UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Asociación entre la regulación autonómica cardíaca, biomarcadores de obesidad y la composición corporal en niños y niñas de 6-9 años con obesidad y sobrepeso en la ciudad de Neiva-Huila

Sergio Quintana Guerrero

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de Ciencias Fisiológicas
Bogotá, Colombia
2023

Asociación entre la regulación autonómica cardíaca, biomarcadores de obesidad y la composición corporal en niños y niñas de 6-9 años con obesidad y sobrepeso en la ciudad de Neiva-Huila

Sergio Quintana Guerrero

Tesis o trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:

Magister en Fisiología

Director (a):

PhD (c) Magíster en Fisiología, Esp. Cuidado Critico Claudia Yaneth Rodríguez Triviño

Codirector(a):

Internista y Endocrinóloga, Angelica María Gonzales Clavijo

Línea de Investigación:

Línea de investigación Calidad de Vida

Grupo de Investigación:

Grupo Promesa

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina,

Departamento de Ciencias Fisiológicas

Bogotá, Colombia

2023

A mis padres Alexis y Noreida, mis motores en este camino lleno de kilómetros. Los dos seres humanos más maravillosos de mi vida, los cuales han forjado mi recorrido académico, profesional y como persona en sociedad. Mis logros por ustedes y para ustedes. Mil gracias, los amo.

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.

Sergio Quintana Guerrero

Fecha 24/10/2023

Agradecimientos

A mis padres, por su apoyo emocional y económico durante mi proceso y desarrollo académico.

A los docentes de la Universidad Nacional de Colombia y en especial a la Maestría en Fisiología, por brindarme el espacio académico para desarrollar y construir mi pensamiento fisiológico.

A la Universidad Surcolombiana por su apoyo académico y económico durante todo el proyecto de investigación.

A la Escuela Normal Superior de Neiva por concedernos todos los espacios y tiempo para desarrollar el proyecto.

A mi tutora Claudia Yaneth Rodríguez por su compromiso y apoyo durante todo el proceso de mi maestría.

A mi codirectora Angelica María Clavijo por sus críticas constructivas y compromiso durante el desarrollo del proyecto.

.

Resumen

Título: Asociación entre la regulación autonómica cardíaca, biomarcadores de obesidad y la composición corporal en niños y niñas de 6-9 años con sobrepeso y obesidad en la ciudad de Neiva-Huila

La obesidad se caracteriza por un aumento del tejido adiposo que genera alteraciones de las funciones metabólicas, endocrinas, un aumento de prevalencia de enfermedades cardiovasculares y puede afectar la función del sistema nervioso autónomo. Con la creciente prevalencia de obesidad infantil muchos de los factores de riesgo y enfermedades crónicas que se presentan en los adultos, están apareciendo en la población infantil; como la disfunción autonómica cardíaca y cambios inflamatorios evidenciados en biomarcadores relacionados con la obesidad de manera más temprana; no obstante, hay conclusiones disímiles que comparan estos resultados.

El objetivo del estudio fue evaluar la asociación entre la regulación autonómica cardíaca, los biomarcadores de obesidad y la composición corporal en niños y niñas de 6-9 años con sobrepeso y obesidad en la ciudad de Neiva-Huila.

Este estudio tiene un diseño correlacional de corte transversal. La población de estudio estuvo conformada por niños de 6-9 años con sobrepeso y obesidad matriculado en una institución educativa pública de la ciudad de Neiva en el cual se incluyeron 61 niños y niñas. Se evaluó la regulación autonómica cardíaca a través de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, se midieron los niveles salivales de IL-6, TNF-α y leptina que han sido identificados como biomarcadores de obesidad.
La composición corporal se evaluó a través de antropometría siguiendo los estándares internacionales (ISAK) y de bioimpedanciometría.

El porcentaje de grasa (A) y perímetro de cintura se asoció positivamente con las variables LF/HF y el ISC ($p<0,05$). El porcentaje de grasa (A) tuvo asociaciones inversas con variables IVC, SD1 y SD2 ($p<0,05$).
El porcentaje de masa muscular y el índice de masa corporal obtuvieron asociaciones inversas con LF/HF y con NN50 ($p<0,05$) respectivamente.
No hubo una correlación estadísticamente significativa entre los biomarcadores de obesidad con VFC y las variables de composición corporal.

La composición corporal influyó en las respuestas del sistema nervioso autónomo medido a través de la VFC en niños y niñas de 6-9 años con sobrepeso/obesidad; en donde el aumento de la grasa corporal se asoció con una mayor actividad simpática y la masa muscular se asoció inversamente con el equilibrio simpático-vagal. De igual forma, la obesidad central se relacionó inversamente con la modulación vagal.

Palabras clave: Biomarcadores, Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca, Composición Corporal, Obesidad Infantil.

Abstract

Tittle: Association between cardiac autonómic regulation, obesity biomarkers and body composition in overweight and obesity children aged 6-9 in the city of Neiva-Huila

Obesity is characterized by a rise in adipose tissue and generates metabolics alterations, endocrine functions, increased of cardiovascular diseases, may affect the function of the autonomic nervous system. Increasing prevalence of childhood obesity, many of the risk factors and chronic diseases that occur in adults are influencing the children population, such as cardiac autonomic dysfunction and inflammatory changes evidenced in earlier obesity related biomarkers; however, there are dissimilar conclusión that compare these results.

The aim of this study was evaluate the association between cardiac autonomic regulation, obesity biomarkers and body composition in overweight and obese children aged 6-9 years in Neiva-Huila.

In this study have correlational design of type correlational. The population is overweight and obesity children aged 6-9 years register in one public educational institution of the city of Neiva in which 61 boys and girls were included. Cardiac autonomic regulation will be assess by heart rate variability, salivary levels of IL-6, TNF-alfa and leptin has been identified as biomarker of obesity.
The body composition was assesment through anthropometry following the international standards (ISAK) and bioimpedanciometry.

The percentage of fat (A) and waist circunference (WC) was positively associated with LF/HF and ISC ($p<0,05$). The percentage of fat (A) was negatively associated with IVC, SD1 and SD2 ($p<0,05$). The percentage of muscle mass and BMI was negatively associated with LF/HF and NN50 ($p<0,05$) respectively.
No correlation of obesity markers with HRV and body composition.

Body composition influenced the responses of the autonomic nervous system meauserd through HRV in children diagnosed with overweight/obesity; where increased body fat is associated with greater sympathetic activity and muscle mass is inversely associated with sympatho-vagal balance. Moroever, central obesity is inversely related to vagal modulation.

Keywords: Biomarkers, Heart Rate Variability, Body Composition, Childhood Obesity

Contenido

Pág.

Resumen **16**

1. Lista de Figuras **22**

2. Lista de Tablas **23**

3. Lista de Abreviaturas **24**

1. Introducción **26**

2. Justificación **29**
2.1 Formulación del problema 30
2.2 Pregunta de Investigación 31

3. Objetivos **33**
3.1 Objetivo General 33
3.2 Objetivos Específicos 33

4. Marco Referencial **34**
4.1 Estado del arte 34
4.1.1 Relación de biomarcadores con HRV 35
4.1.2 Relación de biomarcadores con composición corporal 35
4.1.3 Relación de HRV con composición corporal 35
4.2 Marco Conceptual 36
4.2.1 Obesidad Infantil 36
4.2.2 Fisiología del Tejido Adiposo 37
4.2.3 Leptina 38
4.2.4 Adiponectina 39
4.2.5 Interleucina-6 (IL-6) 39
4.2.6 Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF-α) 40
4.2.7 Insulina 41
4.2.8 Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC) 41
4.2.9 Índices de Medición de la HRV 42
4.2.10 Variabilidad de la frecuencia cardíaca, adipocinas y obesidad 44
4.3 Marco Legal 45

5. Metodología **48**
5.1 Tipo de Estudio 48
5.2 Población 48
5.3 Tamaño de la Muestra 48
5.4 Lugar 49
5.5 Recolección de la Información y Pruebas de Laboratorio 51
5.6 Análisis Estadístico 63
5.7 Control de Sesgos 63
5.8 Consideraciones Éticas 64

6. Resultados **67**

6.1 Descripción de la composición corporal de niños y niñas de 6-9 años con sobrepeso y obesidad 67
6.1.1 Asociación entre Antropometría y Bioimpedancia en la determinación del porcentaje de grasa. 70
6.2 Determinación de la regulación autonómica cardíaca, a través de la medición de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en reposo en niños y niñas 6-9 años con sobrepeso y obesidad. 72
6.3 Evaluación de los niveles de leptina, IL-6, TNF-alfa en niños y niñas de 6-9 años con sobrepeso y obesidad. 74
6.4 Correlación entre la regulación autonómica cardíaca, la composición corporal y los biomarcadores de obesidad 76

7. Discusión 85

8. Conclusiones 93
8.1 Recomendaciones 94

9. Bibliografía 95

A. Anexo: Consentimiento Informado para Padres o Tutores Legales. 110

B. Anexo: Asentimiento Informado 114

C. Anexo: Curso Buenas Prácticas Clínicas 116

D. Anexo: Autorización Base de Datos Institución Pública 117

E. Anexo: Formatos de Recolección de la Información 118

F. Anexo: Aval Comité de Ética Facultad de Medicina. 119

1. Lista de Figuras

Figura 1. Flujograma de la Metodología 50
Figura 2. Relaciones y ecuación utilizada para determinar las concentraciones de IL-6. 54
Figura 3. Relaciones y ecuación utilizada para determinar las concentraciones de TNF-alfa. 54
Figura 4. Relaciones y ecuación utilizada para determinar las concentraciones de leptina 54
Figura 5. Diagrama del proceso de recolección de la información 60
Figura 6. Porcentaje de masa grasa en niños y niñas a través de bioimpedancia. 69
Figura 7. Porcentaje de masa muscular en niños y niñas a través de antropometría 69
Figura 8. Asociación entre el porcentaje de grasa por Antropometría y Bioimpedancia . 70
Figura 9. Gráfico Bland Altman para la comparación entre las diferencias entre los resultados encontrados por bioimpedancia y antropometría para la evaluación del porcentaje de grasa. 71
Figura 10. Asociación entre Porcentaje de Grasa (A) e ISC 77
Figura 11. Asociación entre perímetro de cintura y LF 78
Figura 12. Asociación entre IMC y NN50 78
Figura 13. Asociación entre LF/HF y % Masa Muscular 79
Figura 14. Asociación entre LF/HF y Porcentaje de Grasa (A) 79
Figura 15. Asociación entre SD1 y Porcentaje de grasa (A) 80
Figura 16. Asociación entre IVC y Porcentaje de Grasa (A) 80
Figura 17. Asociación entre SD2 y Porcentaje de Grasa (A) 81
Figura 18. Asociación entre LF/HF y perímetro de cintura 81
Figura 19. Asociación entre ISC y perímetro de cintura 82

2. Lista de Tablas

Tabla 1. Concentraciones de leptina, IL-6 y TNF-alfa en diferentes estudios. Medidas en picogramos/mililitros (pg/ml) 53
Tabla 2. Operacionalización de las variables del estudio 60
Tabla 3. Características generales entre sexo masculino y femenino 67
Tabla 4. Resultados de las variables antropométricas 67
Tabla 5. Resultados de las variables antropométricas entre sexo masculino y femenino 68
Tabla 6. Resultado prueba t para una muestra entre Antropometría y Bioimpedancia.... 70
Tabla 7. Resultados de las variables utilizadas para analizar la regulación autonómica cardiaca 72
Tabla 8. Resultados de las variables utilizadas para analizar la regulación autonómica cardiaca entre sexo masculino y femenino 73
Tabla 9. Resultados de los niveles de los biomarcadores de obesidad 74
Tabla 10. Resultados de los niveles de los biomarcadores de obesidad entre niños y niñas 75
Tabla 11. Correlación entre las variables de composición corporal y regulación autonómica cardíaca 76
Tabla 12. Correlación entre las variables de composición corporal y biomarcadores de obesidad 82
Tabla 13. Correlación entre biomarcadores de obesidad y variables de regulación autonómica cardíaca 83
Tabla 14. Correlación biomarcadores de obesidad 84

3. Lista de Abreviaturas

Abreviaturas

Abreviatura	Término
ACTH	Hormona Liberadora de Adrenocorticótropa
AMPc	Monofosfato de adenosina cíclico
ARC	Núcleo Arcuato
CRP	Proteína C Reactiva
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DXA	Absorciometría de doble haz de rayos X
ECG	Electrocardiograma
ENSIN	Encuesta Nacional de Situación Nutricional
FFT	Transformada Rápida de Fourier
FMI	Índice de Masa Grasa
HDL	Lipoproteína de alta densidad
HF	Alta Frecuencia
HFun	Alta Frecuencia en unidades normalizadas
VFC	Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca
hsCRP	Proteína C Reactiva de Alta Sensibilidad
IGF-1	Factor de Crecimiento Insulínico tipo 1
IL-6	Interleucina 6
IL-10	Interleucina 10
IMC	Índice de Masa Corporal
IOFT	International Obesity Task Force
IR	Receptor de Insulina
ISAK	International Society of the Advancement of Kinanthropometry
ISC	Índice Simpático Vagal
IVC	Índice Vagal Cardíaco
LDL	Lipoproteína de baja densidad
LF	Baja Frecuencia
LF	Baja Frecuencia en unidades normalizadas
LPL	Lipoproteína Lipasa
NN50	Número de diferencias entre intervalos RR adyacentes mayores de 50ms
NPY	Neuropéptido Y
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PPAR	Receptores Activados por Proliferadores Peroxisomales
RMSSD	Raíz cuadrada del promedio de las sumas de las distancias al cuadrado entre intervalos RR
PVN	Núcleo Paraventricular
SAT	Tejido Adiposo Subcutáneo

SD	Desviación estándar (gráfico de Poincaré)
SDNN	Desviación estándar de los intervalos RR
SDSD	Desviación estándar de la diferencia de intervalos
sIL-6R	Receptor Soluble de IL-6
SIMAT	Sistema de Matrícula
SISVAN	Sistema de Vigilancia Alimentaria y Nutricional
SNA	Sistema Nervioso Autónomo
SNC	Sistema Nervioso Central
SNS	Sistema Nervioso Simpático
SVI	Desbalance Simpaticovagal
TAB	Tejido Adiposo Blanco
TAM	Tejido Adiposo Marrón
TMB	3,3´,5,5´ tetrametilbenzidina
TNF-α	Factor de Necrosis Tumoral Alfa
ULF	Frecuencia Ultrabaja
VAT	Tejido Adiposo Visceral
VFC	Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca
VLF	Muy Baja Frecuencia
WBC	Conteo de Leucocitos Mononucleares
%GC	Porcentaje de Grasa Corporal
%MM	Porcentaje de Masa Muscular

1.Introducción

La obesidad es el aumento del tejido adiposo que genera alteraciones de las funciones endocrinas, metabólicas, un aumento de prevalencia de enfermedades cardiovasculares y pueden afectar la función del sistema nervioso autónomo (1),(2).

La prevalencia de obesidad infantil ha aumentado en las últimas tres décadas (3), en el año 2016 habían más de 340 millones de niños y adolescentes entre los 5 a los 19 años con sobrepeso u obesidad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) proyecta que para el año 2022 existirán más niños con obesidad que con bajo peso (4). Con la creciente prevalencia de la obesidad infantil, muchas de las enfermedades crónicas y factores de riesgo que se observan en adultos, están incidiendo en la población infantil (5). Aproximadamente uno de cada cuatro niños con obesidad desarrollan un factor de riesgo cardiovascular denominado síndrome metabólico (6); además, los niños y adolescentes con obesidad demuestran cambios significativos en la geometría y función del miocardio, lo que indica alteraciones del corazón (7). Aproximadamente, un 10% de los niños y adolescentes obesos tienen prediabetes y un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en la adultez (8).

Actualmente, la obesidad es considerada como una enfermedad compleja causada por la interacción entre el ambiente, la predisposición genética y epigenética (9).Estos factores de riesgo coexisten y se relacionan como un problema multifactorial, resultado del desequilibrio entre el consumo y el uso de la energía ingerida (10),(9). En niños, las causas más frecuentes son: falta de actividad física, patrones de alimentación pocos saludables, situación socioeconómica, etnia, entorno físico, ambientes obesogénicos, genéticos, entre otros (11).

Se ha observado un aumento en la actividad simpática y una disminución en la actividad parasimpática en niños con obesidad; varios autores como: *Eyre, E. et al.,* concuerdan con estos resultados (12); con aumentos importantes en los niveles séricos de citocinas y proteínas inflamatorias como la leptina, interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral α (TNF-α), proteína C-reactiva (CRP), interleucina 10 (IL-10), entre otros (13); y la asociación con diferentes parámetros de composición corporal como el índice de masa corporal (IMC), pliegues cutáneos, el porcentaje de grasa corporal, relación cintura-cadera, índice de masa grasa (FMI), entre otras mediciones (14),(15).

Por otra parte, *Lund, M. et al.*, evaluaron 2192 niños y adolescentes entre 6-12 años con obesidad/sobrepeso y normopeso, encontraron que los niños con obesidad/sobrepeso tienen un mayor grado de inflamación que los de peso normal, medido por biomarcadores como: proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP), resistina y el conteo de leucocitos mononucleares (WBC). Además, estos marcadores de inflamación de bajo grado también se relacionaban independientemente con riesgos cardio metabólicos y comorbilidades difiriendo estos resultados entre sexos (16). La asociación de hsCRP alto en niñas se asociaba con probabilidades más altas de exhibir dislipidemia y esteatosis hepática; por otra parte, el WBC alto se asoció con probabilidades mayores de presentar resistencia a la insulina. En niños, hsCRP alto se asociaba con probabilidades significativamente mayores de exhibir disglucemia y el WBC alto se asociaba con probabilidades más altas de presentar todas las comorbilidades cardiometabólicas estudiadas en la investigación (dislipidemia, disglucemia, resistencia a la insulina, esteatosis hepática) excepto la hipertensión(16).

Adicionalmente *Indumathy, J. et al*., incluyeron 43 niños con normopeso y 45 niños con obesidad; encontraron un desbalance simpaticovagal (SVI) en la obesidad, debido al aumento de la actividad simpática y a la disminución de la actividad vagal (17). Aunque en otros estudios, como el de *Baum, P. et al.,* incorporaron 149 niños y niñas con obesidad y normopeso; concluyeron que existe un decrecimiento del sistema nervioso simpático y parasimpático en niños con obesidad (18). Además, en el estudio de *Yakinci, C et al.*, investigaron la función del sistema nervioso autónomo en niños de 7-13 años de edad con obesidad, encontrando una actividad normal del sistema nervioso simpático y una hipoactividad del sistema nervioso parasimpático (19).

En Latinoamérica *Fernandez, R. et al.,* evaluaron 96 adolescentes que fueron divididos en dos grupos, normopeso y sobrepeso/obesidad, ellos determinaron que, el grupo con sobrepeso/obesidad tenía elevada la presión arterial sistólica y diastólica, el colesterol total y el colesterol de bajo peso molecular (LDL)(20). El estudio de *Lopera, P y Moncayo, A.*, incluyeron 723 niños y adolescentes con sobrepeso/obesidad y normopeso. Este estudio determinó que la leptina y la PCR, se encontraban alterados en las personas con sobrepeso u obesidad (21).

De acuerdo con lo anterior, se puede establecer que la disfunción autonómica no es clara en la obesidad infantil ya que los resultados de las diferentes investigaciones son

contradictorias; así como no es claro si existe asociación entre cambios en el comportamiento del sistema nervioso autónomo y los niveles de algunos marcadores como la leptina, la IL-6, TNF-alfa, entre otros, de forma temprana (22),(23).

2. Justificación

De acuerdo con lo anterior, es evidente que, la prevalencia de obesidad infantil en las últimas décadas ha aumentado rápidamente, en países desarrollados y en vía de desarrollo (3), (24). Las elevadas cifras representan un importante problema de salud pública y respecto a esto, se buscan orientaciones sobre medidas eficaces para frenar el aumento de la obesidad en niños.

En el informe 'Acabar con la Obesidad Infantil' de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se exponen las recomendaciones e intervenciones que probablemente son más eficaces para combatir la obesidad en la infancia y adolescencia (25); según este informe de la OMS, es importante "subsanar las deficiencias en los conocimientos con datos científicos que apoyen la aplicación de políticas". Debido que a nivel nacional y regional los estudios sobre la obesidad infantil y las variables que se evaluaron son escasos, esta investigación con los resultados del estudio y el aporte de información con las distintas variables aporta a la ejecución de dicha recomendación (26).

Adicionalmente según el Plan Estratégico de la Organización Panamericana de la Salud 2020-2025, es importante *"DAR SEGUIMIENTO a la situación de salud y evaluar las tendencias de salud",* dado que la obesidad infantil es una situación de salud de gran impacto; este estudio aporta a el cumplimento de este plan para Latinoamérica debido a que se examinará esta tendencia en salud desde distintas variables asociándolas entre sí con el fin de continuar con el seguimiento en este problema de salud pública (27).

En Colombia, la Encuesta Nacional de Situación Nutricional (ENSIN) indica que, el exceso de peso en los menores de edad escolar (5 – 12 años) se incrementó de 18,8 % en 2010 a 24,4 % en 2015. (28).Lo cual constituye un problema de salud pública en el país. Frente a esto; el Plan Decenal de Salud Pública, plantea en su dimensión de 'Vida Saludable y Condiciones No Transmisibles' políticas e intervenciones que buscan el bienestar y la vida sana en las diferentes etapas del transcurso de la vida (29); en sus objetivos plantea 'apoyar y fomentar el desarrollo de capacidades para la investigación en materia de promoción de la salud, prevención y control de las enfermedades no transmisibles' (29). Por consiguiente, la investigación en la obesidad infantil se convierte en una de las prioridades de dicha dimensión y esta investigación aporta a la consecución del objetivo.

En el departamento del Huila, la situación de obesidad infantil es similar a la del país, según los registros del Sistema de Vigilancia Alimentaria y Nutricional (SISVAN) 1 de cada 4 niños, niñas, adolescentes y jóvenes (5-17 años) presentan exceso de peso, convirtiéndose en uno de los factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de patologías crónicas (30). De acuerdo a lo anterior, en Neiva, las condiciones transmisibles y nutricionales, en la primera infancia, continúan siendo la principal causa de atención de salud (31); por tanto, el seguimiento y evaluación de esta población a nivel local resulta de suma importancia.

De acuerdo con lo anterior, el estudio aporta al cumplimiento de diferentes lineamientos internacionales, nacionales y locales. Adicionalmente, la evidencia señala que la obesidad infantil genera efectos adversos en la función metabólica y cardiovascular (32) ,(33) que son evaluados por distintos métodos incluidos la variabilidad de la frecuencia cardíaca (34), biomarcadores salivales o séricos (35) y la composición corporal (36).

A nivel nacional las investigaciones frente a las asociaciones entre la regulación autonómica, biomarcadores de obesidad y composición corporal en niños y niñas con sobrepeso u obesidad son escasas. A nivel local existen pocos estudios que relacionen estos parámetros en la obesidad infantil. Las investigaciones relacionan hábitos alimenticios, actividad física y estado nutricional por medio de encuestas y medición de la composición corporal (37), (38), (39) pero poco se ha publicado con relación a la regulación autonómica cardíaca y a biomarcadores de obesidad, ni estudios de asociaciones.

Teniendo en cuenta lo anterior, se considera importante evaluar los diferentes parámetros que caracteriza la obesidad infantil y conocer los posibles mecanismos fisiológicos alterados subyacentes que están presentes en la obesidad para optimizar futuras intervenciones en la población infantil.

2.1 Formulación del problema

A partir de lo planteado anteriormente, la evaluación de la obesidad infantil es un aspecto que puede ayudar a identificar de manera temprana los riegos y alteraciones debido al aumento del tejido adiposo; lo cual ha estado asociado con marcadores metabólicos, la disfunción autonómica y con cambios en la composición corporal. De acuerdo con lo anterior, se hace necesario evaluar los diferentes parámetros que se asocian con el

sobrepeso u obesidad infantil debido a varias causas: una de ellas, es que son escasos los estudios a nivel nacional y regional, otra, es que las variables a medir pueden ayudar a dilucidar mecanismos subyacentes a esta condición. Además, en la ciudad de Neiva, la obesidad infantil, presenta un gran problema de salud pública, ya que supera las cifras del promedio nacional. Por tal razón, se consideró importante evaluar y asociar dichas variables, lo que generó la siguiente pregunta de investigación:

2.2 Pregunta de Investigación

¿Cuál es la asociación entre la regulación autonómica cardíaca, los biomarcadores de obesidad y la composición corporal en niños y niñas de 6-9 años con sobrepeso y obesidad de la ciudad de Neiva-Huila?

3. Objetivos

3.1 Objetivo General

Evaluar la asociación entre la regulación autonómica cardíaca, los biomarcadores de obesidad y la composición corporal en niños y niñas de 6-9 años con sobrepeso y obesidad en la ciudad de Neiva-Huila.

3.2 Objetivos Específicos

- Evaluar la composición corporal de niños y niñas de 6-9 años con sobrepeso y obesidad en la ciudad de Neiva-Huila
- Determinar la regulación autonómica cardíaca en niños y niñas de 6-9 años con sobrepeso y obesidad en la ciudad de Neiva-Huila.
- Evaluar los niveles de leptina, IL-6 y TNF alfa salival en la población objeto de estudio

4. Marco Referencial

4.1 Estado del arte

Con el objetivo de presentar el estado del arte respecto a la evidencia actual de la asociación entre regulación autonómica cardíaca, biomarcadores de obesidad y composición corporal en niños y niñas, se realizó una búsqueda desde 1990 hasta 2022, sin límites de idioma en las bases de datos de MEDLINE, LILACS, COCHRANE y GOOGLE SCHOLAR, utilizando los siguientes términos de búsqueda:

- “Autonomic Nervous System” [MeSH] OR “Heart Rate Variability” [MeSH] OR “Sympathetic Nervous System” [MeSH] OR “parasympathetic nervous system” [MeSH] OR “Cardiac Autonomic Neuropathy”
- “Childhood Obesity” [MeSH] OR “Pedriatic Obesity” [MeSH] OR “Child Obesity” [MeSH] OR “Infant Obesity” [MeSH] OR “Childhood overweight” [MeSH] OR “Infant Overweight”
- “Biomarker” [MeSH] OR “Immune Marker” [MeSH] OR “Biological Marker” [MeSH] OR “Serum Markers” [MeSH] OR “Salivary Marker” [MeSH].

Todos los artículos se recuperaron usando la palabra clave y se revisaron por título y por resumen para evaluar su elegibilidad. Los criterios de inclusión para la selección de estudios incluyeron:

1. El estudio debe ser un estudio de relaciones o asociaciones
2. Los sujetos deben ser niños o adolescentes (no mayor a 19 años)
3. Debe contener al menos una medición de al menos un índice de HRV
4. Debe tener mediciones de dos o más factores metabólicos (leptina, insulina, IMC, IL-6, TNF-α, adiponectina, perímetro de cintura, presión arterial)

Se excluyeron sujetos con discapacidades neurológicas o mentales.

En total se incluyeron 18 estudios en la revisión:

4.1.1 Relación de biomarcadores con HRV

En dos estudios, la insulina se correlaciono positivamente con LF/HF (32),(40) y se correlaciono negativamente con SDNN, RMSSD, HF, LF (40)

La citoquina IL-6 fue correlacionado negativamente con HF y positivamente con LF(23), en otro estudio, IL-6 no tuvo relaciones significativas con ninguna variable de la HRV(22). Un estudio relaciono positivamente la IL-6 con una alta FC de forma bilateral (41).

La IL-6 fue asociada con signos de disfunción autonómicas (23)

La leptina fue correlacionada negativamente con HF y SDNN(22)

En dos estudios, TNFα no tuvo relaciones significativas con ninguna variable de la HRV(22),(23).

4.1.2 Relación de biomarcadores con composición corporal

La adiponectina tuvo relaciones inversas con el perímetro de cintura (42) y en dos estudios, IL-6 fue correlacionado positivamente con IMC (42), (23), otro estudio tuvo una asociación similar de la IL-6 con IMC pero en niveles salivales (43).

En un estudio la IL-6 , la leptina y el TNFα fueron correlacionados positivamente con el IMC (44).

4.1.3 Relación de HRV con composición corporal

Para el perímetro de cintura dos estudios se correlacionaron positivamente con LF/HF (45),(46) en un estudio se correlaciono negativamente con LF/HF (47).

En otro estudio no asocian el perímetro de cintura con las variables de HRV (40). Y en un estudio el perímetro de cintura se asoció negativamente con intervalo RMSSD, pNN50 y SD1 (48). En un estudio el perímetro de cintura se correlacionó negativamente con intervalo RR y con pNN50 (45). Además, el perímetro de cintura fue asociado negativamente con SDNN (49).

El índice cintura-cadera y el índice cintura-talla fue correlacionado positivamente con LF/HF (17). En otro estudio, la índice-cintura fue asociado con una alta FC (50) y fue asociado inversamente con pNN50 (51).

El porcentaje de grasa fue asociado negativamente con RMSSD, HF y fue asociado positivamente con LF/HF (40).

El IMC fue correlacionado negativamente con HF y positivamente con LF (45). En un estudio el IMC fue correlacionado negativamente con RMSDD y pNN50 (51).

4.2 Marco Conceptual

4.2.1 Obesidad Infantil

La obesidad es una alteración metabólica que se caracteriza por un exceso de grasa corporal. Se define con mayor frecuencia por el índice de masa corporal (IMC), una fórmula matemática que asocia la masa y la talla del sujeto y cuyo punto de corte es 30kg/m^2. La OMS define la obesidad en niños de 5 a 19 años como el IMC para la edad con más de dos desviaciones típicas por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS (4). En Colombia, el Instituto Colombiano de Bienestar Familiar (ICBF) estableció la obesidad de la misma forma que la OMS, en la resolución 2465 (52).

Esta enfermedad con una etiología compleja que se origina entre la interacción de factores ambientales y genéticos generalmente causado por patrones de alimentación poco saludables, falta de actividad física que resultan en un exceso de energía que se traduce en un acúmulo de grasa corporal (53).

Existen varios determinantes o factores para el desarrollo de sobrepeso u obesidad infantil, como: variaciones genéticas, epigenéticas, enfermedades endocrinas, patologías del sistema nervioso central, exposiciones intrauterinas, dieta, bajos niveles de actividad física, sueño, nivel socioeconómico, origen étnico, país de nacimiento, entre otros (54).

La función del tejido adiposo en la obesidad se modifica, el exceso de moléculas que son liberadas por los adipocitos y por células locales, desencadena una serie de procesos fisiopatológicos que origina un estado proinflamatorio denominado inflamación crónica de bajo grado (9). Esta condición aumenta el riesgo de varias enfermedades crónicas incluyendo la hipertensión arterial, riesgo cardiovascular, dislipidemia, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), y complicaciones psicosociales. (3),(8), (33),(56).

El tejido adiposo tiene varias funciones, además de su función de almacenamiento de energía en forma de triglicéridos también cumple funciones neuroinmuno-endocrinas a

través de la producción de moléculas como citocinas, hormonas, adipocinas y antimicriobianos (9).

4.2.2 Fisiología del Tejido Adiposo

El tejido adiposo es reconocido como un órgano endocrino que secreta adipocinas y hormonas que mantienen el equilibrio metabólico. Está formado por un gran número de adipocitos, matriz de tejido conectivo, tejidos vasculares y neurales, células inflamatorias (macrófagos), células inmunes, preadipocitos y fibroblastos (55). El tipo de células grasas (adipocito), su función endocrina, actividad lipolítica, difieren entre el tipo de tejido adiposo.

Existen tres tipos de tejido adiposo con distinto origen celular: el tejido adiposo blanco (TAB), el tejido adiposo marrón (TAM) y el tejido adiposo beige (55). La función del TAB es el almacenamiento de grasa cuando hay exceso de calorías y la movilización de grasa cuando estas son escasas; por el contrario, TAM está implicada en la termogénesis debido a su capacidad para disipar energía en forma de calor a través del desacoplamiento mitocondrial; el tejido adiposo beige es un fenotipo flexible entre TAM y TAB en el que se puede inducir la disipación de energía en respuesta a la estimulación β-adrenérgica(57).

Estos tipos de tejido adiposo tienen una heterogeneidad anatómica: el tejido adiposo subcutáneo (SAT) constituye más del 85% y el tejido adiposo visceral (VAT) menos del 10% de las reservas adiposas corporales totales (58), el exceso de VAT es un factor de riesgo mucho más fuerte para las alteraciones metabólicas que el exceso de SAT, que puede ejercer una influencia metabólica protectora (59). Además, exhiben una variabilidad anatómica significativa en los sitios de depósito anatómico, los hombres tienden a acumular exceso de tejido adiposo en el compartimiento visceral, mientras que las mujeres acumulan preferentemente tejido adiposo subcutáneo(60).

Además de las diferencias anatómicas del tejido SAT y VAT también incluyen diferencias celulares, moleculares, fisiológicas, clínicas y pronósticas (61). VAT en comparación con SAT contiene mayor número de células inflamatorias e inmunes, menor capacidad de diferenciación de preadipocitos y un mayor porcentaje de adipocitos grandes, contiene más receptores de glucocorticoides y andrógenos (61). Adicionalmente, los adipocitos de

VAT son metabólicamente más activos, insulinorresistentes e hiperlipolíticos contrariamente a los que sucede en los adipocitos SAT.

Otra diferencia entre SAT y VAT es la capacidad de sintetizar y liberar adipocinas. Los adipocitos maduros tienen una función endocrina y paracrina a través de una red de comunicación con otros tejidos y pueden influir en diferentes funciones como apetito, sensibilidad a la insulina, inmunidad, presión arterial, metabolismo de lípidos entre otros (62). Influyen a través de la síntesis de proteínas proinflamatorias y antiinflamatorias. El siguiente es un resumen de las funciones de algunas adipocinas incluidas en el estudio:

4.2.3 Leptina

La leptina es una hormona sintetizada por células del tejido adiposo, hueso, músculo, macrófagos y neuronas (9). La secreción de la leptina se correlaciona en forma directa con la masa del tejido graso, el estado nutricional y el contenido de triglicéridos de los adipocitos (9). Por tanto, las personas obesas suelen tener concentraciones de leptina elevadas(63).

La leptina actúa sobre el sistema nervioso central, específicamente en el hipotálamo, suprimiendo la ingesta de alimentos y estimulando el gasto de energía (64). La leptina regula el apetito al inhibir la síntesis y liberación del neuropéptido Y (NPY) en el núcleo arcuato (ARC) (65); también juega un papel crucial en la regulación de la masa corporal y el balance energético actuando en neuropéptidos orexigénicos y anorexigénicos.

También tiene funciones importantes en el metabolismo de la glucosa, la secreción y sensibilidad de insulina, metabolismo óseo (64). Además, interviene en la hematopoyesis, angiogénesis, reproducción y función en el páncreas e intestino.

Las variables más importantes que determinan las concentraciones de leptina dependen directamente de la transcripción del gen Ob, que se correlaciona con el tamaño de los adipocitos y el contenido de lípidos, dando información al sistema nervioso central sobre la cantidad de energía almacenada en el tejido adiposo (63).Por tanto, existen fuertes asociaciones positivas entre los niveles circulantes de leptina y el porcentaje de grasa corporal (66).

La leptina presenta un patrón de secreción circadiano, predominantemente diurnas. También se ha demostrado que la producción de la leptina se produce después de los

aumentos de insulina en respuesta a la alimentación y la disminución en las concentraciones de leptina sigue la disminución de insulina durante el ayuno (64).

La resistencia a la leptina implica que los procesos que resultan de un estado de obesidad alteran los efectos de la leptina, como en las respuestas a la termogénesis, el apetito y la masa corporal (67).

4.2.4 Adiponectina

La adiponectina es una citocina producida por el adipocito del tejido adiposo visceral. Tiene dos tipos de receptores, AdipoR1 producido principalmente en el músculo esquelético y AdipoR2 que se encuentra principalmente en el tejido hepático (64). Su producción es incrementada por el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) y receptores activados por proliferadores peroxisomales (PPAR), sus concentraciones son disminuidas por TNFα, glucocorticoides, agonistas adrenérgicos y monofosfato de adenosina cíclico (AMPc).(64)

Tiene una correlación inversa con la masa del tejido adiposo y sus concentraciones aumentan después de la pérdida de peso (68). La adiponectina además de inhibir las vías inflamatorias, es un mediador de la sensibilidad a la insulina y un potenciador de la oxidación de ácidos grasos musculares (69). Su deficiencia se puede manifestar por inflamación sistémica, disfunción endotelial, dislipidemia y aterosclerosis(9).

4.2.5 Interleucina-6 (IL-6)

La IL-6 pertenece a una gran familia de citocinas producida por adipocitos, células endoteliales, fibroblastos, monocitos, células T, B y el músculo esquelético la cuál cumple funciones en diferentes tejidos y órganos (70). La IL-6 ejerce sus funciones biológicas a través de dos moléculas: uno asociado a la membrana: IL-6R (o CD126) junto con gp130 lleva a una transducción de señales celular denominado “clásica” (70). La otra vía, es por medio de un receptor soluble (sIL-6R) la cuál induce una señalización “trans” a través de gp130 (71).

La señalización “clásica” de la IL-6 induce la respuesta de fase aguda y se considera que tiene efectos homeostáticos y antiinflamatorios, la señalización “trans” regula principalmente las reacciones proinflamatorias (71).

En la obesidad, la alteración del tejido adiposo produce un aumento de la IL-6, la cual ha demostrado que aumenta la resistencia a la insulina al inhibir la lipoproteína lipasa (LPL); la cual es la responsable de la hidrólisis de los triglicéridos induciendo a un mayor tamaño de los adipocitos y por tanto, un aumento del almacenamiento de triglicéridos (72).

Por otra parte, el músculo esquelético también produce y libera niveles de IL-6 durante y después de realizar contracciones repetidas, con importantes beneficios autocrinos y paracrinos (73), actuando como una miocina, regulando el metabolismo energético, por ejemplo, estimulando la producción de glucosa, liberando energía a través de la lipólisis y mejora la absorción de energía muscular (74). Cabe resaltar, que estas características principales se asocian con su producción transitoria y su acción a corto plazo.

La señalización de la IL-6 también se ha asociado con la estimulación del crecimiento del músculo (hipertrofia) y la miogénesis, mediante la regulación de la capacidad proliferativa de las células madres musculares (75).

Sin embargo, en condiciones inflamatorias persistentes, se asocian con niveles elevados de IL-6 de larga duración; en tales situaciones, las acciones de esta molécula van acompañadas de un aumento de la atrofia muscular (75).

4.2.6 Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF-α)

El TNF-α es una citocina proinflamatoria secretada por monocitos, macrófagos, linfocitos T y B, células NK y adipocitos. Participa en el mantenimiento y la homeostasis del sistema inmunitario, la inflamación y es responsable de una amplia gama de eventos de señalización dentro de las células que conducen a apoptosis (76).

La expresión del TNFα está incrementada en adipocitos de sujetos obesos y con resistencia a la insulina (77); los niveles séricos de TNF-α están aumentados en personas obesas y al igual que la IL-6 participa en el desarrollo de la resistencia a la insulina inhibiendo la LPL y por tanto, disminuyendo la amplificación intracelular del receptor insulínico (72). Además, el TNF-α inhibe la conversión de preadipocitos a adipocitos maduros durante la expansión de masa de tejido adiposo (78).

4.2.7 Insulina

La insulina es una hormona liberada por las células beta pancreáticas en respuesta a la producción de glucosa hepática y facilita el mantenimiento de la concentración normal de glucosa en plasma en individuos sin diabetes (79).

Las acciones de la insulina a nivel celular son iniciadas por la unión a su receptor en la membrana celular (IR), activando una cascada de señalización intracelular que regulan procesos biológicos como el metabolismo de la glucosa y los lípidos, expresión génica, síntesis de proteínas, crecimiento, división y supervivencia(80).

En la obesidad, en particular la obesidad abdominal, se asocia con resistencia a la insulina en el músculo esquelético, tejido adiposo, hígado y también alteraciones microvasculares. Esta resistencia a la insulina se explica por dos mecanismos celulares. El primero por acumulación de metabolitos de grasa y ácidos grasos que tienen efectos nocivos en la señalización de insulina y la actividad de transporte de glucosa (81). El segundo implica la producción de una gran cantidad de hormonas metabólicas y adipocinas por el tejido adiposo visceral, incluyendo la IL-6, el TNF-α alterando la sensibilidad de la insulina en el músculo (78).

4.2.8 Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC)

La variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) se conoce como la variación en el tiempo que transcurre entre los intervalos R-R del electrocardiograma y refleja la actividad del sistema nervioso autónomo sobre la función cardíaca (82); ya que representan la fluctuación de la frecuencia cardíaca como respuesta a varios aspectos que influyen, como la actividad física, el estrés emocional, procesos neuroendocrinológicos, entre otros (83).

Es utilizado ampliamente como un método no invasivo para evaluar cuantitativamente la modulación autonómica cardíaca (82). La manera habitual de medir la HRV es por medio de un electrocardiograma (ECG), donde se registran las ondas R y se calcula el tiempo entre las diferentes ondas R consecutivas. Estas variaciones obedecen a la respuesta del corazón a estímulos químicos, mecánicos o nerviosos (84).

La variabilidad de la frecuencia cardíaca se puede separar en varios índices de medición lo que refleja la influencia del sistema nervioso autónomo en el control cardíaco (84). Los

métodos más utilizados son los que se basan en el dominio del tiempo, dominio de la frecuencia, las medidas geométricas de los intervalos RR y las variables no-lineales.

4.2.9 Índices de Medición de la HRV

El análisis de la HRV se basa principalmente en Holter a largo plazo (al menos 18 horas) y grabaciones de ECG a corto plazo (generalmente 5 minutos). Estas grabaciones son estandarizadas y controladas para evitar cualquier influencia externa que pueda afectar el tono del sistema nervioso autónomo.

Las variaciones en la frecuencia cardíaca pueden ser evaluadas por distintos métodos, los parámetros que se identifican están divididos en 3 grandes grupos:

Métodos en el dominio del tiempo: Los métodos en el dominio del tiempo son de los más simples de utilizar pero de los más difíciles de interpretar (84)**.** Se puede definir como los diferentes parámetros estadísticos que se derivan de la medición ECG de los intervalos RR. Estos parámetros han sido estandarizados por las sociedades europeas y americanas de cardiología (84). Incluyen los métodos estadísticos y geométricos.

Los métodos estadísticos son una serie de datos de frecuencias cardíacas instantáneas o de diferencias de intervalos RR las cuales se derivan de registros electrocardiográficos de larga duración o pueden calcularse usando segmentos del periodo de grabación. Algunas de las variables que se calculan son:

- SDNN: Desviación estándar de los intervalos RR
- RMSSD: Raíz cuadrada del promedio de las sumas de las diferencias al cuadrado, entre intervalos R-R adyacentes
- NN50: Números de diferencias entre intervalos R-R adyacentes, mayores de 50 milisegundos (ms)
- pNN50: Porcentaje total de las diferencias entre los intervalos R-R adyacentes, mayores de 50 ms.

Los parámetros obtenidos en el dominio del tiempo se ven influenciados por cambios en la actividad del sistema nervioso autónomo (SNA). Se cree que SDNN refleja la variabilidad de la frecuencia cardiaca en general, mientras que RMSSD y pNN50 son consideradas como medidas que reflejan predominantemente la modulación parasimpática del corazón (85).

Los métodos geométricos convierten series de intervalos RR en patrones geométricos como la distribución de la densidad de muestra de los intervalos RR o el diagrama de Lorenz de los intervalos RR. Estos métodos son basados en histogramas.

Métodos en el dominio de la frecuencia: El método de análisis espectral consiste en la descomposición de una onda compleja en varias ondas simples por medio de un modelamiento matemático. El análisis espectral busca analizar el área bajo de la curva (potencia) para un rango de frecuencia establecido (85).

El análisis espectral tiene como objetivo separar diferentes componentes de frecuencia de una modulación de intervalos RR. El total de la potencia es la varianza total y corresponde a la suma de las cuatro bandas espectrales, las cuales son:

ULF (ultra low frequency): <0,003 Hz. Se utiliza en análisis de periodos largos, como 24 horas.

Las otras 3 bandas espectrales se utilizan normalmente en análisis de periodos cortos (2 a 5 minutos).

- VLF (very low frequency): <0,04 Hz
- LF (low frequency): 0,04 a 0,15 Hz
- HF (high frequency): 0,15 Hz y 0,4 Hz

LF y HF se han asociado con la modulación autónoma, LF se relaciona con la modulación del sistema simpático y parasimpático y HF de una forma más específica con el parasimpático (86). La potencia de VLF se correlaciona con varios factores que influyen en el corazón como la termorregulación, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y factores endoteliales (85). También, se utilizan relaciones para evaluar el índice de balance simpático/parasimpático como LF/HF, de esta proporción entre altas y bajas frecuencias se puede estimar la influencia simpática o la vagal (84).

Métodos no lineales: Los métodos no lineales plantea que el comportamiento de la frecuencia cardíaca no es un sistema periódico, sino que su comportamiento es no lineal ya que están determinadas por interacciones complejas de factores hemodinámicos, electrofisiológicos, humorales, autonómicas y por regulaciones centrales nerviosas (84).

Los parámetros que se han utilizado para medir propiedades no lineales son: los gráficos de Poincaré, análisis de la entropía, escalas de espectros de Fourier, entre otros.

El gráfico de Poincaré es la técnica más simple para describir la dinámica no línea de un fenómeno; es una representación de dos dimensiones en la cual cada intervalo RR es graficado en función de la anterior. Ésta gráfica muestra de forma visual las variaciones que se produjeron en la serie de tiempos RR.(82) La desviación estándar en el eje transversal se denomina SD1 y describen la variabilidad a corto plazo responsable especialmente de la arritmia sinusal respiratoria y normalmente se relaciona con la desviación estándar de la diferencia de intervalos (SDSD) (87). SD2 representa la desviación estándar de la variación continua de los RR, la cual describe la variabilidad a largo plazo y se encuentra relacionada con SDNN y SDSD (87).

4.2.10 Variabilidad de la frecuencia cardíaca, adipocinas y obesidad

La obesidad se considera como un estado de inflamación crónica de bajo grado. Se teoriza que el sistema nervioso autónomo (SNA) participa en gran medida en la regulación del reflejo inflamatorio, monitorea constantemente la inflamación para asegurar que las citocinas no se derramen en el torrente sanguíneo mediante la administración de un proceso antiinflamatorio rápido y reflexivo (88). El SNA ejecuta esta acción a través del sistema nervioso central (SNC), después de una respuesta inflamatoria, las señales aferentes viajan a través del nervio vago (nervio primario del sistema nervioso parasimpático). Un sistema nervioso parasimpático que funciona bien, regula las respuestas inflamatorias a través del nervio vago a los macrófagos, disminuyendo la producción de citocinas inflamatorias y el reclutamiento de células inmunes a través del neurotransmisor acetilcolina (89).

En resumen, un conjunto central de estructuras fisiológicas que involucran al nervio vago son responsables de una rápida acción refleja en respuesta a la inflamación, conocida como vía colinérgica antiinflamatoria, cuya acción está mediada por receptores nicotínicos α7 (α7nAcFC), los cuales se encuentra en los ganglios simpáticos modulando su función, en macrófagos y células T (90). La evidencia sugiere que el tejido adiposo de los pacientes obesos expresa menor receptores nicotínicos α7 lo que contribuiría a perpetuar el proceso inflamatorio (91).

La evidencia respalda los mecanismos propuestos de esta vía bidireccional y destaca el papel del SNA, específicamente del nervio vago en la regulación adaptativa de procesos inflamatorios.

Por otra parte, el tejido adiposo segrega adipocinas que pueden influir en la respuesta del sistema nervioso simpático (SNS). La IL-6 y el TNF-α estimulan la liberación de glucocorticoides y adrenalina (92) del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal en estados de inflamación, que pueden aumentar la actividad del SNS potenciando la disfunción autonómica asociada por obesidad.

Otro postulado, es que la leptina aumenta la actividad del sistema nervioso simpático al aumentar las concentraciones de norepinefrina circulante, como se ha evidenciado en modelos animales (93). Un estudio en niños obesos, indicó que la resistencia a la leptina disminuía cuando los niveles de adiposidad disminuían y esta reducción estaba asociada a una mejora metabólica (disminución de la insulina) y una mejora cardiovascular (disminución presión arterial) (94).

También se ha encontrado acción de la adiponectina en el núcleo paraventricular (PVN) del hipotálamo, produciendo excitación sobre grupos funcionales específicos de neuronas, induciendo liberación la hormona liberadora de adrenocorticótropa (ACTH), aumentando su concentración plasmática y probablemente provocando una mayor actividad de SNS (95).

La disfunción del SNA contribuye al desarrollo o estabilización de la obesidad y es asociado con mortalidad cardiovascular (45). Por tanto, es plausible proponer relaciones potenciales entre el SNA, las citocinas y la composición corporal, aunque la disfunción autonómica infantil no es clara y contradictoria en muchas ocasiones, demostrando aumentos en el sistema nervioso simpático y disminución de la actividad vagal (17), en otros estudios decrecimiento del sistema nervioso simpático y parasimpático (18) sin embargo, en otra investigación encontraron actividad normal en el sistema simpático e hipoactividad en el sistema parasimpático (19).

4.3 Marco Legal

- A nivel internacional:

El Foro Mundial para la Investigación en Salud estipula que se debe reforzar las investigaciones sobre enfermedades de mayor carga y sobre determinantes de la salud (96).

La Organización Panamericana de la Salud (OPS), en su documento Plan de acción para la prevención de la obesidad en la niñez y adolescencia, aporta que: “Lograr el objetivo general y los objetivos específicos establecidos en este plan de acción depende en gran parte de contar con información fidedigna y oportuna disponible en los programas de vigilancia, y de que la información vaya acompañada del análisis y las interpretaciones precisas, a fin de obtener recomendaciones de políticas basadas en pruebas científicas. La recopilación de datos para monitorear la ejecución de este plan de acción se incluirá como parte del sistema de seguimiento del Plan Estratégico de la OPS 2014-2019” (97).

- A nivel nacional:

En Colombia, la vida, la salud, la alimentación equilibrada, la integridad física son derechos fundamentales de los niños, consignado en el artículo 44 de la Constitución Política de 1991, en el cual resaltan la prevalencia de estos derechos sobre los demás y garantizan el desarrollo armónico e integral de éstos.

En el marco legal colombiano, la obesidad se considera como una prioridad de salud pública, adoptando medidas para su control, atención y prevención, se encuentra consignado en la ley 1355 de 2009, en el artículo 19, lo cual dice:

> *“El Ministerio de la Protección Social deberá establecer en conjunto con el Instituto Colombiano para el Desarrollo de la Ciencia y la Tecnología “Francisco José de Caldas” - Colciencias, acciones orientadas a definir y desarrollar una agenda de investigación, para estudiar los determinantes del ambiente físico y social asociados con las enfermedades crónicas no transmisibles y la obesidad en el contexto de las regiones colombianas, las evaluaciones económicas y evaluación de la efectividad de intervenciones políticas, ambientales y comunitarias dirigidas a la promoción de la actividad física y de una alimentación balanceada y saludable.”* (98)

La Ley 1751 de 2015 que regula el derecho fundamental a la salud estipula su artículo 22:

> *“Política de Innovación, Ciencia y Tecnología en Salud. El Estado deberá establecer una política de Innovación, Ciencia y Tecnológica en Salud, orientada a la investigación y generación de nuevos conocimientos en salud, la adquisición y producción de las tecnologías, equipos y*

herramientas necesarias para prestar un servicio de salud de alta calidad que permita el mejoramiento de la calidad de vida de la población" (99).

Por otro lado, en el Plan Decenal de salud pública 2012-2021 busca estar en sincronía con lo evidenciado en el marco internacional sobre la promoción de la salud, la vida saludable, prevención de condiciones no transmisibles. En las dimensiones prioritarias, establecen componentes relacionados con "dimensión vida saludable y condiciones no transmisibles" en donde los objetivos descritos apoyan e incentivan el desarrollo de capacidades para la investigación en materia de promoción de la salud y control de las enfermedades no transmisibles (29).

5. Metodología

5.1 Tipo de Estudio

Esta investigación presenta un diseño de corte transversal de tipo correlacional. Los estudios correlacionales tienen como finalidad asociar variables mediante un patrón predecible para una muestra o un grupo (100). A partir de los datos de composición corporal, biomarcadores salivales y respuestas del sistema nervioso autónomo de niños de 6-9 años en reposo se evaluó el grado de asociación entre estas variables.

5.2 Población

Niños y niñas de 6 a 9 años con sobrepeso y obesidad escolarizados en la Ciudad de Neiva. De acuerdo con la Secretaría de Educación de Neiva para los grados 2, 3 y 4 hay un total de 12.481 estudiantes matriculados. Estos datos fueron registrados en el Sistema de Matrícula (SIMAT) el 31 de enero del 2022.

5.3 Tamaño de la Muestra

La muestra fue de tipo probabilística de correlación. La muestra se calculó de acuerdo con el estudio de *Frithioff et., al.* (101) en el programa Epidat 4.2, aplicando una fórmula de contraste de hipótesis en base a coeficiente de correlación (coeficiente de correlación leptina con % de grasa en niños= 0.54; en niñas=0.40) con un nivel de confianza del 95% y una potencia de 80% Por lo anterior, el tamaño muestral es de 49 individuos unilateralmente y de 61 individuos bilateralmente.

5.4 Lugar

Institución de Educación Pública de los grados segundo, tercero y cuarto de primaria. Los datos de entrada se obtuvieron del año 2022 del Sistema de Matrícula (SIMAT) de las instituciones educativas.

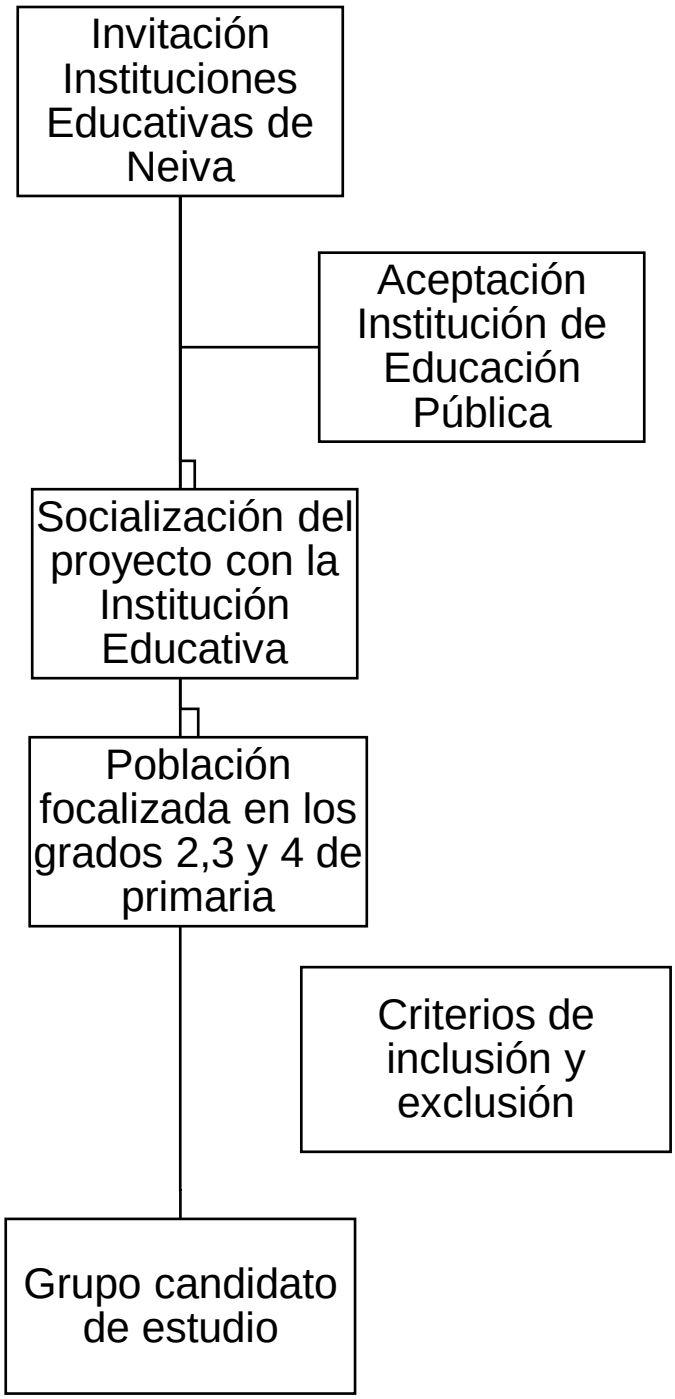
Criterios de inclusión:

- Tener entre 6 y 9 años con consentimiento y asentimiento informado debidamente diligenciados. Además de tener la voluntad de participar en el estudio.
- Niños con un Índice de Masa Corporal por encima del percentil 85 en relación con su escala de crecimiento y desarrollo para Colombia (102) y según lo sugiere Cole & Lobstein (103).
- El no consumo de medicamentos que afecten la respuesta del sistema nervioso autónomo (fármacos simpaticomiméticos, simpaticolíticos, parasimpaticomiméticos y parasimpaticolíticos)

Criterios de exclusión:

- Niños con enfermedades crónicas (asma crónica, enfermedad renal, diabetes, cáncer) o que hayan recibido medicamentos que alteran la composición corporal
- Niños o niñas que tienen evidencia de procesos inflamatorios, dolor o infección con manifestaciones clínicas 24 horas antes de la evaluación.
- Consumo de bebidas estimulantes tipo café o té previo a la evaluación.

Figura 1. Flujograma de la Metodología



5.5 Recolección de la Información y Pruebas de Laboratorio

La focalización de la muestra se realizó por medio de colegios públicos de la ciudad de Neiva, que tuvieran el interés de participar e incluyan estudiantes en el rango de edad de interés. Se realizó una primera visita para socializar el proyecto de investigación con directivos (rector-coordinador) y docentes de los cursos, en donde estuvo la posible muestra del estudio. Después, se realizó un acercamiento a los padres, madres o acudientes de los niños con el fin de socializar y explicar la investigación.

Una vez realizada la sensibilización a los padres-madres o acudientes de los niños, se realizó la firma del consentimiento informado (Anexo 1) y del asentimiento informado (Anexo 2).

Los niños y niñas con autorización y que desearon participar libremente, además de que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio, formaron parte de la muestra.

A todos los niños y niñas se les realizó:

- **Medición de los niveles de biomarcadores de obesidad:**

Se recolectó saliva entera no estimulada. A cada individuo se le pidió abstenerse de comer, beber o cepillarse los dientes al menos dos horas antes de la extracción de saliva. La saliva entera no estimulada se recogió mediante la técnica de salivación pasiva y se recolectó en la mañana (104),(105),(106),(107),(108) y en la tarde (109),(110),(111),(112) como se ha realizado en estudios anteriores. Todas las muestras se mantuvieron refrigeradas a 4º C hasta la entrega en el laboratorio y luego almacenadas a -80ºC hasta que fueron analizadas.

Cada persona se enjuagó la boca con agua antes de la recolección de saliva, luego se pidió que deglutiera para eliminar la saliva de la boca. El niño o niña estaba sentado, erguido y debió flexionar la cabeza permitiendo que la saliva gotee pasivamente sobre un recipiente de recolección con embudo permitiendo que se drene en el tubo. Se obtuvo entre 5-10 ml de saliva entera no estimulada de cada sujeto. Al final de la recolección, cualquier resto de saliva en la boca del paciente se expulsó en el tubo de ensayo.

Las muestras de saliva se les realizó el análisis de ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), método ELISA-Sandwich. En este método la muestra de saliva se intercala con un anticuerpo de captura no conjugado y un anticuerpo de detección conjugado, ambos específicos de la misma proteína, pero en diferentes epítopos. Cada muestra de saliva centrifugada y los filtrados de saliva de la misma persona se corrieron en el mismo conjunto experimental para evitar variaciones intraensayo y analizado por duplicado. El protocolo para el análisis sobrenadante de cultivos celulares y la orina se utilizará para la saliva, para la cual se utilizará el siguiente procedimiento:

1. Todos los reactivos y muestras se llevaron a temperatura ambiente (18-25º) antes de su uso.
2. Se agregaron 100µl de muestra de saliva en una placa de 96 micropocillos recubierta de anticuerpos de captura que se encuentra fijo al fondo de los pozos de la placa, este es específico para los biomarcadores que se evaluarán.
3. Se cubren los pocillos y se incuban durante 2h y 30 min a temperatura ambiente.
4. Después de la incubación se deben lavar los pocillos 4 veces con 300µl de lavado.
5. En el último lavado, se debe eliminar cualquier resto, se invierte la placa y se deben secar con toallas de papel limpias
6. Se agregan 100µl de un anticuerpo específico de detección anti- biomarcador que va a ser evaluado a cada pocillo.
7. Se debe incubar durante 1 hora con agitación suave a temperatura ambiente. Se debe repetir el procedimiento de lavado como en los puntos 4 y 5.
8. Se agregan 100µl de Estreptavidina preparada a cada pocillo y se debe incubar durante 45 min a temperatura ambiente con agitación suave. Después, otro lavado como en los puntos 4 y 5.
9. Se agrega 3,3´,5,5´- tetrametilbenzidina (TMB) a cada pocillo. TMB es una sustancia cromogénica con actividad peroxidasa que colorea la estreptavidina. Se cubren los pocillos y se incuban durante 30 min en la oscuridad con a temperatura ambiente.
10. Se añade 50µl de solución de parada (ácido sulfúrico 2 molar) a cada pocillo y se mide la absorbancia inmediatamente a 450nm por un lector de placas (agregar marca)

Los niveles de IL-6 y TNF- alfa en saliva se analizaron utilizando Kit ELISA Demeditec y los niveles de leptina en saliva se analizó utilizando Kit ELISA DBC en humanos disponibles en el mercado, siguiendo todas las instrucciones del fabricante.

El equipo utilizado para la evaluación de los ELISA fue un lector de microplacas THERMO SCIENTIFIC 5119000 MULTISKAN FC de a 96 pozos con filtros de longitud de onda de 400 a 750nm. Los datos de relación y las ecuaciones utilizadas para cada una de las citoquinas evaluadas se encuentran en la Figura 2.

Para los niveles de IL-6, la concentración mínima detectable fue de 2pg/ml; para los niveles de TNF-alfa la concentración mínima detectable fue de 0,7 pg/ml. Por último, para los niveles de leptina, la concentración mínima detectable fue de 0,50 ng/ml.

El coeficiente de variación intra-ensayo e interesayo fueron de 4,3 % y 5,4% respectivamente para IL-6. El coeficiente de variación intra-ensayo e interesayo para TNF-alfa fue de 6,6 % y 4.5 % respectivamente. Por último, el coeficiente de variación intra-ensayo e interesayo para leptina fue de 4,6% y 6,1% respectivamente.

De acuerdo con los resultados de las concentraciones de biomarcadores en saliva se compararon con estudios reportados en la literatura. En la Tabla 1, se muestran los estudios analizados con las diferentes concentraciones de leptina, IL-6 y TNF-alfa en saliva:

Tabla 1. Concentraciones de leptina, IL-6 y TNF-alfa en diferentes estudios. Medidas en picogramos/mililitros (pg/ml)

Biomarcador	**Estudio citado**	**Grupo(n)**	**Concentración**
Leptina	Goodson et al(113)	PN (186)	1pg/ml
		SB (186)	3,3pg/ml
IL-6	Ramírez et al(114)	PN (43)	5,36pg/ml
		SB (37)	12,47pg/ml
	Selvaraju et al(115)	PN (40)	7,06pg/ml
		SB/OB (36)	24,05pg/ml
TNF-alfa	Selvaraju et al(115)	PN (40)	2,87pg/ml
		SB/OB (36)	4,34pg/ml
	Syrjäläinen et al(116)	PN (246)	12,4pg/ml
		SB (235)	10,1 pg/ml

PN= Peso normal, SB= Sobrepeso, OB= Obesidad

Figura 2. Relaciones y ecuación utilizada para determinar las concentraciones de IL-6.

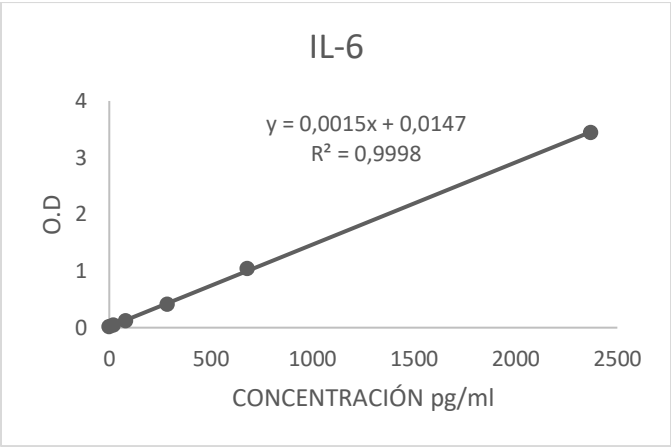


Figura 3. Relaciones y ecuación utilizada para determinar las concentraciones de TNF-alfa.

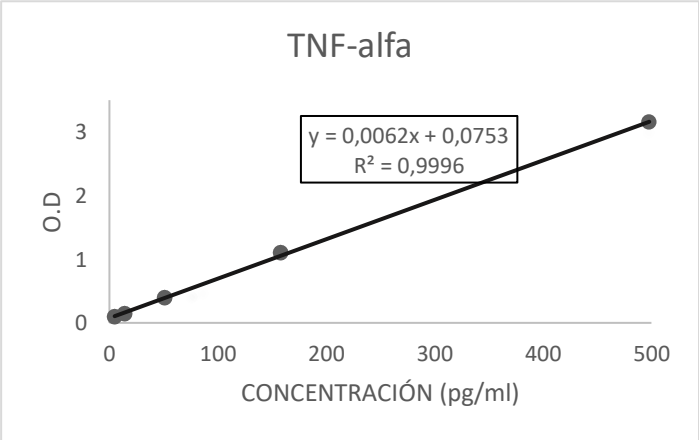
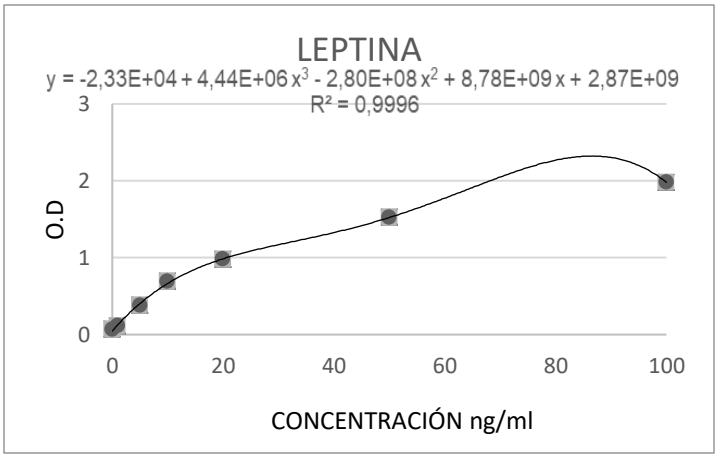


Figura 4. Relaciones y ecuación utilizada para determinar las concentraciones de leptina



- **Medición de la regulación autonómica cardíaca**

Para la evaluación de la regulación autonómica cardíaca se utilizó la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC). Se evaluó la frecuencia cardíaca en reposo a través de un registro latido a latido (RR). Se obtuvo por medio de un electrocardiógrafo digital para computador ECG-2000 de Biocare el cual tiene una respuesta de frecuencia de 0.05-250Hz específico para niños.

Los niños y niñas permanecieron en reposo, en un ambiente tranquilo, con una temperatura de 21ºC – 24º C, humedad entre el 40- 60 %, sin la influencia de corrientes de aire, ruido o luces y sin haber consumido bebidas estimulantes con cafeína.

Antes de la evaluación, se dejó al participante en posición sedente durante 5 minutos; después se utilizó el ECG-2000 durante 5 minutos en posición decúbito supino (clinostatismo), tiempo que ha demostrado ser suficiente para el análisis de la señal (117);(118). También se les pidió que respiraran a un ritmo constante, 0,25 Hz (14/16 respiraciones/min).

El análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca se realizó por medio del software médico del ECG-2000. El software contiene funciones de análisis sofisticados que incluyen VFC.

El proceso para la obtención de los datos es el siguiente:

1. Gel conductor o alcohol en el área de los electrodos de pinza y de succión
2. Colocar los electrodos de pinza en las derivaciones monopolares:

- AR: muñeca derecha (rojo)
- AL: Muñeca izquierda (amarillo)
- LR: Tobillo derecho (negro)
- LL: Tobillo izquierdo (verde)

3. Colocar los electrodos de succión en el plano horizontal (precordiales):

- V1: Cuarto espacio intercostal derecho con línea paraesternal derecha, a 2 cm a la derecha del esternón

- V2: Cuarto espacio intercostal izquierdo con línea paraesternal izquierda, a 2 cm a la izquierda del esternón
- V3: En el punto medio entre V2 y V4
- V4: Quinto espacio intercostal izquierdo, en la línea medio clavicular
- V5: Quinto espacio intercostal izquierdo, en la línea axilar inferior
- V6: Quinto espacio intercostal izquierdo, en la línea axilar media

4. Abrir el software e introducir los datos del niño(a): nombre, edad, fecha de nacimiento
5. Una vez los electrodos monopolares y precordiales están bien puestos y los datos ya están digitados en el software, se señala “HRV” (✓).
6. Automáticamente el registro electrocardiográfico inicia y durante los próximos 5 minutos el programa tomará el HRV.
7. Al terminar los 5 minutos, el registro se detiene automáticamente.
8. Se visualiza el archivo a través de la opción “Print”
9. Una vez el archivo se visualiza, se guarda automáticamente en el inicio del software.
10. En el inicio del software, seleccionamos el archivo “doble click sobre el nombre del archivo” y se exporta en archivo PDF.

Se tuvo en cuenta como medidas en el dominio del tiempo: el promedio de los intervalos entra latidos sucesivos R-R, promedio de la frecuencia cardíaca (FC), la desviación estándar del intervalo R-R (SDNN), la raíz cuadrada del promedio de las diferencias entre intervalos RR sucesivos (RMSSD), número de RR sucesivos superiores a 50 ms (NN50) y NN50 divido por el número total de intervalos RR expresado en porcentaje (%pNN50).

Para el análisis en el dominio de la frecuencia se realizó a través de la Transformada Rápida de Fourier (FFT) que permite el cálculo de las tres bandas: muy baja frecuencia (VLF=0-0,04Hz), baja frecuencia (LF=0,04-0,15Hz) y alta frecuencia (HF=0,15-0,4Hz). Sin embargo, solo se tendrán en cuenta LF y HF ya que VLF no es un componente tan fiable debido a su falta de significado de interpretación fisiológica (84). LF y HF se presentarán en unidades normalizadas (LFnu-HFnu) y su relación respectiva (LFnu/HFnu) para evitar la influencia de la potencia total dentro del espectro de potencia (84).

Para las medidas en el análisis no lineal se tuvo en cuenta el diagrama de Poincaré para los parámetros SD1 y SD2 ; la relación SD2/SD1 como índice simpático cardíaco(ISC) y el cálculo del índice vagal cardíaco (IVC) entendido como Log_{10}(SD1*SD2)(119).

- **Medición de la composición corporal**

La composición corporal se evaluó por medio de dos métodos:

Para el método antropométrico se adoptará el protocolo según los estándares Internacionales para las Mediciones Antropométricas del Manual ISAK(120):

-Peso: Se determinó el peso en kilogramos (kg). Con la persona descalza y el mínimo de ropa, en ayunas y después de haber ido el baño. El cuerpo no debe hacer contacto con nada alrededor y debe situarse en el centro de la báscula.

-Talla: Se determinó la altura en centímetros (cm). Con la persona descalza; se medió la distancia en cm desde el vértex hasta las plantas de los pies del sujeto, el cual debió permanecer de pie y los talones, región occipital de la cabeza, glúteos, y escápulas debe mantener contacto con el plano vertical del tallímetro. Se le indicó al sujeto estudiado que fije su mirada la frente, así como hacer una inspiración profunda al momento de realizar la medición. Para este procedimiento se utilizó un tallímetro.

-Índice de Masa Corporal (IMC): Se calculó usando la fórmula peso corporal (kg) / (talla (cm))^2 y clasificado de acuerdo a los percentiles de la OMS (121) y de la International Obesity Task Force (IOFT) (103).

-Para los perímetros se utilizó una cinta métrica SECA 201, se realizó una sola toma en el lado derecho según protocolo:

Perímetro de Cintura: El perímetro de cintura se mide con los niños de pie. Las medidas se tomaron entre la espina iliaca anterosuperior y el último arco costal palpable.

Perímetro brazo en relajación: Circunferencia máxima con flexión de 90º del codo a la altura de la línea media entre el acromion y el olécranon.

Perímetro del muslo: Circunferencia en el plano horizontal en el punto medio entre el trocánter mayor y el cóndilo lateral de la tibia.

Perímetro de la pierna: Circunferencia en el plano horizontal correspondiente al perímetro máximo de la pierna.

Perímetro de la cadera (cm): Se midió el diámetro en cm a nivel de la mayor circunferencia glútea, aproximadamente por encima de la sínfisis púbica. El sujeto colocó sus brazos cruzados sobre el tórax ligeramente separados hacia delante, el objetivo es no interferir con medida o contraer los músculos glúteos.

Índice cintura-cadera: Se calculó la relación entre el perímetro de la cintura (cm) dividido por el perímetro de su cadera (cm), los valores para niños son 0,8 y para niñas 0,9, los valores superiores están clasificados como sobrepeso y obesidad (122).

Índice cintura-talla: Se calculó el cociente entre la circunferencia de la cintura y la altura, ambos medidos en las mismas unidades, para niños adolescentes se considera adecuado entre 0.46 a 0.51, 0.52 a 0.63 corresponden a sobrepeso y valor mayores a 0.64 se consideran obesidad (123).

Para la toma de pliegues se utilizó un plicómetro Slimguide. Todos los pliegues se tomaron por duplicado y se acudió a una tercera medición si hubo una discrepancia mayor de 10% entre las dos medidas iniciales. Los pliegues fueron tomados en el lado derecho del cuerpo y para todos se hizo demarcación previa:

Pliegue Tricipital: Grosor del pliegue vertical posterior del brazo a nivel medio de la línea acromio-cubital

Pliegue Subescapular: Grosor del pliegue inferior al ángulo escapular inferior, en dirección oblicua, abajo, afuera.

Pliegue del Muslo: Grosor del pliegue en sentido longitudinal anterior del muslo, en el punto medio entre el pliegue inguinal y el borde superior de la escápula.

Pliegue de la pierna: Grosor del pliegue vertical medial de la pierna a nivel de su perímetro máximo.

Para determinar el porcentaje de grasa corporal (%GC) se utilizó la ecuación de regresión propuesta por Slaugther & Rodríguez et al (124);(125) la cual considera la sumatoria de los pliegues cutáneos subescapular (PS) y tricipital (PT), tal como se presenta a continuación:

- Para niñas: $\%GC = 1{,}33\ (PS+PT) - 0{,}013\ (PS+PT)^2 - 2{,}5$
- Para niños: $\%GC = 1{,}21\ (PS+PT) - 0{,}008\ (PS+PT)^2 - 1{,}7$

Cuando la sumatoria de los pliegues tricipital y subescapular sea mayor a 35 mm, se utilizaron las siguientes ecuaciones:

- Niñas: %GC= 0,546 (PS + PT) +9,7
- Niños: %GC= 0,783 (PS + PT) +1,6

Para determinar el porcentaje de masa muscular (%MM) se utilizó la ecuación de Poortmans et al (126), tal como se presenta a continuación:

Estatura x [(0,0064x perímetro de brazo corregido^2) + (0,0032 x perímetro de muslo corregido^2) + (0,0015 x perímetro pierna corregido^2) + (2,56 x sexo) + (0,136 x edad)].

Donde: perímetro de brazo corregido= perímetro de brazo relajado- (pliegue triceps/10).

Perímetro de muslo corregido= perímetro muslo medio – (pliegue muslo anterior/10)

Perímetro de pierna corregido= perímetro de pierna – (pliegue de pierna/10)

IMPORTANTE: perímetros en centímetros, estatura en metros (m), pliegue en milímetros (mm); edad en años; mujer (0)- hombre (1).

En el caso de la impedancia como método para evaluar la composición corporal, el cuerpo humano está constituido por múltiples tejidos con propiedades biológicas diferentes.

En este método, una señal eléctrica segura de bajo nivel pasa a través del cuerpo. Es difícil que la señal fluya a través de la grasa en el cuerpo humano por su escasa concentración de iones conductores, por tanto, tiene una alta impedancia, pero es fácil que fluya a través de los músculos y otros tejidos corporales ya que poseen gran cantidad de agua y electrolitos por lo que tienen baja impedancia.

Se utilizó la bioimpedancia mediante una báscula pediátrica Tanita BF-689 que utiliza el principio de bioimpedancia tetrapolar, utilizando una intensidad de corriente de 500µA a una frecuencia única de 50kHz. Se utilizará para determinar el porcentaje de grasa corporal.

Figura 5. Diagrama del proceso de recolección de la información

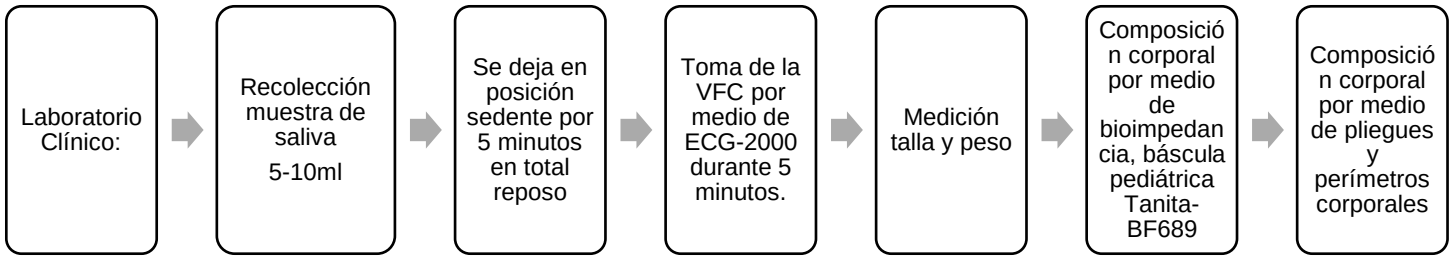


Tabla 2. Operacionalización de las variables del estudio

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN
VARIABLES INDEPENDIENTES			
Edad	Tiempo de vida del sujeto en años al momento de la toma de los datos	Edad: Número de años	Razón
Sexo	Condición orgánica que diferencia los hombres de las mujeres	Hombre o Mujer	Nominal
VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS DEPENDIENTES			
Talla	Distancia vertical desde las plantas de los pies apoyados en el suelo hasta el vertex	Talla en centímetros (cm)	Razón
Peso	Indicador global de la masa corporal	Kilogramos (kg)	Razón
Índice de Masa Corporal (IMC)	Relación masa y talla del sujeto (kg/m2)	Kg/m2	Ordinal
Perímetro de cintura	Circunferencia mínima entre la cresta ilíaca y último arco costal	Circunferencia en centímetros (cm)	Razón
Perímetro de cadera	Diámetro en cm a nivel de la mayor circunferencia glútea	Circunferencia en centímetros (cm)	Razón
Perímetro brazo relajado	Circunferencia máxima con flexión de 90º del codo en relajación	Circunferencia en centímetros (cm)	Razón

Perímetro de la pierna	Circunferencia máxima de la pantorrilla	Circunferencia en centímetros (cm)	Razón
Perímetro del muslo	Circunferencia en el plano horizontal en el punto medio entre el trocánter mayor y la tibia	Circunferencia en centímetros (cm)	Razón
Pliegue del Muslo	Grosor del pliegue en sentido longitudinal anterior del muslo, en el punto medio entre el pliegue inguinal y el borde superior de la rótula	Grosor en milímetros(mm)	Razón
Pliegue Tricipital	Grosor del pliegue vertical posterior del brazo a nivel medio de la línea acromio-olécranon	Grosor en milímetros(mm)	Razón
Pliegue de la pierna	Grosor del pliegue vertical medial de la pierna de su perímetro máximo	Grosor en milímetros(mm)	Razón
Pliegue Subescapular	Grosor del pliegue inferior al ángulo escápula inferior, en dirección oblicua hacia abajo y hacia afuera	Grosor en milímetros(mm)	Razón
Índice Cintura-Cadera	Relación que hay entre el perímetro de cintura (cm) dividido por el perímetro de cadera (cm)	Niños>0,8 Niñas >0,9	Ordinal
Índice cintura-talla	Cociente entre la circunferencia de la cintura y la altura	Adecuado entre 0,46 - 0,51 Sobrepeso 0,52 a 0,63 Obesidad > 0,64	Ordinal
Porcentaje de grasa	Cantidad de grasa corporal expresada como porcentaje del peso corporal total	Porcentaje (%)	Razón

Porcentaje de masa muscular	Cantidad de músculo que contiene el cuerpo expresado como porcentaje del peso corporal total	Porcentaje (%)	Razón
Variables Fisiológicas Dependientes (variabilidad de la frecuencia cardíaca)			
RR	Tiempo expresado en milisegundos que tienen de diferencia dos latidos consecutivos	Milisegundos(ms)	Razón
Frecuencia Cardíaca	Inverso del RR, corresponde al número de veces que late el corazón en un minuto	Latidos por minuto(lpm)	Razón
Análisis de la VFC en dominio del tiempo	Conjunto de variables que surgen del análisis estadístico descriptivo de los datos	Promedio RR=ms Promedio FC=lpm RMSSD=ms NN50=conteo pNN50=% SDNN=ms	Razón
Análisis de la VFC en dominio de la frecuencia	Conjunto de variables que surgen de transformar la señal al espectro de frecuencias	HF=u.n LF=u.n LF/HF=u.n	Intervalo
Análisis de la VFC por métodos no lineales	Conjunto de variables que surgen de analizar la VFC por otros métodos	SD1=ms SD2=ms ISC=un IVC=un	Intervalo
VARIABLES INFLAMATORIAS DEPENDIENTES			
IL-6	Citoquina producida por el sistema inmune, el músculo y el tejido adiposo	concentración en pg/ml	Razón
TNF-α	Citoquina inflamatoria producida por el sistema inmune y el tejido adiposo	concentración en pg/ml	Razón

Leptina	Hormona sintetizada por el tejido adiposo, hueso, músculo, macrófagos y neuronas	Concentración en ng/ml	Razón

5.6 Análisis Estadístico

Los datos recolectados se almacenaron en una base de datos en Excel 2016. Los resultados se analizarán estadísticamente con IBM SPSS Statistics versión 22.

Para describir las variables continuas se emplearon medidas de tendencia central (promedios) y de dispersión (desviación estándar).

Para determinar la distribución normal de cada una de las variables de análisis, se realizó la prueba de normalidad de Kolmogórov-Smirnov ($n>50$) y la de Shapiro-Wilk ($n<50$). Además, se utilizó la prueba de Box-Pierce para determinar la aleatoriedad y el test de Levene para determinar la homogeneidad de los datos.

Se efectuó una prueba t de student de muestras independientes para contrastar resultados entre sexo masculino y femenino cuando se cumplieron todos los supuestos, para el análisis no paramétrico se aplicó la prueba de Mann-U-Whitney. Además, las correlaciones entre variables se establecieron mediante el coeficiente de correlación de Pearson, para las variables que no cumplieron con los supuestos, se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman.

Se consideraron valores de $p<0,05$ estadísticamente significante y $p<0,01$ altamente significativa para todas las pruebas.

5.7 Control de Sesgos

Sesgos de selección: Uno de los posibles sesgos de selección del estudio es el número de participantes que no es representativo de la población de referencia. Para controlar esta fuente de sesgo, la muestra se calculó a partir del coeficiente de correlación de un estudio (101), con el fin de que con tamaños muestrales pequeños se pueda detectar tempranamente la correlación poblacional.

También se puede presentar sesgo de selección si se presenta cualquier circunstancia que afecte la participación de los niños y niñas en la investigación como: inasistencia el día de laboratorio, el no cumplimiento de las recomendaciones antes de la recolección de muestras. Esta fuente de sesgo puede ser controlada con la previa sensibilización sobre el estudio en la institución educativa, padres, madres o acudientes y a los niños y niñas para minimizar las pérdidas que ya han sido anticipadas en el cálculo de la muestra.

Sesgos de medición: Este tipo de sesgo se puede presentar por estimaciones subjetivas de la medición. Para controlar este sesgo de medición, se aplicará un protocolo riguroso y estandarizado para la recolección de los datos, además la capacitación previa de los equipos y las mediciones a los evaluadores y la calibración periódica de los equipos que se utilizarán en el estudio.

5.8 Consideraciones Éticas

Esta investigación contó con la participación en menores de edad, consideradas vulnerables; sin embargo, la justificación ética para realizar estudios relacionados con la salud en participantes menores de edad radica en su valor social y científico: la perspectiva de generar conocimiento a nivel local y mundial sobre la asociación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, biomarcadores salivares y composición corporal en edades tempranas asociadas con el sobrepeso y la obesidad además de promover la salud de los participantes y la mejora de futuras intervenciones.

Este estudio tuvo como marco de referencia las disposiciones generales de los aspectos éticos de la investigación en menores de edad, contempladas en la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia. Desde el punto de vista ético, los métodos que se emplearan en el estudio, de acuerdo con el artículo 11, se clasifican como una investigación con riesgo mínimo, ya que hace referencia a un estudio correlacional que emplea registros como exámenes físicos: electrocardiografía, recolección salival y antropometría. En cumplimiento con los aspectos mencionados con el artículo 28 de la presente resolución, este estudio se desarrollará conforme a los siguientes criterios:

El procedimiento y/o la recolección de los datos es comparable con la experiencia inherente del menor a su actual situación médica, puesto que se realizaron las valoraciones físicas con los profesionales adecuados de acuerdo con su estado de salud actual.

Además, este estudio tiene una alta probabilidad de obtener resultados positivos sobre la asociación de las variables en el sobrepeso y la obesidad en niños de 6 a 9 años, importante para comprender diferentes mecanismos fisiológicos subyacentes de la obesidad y el sobrepeso que pueden mejorar las intervenciones futuras en la población pediátrica.

Para el desarrollo de la investigación, se obtuvo el consentimiento informado (Anexo 1) y el asentimiento informado (Anexo 2), que se otorgó de forma libre a cada participante, proporcionando la información con un lenguaje claro para facilitar la comprensión de los principales aspectos de la investigación (Artículo 15 resolución 8430 1993).

Además, este estudio se rige por las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica del Consejo de Organizaciones Internacionales de la Ciencia Médica en colaboración con la OMS (CIOMS-OMS, 2002), por tanto, los investigadores deberán contar con el curso de Buenas Prácticas Clínicas (Anexo 3) y con el perfil necesario para el desarrollo metodológico de cada prueba.

Igualmente, esta investigación tuvo en cuenta los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinki, en donde se reguló la confidencialidad de los participantes del estudio, ya que, se publicarán los resultados en forma numérica y sin revelar nombres propios. Además, que la información solo será manejada por el investigador en los programas Excel y SPSS. Esto se aplicará a todos los registros, resultados y análisis.

La información de las bases de datos de las instituciones educativas públicas de Neiva, fueron obtenidas a través del sistema de matrícula (SIMAT) y de la caracterización propia del establecimiento educativo. Dado que, es necesaria esta información, se obtuvo una autorización por parte de las instituciones públicas para el manejo de la información (Anexo 4).

Las intervenciones de la investigación siguieron estrictamente el protocolo aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Nacional. Toda la información obtenida de las valoraciones será devuelta a los participantes y a las instituciones que voluntariamente participaron en el proyecto de investigación.

Por tanto, la investigación se llevó a cabo cuando se obtuvo la autorización de la institución pública donde se realizará la investigación, el consentimiento y asentimiento

informado de los participantes y la aprobación del proyecto de investigación por parte del Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional.

Este proyecto fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia bajo acta 011 del 07 de julio de 2022.

6. Resultados

Se evaluaron 67 sujetos, de los cuales 61 cumplieron con los criterios de inclusión.

Los resultados de las pruebas de la regulación autonómica cardíaca, composición corporal y biomarcadores de obesidad se presentan de forma general y comparados por sexo. Posteriormente se realizó la correlación de las pruebas, para establecer asociaciones entre las variables.

6.1 Descripción de la composición corporal de niños y niñas de 6-9 años con sobrepeso y obesidad

De los sujetos incluidos (n=61) el 50,8% fueron de sexo femenino (n=31) y el 49,2% masculino (n=30). En la Tabla 2, se muestran las características generales de los sujetos evaluados. Analizando las características generales entre niños y niñas, se encontró un mayor peso en niñas 38,3±7 comparado con 37,1±4,6 en niños. Por el contrario, se observó una mayor talla en niños 132,5±6,6 que en las niñas 132,1±6,4.

Tabla 3. Características generales entre sexo masculino y femenino

Variable	NIÑOS Y NIÑAS N=61	MASCULINO n=30	FEMENINO n=31
Edad en años prom (d.e)	8,2(0,8)	8,3(0,9)	8,1(0,8)
Peso (kg) Prom (d.e)	37,8(5,9)	37,1(4,6)	38,3(7)
Talla (cm) Prom (d.e)	132,3(6,5)	132,5(6,6)	132,1(6,4)

d.e= Desviación Estándar, prom= promedio, cm=centímetros, kg=kilogramos

En la Tabla 4, se encontró un promedio de tejido adiposo de 30,5±6,9 por antropometría y de 26,9±5,9 evaluado por bioimpedancia. El porcentaje de masa muscular obtuvo un promedio de 33,3±6,4 (Tabla 4).

Tabla 4. Resultados de las variables antropométricas

Variable	NIÑOS Y NIÑAS n=61
IMC prom (d.e)	21,5(2,3)
%Grasa (A) prom (d.e)	30,5(6,9)
%Grasa (B) prom (d.e)	26,9(5,9)

%Músculo(A) prom (d.e)	33,3(6,4)
I.Cin/Talla prom (d.e)	0,52(0,04)
I.Cin/Cad prom (d.e)	0,87(0,04)
Per.Cint prom (d.e) (cm)	69,1(6,0)

d.e=Desviación Estándar, prom=promedio, (A)= Antropometría, (B)= Bioimpedancia, I. Cin/Talla= Índice cintura-talla, I. Cin/Cad= Índice cintura-cadera, Per.Cin= perímetro de cintura, cm=centímetros.

En los niños se encontró un promedio de tejido adiposo de: 28,9±6,7 evaluado por antropometría (Ant) y de 26,9±5,9 al ser evaluado por bioimpedancia (Bio). En el caso de las niñas, los valores fueron superiores encontrándose por Ant: 32,2±6,8 y por Bio 31,9±4,7. La masa muscular en niños fue de 39,1±3,1 y en niñas fue de 27,7±2,64 (Tabla 5)

En las niñas, se encontró un promedio de índice cintura-cadera de 0,86±0,04, en los niños el promedio fue de 0,88±0,04. El índice cintura-talla obtuvo una media de 0,52±0,04 en ambos sexos.

En las variables antropométricas índice cintura-cadera y en la masa muscular (Tabla 5), los niños fueron significativamente más altos en comparación con las niñas. Por el contrario, el porcentaje de tejido adiposo medido por bioimpedancia fue significativamente más alto en las niñas en comparación con los niños (Figura 6).

Tabla 5. Resultados de las variables antropométricas entre sexo masculino y femenino

Variable	MASCULINO n=30	FEMENINO n=31	p valor
IMC prom (d.e)	21,1(1,8)	21,8(2,6)	0,31
%Grasa (A) prom (d.e)	28,9(6,7)	32,2(6,8)	0,06
%Grasa (B) prom (d.e)	26,9(5,9)	31,9(4,7)	**0,001****
%Músculo(A) prom (d.e)	29,1(2,3)	26,9(2,6)	**0.001****
I.Cin/Talla prom (d.e)	0,52(0,04)	0,52(0,04)	0,83
I.Cin/Cad prom (d.e)	0,88(0,04)	0,86(0,04)	**0,048***
Per.Cint prom (d.e) (cm)	69,3(5,4)	68,8(6,6)	0,79

DE=Desviación Estándar, (A)= Antropometría, (B)= Bioimpedancia, I. Cin/Talla= Índice cintura-talla, I. Cin/Cad= Índice cintura-cadera, Per.Cint=perímetro de cintura

*p<0,05. **p<0,01

Figura 6. Porcentaje de masa grasa en niños y niñas a través de bioimpedancia.

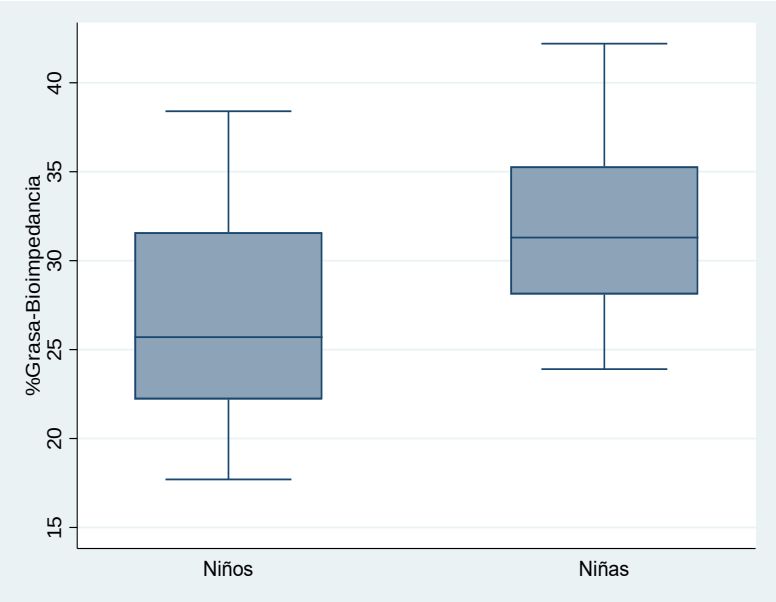
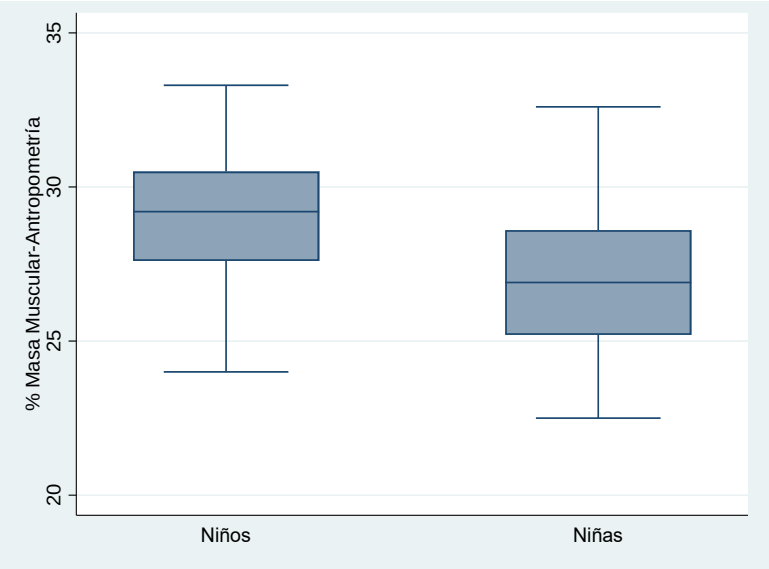


Figura 7. Porcentaje de masa muscular en niños y niñas a través de antropometría



6.1.1 Asociación entre Antropometría y Bioimpedancia en la determinación del porcentaje de grasa.

Se analizó la diferencia de medias entre los valores del porcentaje de tejido adiposo encontrados por antropometría y bioimpedancia (Tabla 6). Se encontró que entre los dos valores no hay una diferencia estadísticamente significativa (p>0,05).

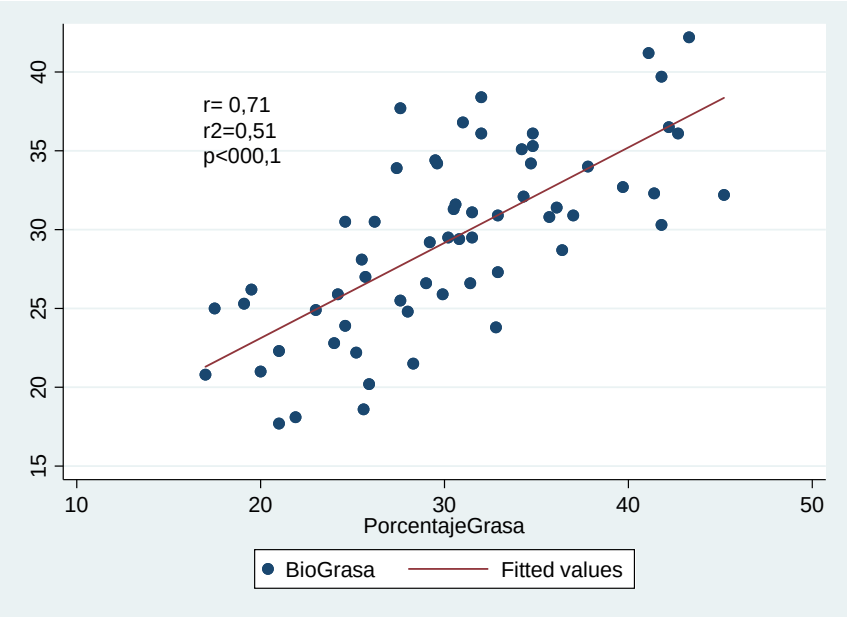
Tabla 6. Resultado prueba t para una muestra entre Antropometría y Bioimpedancia

Estadístico (t)	gl	Sig (bilateral)	Diferencia de Medias
1,6	60	0,1	1,04

gl=grados de libertad,sig= significancia estadística

En la Figura 8, se obtuvo una asociación alta entre el porcentaje de grasa medido por antropometría y por bioimpedancia (r=0,71; p<0,001)

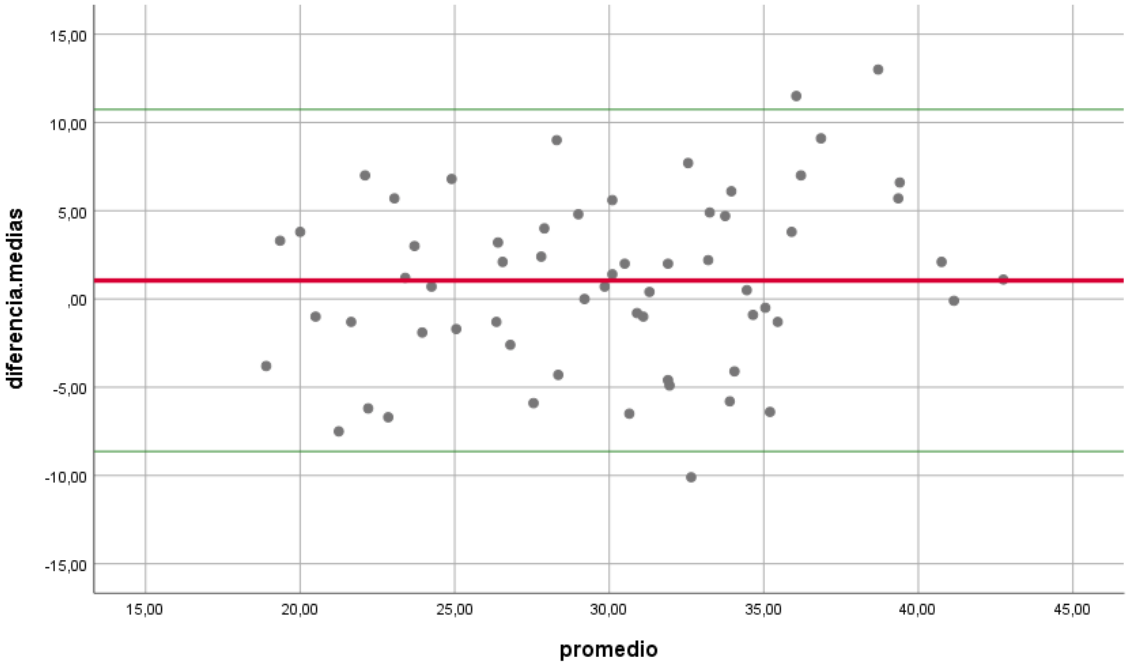
Figura 8. Asociación entre el porcentaje de grasa por Antropometría y Bioimpedancia



Relación entre %Grasa entre antropometría y bioimpedancia; se observa una correlación positiva realizada a través de la correlación de Pearson (p<0,001)

En la Figura 9, se muestra el gráfico de Bland Altman el cual relaciona el comportamiento de los datos de porcentaje de graso encontrados por bioimpedancia y antropometría. Allí se observa que los métodos utilizados para la evaluación de la composición corporal tienen un rango de confianza aceptable, lo que implica una alta precisión entre los dos métodos; aunque hay algunos datos que están por fuera de los intervalos de confianza, lo cual representa que hay algunos datos atípicos en donde los dos métodos difieren considerablemente.

Figura 9. Gráfico Bland Altman para la comparación entre las diferencias entre los resultados encontrados por bioimpedancia y antropometría para la evaluación del porcentaje de grasa.



Relación entre la diferencia (valor del % grasa por antropometría-valor del % grasa por bioimpedancia) y el promedio ((valor del %grasa de antropometría-valor del % grasa por bioimpedancia) /2). Las 2 líneas verdes definen los límites del 95% de concordancia entre los métodos. La línea del medio define el sesgo medio.

6.2 Determinación de la regulación autonómica cardíaca, a través de la medición de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en reposo en niños y niñas 6-9 años con sobrepeso y obesidad.

En la Tabla 7 se muestra una descripción general de los sujetos (n=61), se observó que SDNN obtuvo un promedio de 79,2±39,1 en el análisis del dominio del tiempo. En el análisis de la frecuencia, HFnu y LFnu obtuvieron un promedio de 50,3±18,6 y 49,7±18,6 respectivamente. Además, en el análisis no lineal ISC obtuvo una media de 2,6±1,0 e IVC un promedio de 3,0±0,6.

Tabla 7. Resultados de las variables utilizadas para analizar la regulación autonómica cardiaca.

Sujetos Evaluados n=61	
Métodos en el dominio del tiempo	
PromRR prom (d.e) (ms)	745,3(86,4)
FC prom (d.e) (lpm)	82,3(9,2)
SDNN prom (d.e) (ms)	79,2(39,1)
RMSSD prom (d.e) (ms)	86,8(52,3)
NN50 prom (d.e)	152,3(73,3)
pNN50 prom (d.e) (%)	39,7(21)
Métodos en el dominio de la frecuencia	
LF prom (d.e) (n.u)	49,7(18,6)
Hf prom (d.e) (n.u)	50,3(18,6)
Lfnu/Hfnu prom (d.e) (ratio)	1,6(1,8)
Métodos no lineales	
SD1 prom (d.e) (ms)	29,0(29,0)
SD2 prom (d.e) (ms)	54,7(33,0)
ISC prom (d.e) (ratio)	2,6(1,0)
IVC prom (d.e) (ratio)	3,0(0,6)

PromRR=promedio de los intervalos entra latidos sucesivos R-R, FC= frecuencia cardiaca, SDNN=desviación estándar del intervalo R-R, RMSSD= Promedio de la raíz cuadrada de las diferencias sucesivas, NN50=Número de complejos normales con diferencia de más de 50ms, %pNN50=porcentaje de latidos con diferencia de más de 50ms, LF=baja frecuencia, HF=alta frecuencia, un=unidades normalizadas, ms=milisegundos, lpm=latidos por minuto, SD= desviación estándar en el diagrama de Poincaré, ISC= índice simpático cardíaco, IVC= índice vagal cardíaco, DE= desviación estándar.

En la Tabla 7 se describe un análisis por sexo. Se encontró que la frecuencia cardíaca en reposo, la cual fue mayor en el sexo femenino (83,6±9,0), que en el sexo masculino (80,9±9,2) sin diferencias (p=0,24).

En el dominio del tiempo se analizó SDNN para los niños se obtuvo un promedio de 79,1±37,0 y para las niñas 79,4±41,5, el cual no tuvo diferencias estadísticamente significativas (p=0,874); para RMSSD en los niños fue mayor (89,3±56,6) comparado con las niñas (84,4±48,6) sin diferencias (p=0,88).

En el dominio de la frecuencia, LFnu fue mayor en niños (50,15±18,3) que en las niñas (49,2±18,3) sin diferencias estadísticamente significativas (p=0,85). Por el contrario, HFnu fue mayor en las niñas (50,8±19,2) a comparación de los niños (49,8±18,3) sin diferencias (p=0,85). En el análisis no lineal, SD1 fue menor en niños (28,6±33,1) que las niñas (29,4±25), igualmente, SD2 fue menor en niños (54,2±34,1) a comparación con las niñas (55,2±32,5) sin diferencias en ambas pruebas (Tabla 7).

Tabla 8. Resultados de las variables utilizadas para analizar la regulación autonómica cardiaca entre sexo masculino y femenino

Variable	MASCULINO n=30	FEMENINO n=31	p valor
PromRR prom (d.e) (ms)	761,4(91,3)	729,7(79,7)	0,15
FC prom (d.e) (lpm)	80,9(9,2)	83,6(9,0)	0,24
SDNN prom (d.e) (ms)	79,1(37,0)	79,4(41,5)	0,87
RMSSD prom (d.e) (ms)	89,3(56,6)	84,4(48,6)	0,88
NN50 prom (d.e)	154,9(80,3)	149,9(67,2)	0,79
pNN50 prom (d.e) (%)	41,1(23,67)	38,2(18,3)	0,59
LF prom (d.e) (un)	50,15(18,3)	49,2(19,2)	0,85
Hf prom (d.e) (un)	49,8(18,3)	50,8(19,2)	0,85
Lfnu/Hfnu prom (d.e) (ratio)	1,7(1,9)	1,5(1,8)	0,81
SD1 prom (d.e) (ms)	28,6(33,1)	29,4(25)	0,94
SD2 prom (d.e) (ms)	54,2(34,1)	55,2(32,5)	0,97

ISC prom (d.e) (ratio)	2,6±1,0	2,5(0,9)	0,79
IVC prom (d.e) (ratio)	2,9±0,6	3,0(0,7)	0,86

PromRR=promedio de los intervalos entra latidos sucesivos R-R, FC= frecuencia cardiaca, SDNN=desviación estándar del intervalo R-R, RMSSD= Promedio de la raíz cuadrada de las diferencias sucesivas, NN50=Número de complejos normales con diferencia de más de 50ms, %pNN50=porcentaje de latidos con diferencia de más de 50ms, LF=baja frecuencia, HF=alta frecuencia, un=unidades normalizadas, ms=milisegundos, lpm=latidos por minuto, SD= desviación estándar en el diagrama de Poincaré, ISC= índice simpático cardíaco, IVC= índice vagal cardíaco, DE= desviación estándar.

*p<0,05. **p<0,01

6.3 Evaluación de los niveles de leptina, IL-6, TNF-alfa en niños y niñas de 6-9 años con sobrepeso y obesidad.

En la Tabla 9, se muestra una descripción general de los biomarcadores de obesidad de la muestra evaluada (n=61). Se encontró un promedio de IL-6 de 71,03±137,38, de TNF-alfa de 12,03±21,2 y de leptina de 0,34±0,05.

Tabla 9. Resultados de los niveles de los biomarcadores de obesidad

VARIABLES	NIÑOS Y NIÑAS n=61
IL-6 prom (d.e) (pg/ml)	71,03 (137,38)
TNF-alfa prom (d.e) (pg/ml)	12,03 (21,2)
Leptina prom (d.e) (ng/ml)	0,34(0,05)

IL-6=Interleucina 6, TNF-alfa= Factor de Necrosis Tumoral Alfa, SDNN=desviación estándar del intervalo R-R, prom=promedio, d.e=desviación estándar, pg/ml= picogramos sobre mililitros, ng/ml= nanogramos sobre mililitros.

En la Tabla 10 se describe la diferencia entre sexo de los biomarcadores de obesidad. Se observa que la IL-6 fue menor en niños (61,0±78,6) que en las niñas (80,7±177,7) Por el contrario, la leptina tuvo un promedio mayor en los niños (0,35±0,06) comparado con las niñas (0,33±0,04), sin diferencias significativas en ambas pruebas.

Por otra parte, el TNF-alfa fue mayor en niñas (12,5±23,7) a comparación que los niños (11,6±18,6).

Tabla 10. Resultados de los niveles de los biomarcadores de obesidad entre niños y niñas

Variable	MASCULINO n=30	FEMENINO n=31	p valor
IL-6 prom (d.e) (pg/ml)	61,0(78,6)	80,7(177,7)	0,44
TNF-alfa prom (d.e) (pg/ml)	11,6(18,6)	12,5(23,7)	0,79
Leptina prom (d.e) (ng/ml)	0,35(0,06)	0,33(0,04)	0,52

IL-6=Interleucina 6, TNF-alfa= Factor de Necrosis Tumoral Alfa, SDNN=desviación estándar del intervalo R-R, prom=promedio, d.e=desviación estándar, pg/ml= picogramos sobre mililitros, ng/ml= nanogramos sobre mililitros; *p<0,05. **p<0,01

6.4 Correlación entre la regulación autonómica cardíaca, la composición corporal y los biomarcadores de obesidad

Al analizar la relación entre la composición corporal y la regulación autonómica cardíaca, se encontró que hay relación inversamente proporcional entre el IMC con NN50 (-0,26; p<0,05) variable que representa actividad parasimpática.

El porcentaje de grasa medido por antropometría y el perímetro de cintura se asociaron a variables simpáticas, como el aumento de la relación LF/HF (0,3; p<0,05; 0,36; p<0,05) respectivamente) y el ISC (0,39; p<0,05; 0,3<0,05, respectivamente). Mientras que, el porcentaje de grasa (A) tuvo relaciones inversas con IVC (0,29; p<0,05) SD1 (-0,32; p<0,05) y SD2 (-0,28; p<0,05).

Se observó que la masa muscular tuvo relaciones inversas con LF/HF (-0,29; p<0,05), variable que manifiesta equilibrio simpatico-vagal.

Tabla 11. Correlación entre las variables de composición corporal y regulación autonómica cardíaca

		IMC	IndCin/Talla	IndCin/Cad	%Grasa(A)	%Grasa(B)	%Músculo(A)	Per. Cintura
Prom RR* (ms)	r	-0,15	-0,14	-0,05	-0,04	-0,22	0,13	-0,07
	p	0,24	0,29	0,97	0,77	0,09	0,31	0,57
SDNN (ms)**	r	-0,15	-0,12	0,09	-0,01	-0,09	0,01	-0,09
	p	0,24	0,37	0,52	0,91	0,49	0,91	0,51
RMSSD (ms)**	r	-0,12	-0,05	0,17	0,2	-0,07	-0,03	-0,06
	p	0,34	0,68	0,2	0,88	0,61	0,81	0,64
NN50*	r	**-0,26**	-0,15	0,05	-0,06	-0,16	0,05	-0,22
	p	**0,04**	0,24	0,97	0,66	0,22	0,70	0,08
pNN50* (%)	r	**-0,25**	-0,16	-0,16	-0,37	-0,17	0,05	-0,20
	p	**0,052**	0,22	0,90	0,78	0,18	0,68	0,11
LF* (un)	r	0,23	0,15	0,19	0,21	0,18	-0,21	**0,31**
	p	0,07	0,24	0,14	0,1	0,15	0,09	**0,01**
HF* (un)	r	-0,23	-0,15	-0,19	-0,21	-0,18	0,21	**-0,31**
	p	0,07	0,24	0,14	0,1	0,15	0,09	**0,01**
LFun/HFun (ratio)**	r	0,19	0,16	0,08	**0,3**	0,12	**-0,29**	**0,36**
	p	0,15	0,22	0,56	**0,02**	0,35	**0,03**	**0,004**
SD1 (ms)**	r	-0,21	-0,11	0,03	**-0,32**	-0,18	0,20	-0,19

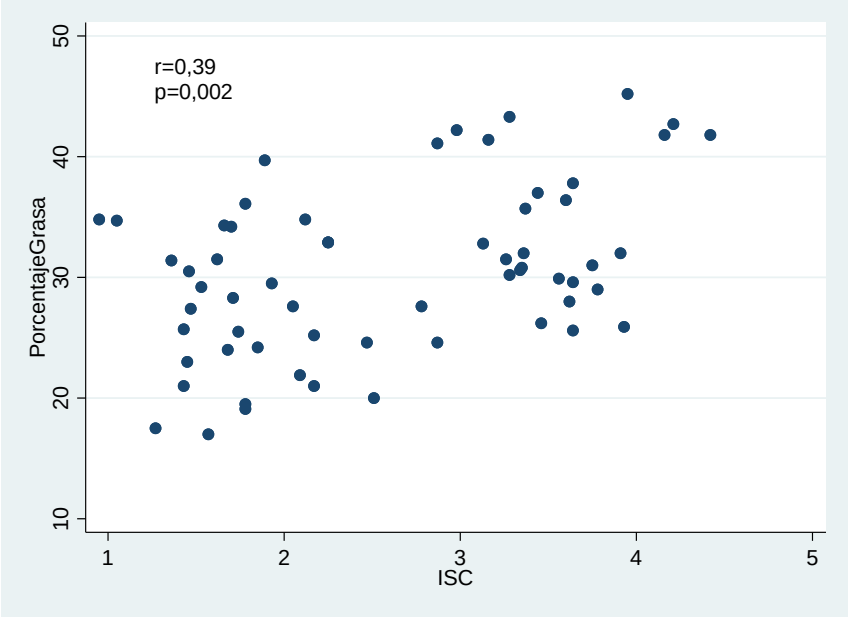
	p	0,1	0,38	0,8	**0,01**	0,17	0,11	0,13
SD2 (ms)**	r	-0,17	-0,09	0,02	**-0,28**	-0,16	0,23	-0,14
	p	0,19	0,5	0,87	**0,03**	0,22	0,07	0,27
ISC (ratio)**	r	0,21	0,19	0,03	**0,39**	0,21	-0,17	**0,3**
	p	0,09	0,15	0,84	**0,002**	0,11	0,17	**0,02**
IVC (ratio)**	r	-0,16	-0,1	-0,02	**-0,29**	-0,18	0,21	-0,2
	p	0,2	0,44	0,86	**0,02**	0,17	0,01	0,1

(A)=antropometría, (B)=bioimpedancia, IMC= índice de masa corporal, INDCin/Talla= índice cintura-talla, IndCin/Cad= índice cintura-cadera, Per.Cintura= perímetro de cintura, PromRR=promedio de los intervalos entra latidos sucesivos R-R,SDNN=desviación estándar del intervalo R-R, RMSSD= Promedio de la raíz cuadrada de las diferencias sucesivas, NN50=Número de complejos normales con diferencia de más de 50ms, %pNN50=porcentaje de latidos con diferencia de más de 50ms, LF=baja frecuencia, HF=alta frecuencia, un=unidades normalizadas, SD= desviación estándar en el diagrama de Poincaré, ISC= índice simpático cardíaco, IVC= índice vagal cardíaco

*Coeficiente de Pearson **Coeficiente de Spearman

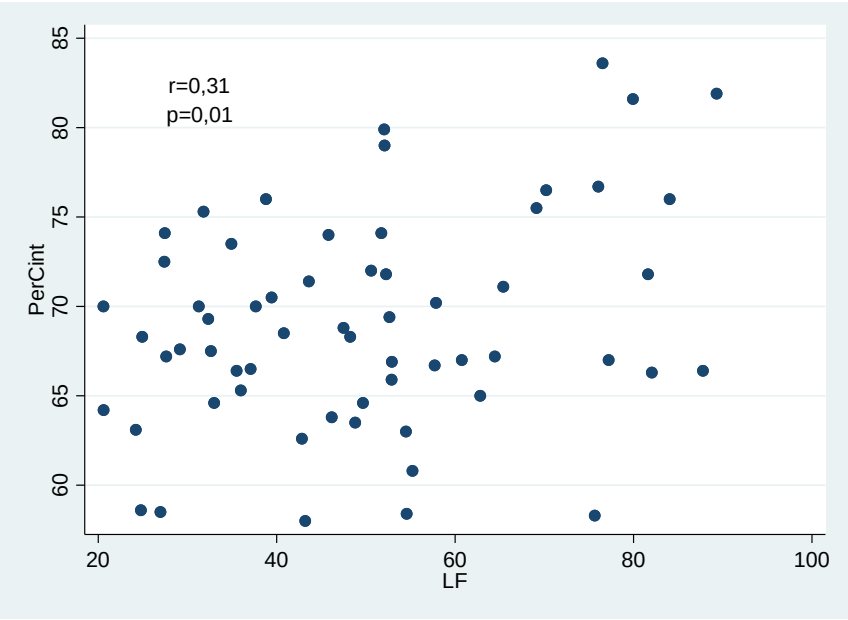
Los resultados que obtuvieron correlaciones estadísticamente significativas (p<0,05), se ilustran de forma más específica en las Figuras 10-19, en donde se observa la orientación y dispersión de los datos.

Figura 10. Asociación entre Porcentaje de Grasa (A) e ISC



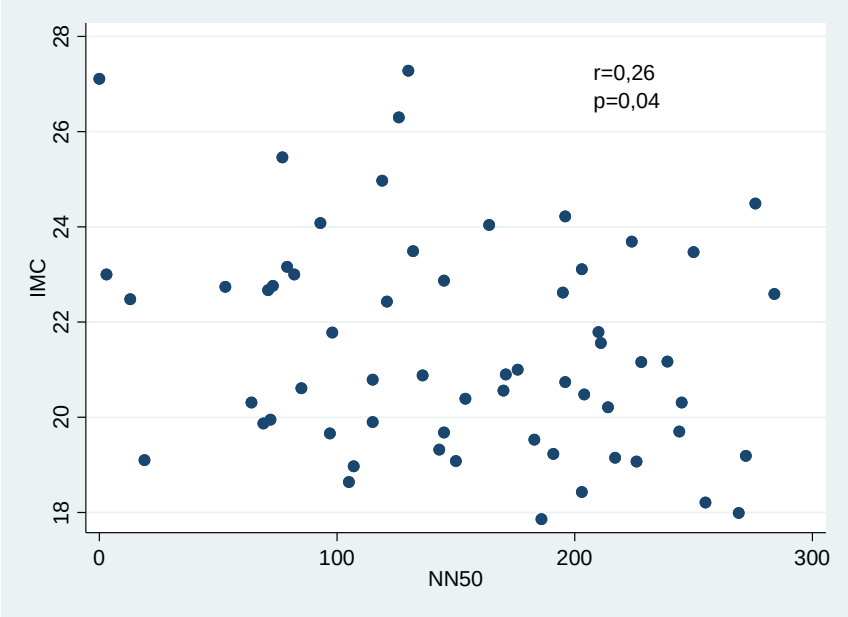
Asociación entre ISC y porcentaje de grasa medido por antropometría; se observa una correlación positiva realizada a través del coeficiente correlación de Spearman (p=0,002)

Figura 11. Asociación entre perímetro de cintura y LF



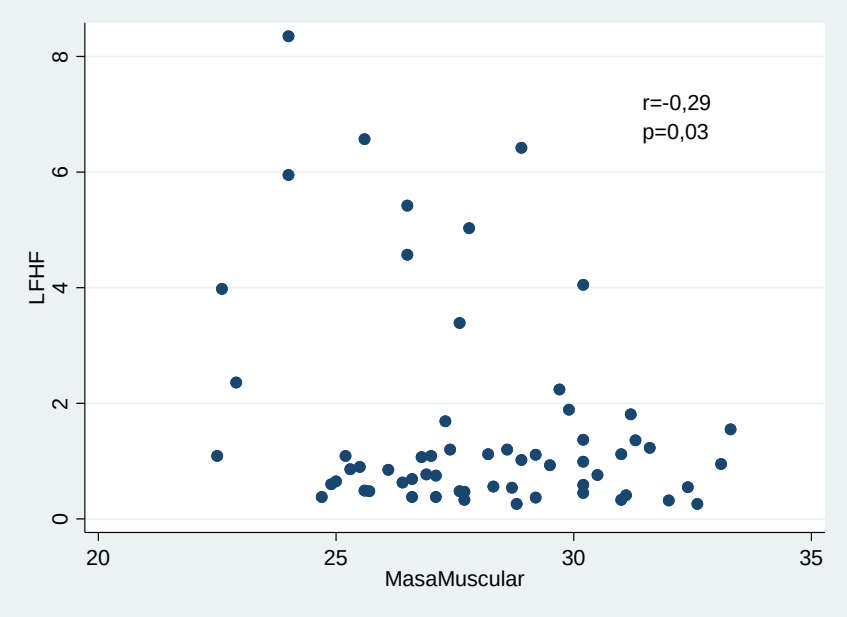
Asociación entre perímetro de cintura y LF; se observa una correlación positiva realizada a través del coeficiente de correlación de Pearson (p=0,01)

Figura 12. Asociación entre IMC y NN50



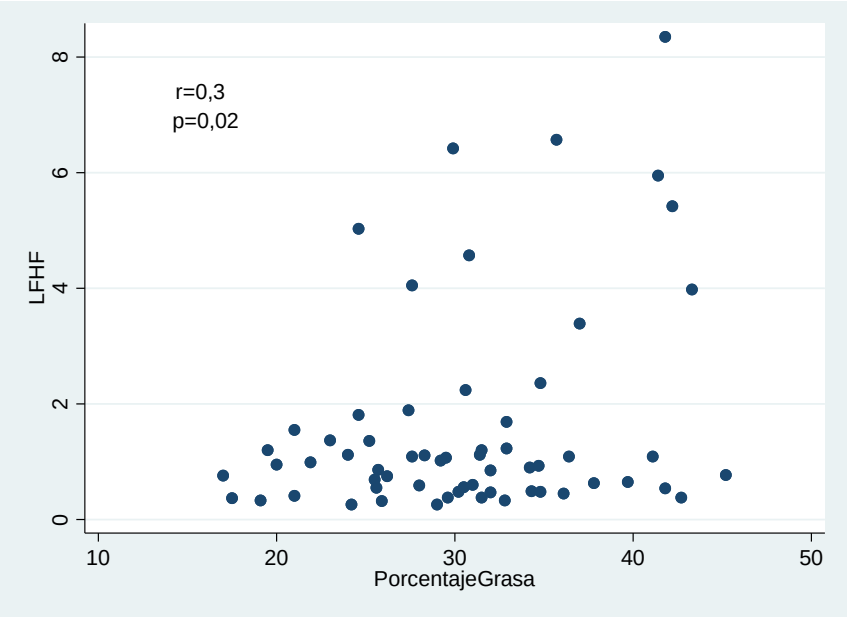
Asociación entre IMC y NN50; se observa una correlación positiva realizada a través del coeficiente de correlación de Pearson (p=0,04)

Figura 13. Asociación entre LF/HF y % Masa Muscular



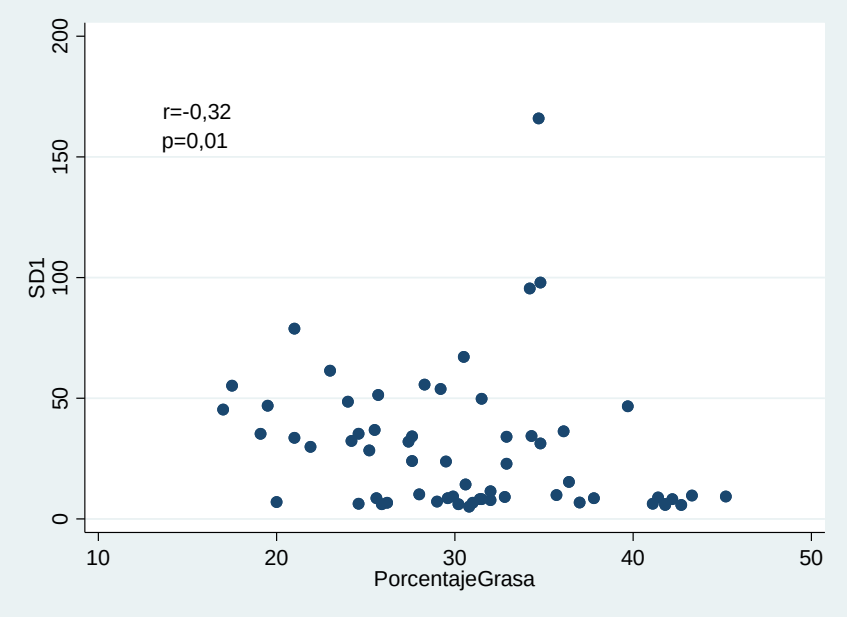
Asociación entre LF/HF y porcentaje de masa muscular medido por antropometría; se observa una correlación negativa realizada a través del coeficiente de correlación de Spearman (p=0,03)

Figura 14. Asociación entre LF/HF y Porcentaje de Grasa (A)



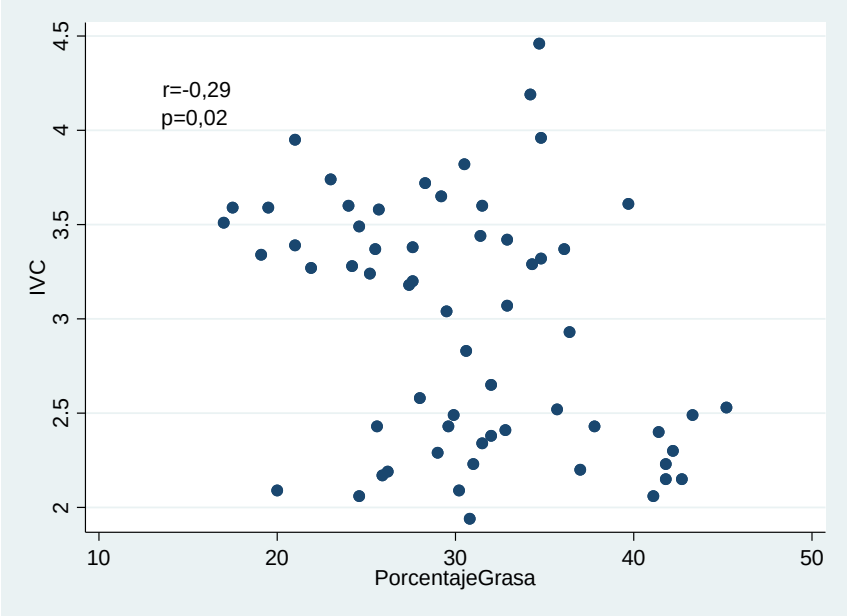
Asociación entre LF/HF y porcentaje de grasa medido por antropometría; se observa una correlación positiva realizada a través del coeficiente de correlación de Spearman (p=0,02)

Figura 15. Asociación entre SD1 y Porcentaje de grasa (A)



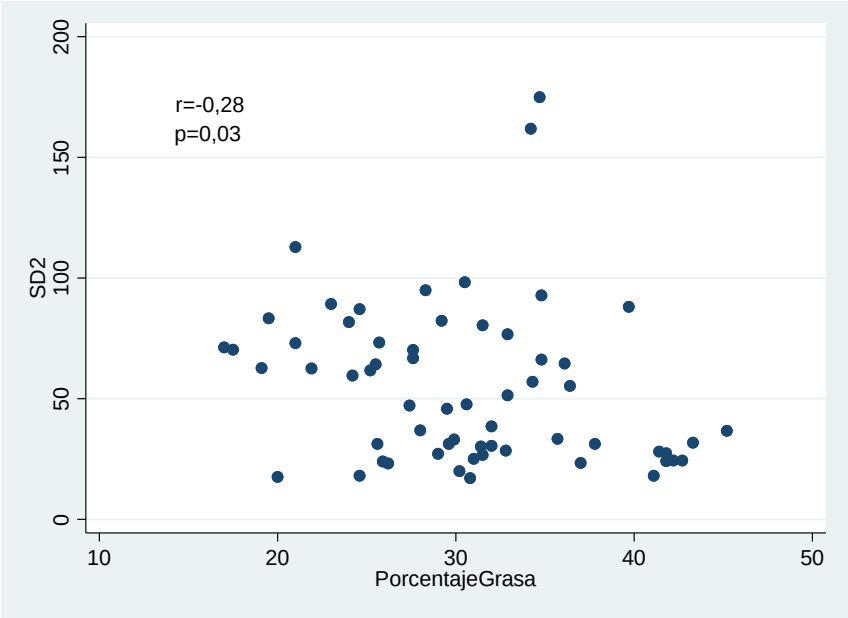
Asociación entre SD1 y porcentaje de grasa medido por antropometría; se observa una correlación negativa realizada a través del coeficiente de correlación de Spearman (p=0,02)

Figura 16. Asociación entre IVC y Porcentaje de Grasa (A)



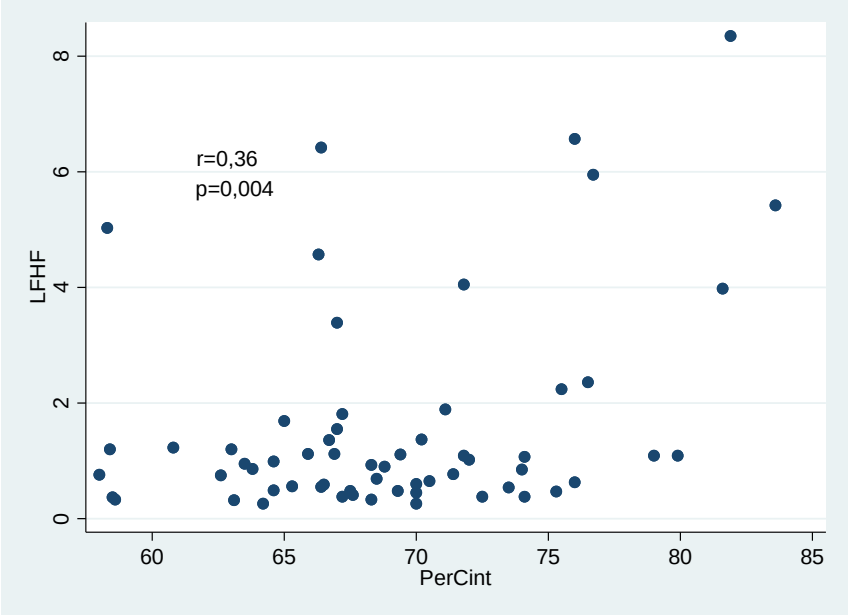
Asociación entre IVC y porcentaje de grasa medido por antropometría; se observa una correlación negativa realizada a través del coeficiente de correlación de Spearman (p=0,02)

Figura 17. Asociación entre SD2 y Porcentaje de Grasa (A)



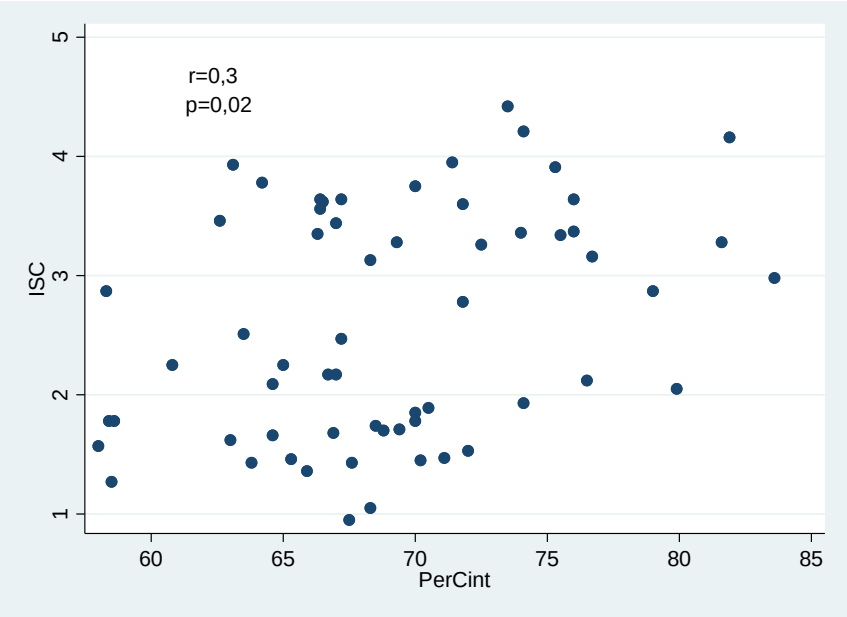
Asociación entre SD2 y porcentaje de grasa medido por antropometría; se observa una correlación negativa realizada a través del coeficiente de correlación de Spearman (p=0,03)

Figura 18. Asociación entre LF/HF y perímetro de cintura



Asociación entre LF/HF y perímetro de cintura; se observa una correlación positiva realizada a través del coeficiente de correlación de Spearman (p=0,004)

Figura 19. Asociación entre ISC y perímetro de cintura



Asociación entre ISC y perímetro de cintura; se observa una correlación positiva realizada a través del coeficiente de correlación de Spearman (p=0,02)

Ninguno de los tres biomarcadores de obesidad utilizados para el análisis, demostró una asociación significativa con las variables de composición corporal (Tabla 12).

Tabla 12. Correlación entre las variables de composición corporal y biomarcadores de obesidad

		IMC	IndCin/Talla	IndCin/Cad	%Grasa(A)	%Grasa(B)	%Músculo(A)	Per. Cintura
IL-6**	r	0,15	0,15	0,15	-0,14	0,001	-0,07	0,09
	p	0,26	0,25	0,25	0,91	0,99	0,59	0,46
TNF-alfa**	r	-0,06	-0,1	0,03	-0,08	-0,16	0,15	-0,03
	p	0,62	0,45	0,81	0,52	0,21	0,26	0,82
Leptina**	r	0,13	-0,06	-0,15	-0,05	0,004	-0,09	-0,11

p	0,92	0,62	0,26	0,72	0,98	0,47	0,42

(A)=antropometría, (B)=bioimpedancia, IMC= índice de masa corporal, INDCin/Talla= índice cintura-talla, IndCin/Cad= índice cintura-cadera, Per.Cintura= perímetro de cintura, IL-6=interleucina 6, TNF-alfa= factor de necrosis tumoral alfa

**Coeficiente de Spearman

En la Tabla 13, el análisis de la correlación entre los biomarcadores de obesidad y la regulación autonómica cardíaca no demostraron asociaciones estadísticamente significativas entre ninguna variable.

Tabla 13. Correlación entre biomarcadores de obesidad y variables de regulación autonómica cardíaca

		IL-6	**TNF-alfa**	**Leptina**
Prom RR (ms)**	r	-0,09	-0,1	0,1
	p	0,5	0,42	0,43
SDNN (ms)**	r	-0,17	-0,13	-0,03
	p	0,18	0,31	0,79
RMSSD (ms)**	r	-0,12	-0,11	-0,02
	p	0,35	0,39	0,85
NN50**	r	-0,07	-0,16	0,09
	p	0,57	0,2	0,51
pNN50 (%)**	r	-0,06	-0,16	0,11
	p	0,6	0,23	0,37
LF (un)**	r	-0,05	-0,02	0,16
	p	0,69	0,87	0,23
HF (un)**	r	0,05	0,02	-0,16
	p	0,69	0,87	0,23
LFun/HFun (ratio)**	r	-0,04	0,01	0,15
	p	0,73	0,92	0,24
SD1 (ms)**	r	-0,07	-0,06	0,01
	p	0,73	0,64	0,91
SD2 (ms)**	r	-0,08	-0,06	0,04
	p	0,05	0,63	0,78
ISC (ratio)**	r	0,05	0,07	-0,16
	p	0,07	0,61	0,23
IVC (ratio)**	r	-0,07	-0,1	0,12
	p	0,59	0,46	0,37

PromRR=promedio de los intervalos entra latidos sucesivos R-R,SDNN=desviación estándar del intervalo R-R, RMSSD= Promedio de la raíz cuadrada de las diferencias sucesivas, NN50=Número de complejos normales con diferencia de más de 50ms, %pNN50=porcentaje de latidos con diferencia de más de 50ms, LF=baja frecuencia, HF=alta frecuencia, un=unidades normalizadas, SD= desviación estándar en el

diagrama de Poincaré, ISC= índice simpático cardíaco, IVC= índice vagal cardíaco, IL-6= interleucina 6, TNF-alfa= factor de necrosis tumoral alfa, ms=milisegundos, un=unidades normalizadas

**Coeficiente de Spearman

En la Tabla 14, se observa la correlación entre los biomarcadores de obesidad. Se encontró una asociación positiva entre la IL-6 y el TNF-alfa (r=0,68; p=<0,001).

Tabla 14. Correlación biomarcadores de obesidad

		IL-6	**TNF-alfa**	**Leptina**
IL-6**	r	1	**0,68**	-0,16
	p		**<0,001****	0,21
TNF-alfa**	r	**0,68**	1	-0,11
	p	**<0,001****		0,39
Leptina**	r	-0,16	-0,11	1
	p	0,21	0,39	

IL-6= interleucina 6, TNF-alfa= factor de necrosis tumoral alfa,r= coeficiente de correlación, p=significancia *p<0,05. **p<0,01

**Coeficiente de Spearman

7.Discusión

En este estudio se evaluaron 61 niños entre los 6 a 9 años, usando antropometría y bioimpendancia para la composición corporal, variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) para la regulación autonómica cardíaca y biomarcadores de obesidad: leptina, IL-6 y TNF- alfa; utilizando protocolos estandarizados para cada una de las mediciones.

Las niñas tuvieron mayor porcentaje de grasa por bioimpedancia (Bio) y por antropometría (Ant) que los niños, aunque solo con diferencias estadísticamente significativas por Bio ($p<0,001$); esto ha sido relacionado en la literatura por la distribución del tejido adiposo subcutáneo (127). Las diferencias en la distribución de la grasa corporal son explicadas a partir del fuerte dimorfismo sexual en la regulación genética que surge desde la infancia; esto ha sido relacionado con varias ubicaciones en el genoma (segmentos de ADN) como CEBPA, PPARG, BMP2, HOXC/miR196, PEMT,VEFGA, VEFGB, entre otros; los cuales enfatizan y regulan el desarrollo y ubicación del tejido adiposo, y está estrechamente relacionado con la diferenciación de adipocitos a partir de células madres mesenquimales, angiogénesis y en procesos de regulación de apetito, los cuales después, se hacen más evidentes durante la pubertad (128).

Por el contrario, el porcentaje de masa muscular fue mayor en niños que en las niñas ($p<0,001$); lo que concuerda con el estudio de McCarthy, H.D. *et., al*, se demostraron diferencias en niños (29,6± 5,1) y en niñas (27,1±4,2) en el porcentaje de masa muscular, valores promedios que concuerdan con esta investigación(129). Estos hallazgos pueden ser explicados por una consecuencia de la ontogenia en las niñas, en donde hay un aumento en la proporción de grasa y por tanto una disminución en el porcentaje de masa muscular, en donde la mayor disminución del porcentaje de masa muscular se produce antes de la pubertad, en lugar de la etapa puberal (130).

El índice cintura-talla es un indicador de adiposidad y se correlaciona con factores de riesgo cardiovascular (131). En el estudio de *Karlsson, A.K. et., al,* el índice de cintura-cadera no tuvo diferencias significativas entre niños (0.47±0.03) y niñas (0.48±0.03)(132); valores promedios que son similares en esta investigación y que igualmente, no tuvieron diferencias entre sexos ($p>0,05$). Además, el punto de corte definido en el estudio de Kuba V.M *et., al,* en donde el índice cintura-talla mayor de 0,5 se asocia con la presencia de factores de riesgo en la población infantil (131); en este estudio supera este punto de

corte (0.52±0.04) y por tanto, una mayor presencia de riesgo cardiovascular. La base lógica del índice cintura-talla es que para una altura dada, hay un grado aceptable de grasa almacenada en la región del tronco(133) y se ha correlacionado mejor que otros índices con la grasa abdominal visceral (134).

Los resultados muestran una asociación adecuada (r=0,71; p<0,001) entre la bioimpedancia y la antropometría para evaluar el porcentaje de grasa en niños y niñas de 6-9 años. Estos resultados están acordes al estudio de *Tovar, M, et., al,* en donde la correlación entre ambos métodos (bioimpedancia y antropometría) fue elevada (r=0,83; p<0,05), aunque con otro tipo de instrumentos (ecuaciones y bioimpedanciometro) (135). Estas observaciones son importantes ya que cualquiera de los dos métodos puede utilizarse para obtener valores de referencia del porcentaje de grasa en la población infantil, aunque es necesario tener en cuenta y comparar con la absorciometría de doble haz de rayos X (DXA).

De acuerdo a la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) y las diferencias entre sexo en la población infantil, *Leppänen, M.H, et., al,* evaluaron la VFC en niños y niñas de 6 a 8 años donde no encontraron diferencias en SDNN, HF, LF/HF y RMSSD (40). Estos resultados son equivalentes a los de este estudio, en donde estas mismas variables no tuvieron diferencias significativas entre sexos. *Speer, K, et., al,* también tuvo en cuenta la diferencia entre sexos, donde el promedio R-R, la frecuencia cardíaca en reposo y RMSSD no tuvieron diferencias estadísticamente significativas (136). Consistente a estas observaciones *Longin, E, et., al,* y *Fukuba Y, et., al,* tampoco encontraron diferencias entre sexos en los parámetros de VFC en grabaciones de corta duración (137);(138).

Respecto a la asociación entre la VFC y la composición corporal, varios estudios han demostrado relaciones directamente proporcionales entre el perímetro abdominal y parámetros como LF/HF; resultados que han sido significativos como en el estudio de *Farah, B, et., al,* (p=0.09) (45) o como en el estudio de *Santos, M, et., al,* (r=0,51; p=0,001) (117), similar a los datos de este estudio, donde se mostró asociación positiva entre LF/HF y el perímetro abdominal (p=0,36;p=0,004). Algunos autores indican que, LF/HF es un indicador del balance simpático-vagal (139);(140) dado que, ha demostrado ser un índice conveniente de la interacción del sistema nervioso simpático y parasimpático. Se encontró que un alto perímetro de cintura se asocia con una predominancia del sistema simpático sobre el sistema parasimpático en niños con

sobrepeso y obesidad. Sin embargo, la importancia fisiológica de la relación LF/HF no está clara en la literatura (141);(142). Por tanto, la interpretación de LF/HF como un indicador de balance simpático-vagal debería ser observado con precaución.

Respecto a otras variables, el estudio de *Santos, M, et., al,* y de *Bambrilla, P, et., al,* demostraron la relación inversa con la señal HF con el perímetro de cintura r=-0,31; p=0,05 (117) y r=-0,38; p<0,01(143) respectivamente, además, la investigación de *Van Biljon, A, et., al,* y el de *Rodríguez, S, et., al,* también demostraron asociaciones negativas entre estas dos variables con coeficientes de regresión (144);(48). En el caso de HF y el perímetro de cintura en este estudio tuvieron asociaciones negativas (r=-0,31; p=0,01) lo cual concuerda con la literatura según la edad. Estos datos sugieren en particular, que la obesidad central ha demostrado estar relacionado inversamente con la modulación vagal.(145);(146). Estos hallazgos pueden explicarse por el aumento del tejido adiposo, el cual aumenta la secreción de distintas adipocinas (IL-6, IL-1; TNF-alfa) e interactúan con el eje hipotalámico-pituitario-adrenal(92) aumentando los niveles plasmáticos de catecolaminas, aumentado el tono simpático e igualmente en la disminución de la banda HF (147).

De acuerdo a la señal LF, el estudio de *Santos, M, et., al,* demostró una relación directamente proporcional con el perímetro de cintura (r=0,45;p=0,004) (117). Igualmente, en el estudio de *Campos, J, et., al,* encontraron asociaciones positivas (r=0,34;p=0,01) (143). Analizando el perímetro abdominal en nuestro estudio, se encontró una relación con LF (r=0,31; p=0,01). El componente LF, en esta investigación, refleja y se asocia con la actividad simpática, similar a lo que se ha propuesto en otros estudios (148). Cabe destacar que, la hiperactividad simpática relacionada con la obesidad puede ser un mecanismo compensatorio para aumentar la termogénesis y minimizar el aumento de peso, pero a costa de una mayor carga simpática en el corazón, los riñones y la vasculatura periférica (149); lo cual ha estado asociado en la patogénesis de la hipertensión en obesidad, además que el tejido adiposo es un productor de angiotensinógeno, sustrato principal de la renina-angiotensina-aldosterona, implicado también en la hipertensión arterial (150).

Por tanto, en el dominio de la frecuencia se observó que, una mayor grasa abdominal esta inversamente correlacionado con la modulación vagal, visto en HF y LF/HF y

correlacionado positivamente con LF. Este hallazgo, destaca la utilidad de esta simple medida en la evaluación del desequilibrio autonómico en niños pequeños.

El estudio de *Plaza, A, et., al,* ha demostrado relación entre el IMC y la actividad autonómica, encontrando relaciones inversas con RMSSD y pNN50 (β=-0,21 y β=-0,20 respectivamente; ambos p<0,03); además, encontraron asociaciones con parámetros de VFC en el dominio de la frecuencia como HF y LF/HF (151). La investigación de *Farah, B, et., al,* el IMC no se relacionó con ninguna de las variables en el dominio del tiempo de la VFC (152). En este estudio, IMC solo se relacionó significativamente con NN50 (r=-0,26; p=0,04) y pNN50 (r=-0,25; p=0,052) las cuales tuvieron una asociación negativa moderada. El IMC se ha asociado predominantemente con baja actividad del sistema parasimpático (153), aunque como se vio en los estudios anteriores, los resultados no concuerdan en muchos aspectos. Una de las potenciales explicaciones puede ser la diferencia en los métodos utilizados, porque en algunas investigaciones se utilizan registros de 24 horas y en otros de 5 minutos, además de las diferencias de sensibilidad en los equipos utilizados. Otra posible explicación de estas discrepancias, son las diferencias en las etapas puberal, porque afecta la función del sistema nervioso autónomo en obesidad (154) y la adiposidad, ya que se ha demostrado que el tejido adiposo visceral tiene mayor correlación con la actividad simpática que el tejido adiposo subcutáneo(146) y el IMC no es capaz de cuantificar con precisión el porcentaje de grasa ni la proporción del tejido adiposo.

De acuerdo con la composición corporal y el sistema nervioso autónomo, el porcentaje de grasa por antropometría se relacionó positivamente con LF/HF (r=0,3; p=0,02); por el contrario, el porcentaje de masa muscular se relacionó negativamente con LF/HF (r=-0,29; p=0,03). Esto determina que la grasa corporal y la masa muscular influyen sobre el equilibrio simpaticovagal.

Estos hallazgos coinciden con estudios similares, como el de *Santos, M. et al,* donde evaluaron el porcentaje de grasa corporal por absorciometría con DXA con un promedio de edad de 8.3 ± 1, encontraron una asociación lineal con la variable LF/HF (r=0,36; p=0,028) y una asociación inversa con la señal HF (r=-0,41;p=0,01) (117). En el estudio de *Leppänen, M.H, et., al,* donde también utilizaron DXA para medir el porcentaje de grasa en niños y niñas con un promedio de edad de 7.6±0,4, encontraron una relación lineal con LF/HF (β=0,13; p=0,005) y relaciones negativas con HF, RMSSD y promedio

R-R (β=-0,12; β-0,11; β=-0,12, respectivamente; p<0,05 para todas las variables) (40). En nuestro caso, la variable HF (r=-0,21; p=0,1) no tuvo una relación estadísticamente significativa, aunque, muestra una tendencia de como el tejido adiposo se relaciona inversamente con la actividad parasimpática; esto puede estar asociado a la hipertrofia y en consecuencia el aumento de la actividad metabólica del tejido adiposo lo cual podría explicar la disminución de la modulación autonómica parasimpática (152).

Por otro parte, muy poco se ha publicado sobre la relación entre el porcentaje de masa muscular con la actividad autonómica en niños. La mayor parte de estudios han sido en población adulta, donde se ha demostrado que, un alto porcentaje de masa muscular tiene un mejor control autonómico, favoreciendo la actividad parasimpática y reduciendo la actividad simpática (155); (156). En este estudio, el porcentaje de masa muscular solo tuvo relación estadísticamente significativa con el equilibrio simpáticovagal, esto puede ser debido a que en la etapa de crecimiento que se encuentran los niños y niñas (6 a 9 años), no se hace evidente el desarrollo muscular hasta la pubertad (157) sin embargo, en este estudio se encontró diferencias del porcentaje de masa muscular entre sexos.

Cuando se relacionó la composición corporal con métodos no lineales de la VFC en niños, el porcentaje de grasa (Ant), se relacionó negativamente con IVC (r=-0,29; p=0,02) y SD1 (r=-0,32;p=0,01) variables que se han asociado con actividad parasimpática (158);(119). También se asoció con SD2 de manera significativa (r=-0,28; p=0,03). La interpretación fisiológica de SD2, ha sido considerada como un índice de la actividad simpática inversa por su correlación con distintas variables en el dominio del tiempo, como SDNN, pNN50 y RMSSD (159).

Por último, el porcentaje de grasa y el perímetro de cintura tuvieron una relación directamente proporcional con ISC (r=0,39; p=0,002; r=0,3; p=0,02 respectivamente). En el estudio de *León, Ariza, H, H.,* donde utilizó antropometría para medir el porcentaje de grasa en adultos jóvenes, también encontró una asociación lineal con ISC (r=0,36; p=0,04) (156). ISC ha demostrado ser un indicador de la actividad simpática, ya que a medida que aumenta la actividad simpática, la forma del diagrama de Poincaré se vuelve más larga y estrecha y la relación SD1/SD2 (que es como se calcula ISC) aumenta (119).

Por tanto, el porcentaje de grasa medido por antropometría se relaciona con la VFC en el análisis no lineal, la cual tiene una relación directamente proporcional con la respuesta simpática e inversamente proporcional con la respuesta parasimpática. La aplicación de

estas medidas en la VFC (diagrama de Poincaré) como indicador de la actividad simpática (ISC) y la actividad parasimpática (IVC; SD1) puede mejorar el significado fisiológico de VFC; medidas e índices que, hasta ahora, poco utilizados en estudios de correlación en niños con sobrepeso y obesidad.

De acuerdo con los biomarcadores de obesidad, el TNF-alfa salival tuvo un promedio de 12,03±21,2 pg/ml, resultados similares al estudio de Chávez, A, et., al, donde el TNF-alfa salival obtuvo una media de 12,66 pg/ml en niños de 6 a 11 años sanos (160). En el estudio de *Ramírez, S, et., al,* la concentración de la IL-6 salival fue de 12,1 pg/ml en niños de 3-8 años con sobrepeso y obesidad (114), valores por debajo de los de este estudio, el cual tuvo un promedio de 71,03 pg/ml.

De acuerdo con lo anterior, se conoce que el aumento de la secreción de la IL-6 es una respuesta al aumento de TNF-alfa, esto a través de mecanismos autocrinos y paracrinos (161). En el estudio de *Riis, J., et, al* se observó una correlación entre TNF-alfa e IL-6 (0,54; $p<0,05$) (111), resultados que son similares con los de esta investigación ($r=0,68$;$p<0,001$). Sin embargo, de acuerdo con los resultados anteriores, TNF-alfa no está elevado, a pesar del aumento de IL-6, estos hallazgos están respaldados en el estudio de *Russell, et., al,* en donde encontraron que los receptores de TNF-alfa están elevados, lo que permitiría que TNF-alfa se una a su receptor más fácilmente y tuviera un mayor efecto (como la estimulación de la IL-6) sin necesidad de aumentar la concentración de la TNF-alfa circulante (162), aunque sin una medición directa de estos receptores es especulación.

Los biomarcadores de obesidad: IL-6, TNF-alfa y leptina, no se correlacionaron significativamente con ninguna de las variables de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en esta investigación. En el estudio *de Kaufman, C, et., al,* la IL-6 y el TNF-alfa no se asociaron con ninguna de las variables de la variabilidad de frecuencia cardíaca medidas en el estudio (SDNN, RMSSD, LF; HF, LF/HF) (22).

Igualmente, en el estudio de *León, Ariza, H, H.,* la IL-6 y el TNF- alfa no tuvieron asociaciones significativas con las variables de dominio de tiempo, de frecuencia y no lineales de la VFC(156).

Aunque la relación entre marcadores inflamatorios y la actividad autonómica ha sido demostrada, esta es evidente en procesos inflamatorios claramente instaurados como

diabetes, obesidad, hipertensión (163);(164);(165); y en esta muestra, al observarse niños y niñas con sobrepeso, el cual se puede considerar como una etapa intermedia entre el peso normal y la obesidad, donde existe la supresión de las respuestas inflamatorias lo que conlleva a la prevención de un mayor desarrollo de la obesidad y sus complicaciones relacionadas (166); por tanto, puede que por esta razón, estos tres biomarcadores no tengan una correlación fuerte con las variables de la regulación autonómica cardíaca medida a través de VFC.

Por otra parte, al asociar las variables de composición corporal con leptina, IL-6 y TNF-alfa tampoco tuvieron correlaciones significativas con ninguna variable. En el estudio de *Tvarijonaviciute, A, et., al,* estos 3 biomarcadores en saliva no se relacionaron con el IMC y tampoco tuvieron diferencias significativas entre el grupo normal y el de sobrepeso/obesidad (108).

Ninguno de los estudios anteriores que involucraron IL-6, han demostrado asociaciones fuertes con la variabilidad de la frecuencia cardíaca y con la composición corporal, hallazgos similares a los de este estudio, lo cual podría relacionarse con el hecho de que la IL-6 es una citoquina que aumenta en condiciones de inflamación, pero que a su vez es producida por el músculo esquelético en condiciones de ejercicio físico, induciendo señales antiinflamatorias. Por tanto, para que el efecto sea inflamatorio depende de que la señalización sea mediada por el receptor soluble de IL-6 (sIL-6), diferente a la señalización clásica que tiene un efecto de regulación energética y no requiere de sIL-6 (167). Por tanto, los niveles de IL-6 podrían estar más relacionados con el estado físico que con el grado de obesidad.

Por otra parte, el TNF-alfa es una citoquina que se aumenta en múltiples procesos inflamatorios incluida la obesidad (168), sin embargo, la actividad de TNF-alfa se da a través de receptores de membrana denominados TNFR (tipo 1 y tipo 2), los cuales también se encuentran de forma soluble (sTNFR1 y sTNFR2) y sus concentraciones plasmáticas elevadas se encuentran asociadas a enfermedades crónicas(169). Por tanto, hay otros biomarcadores y receptores que pueden proporcionar más información y asociación con las variables de composición corporal y de VFC que el TNF-alfa.

Es fisiológicamente plausible sugerir la compleja interacción en los mecanismos que regulan la función autonómica y la inflamación regulada por el aumento de la masa grasa lo cual han estado íntimamente relacionados con el aumento del riesgo cardiovascular

(170). Sin embargo, no se puede excluir factores el posible efecto de confusión de algún factor que no se ha tenido en cuenta que no se midieron en los resultados de este estudio. Además, de la evaluación de otros biomarcadores que también están involucrados en esta compleja regulación de las diferentes respuestas inflamatorias/inmunes que probablemente puedan explicar los hallazgos de la relación entre con la VFC en este grupo de edad.

Por lo tanto, se requiere más estudios con tamaños de muestra más grande para dilucidar los mecanismos involucrados en la compleja relación entre la función del sistema nervioso autónomo cardíaco, los biomarcadores de obesidad y la composición corporal.

Además, dada la naturaleza invasiva de los métodos alternativos (niveles de catecolaminas en plasma, actividad del nervio simpático muscular) para estimar las alteraciones de la actividad autonómica, parece justificado el uso de la técnica no invasiva (VFC, niveles de biomarcadores salivales) en la metodología en la muestra de niños y niñas con obesidad y sobrepeso.

Las limitaciones asociadas al estudio fueron: su diseño transversal y correlacional, lo que no permite establecer una relación causal. El tamaño relativamente pequeño de la muestra, el hecho de que no se evaluaron el papel de los factores genéticos o hábitos alimentarios en el desarrollo del sobrepeso/obesidad. No se tuvo en cuenta la salud oral de los participantes, por lo que el aumento de algunos biomarcadores pudo estar afectado por esta condición. Finalmente, los factores adicionales que pueden influir en las concentraciones de los analitos como los ritmos circadianos y circanuales, así como la dieta y el estilo de vida.

8. Conclusiones

Los resultados anteriores demuestran que, el porcentaje de grasa es mayor en las niñas que los niños. Por el contrario, el porcentaje de masa muscular y el índice cintura-cadera fue mayor en el sexo masculino. Todas las demás variables de composición corporal no tuvieron diferencias significativas entre sexos.

De acuerdo con la regulación autonómica cardíaca medido con la variabilidad de la frecuencia cardíaca, no hubo diferencias significativas entre sexos en las variables de tiempo, frecuencia y no lineales.

Los niveles salivales de leptina, IL-6 y TNF-alfa no tuvieron diferencias significativas entre sexo.

La composición corporal (porcentaje de grasa, porcentaje de masa muscular y el perímetro de cintura) influyen en las respuestas del sistema nervioso autónomo medido a través de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en niños y niñas de 6-9 años con sobrepeso/obesidad; en donde el aumento de la grasa corporal se asocia a mayor actividad simpática y la masa muscular se correlaciona de manera inversa con el equilibrio simpático-vagal. De igual forma, la obesidad central se asocia inversamente con la modulación vagal.

Además, este estudio demostró que los biomarcadores de obesidad clásicos medidos en saliva (IL-6, TNF alfa y leptina), no generaron respuestas evidentes en el sistema nervioso autónomo y tampoco se asociaron con variables de composición corporal.

8.1 Recomendaciones

Realizar estudios con muestras más grande y con un mayor número de niños con obesidad, donde evalúen otros biomarcadores de obesidad y receptores, lo cual podría ser útil para caracterizar la relación entre el sobrepeso/obesidad, la inflamación, la secreción de citocinas y su influencia en el sistema nervioso autónomo medido a través de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en este grupo de edad. Igualmente, sería importante tener en cuenta factores inmunitarios (conteo de glóbulos blancos) los cuales influyen en las respuestas del sistema nervioso simpático y parasimpático a través de distintos mecanismos.

También sería importante realizar estudios en distintos grupos etarios (preadolescencia, adolescencia, jóvenes) para diferenciar y conocer la asociación de dichas variables en el sobrepeso u obesidad.

Por otra parte, realizar estudios con grupos controles normo pesos, para diferenciar los cambios entre los dos grupos en la población infantil.

Todo lo anterior, con el fin de dilucidar y clarificar los mecanismos subyacentes de los efectos de la obesidad infantil y la secreción de citocinas-adipocinas relacionados con la alteración del sistema nervioso autónomo y reducir su prevalencia y comorbilidades en este grupo de edad.

9. Bibliografía

1. Carvajal Carvajal C. Tejido adiposo, obesidad e insulino resistencia. Medicina Legal de Costa Rica. diciembre de 2015;32(2):138-44.

2. Laguna M, Aznar S, Lara MT, Lucía A, Ruiz JR. Heart rate recovery is associated with obesity traits and related cardiometabolic risk factors in children and adolescents. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 1 de octubre de 2013;23(10):995-1001.

3. Han JC, Lawlor DA, Kimm SYS. Childhood Obesity – 2010: Progress and Challenges. Lancet. 15 de mayo de 2010;375(9727):1737-48.

4. Obesidad y sobrepeso [Internet]. [citado 11 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

5. Nahhas MA, Asamoah F, Mullen S, Nwaru BI, Nurmatov U. Epidemiology of overweight and obesity in early childhood in the Gulf Cooperation Council countries: a systematic review and meta-analysis protocol. BMJ Open. 8 de junio de 2018;8(6):e019363.

6. Morrison JA, Friedman LA, Gray-McGuire C. Metabolic Syndrome in Childhood Predicts Adult Cardiovascular Disease 25 Years Later: The Princeton Lipid Research Clinics Follow-up Study. Pediatrics. 1 de agosto de 2007;120(2):340-5.

7. Mangner N, Scheuermann K, Winzer E, Wagner I, Hoellriegel R, Sandri M, et al. Childhood Obesity: Impact on Cardiac Geometry and Function. JACC: Cardiovascular Imaging. 1 de diciembre de 2014;7(12):1198-205.

8. Sabin MA, Kiess W. Childhood obesity: Current and novel approaches. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. junio de 2015;29(3):327-38.

9. Peralta-Romero J de J, Gómez-Zamudio JH, Estrada-Velasco B, Karam-Araujo R, Cruz-López M. Genética de la obesidad infantil. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. :11.

10. Koyuncuoğlu Güngör N. Overweight and Obesity in Children and Adolescents. J Clin Res Pediatr Endocrinol. septiembre de 2014;6(3):129-43.

11. Sabin MA, Kao KT, Juonala M, Baur LA, Wake M. Viewpoint article: Childhood obesity--looking back over 50 years to begin to look forward. J Paediatr Child Health. enero de 2015;51(1):82-6.

12. Eyre ELJ, Duncan MJ, Birch SL, Fisher JP. The influence of age and weight status on cardiac autonomic control in healthy children: A review. Autonomic Neuroscience. diciembre de 2014;186:8-21.

13. Kelishadi R, Roufarshbaf M, Soheili S, Payghambarzadeh F, Masjedi M. Association of Childhood Obesity and the Immune System: A Systematic Review of Reviews. Child Obes. agosto de 2017;13(4):332-46.

14. Alpizar M, Peschard VG, Escalante-Araiza F, Altamirano-Bustamante N, Murata C, Arenas-Pérez R, et al. Smoothed Body Composition Percentiles Curves for Mexican Children Aged 6 to 12 Years. Children. 2017;4(12):undefined-undefined.

15. Yan HC, Hao YT, Guo YF, Wei YH, Zhang JH, Huang GP, et al. [Correlation between percentage of body fat and simple anthropometric parameters in children aged 6-9 years in Guangzhou]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 10 de noviembre de 2017;38(11):1471-5.

16. Lund MAV, Thostrup AH, Frithioff-Bøjsøe C, Lausten-Thomsen U, Hedley PL, Pedersen O, et al. Low-grade inflammation independently associates with cardiometabolic risk in children with overweight/obesity. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. agosto de 2020;30(9):1544-53.

17. Indumathy J, Pal GK, Pal P, Ananthanarayanan PH, Parija SC, Balachander J, et al. Association of sympathovagal imbalance with obesity indices, and abnormal metabolic biomarkers and cardiovascular parameters. Obesity Research & Clinical Practice. 1 de enero de 2015;9(1):55-66.

18. Baum P, Petroff D, Classen J, Kiess W, Blüher S. Dysfunction of Autonomic Nervous System in Childhood Obesity: A Cross-Sectional Study. PLoS One. 24 de enero de 2013;8(1):e54546.

19. Yakinci C, Mungen B, Karabiber H, Tayfun M, Everekliogiu C. Autonomic nervous system functions in obese children. Brain Dev. mayo de 2000;22(3):151-3.

20. Ruíz-Fernández N, Rangel A, Rodríguez C, Rodríguez L, Rodríguez V. Circunferencia hipertrigliceridémica y perfil de riesgo cardiometabólico en adolescentes normopeso y con exceso de peso. 1 de abril de 2015 [citado 17 de noviembre de 2021]; Disponible en: https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/65339

21. Moncayo AYR, Talero PAL. COMPORTAMIENTO DE LOS MARCADORES DE RIESGO EN SOBREPESO Y OBESIDAD INFANTIL. 2016;55.

22. Kaufman CL, Kaiser DR, Steinberger J, Kelly AS, Dengel DR. Relationships of cardiac autonomic function with metabolic abnormalities in childhood obesity. Obesity (Silver Spring). mayo de 2007;15(5):1164-71.

23. Parish RC, Todman S, Jain SK. Resting Heart Rate Variability, Inflammation, and Insulin Resistance in Overweight and Obese Adolescents. Metabolic Syndrome and Related Disorders. agosto de 2016;14(6):291-7.

24. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. International Journal of Pediatric Obesity. enero de 2006;1(1):11-25.

25. Actualización sobre la 69.ª Asamblea Mundial de la Salud [Internet]. [citado 13 de enero de 2022]. Disponible en: https://www.who.int/es/news/item/27-05-2016-sixty-ninth-world-health-assembly-update

26. Consejo Ejecutivo 140. Informe de la Comisión para acabar con la obesidad infantil: plan de aplicación: informe de la Secretaría [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 [citado 13 de enero de 2022]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/handle/10665/273331

27. Plan Estratégico de la Organización Panamericana de la Salud 2020-2025: La equidad, el corazón de la salud - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 4 de enero de 2022]. Disponible en: https://www.paho.org/es/documentos/plan-estrategico-organizacion-panamericana-salud-2020-2025

28. Portal ICBF - Instituto Colombiano de Bienestar Familiar ICBF [Internet]. [citado 13 de enero de 2022]. ENSIN: Encuesta Nacional de Situación Nutricional. Disponible en: https://www.icbf.gov.co/bienestar/nutricion/encuesta-nacional-situacion-nutricional

29. IMP_4feb+ABCminsalud.pdf [Internet]. [citado 13 de enero de 2022]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/IMP_4feb+ABCminsalud.pdf

30. Secretaría de Salud del Departamento del Huila. BOLETÍN DEL COMPORTAMIENTO DE LOS INDICADORES DE LA DIMENSIÓN DE SEGURIDAD ALIMENTARIA Y NUTRICIONAL. [Internet]. 2019. Disponible en: file:///C:/Users/Deskop/Downloads/BOLETIN_ESTADO_NUTRICIONAL_2019.pdf

31. Calderón GM. SECRETARIA DE SALUD MUNICIPAL DE NEIVA. :138.

32. Redón P, Grassi G, Redon J, Álvarez-Pitti J, Lurbe E. Sympathetic neural activity, metabolic parameters and cardiorespiratory fitness in obese youths. Journal of Hypertension. marzo de 2017;35(3):571-7.

33. Caprio S, Santoro N, Weiss R. Childhood obesity and the associated rise in cardiometabolic complications. Nat Metab. marzo de 2020;2(3):223-32.

34. Martini G, Riva P, Rabbia F, Molini V, Ferrero GB, Cerutti F, et al. Heart rate variability in childhood obesity. Clin Auton Res. abril de 2001;11(2):87-91.

35. Condon EM. Chronic Stress in Children and Adolescents: A Review of Biomarkers for Use in Pediatric Research. Biol Res Nurs. octubre de 2018;20(5):473-96.

36. Orsso CE, Silva MIB, Gonzalez MC, Rubin DA, Heymsfield SB, Prado CM, et al. Assessment of body composition in pediatric overweight and obesity: A systematic review of the reliability and validity of common techniques. Obes Rev. agosto de 2020;21(8):e13041.

37. Santos Vargas CM. CARACTERIZACION DE HABITOS ALIMENTICIOS Y ACTIVIDAD FÍSICA EN LOS NIÑOS DE BASICA PRIMARIA DE LA ASOCIACION CULTURAL ELECTROHUILA 2012 [Internet] [Thesis]. UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA; 2013 [citado 18 de febrero de 2022]. Disponible en: http://repositoriousco.co:8080/jspui/handle/123456789/1235

38. Morales DEC, Villegas GAT, Rodríguez GMS. FACTORES DE RIESGO EN NIÑOS CON OBESIDAD EN TRES INSTITUCIONES EDUCATIVAS DE LA CIUDAD DE NEIVA EN EL AÑO 2008 [Internet] [Thesis]. UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA; 2008 [citado 18 de febrero de 2022]. Disponible en: http://repositoriousco.co:8080/jspui/handle/123456789/1130

39. Sierra DS, Miguel Á, Yusungaira MVB, Marulanda L, Tovar LFM, Gutiérrez GAR. Indicadores de protección de la salud en la infancia: Bajo peso, sobrepeso y obesidad en niñas y niños de las escuelas públicas de la ciudad de Neiva-Colombia. undefined [Internet]. 2019 [citado 18 de febrero de 2022]; Disponible en: https://www.semanticscholar.org/paper/Indicadores-de-protecci%C3%B3n-de-la-salud-en-la-Bajo-y-Sierra-Miguel/cff31dc36c5e6e3f34fefa9e2f0718049d84746e

40. Leppänen MH, Haapala EA, Veijalainen A, Seppälä S, Oliveira RS, Lintu N, et al. Associations of cardiometabolic risk factors with heart rate variability in 6- to 8-year-old children: The PANIC Study. Pediatr Diabetes. marzo de 2020;21(2):251-8.

41. Hu MX, Lamers F, Neijts M, Willemsen G, de Geus EJC, Penninx BWJH. Bidirectional Prospective Associations Between Cardiac Autonomic Activity and Inflammatory Markers. Psychosom Med. junio de 2018;80(5):475-82.

42. Jain V, Kumar A, Agarwala A, Vikram N, Ramakrishnan L. Adiponectin, interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein levels in overweight/obese Indian children. Indian Pediatr. octubre de 2017;54(10):848-50.

43. Pîrsean C, Neguț C, Stefan-van Staden RI, Dinu-Pirvu CE, Armean P, Udeanu DI. The salivary levels of leptin and interleukin-6 as potential inflammatory markers in children obesity. PLoS One. 3 de enero de 2019;14(1):e0210288.

44. Mărginean CO, Meliţ LE, Huțanu A, Ghiga DV, Săsăran MO. The adipokines and inflammatory status in the era of pediatric obesity. Cytokine. febrero de 2020;126:154925.

45. Farah BQ, Barros MVG, Balagopal B, Ritti-Dias RM. Heart Rate Variability and Cardiovascular Risk Factors in Adolescent Boys. The Journal of Pediatrics. noviembre de 2014;165(5):945-50.

46. Metabolic syndrome, inflammation, heart rate variability, and fitness in obese African American youth - ProQuest [Internet]. [citado 6 de diciembre de 2021]. Disponible en: https://www.proquest.com/openview/a754542b12c172668b49c1359763cf9d/1?pq-origsite=gscholar&cbl=18750

47. Supriya R, Li FF, Yang YD, Liang W, Baker JS. Association between Metabolic Syndrome Components and Cardiac Autonomic Modulation among Children and

Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. Biology (Basel). 22 de julio de 2021;10(8):699.

48. van Biljon A, McKune AJ, DuBose KD, Kolanisi U, Semple SJ. Cardiac autonomic function and its association with cardiometabolic disease risk factors in Black South African children. Auton Neurosci. julio de 2019;219:1-4.

49. Christaki EV, Pervanidou P, Papassotiriou I, Bastaki D, Valavani E, Mantzou A, et al. Stress, Inflammation and Metabolic Biomarkers Are Associated with Body Composition Measures in Lean, Overweight, and Obese Children and Adolescents. Children (Basel). 21 de febrero de 2022;9(2):291.

50. Vrijkotte TGM, van den Born BJH, Hoekstra CMCA, Gademan MGJ, van Eijsden M, de Rooij SR, et al. Cardiac Autonomic Nervous System Activation and Metabolic Profile in Young Children: The ABCD Study. PLoS One. 22 de septiembre de 2015;10(9):e0138302.

51. Plaza-Florido A, Migueles JH, Mora-Gonzalez J, Molina-Garcia P, Rodriguez-Ayllon M, Cadenas-Sanchez C, et al. The Role of Heart Rate on the Associations Between Body Composition and Heart Rate Variability in Children With Overweight/Obesity: The ActiveBrains Project. Frontiers in Physiology. 2019;10:895.

52. resolucion_no._2465_del_14_de_junio_de_2016.pdf [Internet]. [citado 13 de junio de 2022]. Disponible en: https://www.icbf.gov.co/sites/default/files/resolucion_no._2465_del_14_de_junio_de_2016.pdf

53. Chacín M, Carrillo S, Rodríguez JE, Salazar J, Rojas J, Añez R, et al. Obesidad Infantil: Un problema de pequeños que se está volviendo grande. 2019;14:8.

54. Koyuncuoğlu Güngör N. Overweight and Obesity in Children and Adolescents. J Clin Res Pediatr Endocrinol. septiembre de 2014;6(3):129-43.

55. Vega-Robledo GB, Rico-Rosillo MG, Vega-Robledo GB, Rico-Rosillo MG. Tejido adiposo: función inmune y alteraciones inducidas por obesidad. Revista alergia México. septiembre de 2019;66(3):340-53.

56. Daniels SR. Complications of obesity in children and adolescents. Int J Obes (Lond). abril de 2009;33 Suppl 1:S60-65.

57. Ferhat M, Funai K, Boudina S. Autophagy in Adipose Tissue Physiology and Pathophysiology. Antioxid Redox Signal. 20 de agosto de 2019;31(6):487-501.

58. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, Kelley DE, Leibel RL, Nonas C, et al. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from Shaping America's Health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, The Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. Am J Clin Nutr. mayo de 2007;85(5):1197-202.

59. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association

with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. Circulation. 3 de julio de 2007;116(1):39-48.

60. O'Rourke RW. Adipose tissue and the physiologic underpinnings of metabolic disease. Surg Obes Relat Dis. noviembre de 2018;14(11):1755-63.

61. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. Obes Rev. enero de 2010;11(1):11-8.

62. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. Am J Physiol Cell Physiol. 1 de marzo de 2021;320(3):C375-91.

63. Borham L, Altaf F. Leptin and Leptin Receptors Modulators. Umm Al-Qura Univ Medical J. 1 de febrero de 2010;1:136-56.

64. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. Clin Chem. septiembre de 2004;50(9):1511-25.

65. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-Valleskey JM, Burgett SG, Craft L, et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. Nature. 12 de octubre de 1995;377(6549):530-2.

66. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans - PubMed [Internet]. [citado 10 de agosto de 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8532024/

67. Mark AL. Selective leptin resistance revisited. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 15 de septiembre de 2013;305(6):R566-581.

68. Faraj M, Havel PJ, Phélis S, Blank D, Sniderman AD, Cianflone K. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. J Clin Endocrinol Metab. abril de 2003;88(4):1594-602.

69. Fang H, Judd RL. Adiponectin Regulation and Function. Compr Physiol. 18 de junio de 2018;8(3):1031-63.

70. Mihara M, Hashizume M, Yoshida H, Suzuki M, Shiina M. IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. Clin Sci (Lond). febrero de 2012;122(4):143-59.

71. Baran P, Hansen S, Waetzig GH, Akbarzadeh M, Lamertz L, Huber HJ, et al. The balance of interleukin (IL)-6, IL-6·soluble IL-6 receptor (sIL-6R), and IL-6·sIL-6R·sgp130 complexes allows simultaneous classic and trans-signaling. J Biol Chem. 4 de mayo de 2018;293(18):6762-75.

72. Stolarczyk E. Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response? Current Opinion in Pharmacology. diciembre de 2017;37:35-40.

73. Keller P, Keller C, Carey AL, Jauffred S, Fischer CP, Steensberg A, et al. Interleukin-6 production by contracting human skeletal muscle: autocrine regulation by IL-6. Biochem Biophys Res Commun. 17 de octubre de 2003;310(2):550-4.

74. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. Physiol Rev. octubre de 2008;88(4):1379-406.

75. Muñoz-Cánoves P, Scheele C, Pedersen BK, Serrano AL. Interleukin-6 myokine signaling in skeletal muscle: a double-edged sword? FEBS J. 20 de agosto de 2013;280(17):4131-48.

76. Idriss HT, Naismith JH. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s). Microsc Res Tech. 1 de agosto de 2000;50(3):184-95.

77. Tzanavari T, Giannogonas P, Karalis KP. TNF-α and Obesity. En: Kollias G, Sfikakis PP, editores. Current Directions in Autoimmunity [Internet]. Basel: KARGER; 2010 [citado 17 de enero de 2022]. p. 145-56. Disponible en: https://www.karger.com/Article/FullText/289203

78. Ramírez Alvarado Mª M, Sánchez Roitz C. El factor de necrosis tumoral-α, la resistencia a la insulina, el metabolismo de lipoproteínas y la obesidad en humanos. Nutrición Hospitalaria. diciembre de 2012;27(6):1751-7.

79. Niswender KD. Basal Insulin: Physiology, Pharmacology, and Clinical Implications. Postgraduate Medicine. julio de 2011;123(4):17-26.

80. Jensen M, De Meyts P. Molecular mechanisms of differential intracellular signaling from the insulin receptor. Vitam Horm. 2009;80:51-75.

81. Kolb H, Kempf K, Röhling M, Martin S. Insulin: too much of a good thing is bad. BMC Med. 21 de agosto de 2020;18(1):224.

82. Electrophysiology TF of the ES of C the NAS of P. Heart Rate Variability. Circulation. 1 de marzo de 1996;93(5):1043-65.

83. Strüven A, Holzapfel C, Stremmel C, Brunner S. Obesity, Nutrition and Heart Rate Variability. Int J Mol Sci. 19 de abril de 2021;22(8):4215.

84. Heart rate variability. Eur Heart J. 1996;17:28.

85. Cygankiewicz I, Zareba W. Heart rate variability. En: Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2013 [citado 25 de febrero de 2022]. p. 379-93. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444534910000316

86. Malik M, Camm AJ. Components of heart rate variability--what they really mean and what we really measure. Am J Cardiol. 1 de octubre de 1993;72(11):821-2.

87. Corrales MM. Valores de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en los dominios de tiempo, de frecuencia y gráfico de Poincaré medida en reposo en sujetos jóvenes y activos. [Internet] [http://purl.org/dc/dcmitype/Text]. Universidad Pablo de Olavide;

2010 [citado 28 de febrero de 2022]. Disponible en: https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=111816

88. Alen NV, Parenteau AM, Sloan RP, Hostinar CE. Heart Rate Variability and Circulating Inflammatory Markers in Midlife. Brain Behav Immun Health. agosto de 2021;15:100273.

89. Williams DP, Koenig J, Carnevali L, Sgoifo A, Jarczok MN, Sternberg EM, et al. Heart rate variability and inflammation: A meta-analysis of human studies. Brain Behav Immun. agosto de 2019;80:219-26.

90. Martelli D, McKinley MJ, McAllen RM. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a critical review. Auton Neurosci. mayo de 2014;182:65-9.

91. Cancello R, Zulian A, Maestrini S, Mencarelli M, Della Barba A, Invitti C, et al. The nicotinic acetylcholine receptor α7 in subcutaneous mature adipocytes: downregulation in human obesity and modulation by diet-induced weight loss. Int J Obes (Lond). diciembre de 2012;36(12):1552-7.

92. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. N Engl J Med. 18 de mayo de 1995;332(20):1351-62.

93. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin - PubMed [Internet]. [citado 24 de marzo de 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9218503/

94. Reinehr T, Kratzsch J, Kiess W, Andler W. Circulating soluble leptin receptor, leptin, and insulin resistance before and after weight loss in obese children. Int J Obes (Lond). octubre de 2005;29(10):1230-5.

95. Hoyda TD, Samson WK, Ferguson AV. Adiponectin depolarizes parvocellular paraventricular nucleus neurons controlling neuroendocrine and autonomic function. Endocrinology. febrero de 2009;150(2):832-40.

96. Global Forum for Health Research, Organization WH. The 10/90 (ten ninety) report on health research 2001-2002 [Internet]. World Health Organization; 2002 [citado 5 de febrero de 2022]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/handle/10665/44385

97. obesity-plan-of-action-child_spa_2015.pdf [Internet]. [citado 5 de febrero de 2022]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49139/obesity-plan-of-action-child_spa_2015.pdf?sequence=1&isAllowed=y

98. Derecho del Bienestar Familiar [LEY_1355_2009] [Internet]. [citado 5 de febrero de 2022]. Disponible en: https://www.icbf.gov.co/cargues/avance/docs/ley_1355_2009.htm

99. Así Vamos en Salud - indicadores en salud normatividad derechos [Internet]. 2016 [citado 5 de febrero de 2022]. Ley 1751 de 2015 - Ley Estatutaria en Salud. Disponible en: https://www.asivamosensalud.org/politicas-publicas/normatividad-leyes/derechos/ley-1751-de-2015-ley-estatutaria-en-salud

100. Hernández-Sampieri R, Torres CPM. Metodología de la investigación. Vol. 4. McGraw-Hill Interamericana México^ eD. F DF; 2018.

101. Frithioff-Bøjsøe C, Lund MAV, Lausten-Thomsen U, Hedley PL, Pedersen O, Christiansen M, et al. Leptin, adiponectin, and their ratio as markers of insulin resistance and cardiometabolic risk in childhood obesity. Pediatr Diabetes. marzo de 2020;21(2):194-202.

102. Gráficas.pdf [Internet]. [citado 26 de enero de 2022]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/Gr%C3%A1ficas.pdf

103. Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. Pediatr Obes. agosto de 2012;7(4):284-94.

104. Monea A, Gruber R, Elod N, Bereşescu G, Moldovan C, Monea M. SALIVA AND SERUM LEVELS OF TNF-α AND IL- 6 IN A SAMPLE OF ROMANIAN ADULT SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND PERIODONTAL DISEASE. European Scientific Journal, ESJ [Internet]. 31 de marzo de 2014 [citado 8 de febrero de 2022];10(9). Disponible en: https://eujournal.org/index.php/esj/article/view/3067

105. Desai GS, Mathews ST. Saliva as a non-invasive diagnostic tool for inflammation and insulin-resistance. World J Diabetes. 15 de diciembre de 2014;5(6):730-8.

106. Mamali I, Roupas ND, Armeni AK, Theodoropoulou A, Markou KB, Georgopoulos NA. Measurement of salivary resistin, visfatin and adiponectin levels. Peptides. enero de 2012;33(1):120-4.

107. Navazesh M, Kumar SKS. Measuring salivary flow. The Journal of the American Dental Association. mayo de 2008;139:35S-40S.

108. Tvarijonaviciute A, Martinez-Lozano N, Rios R, Marcilla de Teruel MC, Garaulet M, Cerón JJ. Saliva as a non-invasive tool for assessment of metabolic and inflammatory biomarkers in children. Clinical Nutrition. agosto de 2020;39(8):2471-8.

109. Minetto MA, Gazzoni M, Lanfranco F, Baldi M, Saba L, Pedrola R, et al. Influence of the sample collection method on salivary interleukin–6 levels in resting and post-exercise conditions. Eur J Appl Physiol. 21 de agosto de 2007;101(2):249-56.

110. Izawa S, Miki K, Liu X, Ogawa N. The diurnal patterns of salivary interleukin-6 and C-reactive protein in healthy young adults. Brain, Behavior, and Immunity. enero de 2013;27:38-41.

111. Riis JL, Out D, Dorn LD, Beal SJ, Denson LA, Pabst S, et al. Salivary Cytokines in Healthy Adolescent Girls: Intercorrelations, Stability, and Associations With Serum Cytokines, Age, and Pubertal Stage. Dev Psychobiol. mayo de 2014;56(4):797-811.

112. Pannunzio E, Amancio OMS, Vitalle MS de S, Souza DN de, Mendes FM, Nicolau J. Analysis of the stimulated whole saliva in overweight and obese school children. Rev Assoc Med Bras. 2010;56:32-6.

113. Goodson JM, Kantarci A, Hartman ML, Denis GV, Stephens D, Hasturk H, et al. Metabolic Disease Risk in Children by Salivary Biomarker Analysis. PLoS One. 10 de junio de 2014;9(6):e98799.

114. Ramírez-De los Santos S, López-Pulido EI, Medrano-González I del C, Becerra-Ruiz JS, Alonso-Sanchez CC, Vázquez-Jiménez SI, et al. Alteration of cytokines in saliva of children with caries and obesity. Odontology. enero de 2021;109(1):11-7.

115. Selvaraju V, Venkatapoorna CMK, Babu JR, Geetha T. Salivary Amylase Gene Copy Number Is Associated with the Obesity and Inflammatory Markers in Children. Diabetes Metab Syndr Obes. 19 de mayo de 2020;13:1695-701.

116. Syrjäläinen S, Gursoy UK, Gursoy M, Pussinen P, Pietiäinen M, Jula A, et al. Salivary Cytokine Biomarker Concentrations in Relation to Obesity and Periodontitis. J Clin Med. 5 de diciembre de 2019;8(12):2152.

117. Santos-Magalhaes AF, Aires L, Martins C, Silva G, Teixeira AM, Mota J, et al. Heart rate variability, adiposity, and physical activity in prepubescent children. Clin Auton Res. junio de 2015;25(3):169-78.

118. Sinnreich R, Kark JD, Friedlander Y, Sapoznikov D, Luria MH. Five minute recordings of heart rate variability for population studies: repeatability and age-sex characteristics. Heart. agosto de 1998;80(2):156-62.

119. Toichi M, Sugiura T, Murai T, Sengoku A. A new method of assessing cardiac autonomic function and its comparison with spectral analysis and coefficient of variation of R-R interval. J Auton Nerv Syst. 12 de enero de 1997;62(1-2):79-84.

120. Marfell-Jones M. Normas Internacionales para la Valoración Antropométrica [Internet]. Sociedad Internacional para el Avance de la Cineatropometría. Sudáfrica; 2001. Disponible en: https://antrofor.files.wordpress.com/2020/02/manual-isak-2005-cineantropometria-castellano1.pdf

121. Growth reference 5-19 years - BMI-for-age (5-19 years) [Internet]. [citado 3 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/bmi-for-age

122. Estudio de la utilidad del índice de cintura-cadera como predictor del riesgo de hipertensión arterial en niños y adolescentes [Internet]. [citado 3 de marzo de 2022]. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112013000600031

123. El índice cintura-talla es un eficaz indicador antropométrico de la hipertensión en escolares [Internet]. [citado 3 de marzo de 2022]. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112016000200051

124. Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA, Horswill CA, Stillman RJ, Van Loan MD, et al. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. Hum Biol. octubre de 1988;60(5):709-23.

125. the AVENA-Zaragoza Study Group, Rodríguez G, Moreno LA, Blay MG, Blay VA, Fleta J, et al. Body fat measurement in adolescents: comparison of skinfold thickness equations with dual-energy X-ray absorptiometry. Eur J Clin Nutr. octubre de 2005;59(10):1158-66.

126. Poortmans JR, Boisseau N, Moraine JJ, Moreno-Reyes R, Goldman S. Estimation of total-body skeletal muscle mass in children and adolescents. Med Sci Sports Exerc. febrero de 2005;37(2):316-22.

127. Kelso A, Vogel K, Steinacker JM. Ultrasound measurements of subcutaneous adipose tissue thickness show sexual dimorphism in children of three to five years of age. Acta Paediatr. marzo de 2019;108(3):514-21.

128. Shungin D, Winkler TW, Croteau-Chonka DC, Ferreira T, Locke AE, Mägi R, et al. New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. Nature. 12 de febrero de 2015;518(7538):187-96.

129. McCarthy HD, Samani-Radia D, Jebb SA, Prentice AM. Skeletal muscle mass reference curves for children and adolescents: Children's muscle mass curves. Pediatric Obesity. agosto de 2014;9(4):249-59.

130. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of Age at Menarche to Race, Time Period, and Anthropometric Dimensions: The Bogalusa Heart Study. Pediatrics. 1 de octubre de 2002;110(4):e43-e43.

131. Kuba VM, Leone C, Damiani D. Is waist-to-height ratio a useful indicator of cardio-metabolic risk in 6-10-year-old children? BMC Pediatrics. 11 de junio de 2013;13(1):91.

132. Karlsson AK, Kullberg J, Stokland E, Allvin K, Gronowitz E, Svensson PA, et al. Measurements of total and regional body composition in preschool children: A comparison of MRI, DXA, and anthropometric data: Measurement of Visceral Fat in Children. Obesity. mayo de 2013;21(5):1018-24.

133. Magalhães EI da S, Sant'Ana LF da R, Priore SE, Franceschini S do CC. Perímetro da cintura, relação cintura/estatura e perímetro do pescoço como parâmetros na avaliação da obesidade central em crianças. Rev paul pediatr. septiembre de 2014;32:273-81.

134. Brambilla P, Bedogni G, Moreno LA, Goran MI, Gutin B, Fox KR, et al. Crossvalidation of anthropometry against magnetic resonance imaging for the assessment of visceral and subcutaneous adipose tissue in children. Int J Obes (Lond). enero de 2006;30(1):23-30.

135. Tovar-Galvez MI, González-Jiménez E, Martí-García C, Schmidt-RioValle J. Composición corporal en escolares: comparación entre métodos antropométricos simples e impedancia bioeléctrica. Endocrinología, Diabetes y Nutrición. 1 de octubre de 2017;64(8):424-31.

136. Speer KE, Koenig J, Telford RM, Olive LS, Mara JK, Semple S, et al. Relationship between heart rate variability and body mass index: A cross-sectional study of preschool children. Prev Med Rep. 16 de noviembre de 2021;24:101638.

137. Longin E, Dimitriadis C, Shazi S, Gerstner T, Lenz T, König S. Autonomic Nervous System Function in Infants and Adolescents: Impact of Autonomic Tests on Heart Rate Variability. Pediatr Cardiol. abril de 2009;30(3):311-24.

138. Fukuba Y, Sato H, Sakiyama T, Yamaoka Endo M, Yamada M, Ueoka H, et al. Autonomic Nervous Activities Assessed by Heart Rate Variability in Pre- and Post-adolescent Japanese. J Physiol Anthropol. 2009;28(6):269-73.

139. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. Circ Res. agosto de 1986;59(2):178-93.

140. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. Circulation. agosto de 1991;84(2):482-92.

141. Goldstein DS, Bentho O, Park MY, Sharabi Y. Low-frequency power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes. Exp Physiol. diciembre de 2011;96(12):1255-61.

142. Billman GE. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. Front Physiol. 20 de febrero de 2013;4:26.

143. Campos JO, Barros MAV, Oliveira TLPSA, Nobre IG, de Morais AS, Santos MAM, et al. Cardiac autonomic dysfunction in school age children with overweight and obesity. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases [Internet]. 16 de junio de 2022 [citado 27 de agosto de 2022]; Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939475322002599

144. Rodríguez-Colón SM, He F, Bixler EO, Fernandez-Mendoza J, Vgontzas AN, Calhoun S, et al. Metabolic syndrome burden in apparently healthy adolescents are adversely associated with cardiac autonomic modulation- Penn State Children Cohort. Metabolism. mayo de 2015;64(5):626-32.

145. Ryder JR, O'Connell M, Bosch TA, Chow L, Rudser KD, Dengel DR, et al. Impaired Cardiac Autonomic Nervous System Function is Associated with Pediatric Hypertension Independent of Adiposity. Pediatr Res. enero de 2016;79(0):49-54.

146. Hillebrand S, de Mutsert R, Christen T, Maan AC, Jukema JW, Lamb HJ, et al. Body fat, especially visceral fat, is associated with electrocardiographic measures of sympathetic activation: Visceral Fat and Sympathetic Activation. Obesity. junio de 2014;22(6):1553-9.

147. Verwaerde P, Sénard JM, Galinier M, Rougé P, Massabuau P, Galitzky J, et al. Changes in short-term variability of blood pressure and heart rate during the

development of obesity-associated hypertension in high-fat fed dogs. J Hypertens. agosto de 1999;17(8):1135-43.

148. Reyes del Paso GA, Langewitz W, Mulder LJM, van Roon A, Duschek S. The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: a review with emphasis on a reanalysis of previous studies. Psychophysiology. mayo de 2013;50(5):477-87.

149. Landsberg L. Hyperinsulinemia: possible role in obesity-induced hypertension. Hypertension. enero de 1992;19(1 Suppl):I61-66.

150. Izzo JL, Black HR, Association) C for HBPR (American H. Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure. Lippincott Williams & Wilkins; 2003. 566 p.

151. Plaza-Florido A, Migueles JH, Mora-Gonzalez J, Molina-Garcia P, Rodriguez-Ayllon M, Cadenas-Sanchez C, et al. The Role of Heart Rate on the Associations Between Body Composition and Heart Rate Variability in Children With Overweight/Obesity: The ActiveBrains Project. Front Physiol. 16 de julio de 2019;10:895.

152. Farah BQ, do Prado WL, Tenório TR dos S, Ritti-Dias RM. Heart rate variability and its relationship with central and general obesity in obese normotensive adolescents. Einstein (Sao Paulo). 2013;11(3):285-90.

153. Zhou Y, Xie G, Wang J, Yang S. Cardiovascular Risk Factors Significantly Correlate With Autonomic Nervous System Activity in Children. Canadian Journal of Cardiology. julio de 2012;28(4):477-82.

154. Chen SR, Chiu HW, Lee YJ, Sheen TC, Jeng C. Impact of Pubertal Development and Physical Activity on Heart Rate Variability in Overweight and Obese Children in Taiwan. The Journal of School Nursing. agosto de 2012;28(4):284-90.

155. Rodríguez-Triviño CY, Jiménez CA, Veloza-Manchola LK, Quiñonez-Bohórquez D, Polania-Pérez JF. Masa muscular y control autonómico cardiaco en personas jóvenes en reposo y postejercicio. Salud UIS [Internet]. 27 de julio de 2022 [citado 18 de octubre de 2022];54. Disponible en: https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistasaluduis/article/view/12739

156. León Ariza HL. Desarrollo de un modelo matemático para establecer la relación fisológica entre inflamación y sistema nervioso autónomo [Internet]. [Chia, Colombia]: Universidad de la Sabana; 2016. Disponible en: file:///C:/Users/Deskop/Desktop/UN/SEMINARIO%20DE%20INVESTIGACI%C3%93N/ART%C3%8DCULOS%20TESIS/Henry%20Humberto%20Le%C3%B3n%20Ariza%20(Tesis)%20(1).pdf

157. Bredella MA. Sex Differences in Body Composition. En: Mauvais-Jarvis F, editor. Sex and Gender Factors Affecting Metabolic Homeostasis, Diabetes and Obesity [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [citado 18 de octubre de 2022]. p. 9-27. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 1043). Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-70178-3_2

158. Orellana JN, Torres B de la C, Cachadiña ES, de Hoyo M, Cobo SD. Two New Indexes for the Assessment of Autonomic Balance in Elite Soccer Players. International Journal of Sports Physiology and Performance. mayo de 2015;10(4):452-7.

159. Navarro-Lomas G, De-la-O A, Jurado-Fasoli L, Castillo MJ, Femia P, Amaro-Gahete FJ. Assessment of autonomous nerve system through non-linear heart rate variability outcomes in sedentary healthy adults. PeerJ. 2 de noviembre de 2020;8:e10178.

160. Chávez-Alderete J, Gochicoa-Rangel L, Del-Río-Hidalgo R, Guerrero-Zúñiga S, Mora-Romero U, Benítez-Pérez R, et al. Salivary concentrations of cytokines and other analytes in healthy children. Cytokine. febrero de 2021;138:155379.

161. Russell M, Bredella M, Tsai P, Mendes N, Miller KK, Klibanski A, et al. Relative growth hormone deficiency and cortisol excess are associated with increased cardiovascular risk markers in obese adolescent girls. J Clin Endocrinol Metab. agosto de 2009;94(8):2864-71.

162. Tissues NRC (US) C on NM of H. The National Health and Nutrition Examination Survey. En: Monitoring Human Tissues for Toxic Substances [Internet]. National Academies Press (US); 1991 [citado 22 de mayo de 2023]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK234172/

163. Głowińska B, Urban M. [Selected cytokines (Il-6, Il-8, Il-10, MCP-1, TNF-alpha) in children and adolescents with atherosclerosis risk factors: obesity, hypertension, diabetes]. Wiad Lek. 2003;56(3-4):109-16.

164. Gupta A, Ten S, Anhalt H. Serum levels of soluble tumor necrosis factor-alpha receptor 2 are linked to insulin resistance and glucose intolerance in children. J Pediatr Endocrinol Metab. enero de 2005;18(1):75-82.

165. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. J Clin Invest. 1 de junio de 2011;121(6):2111-7.

166. Jie X, Li X, Song JQ, Wang D, Wang JH. Anti-Inflammatory and Autonomic Effects of Electroacupuncture in a Rat Model of Diet-Induced Obesity. Acupunct Med. abril de 2018;36(2):103-9.

167. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. Biochim Biophys Acta. mayo de 2011;1813(5):878-88.

168. Tzanavari T, Giannogonas P, Karalis KP. TNF-alpha and obesity. Curr Dir Autoimmun. 2010;11:145-56.

169. Moon YS, Kim DH, Song DK. Serum tumor necrosis factor-alpha levels and components of the metabolic syndrome in obese adolescents. Metabolism. julio de 2004;53(7):863-7.

170. Thayer JF, Lane RD. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. Biol Psychol. febrero de 2007;74(2):224-42.

A. Anexo: Consentimiento Informado para Padres o Tutores Legales.

Fecha: _____

NOMBRE DEL NIÑO(A) PARTICIPANTE:

_____

NÚMERO DE IDENTIFICACIÓN DEL NIÑO(A) PARTICIPANTE:

_____

Título del Proyecto: "Asociación entre la regulación autonómica cardíaca, biomarcadores de obesidad y la composición corporal en niños y niñas de 6-9 años con obesidad y sobrepeso en la ciudad de Neiva-Huila"

Investigador Principal:

Sergio Quintana Guerrero-Cel 3228095019- squintanag@unal.edu.co

Se invita al hijo/hija y a los familiares del mismo a participar en este estudio de investigación donde la decisión para hacer parte de él, dependerá del conocimiento y comprensión que se tenga de los siguientes puntos:

Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar cualquier aspecto que le ayude a aclarar las dudas al respecto. Una vez que haya comprendido el estudio y si está de acuerdo en participar en el estudio, se le pedirá que firme la hoja de consentimiento.

1. **Objetivo del estudio:** En este proyecto el objetivo es realizar unas valoraciones sencillas para saber cómo se encuentra de salud su hijo (a), para ello, se debe obtener una muestra de saliva, medir su peso, estatura, algunos

pliegues de la piel, además de colocarle un monitor para saber cómo funciona su corazón. Esto, con el fin de evaluar la asociación de la regulación autonómica cardíaca, biomarcadores de obesidad y composición corporal en niños de 6-9 años con sobrepeso y obesidad.

2. **Justificación del estudio:** El sobrepeso y la obesidad de la comunidad infantil ha aumentado en las últimas décadas, por tanto, es importante evaluar las diferentes variables como: variabilidad de la frecuencia cardíaca, biomarcadores de obesidad y composición corporal, para conocer el impacto que se tienen en dicha condición e identificar riesgos en la salud de los niños en el futuro, permitiendo un abordaje de los mecanismos fisiológicos en la población pediátrica, mejorando futuras intervenciones y en su salud.
3. **Procedimientos en el estudio:** En caso de que acepten participar en el estudio se le realizarán una serie de evaluaciones físicas que incluyen:

   -Evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca a través de un monitor de frecuencia cardíaca y electrocardiografía (ECG).

   -Toma de saliva, para análisis en el laboratorio de marcadores de obesidad

   -Medición de variables antropométricas por medio de una báscula de bioimpedancia y por medio de pliegues cutáneos y perímetros corporales.
4. **Riesgos Asociados al Estudio:** Las evaluaciones a realizar no constituyen peligro alguno para la salud del niño o niña. Aun así, estará acompañado de personal capacitado para la recolección de las muestras y quienes seguirán detenidamente los cambios fisiológicos que se puedan presentar durante su desarrollo.

ACLARACIONES

- La decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No existe ninguna consecuencia desfavorable en caso de no aceptar la invitación
- Si decide que el niño o niña participe en el estudio, puede retirarse en el momento en que lo desee. Toda decisión tomada será totalmente respetada.

- En el transcurso del estudio puede solicitar información actualizada sobre el niño o niña al investigador.
- La información obtenida del niño o niña en el estudio, será mantenida con estricta confidencialidad por el investigador.
- Los resultados podrán ser utilizados para la elaboración de publicaciones científicas especializadas, pero en ningún momento se nombrará la identidad del niño o niña evaluado.
- El grupo de investigadores se comprometen a entregar un informe detallado con los resultados del estudio, con una descripción e interpretación de los hallazgos, aclaraciones adicionales y consejos que serán suministrados por vía electrónica y/o de manera presencial.

Yo _____ identificado con documento _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. Comprendo que los resultados pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Por ello, decido hacer parte de él con total voluntad

_____

Nombres y apellidos del padre o madre del participante

_____

Firma del padre o madre del participante

Nº CC:

_____

Nombre del testigo

_____

Firma del testigo

Nº CC:

B. Anexo: Asentimiento Informado

Institución encargada del desarrollo de la investigación:
Universidad Nacional de Colombia
Título del Proyecto:
"Asociación entre la regulación autonómica cardíaca, biomarcadores de obesidad y la composición corporal en niños y niñas de 6-9 años con obesidad y sobrepeso en la ciudad de Neiva-Huila"
Investigador Principal:
Sergio Quintana Guerrero-Cel 3228095019- squintanag@unal.edu.co

Mi nombre es Sergio Quintana, estudio una maestría en la Universidad Nacional de Colombia y soy el encargado de realizar este estudio, para conocer cómo estás de salud y necesitamos de tu colaboración.

En este proyecto el objetivo es realizar unas valoraciones sencillas para saber cómo te encuentras de salud. Debemos obtener una muestra de saliva, medir tu peso, estatura, algunos pliegues de tu piel, además de colocarte un monitor para saber cómo funciona tu corazón.

Toda la información que nos proporciones a través de las mediciones que te vamos a realizar nos ayudarán para identificar riesgos en la salud en niños como tú en el futuro.

Puedes realizar todas las preguntas que desees con el fin de que puedas entender en su totalidad el estudio y serán respondidas en cualquier momento y se empleará el tiempo necesario para resolverlas.

La participación en este estudio es totalmente voluntaria, es decir, puedes decidir si quieres participar o no y no te afectará en tu colegio y tampoco con tus padres.

La información que resulten de tus mediciones será totalmente confidencial. Esto quiere decir que nadie sabrá de estos resultados, exceptuando las personas que participan en el estudio (los investigadores) y tus padres.

Puedes negarte a participar en el estudio en cualquier momento (así ya hayas aceptado participar) e igualmente no te afectará en nada.

Puedes hacer preguntas o informar sobre cualquier problema que te suceda durante las mediciones con tus padres, un profesor, un amigo o amiga o cualquier persona con la que desees. También puedes contactarte conmigo para resolverte cualquier duda acerca del estudio. Mis datos se encuentran en la parte inicial de este documento.

Si estás de acuerdo en participar, coloca un ✓ en el cuadro de abajo que dice “si quiero participar” y coloca tu nombre abajo.

Si no quiere participar, no coloques ✓ y tampoco coloques tu nombre.

☐ Si quiero participar.

Nombre: _____

El padre y/o madre apoderado ha firmado el Consentimiento Informado

Sí __ No__

Nombre del Investigador Principal: _____

Firma del Investigador Principal: _____

C. Anexo: Curso Buenas Prácticas Clínicas

NIDA Clinical Trials Network

Certificate of Completion

is hereby granted to

Sergio Quintana Guerrero

to certify your completion of the six-hour required course on:

GOOD CLINICAL PRACTICE

MODULE:	STATUS:
Introduction	N/A
Institutional Review Boards	Passed
Informed Consent	Passed
Confidentiality & Privacy	Passed
Participant Safety & Adverse Events	Passed
Quality Assurance	Passed
The Research Protocol	Passed
Documentation & Record-Keeping	Passed
Research Misconduct	Passed
Roles & Responsibilities	Passed
Recruitment & Retention	Passed
Investigational New Drugs	Passed

Course Completion Date: 11 January 2022

CTN Expiration Date: 11 January 2025

Tracee Williams, Training Coordinator

NIDA Clinical Coordinating Center

Good Clinical Practice, Version 5, effective 03-Mar-2017

This training has been funded in whole or in part with Federal funds from the National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, under Contract No. HHSN27201201000024C.

D. Anexo: Autorización Base de Datos Institución Pública

INSTITUCIÓN EDUCATIVA ESCUELA NORMAL SUPERIOR DE NEIVA
Formando Maestros en y para la vida

Licencia de funcionamiento Departamental 1630 del 18/11/1978. Reconocimiento oficial SEM 8076 del 25/03/2003. Acreditación previa Resolución MEN 2037 del 20/07/1999. Acreditación de calidad y Desarrollo Resolución MEN 1556 del 30/7/2003. Autorización del Programa de Formación Complementaria Resolución MEN 3109 del 14/09/2010. Renovación Autorización de funcionamiento del PFC Resolución MEN 801876 del 30/01/2019. Declaración Patrimonio Pedagógico del municipio de Neiva y de la región Decreto Municipal 0622 de 14/11/2019.
NIT. 891158268-1

EL SUSCRITO RECTOR DE LA INSTITUCIÓN EDUCATIVA
ESCUELA NORMAL SUPERIOR DE NEIVA
CERTIFICA QUE

Se le ha otorgado permiso al estudiante de maestría de la Universidad Nacional de Colombia: Sergio Quintana Guerrero, identificado con la cédula de ciudadanía número 1006439348, para acceder a la base de datos de Básica Primaria de la Escuela Normal Superior sede Central, jornada tarde, como los listados de estudiantes, listado Simat (Sistema de matriculas) para uso exclusivo del desarrollo de su proyecto de grado, denominado "Asociación entre la regulación autonómica cardiaca, biomarcadores de obesidad y la composición corporal en niños y niñas de 6 a 9 años con obesidad y sobrepeso en la Ciudad de Neiva Huila"
Para constancia de lo anterior se firma en Neiva a los 12 (doce) días del mes de mayo del 2022.

LIBARDO PERDOMO CEBALLOS
Rector

ALEXIS HERNANDO QUINTANA OBANDO
Coordinador Jornada Tarde Sede Central

Calle 8 No. 36-20 celular: 3152066961
E-mail: normalsuperiordeneiva@hotmail.com
Página web: www.normalsuperiordeneiva.edu.co

E. Anexo: Formatos de Recolección de la Información

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

HOJA DE DATOS

Nombre

Fecha de Nacimiento

Género

Edad 8

Documento

MEDIDAS GENERALES	
Peso (kg)	60
Talla (cms)	145
Talla (m)	1,45
IMC	28,54

Pliegues	
Tricipital	15
Subescapular	12
Muslo	12
Pierna	10

Perímetros (cm)	
Cintura	60
Brazo en relajación	20
Muslo	30
Pierna	8
Cadera	55

Índices	
Índice Cintura-Talla	0,41
Índice Cintura-Cadera	1,09

%Grasa Corporal	
Niñas	23,93
Niños	25,14
Si PT + PS >35mm	
Niños	24,44
Niñas	22,74

Datos Corregidos	
Perímetro de brazo corregido	18,5
Perímetro muslo corregido	28,8
Perímetro pierna corregido	7

Bioimpedancia	
%Grasa corporal	15

%Masa Muscular	
Niños	12,42
Niñas	8,71

F. Anexo: Aval Comité de Ética Facultad de Medicina.

Comité de Ética

*B.FM.1.002- **CE-096-22***

Bogotá D.C., 07 de julio de 2022

Estudiante
SERGIO QUINTANA GUERRERO
Maestría en Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad Nacional de Colombia
Sede Bogotá

*Ref. Evolución proyecto: **"Asociación entre la regulación automática cardiaca, biomarcadores de obesidad y la composición corporal en niños y niñas de 6-9 años con obesidad y sobrepeso en la ciudad de Neiva-Huila".***

Atentamente le comunico que el Comité de Ética en su sesión del día 07 de julio de 2022 (Acta 011), luego de la revisión de los documentos al siguiente proyecto acordó emitir el respectivo concepto, así:

Versión	***01***
Nombre del proyecto	*Asociación entre la regulación automática cardiaca, biomarcadores de obesidad y la composición corporal en niños y niñas de 6-9 años con obesidad y sobrepeso en la ciudad de Neiva-Huila.*
Responsable del proyecto	*El estudiante Sergio Quintana Guerrero*
Dirigido por	*La profesora Claudia Yaneth Rodríguez Triviño*
Presentado por	*El profesor Miguel Eduardo Martínez, Coordinador Académico*
Unidad Académica	*Maestría en Fisiología*
Concepto	***AVALADO***

El COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACION DE LA FACULTAD DE MEDICINA. *Se constituyó mediante la Resolución 152, (Acta No. 43 del 5 de diciembre de 1996) actualizado mediante resolución 008 (acta 03 de 27 de enero de 2011), de Consejo de Facultad el Comité de Ética de investigación, el cual está regido por la Resolución 008430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia que estableció las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud; los principios de la Asamblea Medica Mundial expuestas en su Declaración de Helsinki de 1964, última revisión del año 2000; y el código de regulaciones federales, título 45, parte 46, para la*

Av. Carrera 30 # 45-03 - Ciudad Universitaria
Edificio 471, Medicina
(+57 1) 3165548 - (+57 1) 3165000 EXT: 15167
Bogotá, D. C., Colombia
eticasalud_fmbog@unal.edu.co