son aquellas que atañen a la toxicidad aguda a corto plazo de los medicamentos. Aquí se incluyen anomalías en el examen físico y en los parámetros de laboratorio. Entre las alteraciones en el examen físico, se pueden observar vómitos, diarrea y molestias gastrointestinales. Estas aparecen con mayor frecuencia con los inhibidores de la proteasa. Otras alteraciones físicas son las erupciones y las neuropatías periféricas, que se ven con el uso de fármacos análogos o no análogos de nucleósidos.

Las alteraciones de laboratorio se ven con todos los antirretrovirales. Entre los efectos tóxicos de los nucleósidos, se observan tanto anemia como neutropenia y trombocitopenia, así como indicadores de aumento de la función hepática. Con los inhibidores de la proteasa se observan anomalías de la función hepática y del metabolismo de la glucosa, aumento de la lipasa, y alteraciones del colesterol y los triglicéridos.

La toxicidad a largo plazo, o efectos colaterales de las terapias antirretrovirales, incluye la posibilidad de lipodistrofia, alteraciones en el metabolismo óseo, y fallas del crecimiento.

Lamentablemente, sabemos muy poco sobre los efectos tóxicos a muy largo plazo de estos medicamentos.

**SIIC: ¿Cómo afecta la infección por el HIV al crecimiento infantil?**

S.N.: Creemos que la carga viral elevada afecta adversamente el crecimiento de los niños. Existen datos significativos en la bibliografía que muestran que los niños con enfermedad avanzada o con sida tienen deficiencias de crecimiento. Sin embargo, se creyó en el pasado que la corrección de la viremia elevada permitiría alcanzar un crecimiento normal.

Un estudio cuyos resultados publicamos en la revista *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine* en 2002, con un grupo de niños seguidos en el ACTG Clinical Trial Protocol 338, reveló informaciones sorprendentes. En este estudio, los niños que estaban asignados a recibir un régimen antirretroviral altamente activo conteniendo ritonavir, y que alcanzaron cargas virales indetectables en las semanas 48 y 96 de la terapia, de hecho no mostraron una recuperación del crecimiento.

Ha habido una extensa discusión en la bibliografía acerca del crecimiento en los niños infectados por el HIV. Nuestro equipo ha postulado que pueden existir otros cofactores involucrados en el crecimiento, al igual que la terapia que incluye un inhibidor de la proteasa, que pueden haber afectado negativamente la evolución. Los próximos estudios deberán evaluar las secuelas a largo plazo de las terapias que incluyen inhibidores de la proteasa, para determinar si éste efecto se ve con el ritonavir solamente, o con otros fármacos de la misma familia.

**SIIC: ¿Podría describir el protocolo de ensayo mencionado? ¿Qué características presentaban los participantes?**

S.N.: El ACTG Protocol 338 fue el primer estudio grande que evaluó a niños infectados por el HIV que estaban recibiendo una terapia antirretroviral estable, pero que tenían niveles de viremia detectables; y que posteriormente fueron asignados a cambiar la terapia. Entonces, los niños incluidos en el trabajo que estaban recibiendo una terapia con inhibidores nucleosídicos solamente, cambiaron por una terapia con un nucleósido y un inhibidor de la proteasa. El informe inicial describiendo a esta cohorte, así como los resultados obtenidos, fue publicado en la revista *Journal of the American Medical Association* en 2001.

Lo significativo de este grupo de niños es que, aunque se observaron diferencias en los niños que alcanzaron niveles indetectables de carga viral entre los grupos tratados con d4T y ritonavir o AZT, 3TC y ritonavir, no se observaron diferencias en el número o el porcentaje de niños que alcanzaron niveles de menos de 10 000 copias del virus. Ambos grupos presentaron reacciones de toxicidad relacionadas con la medicación, sin embargo fueron las esperadas e inevitables. Los grupos estaban bien emparejados en lo que respecta a la edad, las características demográficas el recuento de linfocitos CD4+ y la carga viral.

**SIIC: Usted informó que los niños tratados con ritonavir tenían alteraciones del crecimiento. ¿Qué otros fármacos estaba recibiendo? ¿Podrían éstos haber influido en el resultado?**

S.N.: Todos los niños en este trabajo estaban recibiendo una terapia con al menos un nucleósido, y un inhibidor de la proteasa. Así, la mitad estaba tratado con AZT, 3TC y ritonavir, mientras que la otra mitad recibía d4T y ritonavir.

No tenemos datos que indiquen que existe una relación entre las terapias con nucleósidos y las alteraciones del crecimiento. De hecho, entre los trabajos iniciales que evaluaban el tratamiento de los niños infectados por el HIV con nucleósidos, se ha demostrado una recuperación del crecimiento entre aquellos con retrasos más significativos en el desarrollo del peso y la altura con estos fármacos solamente.

Nuestro equipo concluyó que la terapia con inhibidores de la proteasa que recibían estos niños de alguna manera puede haber alterado su crecimiento. El mecanismo que subyace esta asociación aún

es desconocido. Otros estudios en los cuales se utilizaron otros regímenes de terapia antirretroviral altamente activa (con otros inhibidores de la proteasa) no han mostrado este retraso en el crecimiento. Sin embargo, estos trabajos a menudo no tuvieron el poder suficiente como para comparar diferentes inhibidores de la proteasa, ni tampoco fueron estudios de cohortes grandes seguidas durante más de 96 semanas.

Debemos notar que los niños con mayores retrasos del crecimiento en peso tuvieron una cierta recuperación de peso y altura inicialmente, cuando se redujo su carga viral. Sin embargo, en el seguimiento a largo plazo, no hubo una recuperación de los valores normales.

**SIIC: ¿Existen evidencias previas de cambios metabólicos o nutricionales en adultos tratados con ritonavir, que pudiesen explicar estos resultados?**

S.N.: En mi conocimiento, no hay evidencias actuales que indiquen una relación entre el ritonavir y el retraso del crecimiento en adultos. Existen muchas evidencias en este momento que vinculan a todos los inhibidores de la proteasa con cambios tanto metabólicos como nutricionales. Sin embargo, no es seguro cuáles son estos desarreglos metabólicos, o cuál es la mejor manera de tratarlos.

De hecho, el síndrome completo de lipodistrofia asociada con la terapia con inhibidores de la proteasa está actualmente bajo investigación intensiva. Aparentemente hay cambios en el metabolismo del colesterol y los triglicéridos, en el de la glucosa, y en el metabolismo óseo. En este trabajo (el ACTG 338) no se observaron diferencias en cuanto a la toxicidad entre los niños que presentaban cargas virales menores a las 10 000 copias y los que presentaban cargas indetectables, en cuanto a la intolerancia gastrointestinal a la medicación. Por ende, la suposición de que los niños con cargas virales indetectables debido al ritonavir tenían más vómitos y por tanto una mayor deficiencia del crecimiento es infundada.

**SIIC: ¿Considera que esta droga debería evitarse en el tratamiento de los niños con HIV?**

S.N.: Creo que el ritonavir debería seguir formando parte de las terapias antirretrovirales altamente activas para los niños infectados por el HIV. Esta droga funciona extremadamente bien en lo que respecta a la reducción de la carga viral. Las combinaciones recientemente lanzadas al mercado (como la de lopinavir con ritonavir), con una dosis menor de este fármaco, podrían de hecho ser mejores para los pacientes con HIV, en comparación con el ritonavir solo. Creo que es muy pronto para decir qué significan estos datos, y cómo van a poder utilizarse en el tratamiento de los niños infectados.

Sería importante considerar el uso de ritonavir cuando los niños llegan a la evaluación con alta carga viral, con la advertencia de que el equipo de atención médica controle el crecimiento, y que si parece haber lipodistrofia, alteraciones del metabolismo de la glucosa o retrasos en la normalización del crecimiento, se considere el uso otros inhibidores de la proteasa.

**SIIC: ¿Qué apoyo nutricional u hormonal debería evaluarse en este tratamiento?**

S.N.: Nuestro grupo actualmente está investigando este tema. Existen muchos datos interesantes en la bibliografía acerca del uso de la hormona del crecimiento o de esteroides anabólicos en los adultos, sin embargo aún es prematuro considerar el uso de una terapia con hormona del crecimiento en estos niños.

En cuanto al apoyo nutricional, creemos que se debería recomendar que si el niño que no está manteniendo una ingesta adecuada de calorías, reciba un suplemento alimentario rico en energía.

Sin embargo, el uso de estos suplementos alimentarios como rutina no está recomendado por el momento.

*La terapia con ritonavir en los niños infectados por el HIV, si bien es eficaz, podría asociarse con alteraciones en el crecimiento. La doctora Nachman destaca la necesidad de controlar estrechamente a los pacientes pediátricos que reciben este medicamento.*

## INVESTIGAN LOS FACTORES ASOCIADOS CON LA OBESIDAD PEDIATRICA



**Dra. Arline D. Salbe**

Investigadora en Nutrición. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; National Institutes of Health.

Phoenix, EE.UU. (**especial para SIIC**)

En una entrevista concedida al **doctor Angelo Pietrobelli**, la **doctora Arline Salbe** comentó los resultados de sus investigaciones sobre los factores asociados con la obesidad infantil. El **doctor Pietrobelli** es Pediatra Endocrinólogo, Especialista en Obesidad Pediátrica, de la Unidad de Pediatría, Universidad de Verona. Además se desempeña como Consultor en Composición Corporal Pediátrica en el New York Obesity Research Center de la Columbia University, y es Columnista Experto de **SIIC**. Ha publicado, entre otros, el trabajo “Prevencción de la Obesidad Pediátrica”, <<http://www.siicsalud.com/dato/dat026/01n15014.htm>>.

La **doctora Salbe** ha publicado trabajos de investigación en las revistas Journal of Pediatrics, Journal of Clinical Investigations y Diabetologia, entre otras. En su trabajo más reciente, evaluó los factores asociados con el sobrepeso y la obesidad en un grupo de niños pertenecientes a la etnia de los Pima, un grupo aborigen norteamericano.

El trabajo incluyó a 65 varones y 73 niñas, que fueron evaluados entre 1992 y 1995, a la edad de cinco años. En ese momento, se obtuvieron los datos de la altura, el peso, la composición corporal, la obesidad en los padres, y las concentraciones plasmáticas de insulina, glucosa y leptina.

Además, se estimó el nivel de actividad física y el gasto energético. Estas mismas determinaciones se repitieron luego de cinco años.

Los resultados del trabajo, explicó la **doctora Salbe**, mostraron que, si bien el índice de masa corporal de los padres y los factores metabólicos se asocian con la obesidad y la adiposidad a los 10 años de edad, el principal factor predictor de las mismas es el peso a los cinco años. Por otra parte, la obesidad a los cinco años no se relaciona estadísticamente con el nivel de actividad física, peso sí lo hace a los diez años; este hecho sugiere que el sedentarismo es consecuencia de la obesidad, y que no la precede, en este grupo etario.

La **doctora Salbe** comentó estas observaciones en un diálogo con **SIIC**, en el cual destacó la importancia de la prevención del sobrepeso y la obesidad en los niños.

### **SIIC: Doctora Salbe, ¿podría explicarnos la aproximación utilizada en esta investigación, para el estudio de la obesidad infantil?**

Dra. Arline Salbe: Los indios Pima de Arizona son una población con una muy alta prevalencia de obesidad, y con la mayor prevalencia de diabetes informada en el mundo. Previamente, hemos identificado varias características metabólicas como factores de riesgo para la obesidad en los indios Pima adultos. Entre estos factores se cuentan una relativamente baja tasa metabólica en reposo, un elevado cociente respiratorio (que indica un bajo nivel de oxidación de las grasas), una reducida actividad física, y una baja sensibilidad a la insulina. Este estudio en niños fue diseñado para determinar si algunas de estas mismas características son factores de riesgo para la obesidad en este grupo.

Decidimos estudiar a niños pertenecientes a esta población a los 5 años, ya que un trabajo anterior realizado con indios Pima de 7 a 10 años mostró que, para esa edad, los niños de este origen son ya más pesados y más gordos que los niños caucásicos de similar edad. Aunque habíamos esperado que no hubiesen diferencias en cuanto a peso y adiposidad en los niños Pima de 5 años en comparación con sus pares caucásicos, demostramos que esto no es así, y que de hecho a esta edad ya tienen sobrepeso.

Sin embargo, realizamos una serie de evaluaciones en estos niños de 5 años, y luego realizamos las mismas pruebas en los mismos individuos, a los 10 años. De esta manera, pudimos determinar si alguna de las características que determinamos a los 5 años predecía el desarrollo de obesidad posteriormente.

Utilizamos los valores estándar del US National Center for Health Statistics, para definir el sobrepeso. El índice de masa corporal ajustado por la edad y el sexo, mayor o igual al del percentilo 85 pero menor al del percentilo 95, se considera indicador de riesgo de sobrepeso, mientras que un índice superior al del percentilo 95 es considerado marcador de sobrepeso.

***SIIC: ¿Podría detallar los principales hallazgos de este trabajo sobre los factores de riesgo metabólicos para la obesidad infantil?***

A.S.: Nosotros demostramos que el peso a la edad de 5 años predice el peso a los 10 años; de hecho, el 72% de la variación en el peso a los 10 años fue atribuido al peso a los 5 años. El mismo hecho se verificó para la adiposidad: el 45% de la masa grasa corporal a los 10 años se atribuyó al porcentaje de masa grasa a los 5 años.

Esto no deja demasiado espacio para que otros factores tengan una gran influencia en la variación.

Aún así, observamos que la adiposidad materna (evaluada mediante el índice de masa corporal) era un factor significativo en la determinación de la variación tanto del peso como de la adiposidad a los 10 años; cuanto mayor peso tenía la madre, más pesado era su hijo, y con más adiposidad.

Además, las concentraciones plasmáticas de insulina en ayunas medidas a los 5 años se asociaron negativamente, mientras que las concentraciones de leptina se asociaron en forma directa, con el peso y la adiposidad a los 10 años. Estos resultados indican que en los niños Pima, la sensibilidad a la insulina predice la obesidad, igual que en los adultos. A pesar de que el índice de masa corporal de la madre, la insulina y la leptina contribuyeron en una pequeña medida a la variación en peso y adiposidad a los 10 años, fueron cofactores de importancia significativa.

***SIIC: Una de sus conclusiones fue que las medidas para prevenir la obesidad infantil deben iniciarse a edad muy temprana. ¿Podría comentar esta idea?***

A.S.: Nosotros observamos que a los 5 años, el índice de masa corporal promedio de estos niños Pima correspondía al del percentilo 95 de la población de los Estados Unidos de la misma edad y el mismo sexo. A los 10 años, el índice de masa corporal promedio equivalía al del percentilo 97.

Por otra parte, en una publicación reciente, el doctor Lindsey y sus colaboradores mostraron que los niños Pima tiene un incremento marcado en el peso, en relación con la población de referencia, en etapas tan tempranas como los seis meses de vida, que se hace muy significativo entre los 2 y los 11 años.

Los esfuerzos para promover la reducción del peso dirigidos a los niños probablemente no tengan mucho más éxito que los dirigidos a los adultos, los cuales han tenido tasas de éxito notoriamente bajas; por lo tanto, tiene mucho más sentido prevenir la obesidad que tratarla. Es mejor que las medidas para prevenir la obesidad, como la alimentación saludable y los hábitos de ejercicio, se inicien a edades tempranas. Muchos investigadores han demostrado que estos hábitos en etapas tempranas pueden mantenerse durante toda la vida, y son más fáciles de mantener que de iniciar.

Un niño que aprende a amar la participación en los deportes cuando es pequeño tiene más probabilidades de disfrutar las actividades atléticas en etapas posteriores de la vida.

***SIIC: ¿Cuál es la influencia de los padres en el desarrollo de la obesidad pediátrica, de acuerdo con los resultados de esta investigación?***

A.S.: Observamos que existe una correlación positiva significativa entre el índice de masa corporal paterno y materno, y el peso y la adiposidad en los niños. Esto, por supuesto, significa que cuanto mayores son el peso y la adiposidad de los padres, mayores son estas variables en los niños.

También observamos que el índice de masa corporal de la madre medido cuando el niño tenía 5 años predecía el aumento de peso y de adiposidad de éste a los 10 años.

Si esta influencia es genética o ambiental, no es posible saberlo a partir de este estudio. Sabemos que existe probablemente un componente genético en la obesidad, y que los niños de esta población tienen un riesgo mayor de desarrollar obesidad en la edad adulta como resultado del mismo. Sin embargo, no tenemos evaluaciones de la ingesta de alimentos, que nos permitirían determinar cuánto de la influencia familiar proviene de los hábitos de alimentación similares.

**SIIC: En la segunda parte de este estudio, ustedes evaluaron los efectos del gasto de energía en el desarrollo de la obesidad en esta cohorte de niños. ¿Podría comentar los resultados?**

A.S.: Nosotros evaluamos el gasto energético a partir de la tasa de metabolismo en reposo (medida por calorimetría indirecta), el gasto energético total (TEE, por su sigla en inglés; medido con el método del agua con doble marca), el gasto energético de las actividades (AEE), y el nivel de actividad física.

Nuestra hipótesis era que el TEE bajo, y en especial el AEE bajo, medidos a los 5 años, podrían predecir el desarrollo de la obesidad a los 10 años. Esto no fue así en el grupo completo de niños.

De hecho, encontramos una correlación positiva entre el TEE a los 5 años y el peso a los 10 años.

Sin embargo, observamos que aquellos niños que ganaron más peso, y que pasaron de pertenecer a percentilos por debajo del 85 para el peso a los cinco años, a percentilos superiores al 95 a los 10, eran niños que no aumentaron su AEE y nivel de actividad física junto con la ganancia de peso.

**SIIC: ¿Cuáles serían sus recomendaciones para aumentar el gasto de energía en los niños obesos o con sobrepeso?**

A.S.: Una manera excelente de incrementar el gasto de energía en los niños con sobrepeso es la actividad habitual, no competitiva y progresiva, que combine ejercicios aeróbicos y de tonicidad muscular. A menudo los niños obesos no sienten que puedan competir en actividades deportivas.

Sin embargo, otras actividades, como la caminata, la natación, la equitación y el ejercicio con pesas, son actividades individuales, que no tiene necesariamente un componente de competición.

Una vez que el niño alcanzado un mejor estado físico, los deportes de competición pueden aumentar su autoestima y su disfrute del ejercicio.

Las personas pueden ser extremadamente sedentarias e inactivas, especialmente cuando miran televisión o se entretienen con juegos de video. Limitar el tiempo en que se mira televisión, y sustituir esta actividad por pasatiempos como dibujar, ayudar con las tareas del hogar o cuidar el jardín, pueden tener un efecto significativo en el nivel de inactividad, y por lo tanto en el gasto de energía.

**SIIC: ¿Cuál es su opinión sobre los programas escolares dirigidos a prevenir el desarrollo de la obesidad pediátrica?**

A.S.: Las escuelas pueden hacer muchas cosas diferentes para prevenir la obesidad, especialmente en el área de la promoción de una alimentación saludable y en el fomento de la actividad física. Los programas de desayunos y almuerzos en las escuelas deben brindar menús pobres en grasas, llenos de sabor y de variedad, de bajo costo y saludables. Esto puede parecer mucho pedir para estos programas, pero por cierto no es mucho más de lo que son capaces de lograr.

Además, las escuelas deberían brindar al menos una hora de actividad física organizada por día, y se debería fomentar en los niños la participación en muchos tipos de actividades diferentes. Los programas de actividades extraescolares, que ofrecen la participación en deportes competitivos de equipos, deben promoverse.

Por último, y comenzando desde los primeros grados, las escuelas deberían brindar información sobre una alimentación saludable, un peso saludable, y sobre la necesidad de la actividad física, en las clases de educación para la salud.

Deberíamos poder hacer un trabajo tan bueno educando a nuestros niños sobre los estilos de vida saludables, como el que hacen las industrias de comidas rápidas para promover sus productos. En los Estados Unidos, el consumo de comidas rápidas es extremadamente popular, y para combatir los resultados negativos de la ingesta excesiva de alimentos necesitaremos creatividad y diligencia, por parte de nuestros sistemas educativos.

*Las observaciones de la doctora Salbe indican que el sobrepeso y la obesidad deben ser prevenidos desde edades tempranas, fomentando en los niños un estilo de vida saludable*

---

Trabajos Distinguidos, Serie Pediatría , integra el Programa SIIC de Educación Médica Continuada