



Casa abierta al tiempo

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**

**UNIDAD IZTAPALAPA**

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
DOCTORADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

**EFFECTOS DE LA OBESIDAD INFANTIL SOBRE PROCESOS  
COGNITIVOS EN POBLACIÓN MEXICANA:  
POSIBLE PARTICIPACIÓN DEL ESTRÉS OXIDATIVO**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
DOCTORA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

PRESENTA

CLAUDIA ERIKA FUENTES VENADO

COMITÉ TUTORAL

Dr. Christian Humberto Guerra Araiza (Director)

Dra. Guadalupe Jovanna Terán Pérez (Codirectora)

Dr. Roberto Emmanuele Mercadillo Caballero (Asesor)

Ciudad de México, octubre 2021

El presente trabajo fue realizado en los Laboratorios de la Unidad de Investigación Médica en Farmacología (UIMF) del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social y la Clínica de Trastornos del Sueño de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa, bajo la dirección del Dr. Christian Humberto Guerra Araiza y de la Dra. Guadalupe Jovanna Terán Pérez. El asesoramiento del presente trabajo estuvo a cargo del Dr. Roberto Emmanuele Mercadillo Caballero.

El autor agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada para sus estudios de doctorado, con el número de registro 429750/265885, que comprendió del periodo del 1 de septiembre de 2017 al 31 de agosto de 2021. El doctorado de Ciencias Biológicas y de la Salud de la Universidad Autónoma Metropolitana pertenece al Padrón de Posgrados de Excelencia del CONACyT y además, cuenta con apoyo del mismo Consejo con el convenio PFP-20-93.

El jurado designado por La Comisión Académica del Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud, de la Universidad Autónoma Metropolitana aprobó la tesis que presentó:

Claudia Erika Fuentes Venado

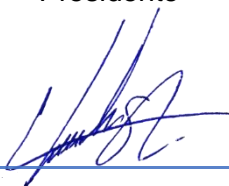
Fecha de aprobación de la tesis: 23 de agosto de 2021

JURADO:



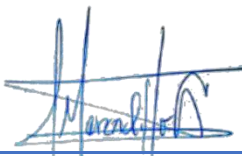
Dr. Jorge Ismael Castañeda Sánchez

Presidente



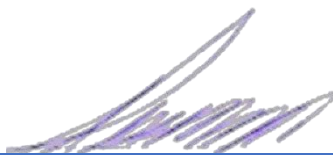
Dr. Christian Humberto Guerra Araiza

Secretario



Dr. Roberto Emmanuele Mercadillo Caballero

Vocal



Dr. Javier Velázquez Moctezuma

Vocal



Dr. Carlos Alfonso Larqué Velázquez

Vocal

# **AGRADECIMIENTOS**

A la **Universidad Autónoma Metropolitana** por albergarme en mis años de posgrado.

Al **Dr. Christian H. Guerra Araiza**, por su apoyo, comprensión y paciencia. Por reafirmarme que “la ciencia es un deporte de equipo”... por tantos años de amistad.

A la **Dra. Guadalupe J. Terán Pérez** y al **Dr. Roberto E. Mercadillo Caballero**, por su guía y aportaciones a mi crecimiento profesional y personal. Por acrecentarme un pensamiento crítico y reflexivo necesario en el quehacer científico.

A la **Unidad de Investigación Médica en Farmacología del CMNSXXI**, personal y compañeros, por nutrirme de enseñanzas. En especial a la **Dra. Nadia Tzayaka Castillo Mendieta**, por ser una gran profesionalista y amiga, por las risas y complicidad que compartimos dentro y fuera del laboratorio, por hacer mi estancia en la UIMF gratamente memorable.

A la **Clínica de Trastornos del Sueño**, con el liderazgo del **Dr. Javier Velázquez Moctezuma**, por la oportunidad de adentrarme al fascinante mundo de la Medicina de Sueño, a sus integrantes, y con merecido reconocimiento a la **Mtra. Betsabé Jiménez Ceballos**, quien desinteresada y pacientemente me capacitó y orientó en la aplicación de pruebas neuropsicológicas, gracias por su disposición y optimismo.

A la **Unidad de Investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca**, investigadores y estudiantes, por abrirme las puertas y brindar las facilidades para la conducción del estudio. Por arriesgarse a la “investigación basada en la comunidad”.

*“Honor a quien honor merece”*, y aunque resulta imposible enlistar cada uno de los nombres, agradezco profundamente a mis colaboradores, docentes y alumnos, particularmente al **Mtro. Víctor Manuel Espinosa Hernández**, y a los psicólogos **Lic. Viridiana Pérez Escudero** y **Lic. Diego Alberto Quintanar Ramírez**, cuya labor fue sustancial en el desarrollo del proyecto. A las instituciones, autoridades, padres de familia y sobre todo a los niños Chiconcuaquenses que participaron... siempre les he considerado pequeños grandes maestros.

Esta ha sido una increíble experiencia...

# DEDICATORIA

*“Los niños son como el cemento fresco,  
cualquier cosa que caiga sobre ellos deja una huella”*

*Haim Ginott*

A **Dios** por el regalo de la vida... por las segundas oportunidades.

Para mi hija \***Erika Alessandra**, por el milagro de tu existencia, por la magia y alegría que imprimes a mis días, por el privilegio de vivirte.

Para mi esposo **Rodolfo**, por perseguir conmigo “sueños imposibles”, por impulsarme a ser mi mejor versión, por el ejemplo y contagiarme de tu pasión por la investigación, por hacer equipo conmigo en la ciencia y en la vida... Te amo infinitamente.

Para mi mamá **Kary**, quien me ha llevado de la mano desde pequeña y la sostiene cuando más la necesito. Por predicar el “amor a través de las acciones”, por toda tu entrega y corazón al cuidado de lo que más amo.

Para mi hermano **Ulises Eduardo**, por el respaldo incondicional que siempre he recibido, porque ser el mejor juez y fan al mismo tiempo, por el inquebrantable lazo que nos une aún en la distancia.

Para mi papá **Jorge**, un ancla en mi vida, quien me ha enseñado que “rendirse no está permitido”.

Para mis abuelos, **Pablo y María Elena**, por sembrar en mí la semilla del trabajo honesto y constante como una forma de autorrealización.



Casa abierta al tiempo

# UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

## CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

Ciudad de México, a 23 de agosto de 2021

### Comisión Académica Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud P r e s e n t e

La que suscribe Claudia Erika Fuentes Venado alumna con número de matrícula 2173801278, del Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa, manifiesto mi compromiso de mantener de forma confidencial y de no utilizar, divulgar o difundir por ningún medio, en beneficio propio o de terceros, la información, la documentación y datos de toda índole a los que tenga acceso y reciba con motivo del proyecto de investigación “Efectos de la Obesidad Infantil sobre Procesos Cognitivos en Población Mexicana: Posible Participación del Estrés Oxidativo” a desarrollar en la Unidad de Investigación Médica en Farmacología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, lo anterior en términos del artículo 6, fracción V, de los Lineamientos para el Acceso a la Información de la Universidad Autónoma Metropolitana. Esta obligación subsistirá incluso después de haber obtenido el grado.

En grado de que contravenga este compromiso, la Universidad se reserva el derecho de ejercer las acciones civiles y penales que procedan y, en consecuencia, asumo cualquier responsabilidad por el manejo indebido o sin la previa autorización expresa de la UAM, Unidad Iztapalapa, de la referida información o resultados, así como por los eventuales perjuicios que pudiese ocasionarse a esta Casa de Estudios.

  
\_\_\_\_\_  
Claudia Erika Fuentes Venado

*Este documento debe ser firmado con tinta azul y debe anexarse copia en la tesis. El documento original será conservado por la Coordinación del Posgrado.*

**UNIDAD CUAJIMALPA**  
Av. Vasco de Quiroga 4871  
Col. Santa Fe, Cuajimalpa de Morelos,  
C.P. 05300, Cd. México  
55 5814 6530

**DOCTORADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD**  
**UNIDAD IZTAPALAPA**  
Av. San Rafael Atlixco N0 186,  
Col. Vicentina, Iztapalapa, C.P. 09340,  
Cd. México  
55 5804 4600 ext. 3461  
**UNIDAD LERMA**  
Av. De las Garzas 10  
Col. El Panteón, C.P. 52005 Lerma de  
Villada, Méx.  
72 8282 7002 ext. 2002  
correo-e: doctocb@correo.xoc.uam.mx

**UNIDAD XOCHIMILCO**  
Calz. del Hueso 1000,  
Col. Villa Quietud, Coyoacán, C.P.  
04960, Cd. México  
55 5483 7000 ext. 7504 y 3185



Casa abierta al tiempo

## UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

### DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Ciudad de México, a 23 de agosto de 2021

La que suscribe Claudia Erika Fuentes Venado, alumna del Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud, de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa, y autor/a de la tesis titulada “Efectos de la Obesidad Infantil sobre Procesos Cognitivos en Población Mexicana: Posible Participación del Estrés Oxidativo”

Declaro que:

1. La tesis o idónea comunicación de resultados que presento ante el jurado designado para la obtención del grado de Doctora en Ciencias Biológicas y de la Salud, es de mi autoría y original creación, producto del resultado de mi trabajo de investigación personal e individual; el cual cuenta con las correspondientes citas textuales de material bibliográfico utilizado y con el debido otorgamiento de los créditos autorales.
2. En la tesis no he reproducido párrafos completos, ilustraciones, fotografías, diagramas, cuadros y tablas, sin otorgamiento del crédito autoral y fuente correspondiente.
3. En consecuencia, relevo de toda responsabilidad a la Universidad Autónoma Metropolitana de cualquier demanda o reclamación que llegara a formular alguna persona física o moral que se considere con derecho sobre la tesis, respondiendo por la autoría y originalidad de la misma, asumiendo todas las consecuencias económicas y jurídicas si ésta no fuese de mi creación.

La presente declaración de originalidad se firma en la Ciudad de México, el 23 de agosto de 2021.

  
\_\_\_\_\_  
Claudia Erika Fuentes Venado

*Este documento debe ser firmado con tinta azul y debe anexarse copia en la tesis. El documento original será conservado por la Coordinación del Posgrado.*

**UNIDAD CUAJIMALPA**  
Av. Vasco de Quiroga 4871  
Col. Santa Fe, Cuajimalpa de Morelos,  
C.P. 05300, Cd. México  
55 5814 6530

**DOCTORADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD**  
**UNIDAD IZTAPALAPA**  
Av. San Rafael Atlixco N0 186,  
Col. Vicentina, Iztapalapa, C.P. 09340,  
Cd. México  
55 5804 4600 ext. 3461  
**UNIDAD LERMA**  
Av. De las Garzas 10  
Col. El Panteón, C.P. 52005 Lerma de  
Villada, Méx.  
72 8282 7002 ext. 2002  
correo-e: doctocb@correo.xoc.uam.mx

**UNIDAD XOCHIMILCO**  
Calz. del Hueso 1000,  
Col. Villa Quietud, Coyoacán, C.P.  
04960, Cd. México  
55 5483 7000 ext. 7504 y 3185

# INDICE

<b>RESUMEN</b>	<b>3-4</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>5-6</b>
<b>INDICE DE FIGURAS</b>	<b>7</b>
<b>INDICE DE TABLAS</b>	<b>7</b>
<b>ABREVIATURAS Y SIGLAS</b>	<b>8-11</b>
<b>1. INTRODUCCION</b>	<b>12-14</b>
<b>2. MARCO TEÓRICO</b>	<b>14-34</b>
2.1. La importancia de la nutrición en la edad preescolar	14-15
2.2. Los estados de malnutrición infantil: desnutrición y obesidad	15-21
2.2.1. Fisiopatología de la desnutrición infantil	17-20
2.2.2. Fisiopatología de la obesidad infantil	20-21
2.3. Consecuencias de la malnutrición	21-24
2.3.1. Económicas	21-22
2.3.2. Orgánicas	22-23
2.3.3. Cognitivo-educativas	23-24
2.4. El estrés oxidante en los estados de malnutrición	24-29
2.4.1. Efectos del estrés oxidante en los estados de malnutrición	26-29
2.5. Alteraciones cognitivas en los estados de malnutrición	30-34
<b>3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>34</b>
<b>4. HIPOTESIS</b>	<b>34</b>
<b>5. OBJETIVOS</b>	<b>35</b>
5.1. Objetivo General	35
5.2. Objetivos Específicos	35



<b>6.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>35-54</b>
6.1.	Diseño del estudio	35
6.2.	Población	35
6.3.	Criterios de inclusión	36
6.4.	Criterios de exclusión	36
6.5.	Criterios de eliminación	37
6.6.	Muestreo	37
6.7.	Cálculo del tamaño de la muestra	37-38
6.8.	VARIABLES	39
6.9.	Operacionalización de las variables	39-42
6.10.	Procedimientos	43-53
6.11.	Análisis estadístico	53
6.12.	Diagrama de flujo de estrategia de trabajo	54
<b>7.</b>	<b>ASPECTOS ETICOS</b>	<b>55-57</b>
<b>8.</b>	<b>ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD</b>	<b>57-59</b>
<b>9.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>60-78</b>
<b>10.</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	<b>79-109</b>
<b>11.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>110-111</b>
<b>12.</b>	<b>PERSPECTIVAS Y RECOMENDACIONES</b>	<b>111-113</b>
<b>13.</b>	<b>REFERENCIAS</b>	<b>114-136</b>
<b>Anexo 1.</b>	Carta de Consentimiento Informado	138-140
<b>Anexo 2.</b>	Entrevista de Riesgo Perinatal	141-142
<b>Anexo 3.</b>	Escala de Depresión Preescolar para Maestros	143
<b>Anexo 4.</b>	Tablas de referencia Puntaje Z	144-147
<b>Anexo 5.</b>	Tablas de referencia CDC	148-149
<b>Anexo 6.</b>	Protocolo de Registro WPPSI-III (Carátula)	150-151
<b>Anexo 7.</b>	Perfil CUMANIN (Carátula)	152-153
<b>Anexo 8.</b>	Dictamen del Comité de Investigación y de Ética en Investigación	154
<b>Anexo 9.</b>	Comparativo de casos por estado nutricional, subescala de Visopercepción (CUMANIN)	155-158
<b>Anexo 10.</b>	Artículos publicados	

## **RESUMEN**

**ANTECEDENTES.** La malnutrición infantil representa un importante problema de salud pública con implicaciones fisiológicas, psicológicas y sociales a corto y largo plazo.

**OBJETIVO.** Analizar los efectos del estado nutricional sobre la función cognitiva y su relación con el estrés oxidante (EO) sistémico en una población mexicana de 3 a 6 años.

**MÉTODO.** Los niños se clasificaron en cuatro grupos: bajo peso, normopeso, sobrepeso, y obesidad. Se analizaron glucosa (Glu), colesterol (Col), lipoproteínas de alta densidad (HDL), triglicéridos (TG), insulina (INS), índice triglicéridos/glucosa (TyG) y el modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina (HOMA-IR). Además, se cuantificaron marcadores de EO (malondialdehído [MDA] y 3-nitrotirosina [3-NT]) y de defensa antioxidante (superóxido dismutasa [SOD], catalasa [CAT] y la relación de glutatión reducido/oxidado [GSH/GSSG]). Para valorar la función cognitiva se aplicaron la Escala Wechsler de Inteligencia para los Niveles Preescolar y Primaria (WPPSI-III) y el Cuestionario de Madurez Neuropsicológica Infantil (CUMANIN).

**RESULTADOS.** Los niños con obesidad mostraron niveles significativamente más altos de MDA y 3-NT y una mayor actividad de SOD en comparación con los niños con peso normal. Los niveles de Glu, Col, TG, índices TyG, HOMA-IR, MDA, 3-NT y SOD se correlacionaron positivamente con el índice de masa corporal (IMC) y los percentiles del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (PC CDC). Sin embargo, la concentración de CAT y la relación GSH/GSSG se correlacionaron negativamente con el IMC y PC CDC. En niños con bajo peso, encontramos una correlación positiva de los niveles de TG y los índices de TyG con el IMC, mientras que ambos marcadores se correlacionaron positivamente con el IMC y PC CDC en niños con sobrepeso. El MDA se correlacionó negativamente con el IMC en niños con bajo peso, mientras que se observó una asociación positiva en niños con sobrepeso. Finalmente, SOD, CAT y GSH/GSSG se correlacionaron negativamente con el IMC y PC CDC en niños con sobrepeso. Los niños preescolares con malnutrición en ambos extremos, bajo peso y obesidad, mostraron peor ejecución, que sus pares con normopeso, en los puntajes de Coeficiente Intelectual Ejecutivo (CIE), Velocidad de Procesamiento (VP) y Coeficiente de Inteligencia Total (CIT) según el WPPSI-III. En el CUMANIN, el Desarrollo Verbal (DV) y el Desarrollo Global (DG) se mostró pobremente afectado por el bajo peso y

la obesidad. Adicionalmente, los menores con obesidad obtuvieron el menor desempeño en el Coeficiente Intelectual Verbal (CIV), Desarrollo No Verbal (DNV), así como en la subescala de Visopercepción, esta última al igual que el grupo con sobrepeso. En la correlación de los marcadores metabólicos y de EO con los procesos cognitivos evaluados, el CIV no arrojó asociaciones significativas, mientras que el CIE, VP y CIT mostraron correlación con el resto de marcadores con excepción de Glu y Col. Todas las correlaciones fueron negativas con excepción de CIE-CAT, VP-SOD y CIT-CAT, de tipo positivo. Los coeficientes DV, DNV y DG se asociaron todos significativamente con los marcadores bioquímicos, excepto con Glu y CAT. Dichas asociaciones fueron negativas, excluyendo DNV-3-NT, DNV-CAT y DG-TyG, que resultaron positivas.

**CONCLUSIONES.** La malnutrición, especialmente la obesidad, se asocia con alteraciones metabólicas, de EO, así como con déficit cognitivo en niños en edad preescolar. Es urgente diseñar estrategias para prevenir la malnutrición en este grupo de edad, ya que esta etapa de desarrollo es crucial para evitar potencialmente futuras comorbilidades.

*Palabras clave:* malnutrición, obesidad, sobrepeso, bajo peso, estrés oxidante, niños, resistencia a la insulina, cognición, WPPSI, CUMANIN.

# **ABSTRACT**

**BACKGROUND.** Child malnutrition represents a major public health problem with physiological, psychological, and social short- and long-term implications.

**OBJECTIVE.** To analyze the effects of nutritional status on cognitive function and its relationship with oxidative stress (OS) in Mexican population aged 3 to 6 years.

**METHODS.** Children were categorized into four groups: underweight, normal weight, overweight, and obesity. Glucose (Glu), cholesterol (Chol), high density lipoproteins (HDL), triglycerides (TG), insulin (INS), triglycerides/glucose (TyG) index, and the homeostatic model of insulin resistance (HOMA-IR) were analyzed. Additionally, OS (malondialdehyde [MDA] and nitrotyrosine [3-NT]) and antioxidant defense markers (superoxide dismutase [SOD], catalase [CAT] and the reduced/oxidized glutathione ratio [GSH/GSSG]) were quantified. To assess cognitive function, the Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI-III) and the Infant Neuropsychological Maturity Questionnaire (CUMANIN) were applied.

**RESULTS.** Children with obesity showed higher levels of MDA and 3-NT and increased SOD activity compared with normal weight children. Glu, Chol, TG levels, TyG indexes, HOMA-IR, MDA, 3-NT, and SOD were positively correlated with body mass index (BMI) and with percentiles from the Centers for Disease Control and Prevention (CDC-PC). However, CAT concentration and the GSH/GSSG ratio were negatively correlated with BMI and CDC-PC. For underweight children we found a positive correlation of TG levels and TyG indexes with BMI, whereas both markers were positively correlated with BMI and CDC-PC in overweight children. MDA were negatively correlated with BMI in underweight children, while a positive association was observed for overweight children. Finally, SOD, CAT and GSH/GSSG were negatively correlated with both BMI and CDC-PC in overweight children. According to the WPPSI-III, preschoolers presenting malnutrition at both extremes, underweight and obesity, showed lower scores than normal weight children for the Performance Intellectual Quotient (PIQ), Processing Speed (PS) and Full Scale Intellectual Quotient (FSIQ). For CUMANIN, Verbal Development (VD) and Global Development (GD) were poorly affected by underweight and obesity. Furthermore, children with obesity

obtained the lowest outcomes in the Verbal Intellectual Quotient (VIQ), Non-Verbal Development (NVD), as well as in the Visoperception subscales; this last one, was also decreased in the overweight group. For correlations between metabolic markers, OS and cognitive processes, the VIQ did not show significant associations, while the PIQ, PS and FSIQ showed correlation with the rest of the markers with the exception of Glu and Col. All the correlations were negative with the exception of PIQ-CAT, PS-SOD and FSIQ -CAT, of positive type. The VD, NVD and GD quotients were all significantly associated with the biochemical markers, except for Glu and CAT. Those associations were negative, excluding NVD-3-NT, NVD-CAT, and GD-TyG, which were positive.

**CONCLUSIONS.** Malnutrition, especially obesity, is associated with metabolic and OS disturbances, as well as with cognitive deficit in preschool children. It is urgent to design strategies to prevent malnutrition in this age group since this stage of development is crucial to potentially avoid future comorbidities.

*Keywords:* malnutrition, obesity, overweight, underweight, oxidative stress, children, insulin resistance, cognition, WPPSI, CUMANIN.

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Efecto del estado nutricional en niños entre 3 y 6 años sobre los parámetros metabólicos.	62
<b>Figura 2.</b> Efecto del estado nutricional en niños de 3 a 6 años sobre la resistencia a la insulina.	63
<b>Figura 3.</b> Efecto del estado nutricional en niños entre 3 y 6 años sobre productos de estrés oxidativo/nitrosativo.	64-65
<b>Figura 4.</b> Efecto del estado nutricional en niños entre 3 y 6 años sobre antioxidantes endógenos.	65-66
<b>Figura 5.</b> Efecto del estado nutricional en niños entre 3 y 6 años sobre las funciones cognitivas: Coeficiente Intelectual Verbal (CIV), Escala Weschler de Inteligencia para Preescolar y Primaria (WPPSI-III).	68-69
<b>Figura 6.</b> Efecto del estado nutricional en niños entre 3 y 6 años sobre las funciones cognitivas: Coeficiente Intelectual Ejecutivo (CIE), Escala Weschler de Inteligencia para Preescolar y Primaria (WPPSI-III).	69-70
<b>Figura 7.</b> Efecto del estado nutricional en niños entre 3 y 6 años sobre las funciones cognitivas: Velocidad de Procesamiento (VP), Escala Weschler de Inteligencia para Preescolar y Primaria (WPPSI-III).	70-71
<b>Figura 8.</b> Efecto del estado nutricional en niños entre 3 y 6 años sobre las funciones cognitivas: Coeficiente Intelectual Total (CIT), Escala Weschler de Inteligencia para Preescolar y Primaria (WPPSI-III).	71-72
<b>Figura 9.</b> Efecto del estado nutricional en niños entre 3 y 6 años sobre las funciones cognitivas: Desarrollo Verbal (DV), Cuestionario de Madurez Neuropsicológica Infantil (CUMANIN).	72-73
<b>Figura 10.</b> Efecto del estado nutricional en niños entre 3 y 6 años sobre las funciones cognitivas: Desarrollo No Verbal (DNV), Cuestionario de Madurez Neuropsicológica Infantil (CUMANIN).	73-74
<b>Figura 11.</b> Efecto del estado nutricional en niños entre 3 y 6 años sobre las funciones cognitivas: Desarrollo Global (DG), Cuestionario de Madurez Neuropsicológica Infantil (CUMANIN).	74-75
<b>Figura 12.</b> Efecto del estado nutricional en niños entre 3 y 6 años sobre las funciones cognitivas: Subescala Visopercepción (VP), Cuestionario de Madurez Neuropsicológica Infantil (CUMANIN).	75-76

## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla I.</b> Características clínicas de los preescolares divididos por grupo de estudio.	60-61
<b>Tabla II.</b> Correlación del estado nutricional y biomarcadores metabólicos / oxidativos.	67
<b>Tabla III.</b> Correlación de parámetros metabólicos, marcadores de estrés oxidativo y enzimas antioxidantes respecto a la función cognitiva de los preescolares evaluada a través del WPPSI-III.	77
<b>Tabla IV.</b> Correlación de parámetros metabólicos, marcadores de estrés oxidativo y enzimas antioxidantes respecto a la función cognitiva de los preescolares evaluada a través del CUMANIN.	78

## **ABREVIATURAS Y SIGLAS**

**3-NT:** 3-Nitrotirosina  
**8-OHdG:** 8-oxo-2'-desoxiguanosina  
**8-OHG:** 8-hidroxiguanosina  
**ADN:** Acido desoxirribonucleico  
**AgRP:** Péptido relacionado con Agouti  
**ALP:** Albúmina plasmática  
**AMP:** Adenosín monofosfato  
**AMPc:** Adenosín monofasfoto cíclico  
**ANOVA:** Análisis de varianza  
**APP:** Proteína precursora del péptido  
**ARN:** Acido ribonucleico  
**ATP:** Adenosín trifosfato  
**BAS:** Escala de Habilidades Británica  
**BDNF:** Factor neurotrófico derivado del cerebro  
**BSID:** Escala de Desarrollo de Bayley  
**C:** Carbono  
**Ca:** Calcio  
**CAT:** Catalasa  
**CEN:** Núcleo central de la amígdala  
**CEPAL:** Comisión Económica para América Latina y el Caribe  
**CI:** Coeficiente intelectual  
**CIE:** Coeficiente intelectual ejecutivo  
**CIT:** Coeficiente de inteligencia total  
**CIV:** Coeficiente intelectual verbal  
**cm:** Centímetros  
**Col:** Colesterol  
**Cp:** Ceruloplasmina  
**Cu:** Cobre  
**CUMANIN:** Cuestionario de Madurez Neuropsicológica Infantil  
**DDST:** Test de Detección de Denver  
**DG:** Desarrollo global  
**DM:** Diabetes mellitus  
**DNV:** Desarrollo No Verbal  
**DV:** Desarrollo Verbal  
**EA:** Enfermedad de Alzheimer  
**ECNT:** Enfermedades crónicas no transmisibles  
**EDI:** Enzima degradadora de insulina  
**EDTA:** Etilendiaminotetraacético  
**ENSANUT:** Encuesta Nacional de Salud y Nutrición  
**EO:** Estrés oxidante  
**ER:** Especies reactivas  
**EROs:** Especies reactivas de oxígeno

**ERP:** Evaluación de Riesgo Perinatal  
**ESDM 3-6:** Escala de Depresión Preescolar para Maestros  
**F2-IsoPs:** F2-isoprostanos  
**F4-NeuroPs:** F4Neuroprostanos  
**FAO:** Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura  
**Fe:** Hierro  
**g:** Gramos  
**GBC:** Conectividad cerebral global  
**GC:** Grupos carbonilo  
**GH:** Hormona de crecimiento  
**Glu:** Glucosa  
**GM-CSF:** Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos  
**GPx:** Glutación peroxidasa  
**GR:** Glutación reductasa  
**GSH/GSSG:** Relación de glutación reducido/oxidado  
**GSH:** Glutación reducido  
**GSSG:** Glutación oxidado  
**GT:** Glutación transferasa  
**H<sub>2</sub>O:** Agua  
**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:** Peróxido de hidrógeno  
**HCY:** Homocisteína  
**HDL:** Lipoproteínas de alta densidad  
**HL:** Hipotálamo lateral  
**HNE:** 4-hidroxi-2-nonenal  
**HOMA-IR:** Modelo homeostático de resistencia a la insulina  
**HOMA-β:** Modelo homeostático para evaluar la funcionalidad de las células beta  
**HRAEI:** Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca  
**HTA:** Hipertensión arterial  
**I:** Yodo  
**IFN-γ:** Interferón gamma  
**IL:** Interleucina  
**IMC:** Índice de masa corporal  
**INS:** Insulina  
**INSP:** Instituto Nacional de Salud Pública  
**IR:** Receptor a insulina  
**K:** Potasio  
**kg:** Kilogramos  
**LDL:** Lipoproteínas de baja densidad  
**LOC:** Corteza occipital lateral izquierda  
**LTD:** Depresión a largo plazo  
**LTP:** Potenciación a largo plazo  
**MAPK:** Proteínas cinasas activadas por mitógenos  
**MDA:** Malondialdehído  
**mTOR:** Diana de la ramapicina



**Na:** Sodio  
**Nac:** Núcleo accumbens  
**NADPH:** Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato  
**NMDA:** N-metil-D-aspartato  
**O<sub>2</sub>:** Anión superóxido  
**OEA:** Organización de Estados Americanos  
**OH:** Radical hidroxilo  
**OMS:** Organización Mundial de la Salud  
**OPS:** Organización Panamericana de la Salud  
**p/e:** Peso para la edad  
**p/t:** Peso para la talla  
**PC CDC:** Percentiles del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades  
**PC:** Proteínas carboniladas  
**PCR:** Proteína C reactiva  
**PEATC:** Potenciales evocados auditivos del tronco cerebral  
**PET:** Tomografía por emisión de positrones  
**PI3K:** Fosfatidilinositol 3 cinasa  
**PIB:** Producto interno bruto  
**PIP3:** Trifosfato de fosfatidil inositol  
**PKB/Akt:** Proteína cinasa B  
**PKC:** Proteína cinasa C  
**POMC:** Pro-opiomelancortina  
**PPVT:** Test de Vocabulario en Imágenes Peabody  
**PRE:** Potenciales relacionados a eventos  
**Prx:** Peroxirredoxina  
**PV:** Pálido ventral  
**RedOx:** Oxido-reducción  
**RI:** Resistencia a la insulina  
**RL:** Radicales libres  
**RM:** Resonancia magnética  
**RMf:** Resonancia magnética funcional  
**SAOX:** Sistemas antioxidantes  
**Se:** Selenio  
**SM:** Síndrome metabólico  
**SNC:** Sistema nervioso central  
**SOD:** Superóxido dismutasa  
**SODEC:** SOD extracelular  
**SODm:** SOD mitocondrial  
**SSA:** Acido sulfosalicílico  
**t/e:** Talla para la edad  
**TAS:** Estado antioxidante total  
**TBARS:** Especies reactivas al ácido tiobarbitúrico  
**TG:** Triglicéridos  
**TNF:** Factor de necrosis tumoral

**TrxR:** Tiorredoxina reductasa  
**TyG:** Índice triglicéridos/glucosa  
**UIMF:** Unidad de Investigación Médica en Farmacología  
**UNICEF:** Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia  
**VISOP:** Visopercepción  
**VLDL:** Lipoproteínas de muy baja densidad  
**vmPFC:** Corteza prefrontal ventromedial derecha  
**VP:** Velocidad de Procesamiento  
**WAIS:** Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos  
**WISC:** Escala Wechsler de Inteligencia para Niños  
**WPPSI-III:** Escala Wechsler de Inteligencia para los Niveles Preescolar y Primaria  
**Zn:** Zinc  
**βA:** Beta amiloide  
**β-CAR:** Beta carotenos

## 1. INTRODUCCION

La malnutrición se caracteriza por la deficiencia, el exceso o el desequilibrio de la ingesta de energía y nutrientes de un individuo. En cualquiera de sus formas, constituye un problema mayor de salud pública a nivel global que, hasta hace algunos años, la Organización Mundial de la Salud (OMS) refería como un reto de “doble carga”, abarcando los extremos de desnutrición y obesidad. A nivel mundial, una de cada tres personas se encuentra malnutrida; esta situación es francamente alarmante en la infancia ya que se reportan 200 millones de niños con desnutrición y 41 millones con sobrepeso u obesidad [OMS, 2020; Ramachandran, 2019]. Actualmente, esta condición de “doble carga” en los niños está representada en México, ya que se posiciona en el segundo lugar con desnutrición en Latinoamérica, mientras que ocupa el primer puesto para sobrepeso y obesidad en todo el mundo [Pradeilles y cols., 2019; Shamar-Levy y cols., 2018].

La ingesta de alimentos es fundamental para la definición nutricional y la salud. En particular, los años preescolares (de 3 a 6 años) son cruciales para el estado nutricional. La programación y distribución del tejido adiposo que la persona tendrá a lo largo de la vida se lleva a cabo durante este período [Carmona-Montesinos y cols., 2016]. Si se adelanta el “rebote de adiposidad”, es decir, el segundo aumento del IMC en la niñez (que usualmente ocurre entre los 5-6 años), podrían desencadenarse futuras condiciones de obesidad y alteraciones metabólicas asociadas, por ejemplo, riesgo cardiovascular y el síndrome de ovario poliquístico [Koivuaho y cols., 2019]. La malnutrición también se asocia con afectaciones fisiológicas, psicológicas y sociales a corto y largo plazo. Entre éstas, los déficits cognitivos se han planteado recientemente como temas de creciente interés [Noble y cols, 2021]. Desde enfoques epidemiológicos, la desnutrición es responsable del 45% de la mortalidad durante la infancia, mientras que las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) relacionadas con el sobrepeso y la obesidad se destacan como las principales causas de muerte (72%) al llegar a la edad adulta [Pradeilles y cols, 2019; Shamar-Levy y cols., 2018].

En niños menores de cinco años, el estado nutricional no se puede determinar solo considerando el IMC. En cambio, debe evaluarse clínicamente de acuerdo con los percentiles de peso para la talla (p/t), peso para la edad (p/e), talla para la edad (t/e) y el IMC pediátrico [Green-Corkins y Teague, 2017; Dehghan y cols., 2005]. De acuerdo con

Sampaio y cols., la antropometría se ha considerado como el abordaje más adecuado para evaluar el estado nutricional colectivo, especialmente en la niñez y la adolescencia, por ser inocuo, fácil de realizar y de bajo costo [Sampaio y cols., 2018]. Las mediciones antropométricas son altamente sensibles al espectro del estado nutricional [Bhattacharya y cols., 2019]. Además, se han utilizado tablas de referencia basadas en amplios datos poblacionales para comparar mediciones antropométricas entre niños de diferentes edades [Slowik y cols., 2019].

En el caso de los adultos, la malnutrición se ha asociado con la generación de EO [Vetrani y cols., 2013; Ghone y cols., 2013], que se define como el desequilibrio bioquímico entre la sobreproducción de prooxidantes (radicales libres [RL], especies reactivas [ER]) y/o la deficiencia de los sistemas antioxidantes (SAOX), provocando alteraciones homeostáticas de óxido-reducción (RedOx) intracelular. El EO crónico puede provocar cambios estructurales en las macromoléculas (lípidos, carbohidratos, proteínas y ácidos nucleicos) que conllevan a alteraciones en la integridad y funcionalidad de las células, y por lo tanto, a un eventual deterioro y muerte celular [Vetrani y cols., 2013]. Además, algunos estudios han propuesto al EO como el vínculo entre la malnutrición y la aparición prematura de comorbilidades particulares, como la resistencia a la insulina (RI), enfermedades metabólicas, cardiovasculares y ciertas neoplasias [Ghone y cols., 2013; Luo y cols., 2020; Rao y cols., 2011]. Asimismo, distintos autores lo han asociado con déficits cognitivos y enfermedades neurológicas [González-Liencre y cols., 2014; Cioffi y cols., 2019; Percário y cols., 2020; Ermakov y cols., 2021]. Como se mencionó anteriormente, la obesidad y la desnutrición son factores de riesgo para EO en la edad adulta, sin embargo, son pocos los estudios que se han realizado en la población pediátrica [Zhu y cols., 2006; Ustundag y cols., 2007; Oliver y cols., 2010].

Aunque algunas investigaciones han reportado relaciones entre el estado nutricional y los marcadores de EO en niños en edad preescolar [Codoñer-Franch y cols., 2010; Habib y cols., 2015; Vehapoglu y cols., 2016; Cervantes-Ríos y cols., 2018], así como influencia del estado nutricional sobre la función cognitiva [Morgan, 2015; Martin y cols., 2016], tales reportes incluyen solo un extremo del espectro de la malnutrición, ya sea desnutrición u obesidad. Dicho sea, además, que no existe evidencia respecto a la participación del EO derivado del estado nutricional, sobre los procesos cognitivos en población infantil.

Dado que la malnutrición en los primeros años de vida es un problema de salud global severo, nuestro objetivo fue analizar los efectos del estado nutricional sobre la función cognitiva y su relación con el EO sistémico en niños en edad preescolar (de 3 a 6 años), incluyendo cuatro grupos antropométricos diferentes: bajo peso, peso normal, sobrepeso, y obesidad.

## **2. ANTECEDENTES**

### **2.1. La importancia de la nutrición en la edad preescolar**

Se denomina *primera infancia* al periodo que abarca de los tres hasta los seis años de edad. La primera infancia determina la formación del individuo, puesto que en ella se construyen las bases de su desarrollo y personalidad. Es justamente durante esta etapa que los elementos neurofisiológicos y psicológicos están en pleno proceso de maduración y por ende, la calidad y cantidad de influencias que los niños y niñas reciban del entorno familiar, socioeconómico y cultural los moldearán de una forma casi definitiva [Giménez-Dasi y Mariscal, 2008; Uriz y cols., 2011].

Investigaciones acerca del desarrollo del cerebro han demostrado que a lo largo de esta etapa sobresale un notable desarrollo sensorial y se cimentan funciones cerebrales superiores tales como la memoria, razonamiento lógico, lenguaje, percepción espacial y visual, discriminación auditiva, entre otras. También es el inicio de la expresión de talentos y de habilidades emocionales y sociales [OEA, 2010].

Entre los factores que pueden incidir notablemente sobre el desarrollo infantil de esta etapa destacamos los nutricionales, emocionales, elementos de índole genético, ambientales, lesiones cerebrales, experiencias y aprendizajes previos. De todos ellos, merece especial atención el componente nutricional, ya que más allá de la supervivencia y salud del individuo, se sabe que “el cerebro necesita para su desarrollo y función normal, tanto de la ingesta de macronutrientes (hidratos de carbono, grasas y proteínas) como de micronutrientes (vitaminas y minerales)” [Peña y cols., 2010; Piñeiro, 2010].

Además, la primera infancia se caracteriza por un crecimiento físico estable pero continuo, con un patrón que varía individualmente, pero que se sabe alcanza de 5-7 cm de estatura

por año y de 2.5-3.5 kg en incremento ponderal cada año. Dicho crecimiento está ligado, en buena parte, a los hábitos alimenticios y a las competencias que posee el niño. Un infante de 3 años ha terminado, en promedio, la erupción dentaria temporal, sabe utilizar los cubiertos, bebe en vaso y ha llegado a la madurez de las funciones digestivas y metabólicas lo que le permitirían tener una dieta variada [Cobaleda y Bousoño, 2007].

Los requerimientos nutricionales del preescolar se establecen en función del metabolismo basal, la edad, el ritmo de crecimiento individual, la actividad física y la termorregulación. Por lo tanto, conviene asumir que para que el crecimiento y desarrollo de un niño se realice de manera adecuada, es necesario tener una dieta balanceada en cuanto a cantidad y calidad de alimentos [Cubero Juárez y cols., 2012].

## **2.2. Los estados de malnutrición infantil: desnutrición y obesidad**

Si la condición anterior no ocurre, es decir, cuando existe “carencia, exceso o desequilibrio de la ingesta de energía y/o nutrientes de una persona”, podemos referirnos a un estado de malnutrición en cualquiera de sus extremos, desnutrición u obesidad [OMS, 2016].

La malnutrición, independiente de su forma de presentación, conlleva a riesgos considerables para la salud humana, por lo cual, la OMS considera que a nivel mundial, el hambre y la nutrición inapropiada contribuyen a la muerte prematura de madres, lactantes y niños pequeños, así como a un desarrollo físico y cerebral deficiente en los jóvenes. En tanto, el aumento en las tasas con sobrepeso y obesidad está relacionado con el incremento en las ECNT [Rosende y cols., 2013].

En México, como ocurre en alrededor del 88% de los países del mundo, nos enfrentamos a la “doble carga” de la malnutrición. Las cifras más recientes del Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF, 2019) señalan que en nuestro país, 1 de cada 10 niños menores de 5 años padecen desnutrición y, por otro lado, 1 de cada 3 niños de 6 a 11 años tiene obesidad o sobrepeso [Mejía, 2019].

La desnutrición comprende el retraso del crecimiento (talla inferior a la que corresponde a la edad), la emaciación (peso inferior al que corresponde a la talla), la insuficiencia ponderal

(peso inferior al que corresponde a la edad) y las carencias o insuficiencias de micronutrientes [OMS, 2016].

A nivel mundial, se sabe que 178 millones de niños menores de 5 años sufren de desnutrición crónica (baja t/e por ausencia de reservas orgánicas atribuidas en los alimentos), la cual es responsable del 35% (3.5 millones) de muertes en este grupo de edad. De forma global, en México se reportan 1.5 millones de niños con desnutrición, con la mayor prevalencia en la región sur (19.2%), en las comunidades rurales más que urbanas, así como en las zonas con población indígena [Shamah Levy y cols., 2015].

A pesar de que en los últimos 20 años se ha observado una disminución en los diferentes tipos de desnutrición infantil en México, la prevalencia de baja t/e (12%) continúa siendo un grave problema de salud pública en menores de 5 años de edad. Alrededor de 2.8% de niños sufren desnutrición con bajo p/e y 1.6% tienen bajo p/t [Shamah Levy y cols., 2015; DIPR, 2017].

La desnutrición infantil tiene orígenes complejos que involucran determinantes biológicos, socioeconómicos y culturales. De forma consistente, la organización internacional *The Hunger Project* (México) ha indicado además que el 23.3% de nuestra población vive en “pobreza alimentaria”, es decir, que los individuos no tienen capacidad para adquirir una canasta básica. Las causas inmediatas de la desnutrición incluyen, además, alimentación inadecuada en cantidad o calidad, la incidencia de enfermedades infecciosas y el cuidado impropio del niño [THPM, 2016].

La obesidad durante la primera infancia representa también un problema de gran magnitud. Se considera el resultado del desequilibrio entre el gasto y el aporte de energía que procede de sustratos inmediatos como carbohidratos, proteínas y grasas. Todo exceso de energía se acumula en el organismo en forma del tejido graso, lo que supone una alteración de la composición corporal [NOM-031, 2015].

Para el 2010, se estimaba que 41 millones de niños menores de 5 años tenían sobrepeso u obesidad y que esta condición afectaba a países de altos y bajos ingresos por igual. En el año 2016, los reportes mencionaban que la incidencia de sobrepeso/obesidad se disparó hasta el 12.8%. Finalmente, el Informe de la Nutrición Mundial, al año siguiente, establecía

un aumento que situaba aproximadamente a 2, 000 millones de personas con sobrepeso u obesidad del total de una población mundial de 7, 000 millones, por lo que la probabilidad de alcanzar el objetivo de frenar el crecimiento de las tasas de obesidad y diabetes mellitus (DM) para 2025 había bajado a menos de 1% [OMS, 2016; Shamah Levy y cols., 2015; DIPR, 2017].

Algo muy semejante se estimó para los niños y niñas en México. Mientras que en 2010 se calculaba que el sobrepeso u obesidad afectaban al 10% de quienes tenían menos de 5 años, para 2016 la cifra se incrementó a 16.8%, particularmente en las zonas urbanas y la región norte del país. No obstante, este porcentaje aumentaba al 64% y 65% en hombres y mujeres adultos, respectivamente. Con base en la más reciente Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) de la Secretaría de Salud, hoy en día sabemos que 4 de cada 10 menores la padecen; lo más grave es que se prevé que la tendencia se comporte a la alza en los próximos años [Shamah Levy y cols., 2015; Villagómez, 2018].

En la actualidad, la UNICEF cataloga a México como el país con mayor obesidad infantil del mundo y el segundo lugar en obesidad entre adultos. Esto se traduce en que más de 4 millones de escolares conviven a diario con este problema [Rojas, 2019].

Al igual que lo observado en los adultos, el consumo de alimentos hipercalóricos con altos contenidos de grasa, azúcar y sal, y pobres en vitaminas, minerales y fibra, así como el sedentarismo, constituyen el principal factor que propicia el sobrepeso y la obesidad infantil. Ello sin dejar de lado algunos factores genéticos que pueden ocasionarla [OMS, 2016].

#### 2.2.1. Fisiopatología de la desnutrición infantil

El déficit nutricional facilita una respuesta adaptativa del organismo mediante la movilización de las reservas energéticas corporales con la consiguiente disminución de los depósitos orgánicos. Aunque inicialmente las manifestaciones parecen poco evidentes, si el proceso continúa puede conducir a la aparición de patologías e incluso al desenlace fatal de la muerte. Al principio, la desnutrición aguda en los niños detiene la ganancia de peso, pero mantiene la velocidad de crecimiento. No obstante, la cronicidad del detrimento calórico, e incluso protéico, afecta el crecimiento con una disminución de la talla [Smith y cols., 1991].



De los cambios que se presentan sobre la composición corporal resaltan la disminución precoz del componente graso y la movilización proteica de la masa muscular, conservando la visceral [Trier y Thomas, 1998].

Diversos autores han establecido que la desnutrición se relaciona con deficiencias de micronutrientes regularmente asociadas a desnutrición se relacionan como hierro (Fe), folatos, vitamina A, yodo (I), zinc (Zn). En las presentaciones clínicas de desnutrición severa en niños (marasmo y kwashiorkor), se ha observado que la deficiencia en dichos micronutrientes provoca un aumento del EO y se asocia con una franca disminución de los SAOX debida a alteraciones en la síntesis y/o el funcionamiento adecuado de enzimas y compuestos claves como el glutatión reducido (GSH). Además, en el kwashiorkor, la acumulación de agua intracelular se ha atribuido a los cambios en la membrana plasmática generados por sustancias oxidantes [Parra y cols., 2005; Velasco-Lavín, 2016].

Los estudios sobre el estado endócrino y metabólico durante la desnutrición han observado que, la concentración de proteínas plasmáticas suele no diferir. Sin embargo, los diversos reportes acerca de la concentración de mediadores inflamatorios han mostrado resultados contradictorios. Por un lado se ha determinado que existe disminución de interleucina (IL) 1, así como del porcentaje de neutrófilos y del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). Y por el otro, evidencia como la de Velásques y cols. (2008), así como la de Pereira y cols. (2015), nos sugieren que la desnutrición *per se* parece inducir un estado inflamatorio; que depende de la severidad de la condición, y cursa con aumento de proteína C reactiva (PCR), IL-2, IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-12, IL-17, factor de necrosis tumoral (TNF) alfa e interferón gamma (IFN- $\gamma$ ). Por lo que se ha propuesto que los cambios en los niveles de los mediadores mencionados conllevan a la alteración de la competencia inmune del paciente.

Adicionalmente, es posible observar una disminución en los niveles de Glu plasmática y, como consecuencia, disminución en la secreción de INS y aumento en la secreción del glucagon que favorecen la glucogenólisis y la lipólisis [Reid y cols., 2002; Aslan y cols., 1996].

Como respuesta al estrés del organismo, se incrementan los niveles de adrenalina y cortisol, que conducen al catabolismo lipídico y protéico. A su vez, el exceso de ácidos grasos libres favorece la resistencia periférica a la INS, mientras que los aminoácidos libres suprimen la secreción de la hormona de crecimiento (GH), inhibiendo así el aumento de talla. Asimismo, se dan lugar otros cambios hormonales como la reducción de la síntesis de hormonas tiroideas y el aumento de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que producen a su vez, un aumento en la reabsorción de sodio (Na) y agua, y una disminución proporcional de la reabsorción del potasio (K) en el riñón. Además, los niveles de gonadotropinas disminuyen paulatinamente con un consecuente retraso del desarrollo puberal [Manary y Brewster, 1997].

A medida que se agrava la desnutrición, se incrementa el riesgo de contraer infecciones debido a una depresión del sistema inmunitario. Los tejidos linfoides se reducen de tamaño y con ello la funcionalidad para la formación de anticuerpos y la inmunidad celular. Se ve reducida la capacidad de regular la temperatura y el agua corporal por la pérdida de grasa subcutánea, de manera que frecuentemente hay hipotermia y deshidratación [Alam y cols., 2003].

En términos del aparato digestivo, el hígado se vuelve incapaz de movilizar los lípidos, por deficiencia de lipoproteínas, lo que conduce a hepatomegalia. Adicionalmente, se ha observado adelgazamiento de la pared y atrofia de la mucosa gástrica, sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, así como alteración en la producción de secreciones intestinales, pancreáticas y biliares. Finalmente, los cambios mencionados provocan alteraciones de la digestión y la absorción de nutrientes que, junto con la sobrecolonización bacteriana suelen provocar diarreas constantes [Gracey, 1999].

Con respecto al sistema hematopoyético y cardiovascular, se observan disminución en la hemoglobina y el número de eritrocitos, lo mismo que el gasto cardiaco, la presión y el retorno venoso. También se ha sugerido que la desaparición paulatina de la grasa corporal puede afectar al corazón ocasionando insuficiencia cardiaca, sobre todo si se asocia con edemas [OMS, 2021].

No menos importante es resaltar las implicaciones en el sistema nervioso, que como ya se ha mencionado, en edades tempranas de la vida puede dar lugar a una disminución de la

mielinización, de la producción de neurotransmisores, alteraciones de la velocidad de conducción nerviosa y por ende afectar el desarrollo cognitivo y conductual [Smith y cols., 1991].

### 2.2.2. Fisiopatología de la obesidad infantil

Considerada en el nuevo milenio como una “epidemia mundial”, se ha demostrado la obesidad infantil se asocia con una gran cantidad de complicaciones asociadas que pueden desarrollarse a mediano o largo plazo y que hasta hace pocos años solo se observaban en la edad adulta. En dichas complicaciones, se ven comprometidos diversos órganos y sistemas, con alteraciones como RI, DM, enfermedad por depósito de grasa hepática, hipertensión arterial (HTA), dislipidemias, disfunciones del aparato locomotor y complicaciones psicosociales [Shamah Levy y cols., 2015]

Las deficiencias nutricionales comúnmente reportadas en niños con sobrepeso u obesidad son de tipo vitamínico (vitamina A, folatos, vitamina D) y de minerales como Fe, Zn y calcio (Ca) [Alemzade y cols., 2008; Amato y cols., 2010]. Distintos estudios han descrito una relación inversa entre el exceso de grasa corporal y el déficit de dichos nutrientes. Aunque la direccionalidad de estas relaciones no es suficientemente clara, se han postulado algunos mecanismos involucrados: 1. Redistribución de minerales bivalentes desde el plasma hacia los tejidos por efecto de la inflamación crónica presente en la obesidad; 2. Dilución/secuestro de vitaminas liposolubles en el tejido adiposo, y; 3. Posible rol activo de micronutrientes en la regulación de genes relacionados con la adipogénesis, inflamación y el metabolismo energético [Cediel-Giraldo y cols., 2016].

La progresión de aterosclerosis se encuentra acelerada en los niños con obesidad lo que los predispone a padecer enfermedad cardiovascular en la edad adulta. [Owen y cols., 2009]. Acerca de patología respiratoria, es frecuente encontrar apnea obstructiva del sueño no dependiente de asma. [Santamaria y cols., 2007; Sutherland y cols., 2009].

La obesidad se asocia, además, al inicio temprano de menarca en las niñas y de desarrollo puberal en los niños, así como adelanto en la maduración ósea en ambos sexos [Rosenfield y cols., 2009].

La RI es quizá la complicación más importante de la obesidad, y se considera la base fisiopatológica de otras alteraciones que conforman el llamado “síndrome metabólico” (SM). Esta se produce cuando existe una incapacidad de la INS plasmática para transportar la Glu periférica e inhibir la gluconeogénesis hepática, aumentando además su secreción como efecto compensador. Si dicha estrategia compensadora falla ocurre intolerancia a los carbohidratos que puede derivar en DM tipo 2. [Ten y Maclaren, 2004].

Las alteraciones del metabolismo glucolípido provocan a su vez una respuesta inflamatoria crónica del tejido adiposo visceral, con el consiguiente aumento de citocinas proinflamatorias: TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, implicada en los cambios de funciones endocrino-inmuno-metabólicas. El estado de RI puede explicarse en parte, por el incremento de los lípidos intracelulares, disminución del número de mitocondrias funcionales y sobrecarga metabólica de la mitocondria. Todo esto conduce a un estado de EO inducido por los lípidos que se expresa como una alteración en la señalización de la INS y, por consiguiente, dicha RI [Esposito y cols., 2006].

### **2.3. Consecuencias de la malnutrición**

#### **2.3.1. Económicas**

En años recientes la OMS se ha pronunciado en torno al panorama de la malnutrición a nivel mundial, ya que de acuerdo a sus análisis ésta aumenta los costos de la atención de salud, reduce la productividad y frena el crecimiento económico, lo que casi siempre perpetúa el ciclo de pobreza y mala salud. [OMS, 2018].

De acuerdo con el último estudio de la Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL) se calcula que el impacto combinado de la doble carga de malnutrición representa una pérdida neta del 2.3% del producto interno bruto (PIB) anual (equivalente a 28,800 millones de dólares) en México [Aquino, 2017].

Ambas, desnutrición y obesidad, están asociadas con el aumento de los costos de atención en el sector de la salud. Se estima que durante los últimos 65 años se produjeron más de 2 millones de muertes asociadas a desnutrición crónica en niños menores a 5 años en México. Los niños que sufren de desnutrición tienen mayores posibilidades de contraer

enfermedades, principalmente diarrea (3-4%) e infecciones respiratorias agudas (14-16%), mientras que el sobrepeso y obesidad se correlacionan con la prevalencia de enfermedades crónicas como DM tipo 2, HTA y SM (21 millones de casos en México en el 2014). Aunque los efectos sobre la salud pueden ser de inicio lento, generan repercusiones a largo plazo y requieren años de atención médica. La malnutrición por exceso ocasiona además una importante carga de mortalidad, que para el año 2014 ascendía a 87, 000 casos en México. Para el 2030, dicha carga podría aumentar hasta un 26% [OMS, 2016; Aquino, 2017].

El costo para el sistema de salud es principalmente relevante en el caso de la malnutrición expresada como sobrepeso/obesidad y sus comorbilidades. El gasto destinado al tratamiento de DM2 y HTA en 2014 alcanzó 6,134 millones de dólares en nuestro país y en los próximos 45 años podría crecer en torno a 70%. Sin embargo, aunque los mayores costos de la doble carga se atribuyen a la malnutrición por exceso, las políticas nutricionales y de salud no pueden descuidar la importancia de la desnutrición, especialmente debido a su impacto de carácter irreversible durante todo el ciclo de vida [OMS, 2016].

### 2.3.2. Orgánicas

La deficiencia de vitaminas y minerales en los niños en estados de malnutrición provoca quizá el mayor impacto sobre su salud. Se considera que la anemia ferropénica tiene efectos deletéreos sobre el desarrollo del lenguaje y de la capacidad de pensamiento abstracto, matemáticas y resolución de problemas cuando se presenta en menores de dos años. La deficiencia de Fe se ha asociado también a disfunción de los sistemas endócrino e inmune [Bailey y cols., 2015].

En cuanto a lo que se conoce acerca de la vitamina A, ésta tiene múltiples funciones a nivel de la visión, diferenciación celular, función inmunológica, función reproductora, formación ósea y crecimiento. Su deficiencia se ha asociado con un incremento en la frecuencia y severidad de infecciones. Por lo tanto, la OMS recomienda tratamiento empírico con vitamina A en todos los pacientes con desnutrición [Bailey y cols., 2015].

Se sabe que, dentro del grupo de folatos, el de la familia de la vitamina B resulta esencial para la síntesis, estabilidad y reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN). Al intervenir en el metabolismo del carbono (C), éste puede alterar la metilación del ADN, un importante

determinante epigenético en la expresión de genes. Su deficiencia se asocia además con anemia en niños pequeños [Bailey y cols., 2015].

Habiendo tratado con anterioridad al Zn como micronutriente, es propio resaltar el papel esencial de este mineral en el metabolismo celular y, en la actividad de más de 200 enzimas, lo que lo convierte en un elemento crítico para la función inmune, así como para el adecuado crecimiento y desarrollo desde la etapa intrauterina hasta la pubertad [Ghone y cols., 2013].

Finalmente, otro de los minerales que suele verse disminuído en los estados de malnutrición es el I, cuya principal función radica en la síntesis de la hormona tiroidea, indispensable para la regulación del crecimiento y desarrollo [Parra y cols., 2005].

Como ya se ha mencionado, en la malnutrición por exceso, los hábitos de alimentación en las etapas más tempranas de la vida coadyuvan gradualmente a la aparición de alteraciones metabólicas como: dislipidemias e hiperglucemia que además, se asocian, con aumento silencioso de la presión arterial que incrementa la probabilidad de que se manifiesten enfermedades metabólicas en etapas más avanzadas [Ortíz-Hernández y Ramos-Ibañez, 2008].

### 2.3.3. Cognitivo-educativas

De acuerdo con lo señalado por la Organización de Estados Americanos (OEA, 2010), si la malnutrición se presenta en los primeros años de vida, ésta puede tener consecuencias irreversibles como: dificultades en el desarrollo cognitivo, anemia, retraso en el crecimiento, bajo peso, crecimiento inadecuado del cerebro, problemas en el desarrollo motor, enfermedades dentales, problemas conductuales, problemas para sociabilizar, entre otros.

Una alimentación inadecuada durante los primeros mil días de vida, (hasta los 2 años de edad) genera un menor desarrollo cognitivo. Si esta condición persiste durante la edad preescolar y escolar, los infantes tienen problemas para concentrarse en clase, afectando su rendimiento escolar. Por lo tanto, los niños malnutridos tienen mayores probabilidades de repetir los años escolares, generando un incremento en el costo de manutención para

los gobiernos y las familias. Posteriormente, al ingresar a la población económicamente activa, su contribución puede verse limitada [CINU, 2018].

De acuerdo con la CEPAL (2017) en México, particularmente los niños que padecen desnutrición tienen una probabilidad 11 veces menor de completar la educación secundaria respecto a los niños que no la padecen. Asimismo, el 16% de las repeticiones de cursos de niños menores de 5 años de edad se atribuyen a la desnutrición.

En torno a la obesidad, conviene recordar también que diversas investigaciones documentan que ésta puede asociarse con trastornos emocionales como depresión y ansiedad, alteraciones que además, muestran una relación bidireccional de causa-consecuencia con la obesidad [Salazar Blandón y cols., 2016].

Esto se debe a que la comida tiene un efecto de satisfacción neuronal, por lo tanto, las personas con trastornos emocionales como ansiedad o depresión y estrategias de afrontamiento disfuncionales, suelen comer para sustituir una regulación emocional efectiva, lo cual conduce a desarrollar conductas de alimentación excesiva que dan lugar a una ganancia de peso [Salazar Blandón y cols., 2016].

#### **2.4. El estrés oxidante en los estados de malnutrición**

Tal como se observa dentro de los procesos que ocurren en torno a la fisiopatología de los estados de malnutrición resalta la presencia de EO en ambas condiciones. Es decir, la composición de la dieta con depleción de fuentes antioxidantes y la calidad de nutrientes aportados pueden influir tanto en la intensidad de las alteraciones oxidantes como en los mecanismos antioxidantes; con ello se explicaría, al menos en parte, la relación que existe entre la nutrición y algunas enfermedades [Vetrani y cols., 2013].

El EO es un estado de la célula en el cual se encuentra alterada la homeostasis RedOx intracelular, es decir el balance entre oxidantes y antioxidantes. Este desbalance hacia los oxidantes, en su mayoría especies reactivas de oxígeno (EROs) provenientes del metabolismo mitocondrial y de condiciones ambientales, conduce a la oxidación de proteínas, lípidos y del ADN de las células [Berlett y Stadtman, 1997; Halliwell y Whiteman, 2004].

La regulación RedOx resulta crítica para la viabilidad, activación y proliferación celular, y la función de los órganos, para lo cual los seres vivos se encuentran equipados con SAOX enzimáticos y no enzimáticos. Las enzimas antioxidantes son la SOD, la glutatión peroxidasa (GPx), glutatión reductasa (GR), glutatión S-transferasa (GT), CAT, tiorredoxina reductasa (TrxR) y peroxirredoxina (Prx), entre otras. El sistema no enzimático está conformado por minerales, compuestos vitamínicos (retinol, carotenoides, tocoferoles, ácido ascórbico) y GSH, siendo éste último el más abundante [Savini y cols., 2013].

Sin embargo, en condiciones patológicas, cuando se supera la capacidad antioxidante del organismo se pueden favorecer ECNT y condiciones como cáncer, alteraciones neurológicas, aterosclerosis, HTA, isquemia, DM y algunas patologías respiratorias (síndrome de distrés respiratorio agudo, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma) [Birben y cols., 2012].

En el entendido de que todo incremento del EO se traduce en daño tisular-celular, dicho está que los estados de malnutrición no se encuentran exentos de tales consecuencias. Estudios previos exhiben que, en pacientes desnutridos, existe sobreproducción de EROs como el anión superóxido ( $O_2^-$ ), el radical hidroxilo ( $OH^\cdot$ ) y el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) dentro de los eritrocitos, al igual que de MDA, un producto de la oxidación lipídica. Empero, las concentraciones de SOD, Zn y vitamina E se encuentran disminuidas. Cabría destacar que la deficiencia de Zn ocasionada por la desnutrición un factor de riesgo para morbilidad y se asocia con 1.8 millones de muertes al año, al mismo tiempo se encuentra relacionada con la pobre ganancia de talla. Respectivamente, se ha sugerido a la vitamina E como factor causal de la anemia en desnutrición grave [Lobo y cols, 2010; Ghone y cols., 2013].

Adicionalmente, estudios en pacientes con desnutrición grave, refieren niveles significativamente bajos de GSH eritrocitario, GPx, así como en las concentraciones séricas de selenio (Se) y cobre (Cu) [Tatli, 2000].

En lo que se refiere al incremento del EO asociado a la obesidad, conviene recordar que el tejido adiposo no es solo un tejido de reserva, sino que posee un papel activo en la secreción de hormonas, citocinas y EROs, por lo que se ha propuesto que la inflamación



de bajo grado y el metabolismo del EO constituyen en los principales mecanismos patológicos subyacentes de la malnutrición por exceso [Rowicka y cols., 2017].

Por otro lado, la obesidad aumenta la carga mecánica y el metabolismo del miocardio, con el subsecuente aumento en el consumo de oxígeno. El incremento en el consumo de oxígeno causa a su vez, la producción de EROs como:  $O_2^-$ ,  $OH^-$  y  $H_2O_2$ , derivados del incremento en la actividad de la respiración mitocondrial [Halliwell, 1992; Peuchen y cols., 1997; Fernández-Sánchez y cols., 2011].

En las poblaciones de niños que tienen obesidad, se ha observado también que los marcadores de EO tienen relación con la RI. El incremento desordenado de los niveles séricos de ácidos grasos altera el metabolismo glucémico, el cual aumenta a su vez los parámetros de EO y la sobrecarga mitocondrial por acumulación de los sustratos energéticos [Souki y cols., 2015; Kilic y cols., 2016].

#### 2.4.1. Efectos del estrés oxidante en los estados de malnutrición

La fuerte asociación que se ha demostrado existe entre el EO y un gran número de afecciones particularmente en los estados de malnutrición han llevado a distintos grupos de investigación alrededor del mundo a centrarse en sus efectos sobre todo en las edades más tempranas de la vida, donde hasta hace algunos años no se pensaba que podrían ocurrir alteraciones estructurales causadas por EO.

Acerca de los cambios inducidos por EO en la malnutrición por déficit, un grupo de investigadores en El Cairo, reportaron en 68 niños (de 3 meses a 3 años) con desnutrición severa que la actividad eritrocitaria de SOD se encontraba aumentada, mientras que la concentración de GPx, ceruloplasmina (Cp) plasmática y vitaminas A, C y E disminuían. Los autores concluían con lo anterior que la población era potencialmente susceptible a tener cambios estructurales celulares por EO [Ashour y cols., 1999].

En la India, se estudiaron 120 sujetos con desnutrición severa aguda entre 0 y 5 años, en quienes se encontró aumento en la concentración de MDA sérico ( $p < 0.001$ ) y disminución de SOD ( $p < 0.001$ ), así como bajas concentraciones de Zn ( $p < 0.05$ ), al igual que de vitamina

E, comparadas con los participantes con peso normal. Estas deficiencias pudieron corregirse tras un mes de suplementación [Ghone y cols., 2013].

Otro estudio hindú en niños de 6 meses a 5 años de edad (N=355) reportó valores de Zn significativamente bajos en aquellos niños con desnutrición en comparación con los niños sanos ( $p<0.001$ ). La diferencia fue incluso significativa dependiendo el grado de desnutrición. Asimismo, los niveles de albúmina plasmática (ALP) fueron significativamente bajos ( $p<0.001$ ) en correspondencia con la severidad de la desnutrición. Acerca de los marcadores de EO, se encontró disminuída significativamente la capacidad antioxidante total ( $p<0.001$ ) con respecto al grupo con normopeso, y el MDA aumentado ( $p<0.001$ ). Cabe destacar que se obtuvo una correlación positiva entre los niveles de Zn séricos, ALP y capacidad antioxidante total [Jain y cols., 2013].

En una investigación adicional, se reclutaron un total de 250 niños, con edades entre 6 meses y 5 años, habitantes de India oriental. De éstos, 193 se clasificaron con diferentes grados de desnutrición, y presentaron reducción significativa ( $p<0.001$ ) de GSH eritrocitario, de SOD Cu-Zn, Cp y vitamina C; en contraste con el incremento significativo ( $p<0.001$ ) de MDA y proteínas carboniladas (PC) cuando se compararon con niños sanos. Se identificó además una correlación inversa entre GPx y MDA ( $p<0.001$ ) así como entre GPx y PC ( $p<0.001$ ) [Khare y cols., 2013]

En Kenya, 46 niños de 2 a 5 años de edad, con desnutrición protéico-energética se compararon con 39 niños sanos a quienes se les cuantificaron concentraciones plasmáticas de antioxidantes, GSH y vitamina E, significativamente menores en comparación con el grupo de niños sanos ( $p<0.001$ ) [Sauerwein y cols., 1997].

En un hospital universitario de Turquía se admitieron a 32 pacientes referidos por desnutrición severa cuya determinación de la concentración de GSH eritrocitario y actividad de GPx fue significativamente menor en comparación con la del grupo de niños eutróficos ( $p<0.05$ ). Se observó menor actividad enzimática de SOD que en los pacientes sanos, pero sin reportar diferencias estadísticamente significativas. Las concentraciones de minerales, Se y Cu, fueron significativamente menores en los niños desnutridos ( $p<0.001$  y  $p<0.05$ ). Además, se encontraron correlaciones positivas también significativas entre la concentración de Se y GPx en suero ( $p<0.05$ ) y entre Cu y SOD ( $p<0.05$ ). Los niveles de

MDA resultaron significativamente altos en los desnutridos ( $p < 0.05$ ), mientras que los TG y Col se reportaron sin diferencias [Tatli y cols., 2000].

Recientemente, se ha encontrado más evidencia acerca del EO inducido por obesidad en niños, presente incluso antes del desarrollo de comorbilidad. En una primera investigación desarrollada en China, en 85 niños con obesidad (entre 5-15 años de edad), con valores incrementados de IMC, se observó que los valores de vitamina C, vitamina E, beta carotenos ( $\beta$ -CAR), SOD y CAT disminuyeron gradualmente, mientras el valor de MDA aumentó en comparación con niños con valores normales de IMC. En otras palabras, a mayor IMC, más severo podrían ser el EO y los cambios oxidantes potenciales [Zhu y cols., 2006].

Otro estudio de la Universidad de California, reportó que una cohorte de 70 niños prepúberes (12.9+0.3 años) con sobrepeso y obesidad mostraron incremento en el EO, muy similares en ambos géneros, cuando se compararon con los controles sanos. El 32% del grupo de 55 niños que tenían obesidad presentaron un aumento de marcadores de peroxidación lipídica y una disminución en los niveles de antioxidantes, debido a que SOD y GSH fueron del 10-20% menores en comparación con niños del grupo control [Oliver y cols., 2010].

Ustundag y cols. (2007) determinaron, en adolescentes prepúberes de 10 escuelas primarias en Turquía, niveles de homocisteína (HCY) y MDA significativamente más elevados en el grupo con obesidad, mientras que la SOD y el GSH tuvieron un decremento estadísticamente significativo ( $p < 0.001$ ). Los niveles de HCY y MDA, además, se correlacionaron positivamente con el IMC.

De forma similar, expertos españoles estudiaron 68 niños con edades comprendidas entre 6 y 14 años, en quienes se encontraron niveles plasmáticos de MDA y de grupos carbonilo (GC), significativamente altos ( $p < 0.05$ ) en niños que tenían obesidad, sobre todo con los mayores IMC. La actividad GPx estaba aumentada, mientras que la concentración de GSH era menor también en los niños que tienen obesidad comparados con quienes no la padecen ( $p < 0.01$ ). Sin embargo, no se encontraron diferencias en los niveles de  $\alpha$ -tocoferol y  $\beta$ -CAR entre ambos grupos [Codoñer-Franch y cols., 2010].

En 2015, se llevó a cabo un estudio para determinar las interrelaciones entre obesidad, citocinas proinflamatorias, EO, INS y micronutrientes en niños y adolescentes con obesidad. En dicha investigación se incluyó una muestra de 72 niños (7.80-8.76 años) y adolescentes (12.55-13.56 años) con sobrepeso y obesidad, donde los niveles de MDA que se encontraron fueron más de 3 veces mayores que los observados en niños y adolescentes de ambos sexos, con peso normal ( $p < 0.0001$ ). Esto fue asociado con una depleción extrema en los niveles de GSH junto con la inhibición extrema de la actividad de la SOD [Habib y cols., 2015].

Reportes recientes, han determinado las relaciones potenciales entre los múltiples marcadores inflamatorios y de EO y el peso de 250 niños, entre 2 y 11 años. En dichos estudios, se observó un estado antioxidante total (TAS) y niveles totales de tior marcadamente bajos en los niños que tienen obesidad comparados con los otros grupos (bajo peso y niños sanos), sugiriendo que el balance entre el sistema oxidante y antioxidante se altera debido a un TAS reducido [Vehapoglu, 2016].

Destacando la importancia de estudiar el incremento del estado de EO en edades de 3 a 5 años, un rango etario clave por ser determinante en la programación y distribución del tejido adiposo que una persona mantendrá por el resto de su vida; el grupo de la Dra. Selva Rivas llevó a cabo un análisis comparativo en una población de 50 preescolares con obesidad en nuestro país, lo que le permitió concluir que a mayor IMC, existía un incremento en la peroxidación lipídica, de glutatión oxidado (GSSG), así como un incipiente estado de RI. Es decir, en edades tan tempranas como la preescolar los niños con obesidad tienen manifestaciones de EO crónico [Carmona-Montesinos, 2016].

## 2.5. Alteraciones cognitivas en los estados de malnutrición

Tal y como se ha discutido, actualmente se sabe que el impacto de la malnutrición trasciende hacia aspectos que hasta hace algunos años no eran considerados, entre estos, se encuentran las alteraciones de tipo cognitivo, las cuales se manifiestan a edades tempranas y pueden continuar a lo largo de la vida.

Algunos estudios iniciales, en menores de edad escolares que habían cursado desnutrición severa en durante sus primeros años, mostraban deficiencias en el coeficiente intelectual (CI), en el desempeño académico, en coordinación visomotriz, funciones perceptuales, razonamiento, habilidades espaciales, memoria y dificultades de interacción con adultos [Agarwal y cols., 1989].

En este tenor, un grupo de investigadores en la India evaluaron el grado desarrollo cognitivo de 1336 escolares, de entre 6-8 años de edad en relación a su estado nutricional a través de la realización de 7 tareas piagetianas y la determinación del CI por medio de la Escala Weschler de Inteligencia para Niños (WISC). Sus hallazgos indicaron que los niños y niñas desnutridos se encontraban en fases inferiores de desarrollo cognitivo (estadios II y III según Piaget) respecto a sus pares sanos. Dichas observaciones apoyaron consistentemente que el razonamiento verbal y comprensión tenían una relación directa con el estado nutricional según la prueba de WISC. [Agarwal y cols.,1989].

Al mismo tiempo, se ha estudiado el impacto estructural que pudiera tener la desnutrición sobre la función cognitiva. Basados en hallazgos que confirmaban que la desnutrición en etapas iniciales afecta el crecimiento cerebral, así como el CI, el grupo chileno de Leiva y cols. (2001) reportó que los estudiantes en edad escolar con el menor desempeño académico presentaban a su vez, un perímetro cefálico subóptimo (un indicador de nutrición crónica) y de tamaño cerebral. Por otro lado, el CI valorado a través del test de Weschler se correlacionó con el tamaño del encéfalo a través de la imagen por resonancia magnética. Finalmente, destacaron los resultados del examen de habilidades intelectuales como predictores del desempeño escolar.

Aunado a lo anterior, las implicaciones conductuales de la desnutrición fueron demostradas por Liu y Raine (2017) con una investigación que incluía 1553 infantes de 3 años de edad

a quienes se les evaluó comportamiento social junto con funciones neurocognitivas verbales y espaciales relacionadas con su estado nutricional. Los niños con desnutrición expresaron comportamiento social pobre en una relación tipo dosis-respuesta, lo que indicaba que a mayor desnutrición el comportamiento se veía más afectado. Esto permite suponer que existe un efecto neurocognitivo de la desnutrición que lleva a suponer que existe un daño de las áreas que modulan este comportamiento social.

Por otra parte, las investigaciones apuntan a que las vitaminas y minerales juegan un papel importante en varios procesos fisiológicos del cerebro e influyen sobre la función cognitiva. La mejoría en la inteligencia fluída entre un grupo de niños con déficit micronutricional quienes fueron suplementados fue reportada consistentemente. No obstante, se necesitan estudios adicionales para generar evidencia definitiva acerca de los efectos benéficos de las intervenciones micronutricionales sobre otros dominios cognitivos así como su impacto en sujetos sanos [Lam y Lawlis, 2017].

Aunque existe escasa evidencia en nuestro país, un estudio transversal de Carrasco Quintero y cols. (2016) con 576 lactantes, reveló que los infantes con baja estatura tuvieron un menor índice de desarrollo del lenguaje, mientras que el peso al nacer se relacionó marginalmente con el desarrollo psicomotor. Dicho sea, que anteriormente se conocía que la desnutrición aguda, ya hoy día menos frecuente, afectaba el desarrollo cognitivo en las primeras etapas de la vida. No obstante, la desnutrición crónica, con impacto en la talla, también disminuye el desarrollo mental, del lenguaje y motor.

En el otro extremo de la malnutrición, desde hace varios años se ha podido relacionar a la obesidad con un mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo y ha sido reconocida incluso como un factor importante en la patogénesis de la Enfermedad de Alzheimer (EA); sin embargo, se pensaba que esto era un efecto a largo plazo por las deficiencias en el metabolismo [Kivipelto y cols., 2005; Farr y cols., 2008].

Para el caso de los niños, el impacto de la obesidad sobre la salud cognitiva ha sido evaluado desde perspectivas distintas. En primer lugar, ya que existe evidencia de una estrecha interconexión entre el desarrollo cognitivo, emocional y físico durante la primera infancia y de que esto puede afectar el bienestar en la vida adulta, es común considerar que los niños con obesidad son a menudo estigmatizados y son susceptibles de sufrir

aislamiento, baja autoestima, depresión y ansiedad. Existe además asociación entre la obesidad en niños de edad preescolar con un temperamento de reactividad negativa y baja autorregulación. Diversos estudios han mostrado que los niños prefieren socializar con niños con peso normal o delgados, así como que optan por la amistad de niños discapacitados sobre la de niños que padecen obesidad. Los niños asocian obesidad con características negativas como la pereza y el desaliño, y desarrollan actitudes negativas contra las figuras con obesidad [Galván y cols., 2014; Ortega Miranda, 2018].

Desde otro punto de vista, algunas investigaciones que comparan los individuos que tienen obesidad y quienes no la tienen en diversas medidas de orientación académica han generado diferentes resultados interesantes. Por ejemplo, se ha reportado que adolescentes obesas fueron más propensas a verse a sí mismas como estudiantes de bajo rendimiento, e incluso anticipaban su deserción antes de la graduación de la preparatoria. Estas dificultades se extrapolan hacia la edad adulta, especialmente en mujeres [Farner y cols., 2012].

Otros estudios que utilizaron mediciones más directas de habilidades académicas reportaron asociaciones cruzadas significativas. Datar y Sturm (2006) examinaron los pesos de niños y niñas de kínder junto con sus evaluaciones de lectura y ejecución matemática. Los resultados indicaron que los niños que sufrían obesidad reportaban menor puntaje en las evaluaciones matemáticas simultáneas y las niñas obesas resultaron con puntajes francamente menores en las evaluaciones de lectura y matemáticas. Sin embargo, no existieron relaciones prospectivas entre los pesos corporales de niños y niñas y su ejecución en lectura y matemáticas.

Por último, Gable y cols. (2012), en el Estudio Longitudinal de la Primera Infancia encontraron un peor rendimiento en la evaluación de matemáticas para los niños con obesidad persistente y obesidad de inicio tardío en comparación con los niños que nunca tuvieron obesidad.

La obesidad infantil relacionada con un bajo desempeño escolar ha sido atendida también como un reflejo de pobres destrezas neurocognitivas, incluyendo a las funciones ejecutivas, que parecen comportarse en una relación bidireccional. Aunque bien se sabe que el cerebro humano se desarrolla con rapidez durante los dos primeros años de vida, el desarrollo

funcional del hipocampo y del lóbulo frontal, que son las regiones implicadas en la memoria y el control cognitivo, continua a lo largo de la infancia. Algunos estudios han abordado los déficits de aprendizaje y memoria en personas obesas con origen en los efectos que los carbohidratos y ácidos grasos saturados, tendrían sobre el funcionamiento del hipocampo, debido a que esta región cerebral modula la eficacia de las claves relativas a la comida. Cabe mencionar que en especial, la disminución de la memoria de trabajo, la cual participa en procesos tales como el procesamiento de información y el almacenamiento temporal, son de gran importancia para el aprendizaje [Khan y cols., 2014; Miller y cols., 2015; Favieri y cols., 2019].

En lo que respecta al detrimento atencional y ejecutivo, se ha descubierto que en las personas con obesidad, los estímulos que están sobreatendidos son la comida y la forma corporal. Acerca del control ejecutivo los adultos y niños con sobrepeso u obesidad se describen con escasa capacidad de inhibición, escasa flexibilidad mental, pobre planificación y resolución de problemas, y déficit en la toma de decisiones [Mestas y cols., 2012; Miller y cols., 2015; Favieri y cols., 2019].

Recientemente, en aras de aproximarse a las correlaciones neuroanatómicas y fisiológicas debidas, se han realizado diseños experimentales para dilucidar los efectos de la obesidad infantil sobre el funcionamiento cognitivo. La evidencia sugiere que la salud cognitiva puede estar profundamente afectada por las características antropométricas y nutrición del sujeto, ya que los niños con obesidad muestran menor desempeño en la ejecución de tareas en estudios electrofisiológicos de potenciales relacionados a eventos (PRE), indicando así que los niños con sobrepeso y normopeso poseen distinta actividad cerebral subyacente al llevar a cabo una tarea [Khan y cols., 2014].

En una investigación casi sin precedentes llevada a cabo en Inglaterra, en 2700 niños entre 9 y 11 años, un mayor IMC se asoció significativamente con reducción de la densidad cortical, específicamente de las regiones prefrontales. El aumento de IMC se relacionó también con disminución de las funciones ejecutivas, por la propia disminución de la densidad de la corteza frontal (rostral medial y superior), el giro frontal superior y la corteza orbitofrontal lateral [Ronan y cols., 2019].



Con lo descrito anteriormente, se estableció entonces que los estados de malnutrición han sido asociados con la generación de EO [Halliwell y Whiteman, 2004; Warolin y cols., 2014]. Además, se propuso que el EO podría participar como el nexo entre los estados de malnutrición y la aparición prematura de comorbilidades como RI, enfermedades metabólicas, cardiovasculares y ciertas neoplasias [Tran y cols., 2012; Pihl y cols., 2006].

No obstante, el déficit cognitivo en los estados de malnutrición podría explicarse también a partir de las alteraciones estructurales inducidas por EO que se ha observado en modelos animales, en donde se ha descrito que las propias características del cerebro como son elevada tasa metabólica de Glu, bajos niveles de defensas antioxidantes y altas concentraciones de ácidos grasos poliinsaturados lo vuelven un órgano susceptible [Rivas Arancibia y cols., 2010].

Los cambios que se han observado a nivel molecular en el tejido cerebral por incremento de EO son, en primer lugar, la disminución de los neurotransmisores que utiliza el cerebro para comunicarse de manera normal; en segundo lugar, la disminución en la actividad de los antioxidantes como la SOD, lo cual deja a las neuronas vulnerables a los ataques de los RL y por lo tanto puede provocar, en tercer lugar, el daño de las neuronas hasta conducir a la muerte celular [Huang y cols., 2015; Farfán-García y cols., 2014; Pinto-Almazán y cols., 2014].

Resaltando el sinnúmero de consecuencias del estado nutricional en la salud del niño, que más allá de la prevención de enfermedades metabólicas a largo plazo, tiene implicaciones en su desarrollo cognitivo, muy pocos son los estudios en población pediátrica.

### **3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el efecto del estado nutricional sobre el desarrollo de los procesos cognitivos, así como del estrés oxidante, en niños preescolares entre 3 y 6 años cumplidos?

### **4. HIPÓTESIS**

Los estados de malnutrición provocan déficit de las funciones cognitivas en niños preescolares e incrementan el EO sistémico.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1. Objetivo General**

Analizar los efectos del estado nutricional sobre la función cognitiva y su relación con el EO sistémico en una población mexicana de 3 a 6 años.

### **5.2. Objetivos Específicos**

- 5.2.1. Determinar la relación entre el estado nutricional y el EO sistémico en una población mexicana de 3 a 6 años.
- 5.2.2. Determinar la relación entre el estado nutricional y las funciones cognitivas y el desarrollo en una población mexicana de 3 a 6 años.
- 5.2.3. Analizar la relación entre el EO sistémico y la función cognitiva previamente determinados en una población mexicana de 3 a 6 años de acuerdo a su estado nutricional.

## **6. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **6.1. Diseño del estudio**

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, transversal, prospectivo.

### **6.2. Población**

Este trabajo fue realizado en niños entre 3 a 6 años cumplidos que se encontraban inscritos en el Sistema Educativo Nacional, nivel preescolar, de tipo público. Los pacientes fueron reclutados en el servicio de consulta externa de Pediatría del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca (HRAEI), Estado México, y de instituciones preescolares del municipio de Chiconcuac de Juárez, en el Estado de México. A una población de 736 niños, mediante interrogatorio indirecto y previo consentimiento informado firmado de los padres, se les realizó historial clínico, Evaluación de Riesgo Perinatal (ERP) [Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo, de Instituto Nacional de Pediatría], Escala de Depresión Preescolar para Maestros (ESDM 3-6) [Domènech-Llaberia y cols., 2004] y toma de

medidas antropométricas para descartar presencia de enfermedades agudas y crónicas, así como alteraciones psicológicas. De éstos, se seleccionaron 100 niños de acuerdo a los criterios de inclusión, formando 4 grupos de 25 niños cada uno, clasificados en “bajo peso”, “normopeso”, “sobrepeso” y “obesidad”, con base a los puntajes Z de la OMS y los PC CDC, de p/t, p/e, t/e e IMC pediátrico.

### **6.3. Criterios de inclusión**

Se incluyeron niños y niñas:

- Si tenían entre 3 a 6 años cumplidos.
- Si se encontraban cursando el nivel preescolar en alguna institución pública.
- Si se consideraban aparentemente “sanos” de acuerdo con su historial clínico.
- Si durante la ERP se determinaron como de “bajo riesgo”.
- Si mediante la ESDM 3-6 se calificaron con nivel de depresión “bajo” o “medio”.
- Que los padres hubieran aceptado su participación mediante el consentimiento informado firmado.

### **6.4. Criterios de exclusión**

Se excluyeron a niños y niñas si:

- Durante la ERP se determinaron como de “mediano riesgo” o “alto riesgo”.
- A través de la ESDM 3-6 se calificaron con nivel de depresión “alto”.
- Presentaron alguna otra enfermedad asociada al neurodesarrollo.
- Tuvieron diagnóstico de enfermedades psiquiátricas, neurológicas o degenerativas.
- Presentaron diagnóstico de malnutrición secundaria a padecimientos endocrinológicos y/o genéticos.
- Estaban siendo sujetos de tratamiento farmacológico que pudiera alterar las mediciones bioquímicas y de EO, o fármacos activadores y/o depresores del sistema nervioso central.
- Estaban siendo sujetos de tratamiento farmacológico que pudiera alterar las valoraciones de función cognitiva o de desarrollo.

## **6.5. Criterios de eliminación**

Se eliminaron del estudio a los niños y niñas:

- Ya incluidos que hubieran tenido que salir por decisión de los padres.
- Que no hubieran acudido a cualquiera de las citas, para extracción de sangre, o para alguna de las valoraciones de función cognitiva o de desarrollo.
- Que después de la toma de muestra, o valoraciones de función cognitiva o de desarrollo, fueron diagnosticados con alguna enfermedad asociada al neurodesarrollo o con alguna patología que secundariamente provoque malnutrición.

## **6.6. Muestreo**

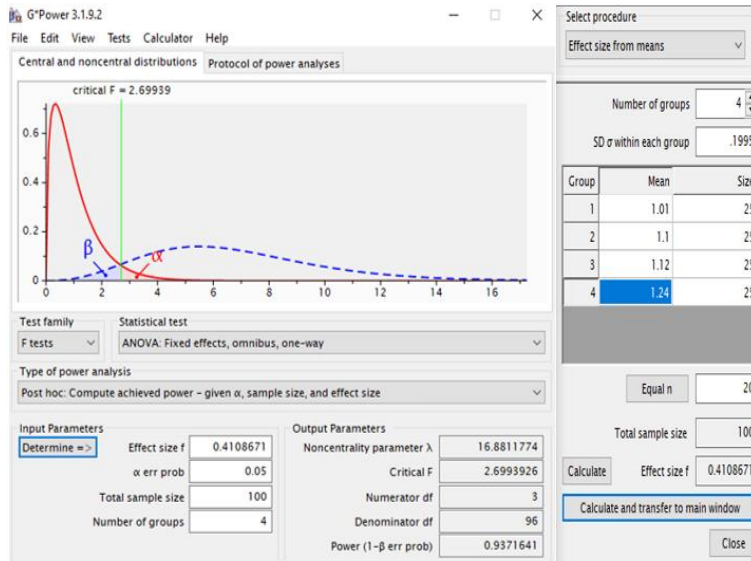
No probabilístico, con cumplimiento de los criterios de inclusión hasta alcanzar el tamaño de muestra.

## **6.7. Cálculo del tamaño de muestra**

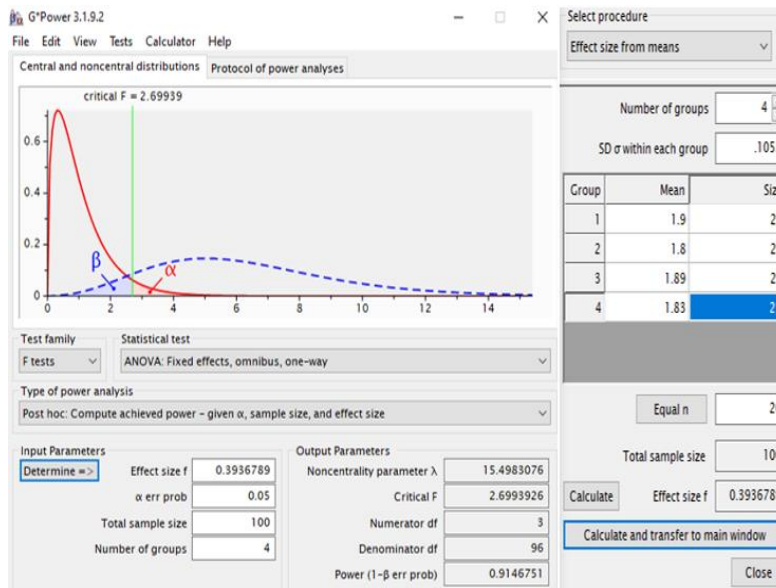
El tamaño de la muestra se determinó por afinidad. Se calculó la potencia de la prueba para MDA y SOD (principales marcadores de EO) obteniendo un valor de Power (1-B err prob) = 0.9371 y Power (1-B err prob) = 0.9146, respectivamente.

Por lo tanto, el cálculo del tamaño de muestra de 100 niños (25 niños por grupo, 4 grupos basados en determinación antropométrica) fue significativo.

Con el programa G\*Power 3.1 se calculó la potencia para la prueba de MDA, con una efectividad de 0.4108 y una potencia de Power (1-B err prob) = 0.9371, por lo tanto, el tamaño de la muestra es estadísticamente significativa.



Con el programa G\*Power 3.1 se calculó la potencia para la prueba de SOD, con una efectividad de 0.3936 y una potencia de Power (1-B err prob) = 0.9146, por lo tanto, el tamaño de la muestra es estadísticamente significativa.



## 6.8. Variables

- **Variables independientes:** Edad, sexo, peso, talla, estado nutricional.
- **Variables dependientes:** Cambios en los parámetros metabólicos. Cambios en los marcadores de EO. Cambios en CIV, CIE, CIT, coeficientes de DV, de DNV y de DG.

## 6.9. Operacionalización de las variables

VARIABLES INDEPENDIENTES				
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO
Edad del niño	Tiempo que ha vivido una persona contado a partir de su nacimiento.	Tiempo transcurrido, desde el nacimiento del niño hasta la fecha en que se realiza el estudio.	Meses	Cuantitativa, discreta
Sexo del niño	Conjunto de características biológicas que caracterizan a la especie humana en hombres y mujeres.	Distinción de un individuo como hombre o mujer.	Dicotómica: femenino o masculino	Cualitativa, nominal
Peso del niño	Medida de la fuerza gravitatoria que actúa sobre un objeto.	Cantidad de masa contenida en el cuerpo de un individuo.	Kilogramos	Cuantitativa, continua
Talla o estatura del niño	Altura, medida de una persona de los pies a la cabeza.	Longitud de una persona medida desde los pies hasta la cabeza.	Centímetros	Cuantitativa, continua
Estado nutricional	Condición corporal resultante del balance entre la	Característica antropométrica obtenida a partir de los	Diagnóstico* (Obesidad, sobrepeso,	Cualitativa, nominal

	ingestión de alimentos y su utilización por parte del organismo.	indicadores de p/t, p/e, t/e e IMC/e según los puntajes Z (OMS) y percentiles (CDC).	normopeso, bajo peso)	
--	--	--	-----------------------	--

\*Definición del estado nutricional a partir de los indicadores de peso para la talla (p/t), peso para la edad (p/e), talla para la edad (t/e) e índice de masa corporal para la edad (IMC/e).

ESTADO NUTRICIONAL	PUNTOS DE CORTE SEGÚN OMS (2007) Unidad Z (DE)	PUNTOS DE CORTE SEGÚN CDC (2000) Percentil
<b>Obesidad</b>	( $\geq + 2$ )	( $\geq p 95$ )
<b>Sobrepeso</b>	(entre +1 y +2)	(p85 a p>95)
<b>Normopeso</b>	(entre +1 y -1)	(p5 a < p85)
<b>Desnutrición</b>	(entre -1 y <-2)	(< p5)

VARIABLES DEPENDIENTES				
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO
Parámetros metabólicos	Medición y reporte de los componentes químicos disueltos en la sangre.	Nivel de concentración en plasma sanguíneo de glucosa, colesterol, lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos e insulina*.	mg/dl $\mu$ U/ml	Cuantitativa, Continua
Marcadores de estrés oxidante	Indicadores bioquímicos del balance RedOx intracelular.	Nivel de concentración en plasma sanguíneo de biomoléculas referentes del estado de EO*.	$\mu$ M	Cuantitativa, Continua

Coeficiente Intelectual Verbal (CIV)	Capacidad verbal que tiene un individuo en relación al conocimiento general adquirido	Puntaje obtenido a partir de las 7 subescalas verbales.	Razón	Cuantitativa, Discreta
Coeficiente Intelectual Ejecutivo (CIE)	Capacidad del individuo para resolver problemas no verbales y la capacidad para manipular y trabajar con estímulos visuales	Puntaje obtenido a partir de las 5 subescalas manipulativas.	Razón	Cuantitativa, Discreta
Coeficiente Intelectual Total (CIT)	Medida de la capacidad intelectual general	Puntaje de calificación resultado de la sumatoria de CIV+CIE	Razón	Cuantitativa, Discreta
Desarrollo Verbal (DV)	Grado de desarrollo que existe en los aspectos de lenguaje articulatorio, expresivo y comprensivo.	Puntuación en los elementos de las 3 subescalas de Lenguaje.	Razón	Cuantitativa, Discreta
Desarrollo No Verbal (DNV)	Referente de la maduración de las estructuras orgánicas implicadas en habilidades de psicomotricidad, estructuración espacial, visopercepción, memoria, etc.	Puntuación en los elementos de las 5 subescalas de DNV.	Razón	Cuantitativa, Discreta
Desarrollo Global	Grado de madurez	Puntaje de calificación resultado de la	Razón	Cuantitativa, Discreta



(DG)	general del individuo.	sumatoria de DV+DNV.		
------	------------------------	----------------------	--	--

\*Parámetros propuestos para el estudio de la actividad metabólica.

PARÁMETRO BIOQUÍMICO	VALORES DE REFERENCIA (EN NIÑOS 3-6 AÑOS)
<b>Glucosa</b>	60-100 mg/dl
<b>Colesterol</b>	120-200 mg/dl
<b>Colesterol HDL</b>	30-65 mg/dl
<b>Triglicéridos</b>	5>: 30-99 mg/dl 6-11: 31-114 mg/dl
<b>Insulina</b>	6.0-10 µU/ml

\*Marcadores propuestos para el estudio de EO e indicadores de actividad enzimática.

MARCADOR DE EO	TÉCNICA	ANÁLISIS MEDICIÓN
<b>MDA</b> (Oxidación lipídica)	TBARS	Absorbancia por espectroscopía
<b>3-Nitrotirosina</b> (Oxidación protéica)	Método de Bradford	Densidades ópticas
<b>SOD</b> (% Actividad enzimática)	6.10ELISA	Absorbancia por espectroscopía
<b>Catalasa</b> (Concentración enzimática)	ELISA	Absorbancia por espectroscopía
<b>Glutati3n Reducido / Glutati3n Oxidado</b> (Concentraci3n enzimática)	ELISA	Absorbancia por epectroscopía

## 6.10. Procedimientos

El estudio se llevó a cabo en 3 sesiones, una con los padres o tutores del menor para tratar las generalidades del estudio, obtener el consentimiento informado y mediante interrogatorio indirecto, la historia clínica del niño y la ERP. La ESDM 3-6 se entregó directamente al profesor titular del niño. En una segunda sesión, acompañado de sus padres, se realizó la valoración antropométrica y una sola extracción de sangre por punción venosa. Finalmente, el paciente acudió acompañado nuevamente para la aplicación de las pruebas de función cognitiva.

El proceso se llevó a cabo como sigue:

- a. Entrevista con los padres: Se citó a los padres/tutores de los preescolares para explicarles los objetivos del estudio y solicitarles la participación de los niños a través de la firma del consentimiento informado. Para determinar la inclusión/exclusión de los participantes, se aplicó mediante interrogatorio indirecto, la historia clínica del niño y la ERP. Les fue encomendado además que explicaran a sus hijos las actividades que iban a realizarse. Al mismo tiempo se entregó en propia mano del profesor del niño, el formato de la ESDM 3-6 como parte del filtro inicial de admisión.
  
- b. Determinación antropométrica: Se realizó en presencia de los padres, por personal previamente capacitado y estandarizado, una evaluación antropométrica de altura y peso. Utilizando una báscula con estadímetro Seca 700 (Hamburgo, DEU), calibrada de 0 a 120 kilogramos (kg) con precisión de 100 gramos (g) y ajustada a 0 antes de cada medición. Los pacientes descalzos, en posición erguida y con los brazos a los costados, vistiendo solo ropa interior, se colocaron en el centro de la balanza y de espaldas al estadímetro. La lectura se hizo con el sujeto inmóvil. El valor del peso fue registrado en kg y la altura se expresó en centímetros (cm). Con los datos obtenidos se calcularon los indicadores para la clasificación del estado nutricional: p/t, p/e, t/e e IMC. Dichos valores, transformados en puntajes Z y percentiles, se ubicaron respectivamente en las tablas de referencia de la OMS (2007) y las del CDC (2000). Se utilizó el software Anthro (versión 3.2.2, 2011, Ginebra, Suiza) y el Anthro Plus para los estándares de la OMS.

Los sujetos se distribuyeron en 4 grupos (n= 25 por grupo): bajo peso, normopeso, sobrepeso y obesidad. Los niños considerados con *bajo peso* tuvieron parámetros antropométricos menores al percentil 5 y puntuaciones Z por debajo de -2. El grupo con *normopeso* incluyó niños cuyos datos antropométricos se encontraban entre los percentiles del 5 hasta el 85 y el puntaje Z de -1 a 1. En el con *sobrepeso* estuvieron los preescolares con percentiles entre 85 y debajo del 95 y valores de Z por encima de 1 y superiores a 2. Finalmente, los niños con *obesidad* se agruparon cuando sus indicadores se encontraban igual o mayor al percentil 95 y puntajes Z por arriba de 3.

- c. Toma de la muestra sanguínea: De cada niño, en condición de ayuno total de 8 horas como mínimo y con dieta normocalórica y normolipídica en la última comida, el personal especializado extrajo por venopunción con vacutainer 8 ml de sangre en 2 tubos con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) (BD Vacutainer, K2 EDTA, REF 368171, 4 ml). Los tubos se transportaron en frío al laboratorio del HRAEI para procesarse dentro de las siguientes 3 horas, en donde se separaron en alícuotas de 1 ml. Las alícuotas se marcaron con el folio asignado del niño y se congelaron a -70°C para su conservación.
  
- d. Determinación de parámetros metabólicos y marcadores de estrés oxidante: Las muestras fueron preparadas y procesadas de acuerdo con las indicaciones establecidas por los fabricantes de los kits colorimétricos comerciales de Teco Diagnostics (Ca, EUA) para la cuantificación de los marcadores de EO y marcadores metabólicos. Se cuantificaron como marcadores metabólicos: Glu, Col, HDL, TG e INS; y de EO: MDA, 3-NT, SOD, CAT, GSH/GSSG de cada muestra en ensayo duplicado y cuantificado por espectrofotometría.

d.1.- Resistencia a la insulina

d.1.1.- Índice triglicéridos/glucosa

Con los valores obtenidos de triglicéridos y glucosa se calculó el TyG, según Rodríguez-Morán [2017]. Dicho estándar se ha utilizado como un análogo del HOMA-IR. El índice se determinó a través de las siguientes ecuaciones:

$$\text{TyG1} = \text{Ln}[\text{triglicéridos en ayuno (mg/dl)} * \text{glucosa en ayuno (mg/dl)} / 2]$$

$$\text{TyG2} = \text{Ln}[\text{triglicéridos en ayuno (mg/dl)} * \text{glucosa en ayuno (mg/dl)}] / 2$$

#### d.1.2.- Modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina

Se calculó el HOMA-IR para determinar la resistencia a la insulina utilizando valores de glucosa e insulina en ayunas con la fórmula:

$$\text{HOMA-IR} = [\text{glucosa (nmol/L)} * \text{insulina (}\mu\text{U/mL)}] / 22.5$$

El índice HOMA- $\beta$ , una estimación de la función secretora de insulina, se deriva de las concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina en ayuno mediante la siguiente fórmula:

$$20 \times \text{insulina en ayuno (}\mu\text{U/ml)} / \text{glucosa en ayuno (mmol/ml)} - 3.5$$

d.2.- MDA: Se cuantificó el MDA como marcador de peroxidación lipídica a través del método de formación de especies reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS), propuesto por Kei Satoh [Satoh, 1978]. Para la preparación de la muestra, ésta fue desproteinizada agregando 5  $\mu\text{l}$  de plasma y 5  $\mu\text{l}$  de ácido sulfosalicílico al 3% (SSA 3%), se mezcló mediante agitación y se incubó a 4°C por 10 minutos. Posteriormente, se centrifugó a 14,000 rpm durante 30 minutos y se recuperó el sobrenadante. Los datos obtenidos se compararon con una curva estándar de MDA y la cuantificación se hizo por duplicado. Los valores se ajustaron por el factor de dilución y se extrapoló la curva para su análisis e interpretación. La absorbancia se midió a 532 nm en un espectrofotómetro EPOCH Biotek (Winooski VE, EUA) y los valores se expresaron en  $\mu\text{M}$ .

d.2.- 3-Nitrotirosina: La concentración de proteína en la muestra se cuantificó utilizando el espectrofotómetro Nanodrop® (ThermoFisher Scientific, Waltham CA, EUA). De acuerdo con Pinto-Almazán y cols. (2014), la técnica de Western Blot se aplicó como sigue: las proteínas (30  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ ) se separaron mediante electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecil sulfato de sodio (10% SDS-PAGE) con un sistema Mini-Protean (BioRad) y se transfirieron electroforéticamente a membranas de nitrocelulosa (Merck Millipore, Burlington MA, EUA).

Para verificar que la cantidad de proteína fuera la misma en cada carril, se tiñeron las membranas con una solución de rojo Ponceau (0.1% w/v en ácido acético al 5%, Sigma, St. Louis MO, EUA) y luego se lavaron con una solución amortiguadora tris/salina con 0.05% de Tween-20 hasta que el color desapareció. Las membranas se bloquearon con una solución al 5% de leche en polvo sin grasa, diluida en solución amortiguadora tris/salina con 0.05% de Tween-20 y se incubaron a 4°C toda la noche con los anticuerpos primarios monoclonales anti-tirosina (3-NT) (Santa Cruz sc-101358; Santa Cruz CA, EUA; diluidos 1:1,500). Se incluyeron marcadores de peso molecular (Bio Rad) para la determinación del peso molecular de las proteínas.

Después de la incubación con anticuerpo primario, las membranas se lavaron y se incubaron con anticuerpos secundarios acoplados a peroxidasa de rábano, a temperatura ambiente durante una hora (Santa Cruz CA, EUA diluidos 1:10,000).

Las bandas inmunoreactivas se detectaron utilizando un sistema amplificador de quimioluminiscencia (Merck Millipore, Burlington MA, EUA). La intensidad de las bandas de proteínas se analizó con un escáner C-DiGit® Blot Scanner (Li-Cor Biosciences, Lincoln NE, EUA) y el software Image Studio™ Lite Quantification Software (Li-Cor Biosciences, Lincoln NE, EUA). Para minimizar las variaciones intraensayo, las muestras de todos los grupos en cada experimento se procesaron simultáneamente y en las mismas condiciones.

#### d.3.- Actividad de la superóxido dismutasa:

La actividad enzimática de SOD en el plasma se evaluó utilizando el kit 19160 SOD (Sigma-Aldrich, Saint Louis MO, EUA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

La tasa de reducción del formazán hidrosoluble se relaciona linealmente con la actividad de la xantina oxidasa que se inhibe por SOD. Por lo tanto, la actividad de SOD se puede cuantificar con la disminución en el revelado del color de la tinción a 440 nm. Todas las mediciones se realizaron a 23°C. La tasa de la actividad de SOD

se calculó con la siguiente ecuación y se expresó como porcentaje de tasa de inhibición.

$$\text{Actividad de SOD} = \frac{(\text{Absblank1} - \text{Absblank3}) - (\text{Abssample} - \text{Absblank2})}{(\text{Absblank1} - \text{Absblank3})} \times 100$$

#### d.4.- Relación glutatión reducido/oxidado y catalasa

Las muestras fueron preparadas y procesadas de acuerdo a las indicaciones estandarizadas por el fabricante con los kits *in vitro* de BioAssay Systems (Hayward, EUA).

El kit de ensayo GSH/GSSG (EGTT-100) está diseñado para medir con precisión el glutatión total, reducido y oxidado en muestras biológicas utilizando un método enzimático que utiliza el reactivo de Ellman (DTNB) y glutatión reductasa (GR). DTNB reacciona con GSH para formar un producto amarillo. La tasa de cambio en la densidad óptica, medida a 412 nm, es directamente proporcional a la concentración de glutatión en la muestra.

El kit de ensayo EnzyChrom™ Catalase Assay Kit (ECAT-100) mide directamente la degradación de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> por CAT utilizando un colorante redox. El cambio en la intensidad del color a 570 nm es directamente proporcional a la actividad de CAT en la muestra.

#### e. Evaluación de funciones cognitivas

Con el fin de conocer acerca de las funciones cognitivas de la población de estudio a través de diversos dominios cognitivos específicos, en esta investigación se aplicó la Escala Wechsler de Inteligencia para los Niveles Preescolar y Primaria (WPPSI-III) y el Cuestionario de Madurez Neuropsicológica Infantil (CUMANIN).

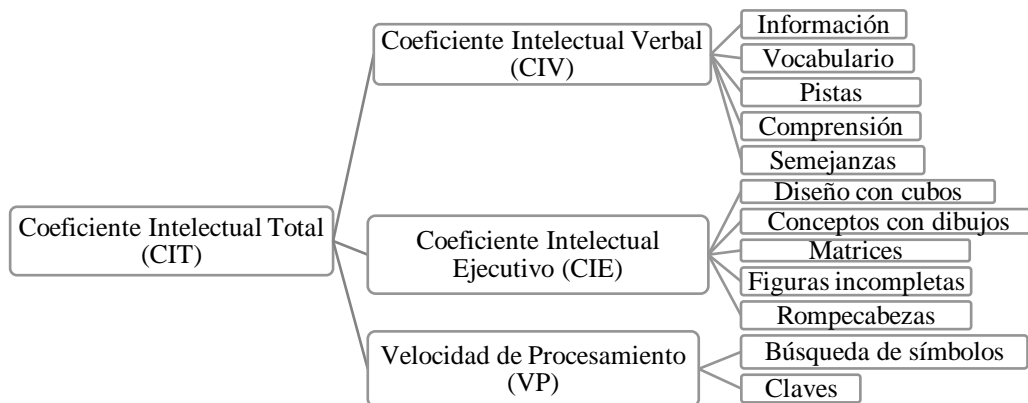
##### e.1. Escala WPPSI-III (2:6-7:3) [Wechsler, 2011]

Las Escalas Wechsler de Inteligencia, en sus diferentes versiones para las edades, son de las pruebas neuropsicológicas más utilizadas en el mundo, por lo que han

sido traducidas, validadas y estandarizadas en distintos países. Se aplican a cualquier grupo de individuos de los que convenga determinar su nivel de habilidades cognitivas o su funcionamiento neuropsicológico con idoneidad y adaptabilidad a situaciones clínicas particulares. Brindan además resultados altamente fiables.

El WPPSI-III es un instrumento de evaluación psicopedagógica que permite una evaluación completa de las aptitudes intelectuales de los niños entre 2 años y 6 meses y 7 años y 3 meses. Consta de 14 tests, 7 verbales, 5 manipulativos y 2 de velocidad de procesamiento, a través de los cuales se evalúan las capacidades cognitivas mediante cinco tareas diferentes que se agrupan en dos coeficientes: el *Coefficiente Intelectual Verbal* (capacidad verbal en relación al conocimiento general adquirido) y el *Coefficiente Intelectual Ejecutivo* (capacidad para resolver problemas no verbales y la capacidad para manipular y trabajar con estímulos visuales).

Con la puntuación de cada subtest es posible obtener una *puntuación de edad equivalente*, es decir qué edad equivalente tiene el niño según el área a evaluar. La escala proporciona además un *Coefficiente de Inteligencia Total* (capacidad intelectual general), cuyo valor es el más fiable y representativo del *factor g* o *medida de la capacidad cognitiva general*. También es posible implementarlo como parte de una evaluación para identificar la inteligencia sobresaliente, el retraso mental y las fortalezas y debilidades cognitivas. La aplicación de la prueba dura de 30 a 50 minutos.



La subprueba de *información* es una subprueba verbal, diseñada para evaluar la habilidad para adquirir, retener y recuperar el conocimiento factual general (fondo general de conocimientos). Incluye inteligencia cristalizada, memoria a largo plazo y la habilidad para retener y recuperar los conocimientos escolares y del medio ambiente.

La subprueba de *vocabulario* es una subprueba verbal, diseñada para evaluar conocimiento verbal y la formación de conceptos verbales, mide fondo de conocimientos, habilidad de aprendizaje, memoria a largo plazo y el grado de desarrollo lingüístico.

La subprueba de *pistas*, evalúa comprensión verbal, habilidad de razonamiento analógico y general, abstracción verbal, conocimiento de dominio y la habilidad de generar conceptos alternos.

La subprueba de *comprensión* evalúa el razonamiento y la conceptualización verbal, habilidad para evaluar y utilizar la experiencia pasada, la comprensión y la expresión verbal y la habilidad para demostrar información práctica.

La subprueba *diseño con cubos*, mide la habilidad de analizar y sintetizar los estímulos visuales abstractos, implica formación de conceptos no verbales, percepción y organización visual, procesamiento simultáneo, coordinación visual motora, aprendizaje y habilidad para separar figura-fondo de estímulos visuales.

La subprueba de *semejanzas*, mide razonamiento verbal y formación de conceptos, implica comprensión auditiva, memoria, distinción entre características esenciales y no esenciales, así como expresión verbal.

La subprueba de *concepto con dibujos*, mide habilidad de razonamiento abstracto y categórico.

La subprueba de *matrices*, mide memoria, habilidades de procesamiento de información visual y razonamiento abstracto.



La subprueba de *figuras incompletas*, mide percepción y organización visual, concentración y reconocimiento visual de los detalles esenciales de los objetos.

La subprueba de *rompecabezas*, evalúa organización visual-perceptual, la integración y la síntesis de las relaciones parte todo, razonamiento no verbal y aprendizaje por ensayo y error.

La subprueba *búsqueda de símbolos*, es de velocidad de procesamiento, implica memoria visual a corto plazo, coordinación visual-motora, flexibilidad cognitiva, discriminación visual y concentración.

La subprueba *claves*, es de velocidad de procesamiento, evalúa memoria a corto plazo, habilidad de aprendizaje, percepción visual, coordinación visual-motora, habilidad de búsqueda visual, flexibilidad cognitiva, atención y motivación.

De acuerdo con esta prueba, con la puntuación compuesta obtenida es posible obtener una medida de la habilidad intelectual general del niño, es decir el *coeficiente intelectual total*, y clasificarlo como sigue:

<b>PUNTAJE COMPUESTO DE COEFICIENTE INTELECTUAL</b>	<b>CLASIFICACIÓN</b>
130 o más	Muy superior
120-129	Superior
110-119	Arriba del promedio
90-109	Promedio
80-89	Debajo del promedio
70-79	Limítrofe
≤69	Extremadamente bajo

#### e.2. Escala CUMANIN [Portellano y cols., 2009]

El CUMANIN es un cuestionario que se aplica individualmente dirigido a niños de 36 a 78 meses. Los distintos elementos del CUMANIN se agrupan en 13 escalas, y constituyen un amplio repertorio que permiten evaluar la madurez neuropsicológica alcanzada por el niño, así como la posible presencia de signos de disfunción cerebral. La finalidad de la evaluación neuropsicológica en la infancia consiste en constatar las consecuencias que tiene el funcionamiento alterado del sistema

nervioso sobre la conducta y las funciones cognitivas. El CUMANIN es un sistema integrado, de exploración neuropsicológica que nos permite conocer el grado de desarrollo madurativo alcanzado en cada una de las áreas exploradas.

Contiene 8 escalas principales:

*Psicomotricidad (11 elementos):* Globalmente considerada, esta escala nos informa del nivel de desarrollo e indemnidad de las estructuras encefálicas que se relacionan con el lenguaje: corteza prefrontal, lóbulo temporal, áreas temporo-parieto-occipitales, ganglios basales, tálamo y cerebelo. Los elementos relacionados con la somestesia pueden indicar un déficit de procesamiento de áreas parietales.

*Lenguaje articulatorio (15 elementos):* La presencia de dislalias o manifestaciones disártricas nos indica un déficit de estructuras motoras implicadas en el lenguaje.

*Lenguaje expresivo (4 elementos):* La eficiencia de esta prueba se relaciona preferentemente con el área de Broca, situada en el lóbulo frontal izquierdo.

*Lenguaje comprensivo (9 elementos):* La eficacia en esta prueba depende especialmente del área de Wernicke, principal centro del lenguaje comprensivo, situado en la zona posterior del lóbulo temporal izquierdo.

*Estructuración espacial (15 elementos):* Se relaciona fundamentalmente con las áreas asociativas de la corteza parieto-temporo-occipital, que están encargadas de la representación espacial sobre el homúnculo sensorial de Penfield en la corteza parietal.

*Visopercepción (15 elementos):* Mediatizada tanto por las áreas visuales secundarias y asociativas del lóbulo occipital como por la función mnémica mediatizada por las áreas profundas de la corteza temporal. También interviene la corteza frontal y los otros centros de decisión motora del encéfalo. Los desórdenes visoperceptivos (incapacidad para la copia, desorientación espacial, rotación de figuras, etc), guardan más relación con áreas de asociación parieto-occipital.

*Memoria icónica (10 elementos):* Se relaciona con estructuras como el hipocampo,

la corteza parietal y la amígdala. La prueba de memoria icónica guarda relación con el hemisferio derecho.

*Ritmo (7 elementos):* El sentido del ritmo, la secuenciación y la melodía son atribuciones de las áreas temporales por lo que una deficiente ejecución en esta prueba indica una posible afectación del lóbulo temporal derecho, ya que se trata de estructuras no verbales. También puede involucrar al sistema reticular activador ascendente, como principal responsable del control atencional, base necesaria para reproducir la secuencia rítmica.

Y adicionalmente tiene 5 escalas auxiliares:

*Fluidez verbal (4 elementos):* La capacidad para formar frases a partir de palabras estímulo hace referencia a amplias zonas productoras de lenguaje (área de Wernicke), y también depende de la capacidad para articular los sonidos.

*Atención (20 elementos):* Se relaciona con aquellas estructuras que intervienen en el proceso atencional, especialmente la formación reticular y la corteza prefrontal (predominantemente en el hemisferio derecho).

*Lectura (12 elementos):* Pueden estar asociados en primer término a la corteza occipital, como primer centro receptor de los estímulos visuales, aunque pueden estar implicadas otras áreas trasductoras como la circunvolución angular, el área de Wernicke, el fascículo arqueado o el área de Broca.

*Escritura (12 elementos):* La escritura audiognósica no sólo requiere una correcta integración de las áreas auditivas primarias y secundarias del lóbulo temporal, sino también un correcto procesamiento en los centros del lenguaje, así como una planificación y ejecución de los engramas motores. No sólo las áreas de lenguaje sino las áreas premotoras del córtex pueden estar implicadas en un déficit de escritura.

*Lateralidad (17 elementos):* Los niños con un desarrollo neuropsicológico satisfactorio tienen preferentemente fórmulas de lateralidad homogéneas. Por el

contrario, los que padecen disfunción cerebral presentan fórmulas de lateralidad atípicas, con tendencia al cruce o al ambidextrismo.

La suma de respuestas obtenidas arroja una puntuación directa o *coeficiente de desarrollo global*. Además, se puede obtener un *coeficiente de desarrollo verbal* (puntuación en las tres escalas de lenguaje articulatorio, expresivo y comprensivo) y un *coeficiente de desarrollo no verbal* (puntuación en las escalas de psicomotricidad, estructuración espacial, visopercepción, memoria icónica y ritmo). El tiempo de aplicación de esta escala es entre 30 y 45 minutos.

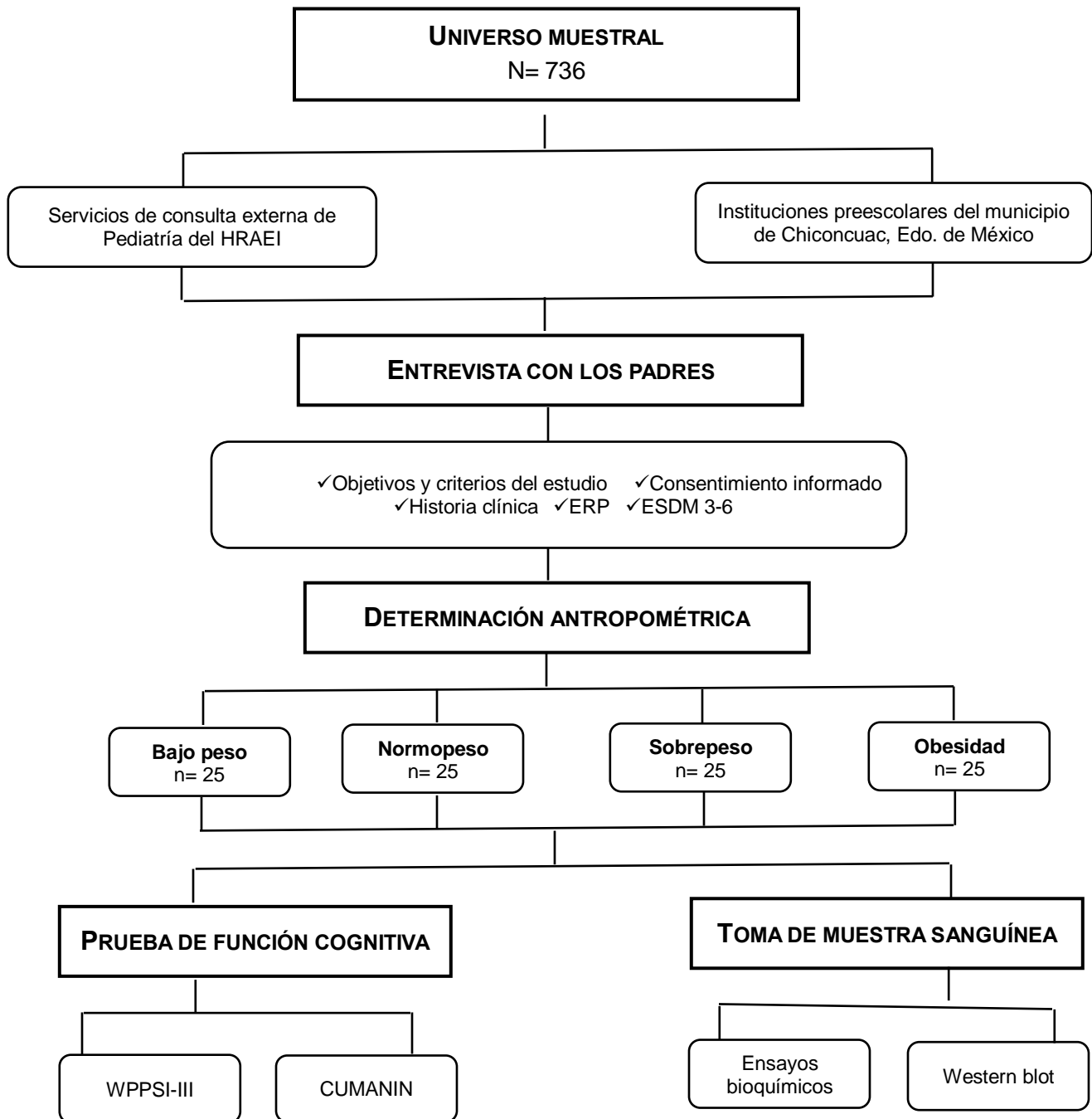
El nivel de desarrollo, expresado en percentiles, puede clasificarse de acuerdo al criterio siguiente:

NIVELES DE DESARROLLO		
Pc. 1-45	Pc. 50-75	Pc. 80-99
Inferior	Promedio	Superior

### 6.11. Análisis estadístico

De acuerdo a los datos obtenidos, éstos fueron expresados en términos de porcentajes para variables nominales, rangos y medianas para variables ordinales y como promedios con error estándar para variables cuantitativas. Se realizaron pruebas de normalidad de Kolmogorov-Smirnov para determinar la distribución de los datos bajo la campana de Gauss. Se aplicaron análisis bivariados con pruebas de t-Test o Mann-Whitney para variables numéricas, dependiendo su normalidad. Los análisis grupales se llevaron a cabo mediante el uso de pruebas estadísticas de Análisis de Varianza (ANOVA) para datos paramétricos o de Kruskal-Wallis para datos no paramétricos. Se identificaron las asociaciones entre los parámetros metabólicos/marcadores de EO y los estados nutricionales, así como entre los parámetros metabólicos/marcadores de EO y las pruebas de función cognitiva, mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Las variables se consideraron estadísticamente significativas cuando la significancia fue  $p \leq 0.05$ . Se utilizó el software estadístico Graph Pad Prism 8.0 (California, EUA).

## 6.12. Diagrama de flujo de estrategia de trabajo



## **7. ASPECTOS ÉTICOS**

La presente investigación fue aprobada por el Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación del HRAEI, respectivamente, en la 11va. Sesión Ordinaria, el día 30 de noviembre de 2017.

### **7.1. Normatividad**

Los procedimientos se apegaron estrictamente a las normas éticas del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación vigente en la que se consideran las reformas publicadas en el Diario Oficial de la Federación con fecha de 2 de abril de 2014. Asimismo, se actuó en apego a la Declaración de Helsinki, considerando todas las modificaciones incorporadas al documento hasta la Asamblea de Fortaleza, Brasil de 2013. También se trabajó bajo los lineamientos de las guías de buenas prácticas clínicas.

### **7.2. Carta de consentimiento**

Fue requisito indispensable, antes de realizar cualquier procedimiento en los menores, contar con el consentimiento escrito de los padres o tutores. El proceso de obtención del documento se llevó a cabo durante la entrevista inicial, a los padres de los niños se les solicitó su consentimiento mediante la firma de una carta redactada para tal propósito. Se les explicó con detalle en qué consistió el proyecto, y se les especificó los riesgos y beneficios de su participación dentro del mismo. Se les solicitó que leyeran con atención la carta de consentimiento informado, invitándoles a externar todas sus dudas al respecto, y se les reafirmó que tenían plena libertad de abandonar el estudio en el momento que lo desearan, y en el caso de los pacientes del HRAEI, sin que su atención médica se viera comprometida.

Al mostrar su conformidad se les pidió que firmaran la carta y se les agendó las citas correspondientes para las valoraciones subsecuentes.

### **7.3. Balance de riesgo/beneficio**

De acuerdo con lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, la presente propuesta implicó un riesgo mínimo. La población de estudio incluyó a menores de edad, considerados como una población vulnerable. Los procedimientos que implicaron contacto físico fueron la valoración antropométrica y la toma de muestra sanguínea, sin embargo, sólo en la última se pudo llegar a experimentar un poco de dolor y en algunas ocasiones dejar un hematoma en el área de venopunción.

Ambos procedimientos se llevaron a cabo por personal debidamente entrenado y estandarizado, y si por alguna causa imprevista se dificultó el proceso o bien si los padres del menor no deseaban que se continuara, se suspendió la toma inmediatamente. En ningún caso se extrajo un volumen mayor al informado previamente al padre de familia.

El beneficio potencial se centró en conocer de manera muy específica si el estado nutricional del niño contribuía al estado de salud general, si se relacionaba o no con factores de riesgo con incremento de EO subyacente, y sobre todo en lo concerniente a la salud cognitiva del preescolar.

### **7.4. Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad**

A los padres de familia se les dio a conocer oportunamente todos los resultados que se obtuvieron a partir de las valoraciones. Cualquier anomalía detectada se canalizó con el especialista de la institución de salud correspondiente, y con respecto a los pacientes del HRAEI, se hizo el seguimiento necesario como parte de la atención regular a la que asistían en los servicios de consulta externa de Pediatría.

Los datos estadísticos obtenidos pueden contribuir con evidencia más sólida sobre las implicaciones del estado nutricional ya en edades tan tempranas como los preescolares. De esta forma se podrán generar nuevas estrategias de abordaje hacia la problemática de la malnutrición (educativas, apoyando políticas públicas, etc.).

## **7.5. Confidencialidad de la información de los participantes**

Todos los datos de los participantes fueron manejados de manera confidencial. Las muestras se identificaron con una clave constituida por un número serial y la fecha de toma. Con esta misma clave se llevó a cabo el análisis de resultados. En aquellos casos en los que únicamente se autorizó la toma de muestra para el presente estudio (no para estudios futuros), el remanente se inactivó por calor y se descartó inmediatamente.

Los resultados obtenidos pueden ser presentados en congresos y cursos así como publicados artículos de investigación científica, sin embargo, ninguno de los datos de los pacientes se hará público ni se relacionará de manera directa con los resultados obtenidos.

## **8. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD**

En el proyecto descrito se obtuvieron muestras de sangre periférica para su estudio, por lo que el protocolo tiene implicaciones de bioseguridad. De acuerdo al tipo de muestras y su manejo se trata de un proyecto con implicaciones de bioseguridad mínimas ya que no se trabajó con material biológico infecto-contagioso y los investigadores contaron con la capacitación adecuada para el manejo, manipulación y almacenamiento de este tipo de muestras (aun cuando pudieran considerarse potencialmente infecto-contagiosas).

Para la obtención de las muestras los pacientes fueron reclutados en los servicios de consulta externa del HRAEI y de instituciones preescolares del municipio de Chiconcuac de Juárez en el Estado de México. La toma de muestra se realizó dentro de las instalaciones de la Unidad de Investigación del HRAEI o dentro de un espacio asignado para tales fines en las escuelas, por los extraccionistas capacitados, y con un máximo de 3 horas para procesarse. Se siguieron todos los procedimientos de biocustodia para las muestras.

Se tomaron 8 ml sangre periférica mediante venopunción con vacutainer y un tubo con EDTA. A continuación, se centrifugó a 3000 rpm por 10 minutos para después separar el plasma del paquete globular.

El plasma no debía estar hemolizado, ni lipémico y se conservó refrigerado en alícuotas de 1 ml. El trabajo experimental se llevó a cabo en la Unidad de Investigación del HRAEI y en



la UIMF del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Los tubos se almacenaron en posición vertical, siguiendo los procedimientos de bioseguridad y biocustodia apropiados. Las muestras de plasma se almacenaron a  $-70^{\circ}\text{C}$  en ultracongelador hasta su uso. De acuerdo a lo descrito en el consentimiento informado las muestras biológicas fueron empleadas para el desarrollo de este protocolo, y en los casos que se autorizaron por los participantes, el remanente se guardará por 5 años para estudios futuros en la UIMF bajo la responsabilidad del Dr. Christian Humberto Guerra Araiza. Los residuos con sangre, el material biológico-infeccioso incluyendo tubos y jeringas, así como el material genético, fueron eliminados de forma apropiada de acuerdo a prácticas de bioseguridad descritas en las Ley General de Salud, Reglamentos y las Normas Oficiales Mexicanas pertinentes y vigentes.

Se contó con la capacitación adecuada para el manejo, manipulación y almacenamiento de las muestras biológicas y se siguieron los procedimientos propuestos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, referente a la investigación que implica el manejo de muestras biológicas, así como los códigos normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica. La deposición de los residuos se realizó de acuerdo a las medidas de bioseguridad de biológicos de laboratorio, evitando en todo momento la mezcla con los desechos municipales.

Adicionalmente, se tuvo capacitación para la toma, manejo, transporte, manipulación y almacenamiento de las muestras biológicas. Declaramos que se conocen, se leyeron y se cumplieron las normas, reglamentos y manuales de bioseguridad que aplican al proyecto:

- a) Ley General de Salud.
- b) Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.
- c) Manual de Bioseguridad de en el laboratorio OMS (2005).
- d) Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos.
- e) Norma Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002, Protección ambiental-Salud Ambiental - Residuos peligrosos biológico-infecciosos-Clasificación y especificaciones de manejo.

Los materiales utilizados o sobrantes fueron eliminados o almacenados de acuerdo a prácticas de bioseguridad consignadas en la NOM-009-SSA, NOM-STPS-114-1994, NOM-ECOL-087-1005 y NOM-087-SSA1-2002, en las que se establecen los lineamientos de seguridad e higiene en el trabajo, así como el manejo de residuos peligrosos biológico-infecciosos. Además del manejo descrito, tanto la Unidad de Investigación HRAEI como la UIMF del Centro Médico Nacional Siglo XXI, cuentan con numerosos convenios con compañías especializadas en recolección y manejo de residuos. Los procedimientos para el manejo de los residuos CRETIB que se generaron durante la realización del proyecto se llevaron a cabo de acuerdo a los Lineamiento Generales Recomendados para la Utilización de Sustancias Químicas peligrosas y Tóxicas e Isótopos Radioactivos del Comité de Bioseguridad del HRAEI y la Comisión de Bioseguridad del IMSS.

Se manifiesta que existe evidencia documental auditable de que:

- a) Se contó con los permisos y/o licencias oficiales que se requirieron para llevar a cabo el trabajo descrito.
- b) Las instalaciones del laboratorio involucrado se encontraron en estado satisfactorio de operación y fueron adecuadas para llevar a cabo el trabajo descrito.
- c) El equipo se encontró en estado satisfactorio de operación.
- d) Existen dispositivos personales de protección que se encontraron en estado satisfactorio de operación.
- e) Los involucrados en el proyecto, recibimos capacitación necesaria para trabajar con el material señalado anteriormente.
- f) Se mantuvieron las condiciones adecuadas de las instalaciones, equipo, y personal durante el desarrollo del proyecto y que el protocolo no fue suspendido por encontrar alguna irregularidad.
- g) La Unidad de Investigación del HRAEI y la UIMF del Centro Médico Nacional. Siglo XXI contaron con el material y equipo necesario para el transporte de muestras (plasma) que garantizaron la bioseguridad y biocustodia del material.

## 9. RESULTADOS

A los 100 niños participantes, 54 varones y 46 mujeres, entre 44 y 83 meses, se les realizó cuantificación de los marcadores metabólicos y de EO. Las características clínicas de los participantes, divididos en los grupos de estudio: bajo peso (BP), normopeso (NP), sobrepeso (SP) y obesidad (OB), se concentra en la tabla I.

**Tabla I.** Características clínicas de los preescolares divididos por grupo de estudio (n=25).

VARIABLE	GRUPOS DE ESTUDIO			
	BP (n = 25)	NP (n = 25)	SP (n = 25)	OB (n = 25)
<b>Edad (meses)</b>	62.24±8.28	58.92±8.92	61.35±8.54	63.6±7.89
<b>Peso (kg)</b>	15.09±1.375	17.52±2.42	20.50±3.30	24.52±5.20
<b>Talla (cm)</b>	105.80±7.00	105.77±7.00	107.92±8.68	109.74±8.15
<b>Glucosa (mg/dl)</b>	<b>88.82±18.39*</b>	84.42±12.82	<b>78.96±9.52*</b>	<b>78.72±7.86*</b>
<b>Colesterol (mg/dl)</b>	<b>158.3±23.84*</b>	<b>141.8±12.83*</b>	<b>135.3±17.74*</b>	<b>156.1±28.26*</b>
<b>HDL (mg/dl)</b>	42.76±5.60	<b>45.64±4.11*</b>	42.44±5.12	<b>40.56±3.60*</b>
<b>Triglicéridos (mg/dl)</b>	71.82±14.56	<b>61.31±7.48*</b>	70.99±18.69	<b>84.61±24.85*</b>
<b>Insulina (µU/ml)</b>	<b>10.01±3.46*</b>	<b>7.36±0.68*</b>	9.85±1.83	<b>11.96±3.41*</b>
<b>Índice TyG 1</b>	<b>8.08±0.32*</b>	<b>7.85±0.17*</b>	7.94±0.27	<b>8.07±0.29*</b>
<b>Index TyG 2</b>	<b>4.39±0.16*</b>	<b>4.25±0.09*</b>	4.34±0.17	<b>4.42±0.16*</b>

<b>HOMA-IR</b>	<b>2.29±1.00*</b>	<b>1.52±0.26*</b>	1.93±0.47	<b>2.32±0.78*</b>
<b>Prot (g/l)</b>	57.31±3.84	57.27±4.49	59.25±5.52	57.12±10.52

Los datos se presentan como medias + DE, (\*) representa diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p < 0.05$ ).

### 9.1. Parámetros metabólicos

Cuando a los parámetros metabólicos se aplicó la prueba estadística de ANOVA de una vía, con respecto a la concentración de Glu plasmática, se observaron diferencias estadísticamente significativas en el grupo con bajo peso ( $88.82 \pm 18.39$  mg/dl) con respecto a los grupos con sobrepeso ( $78.96 \pm 9.52$  mg/dl) y obesidad ( $78.72 \pm 7.86$  mg/dl) ( $p < 0.05$ ). No se observó diferencia estadística entre los grupos con sobrepeso y obesidad con respecto al con normopeso ( $84.42 \pm 12.82$  mg/dl), (Fig.1A).

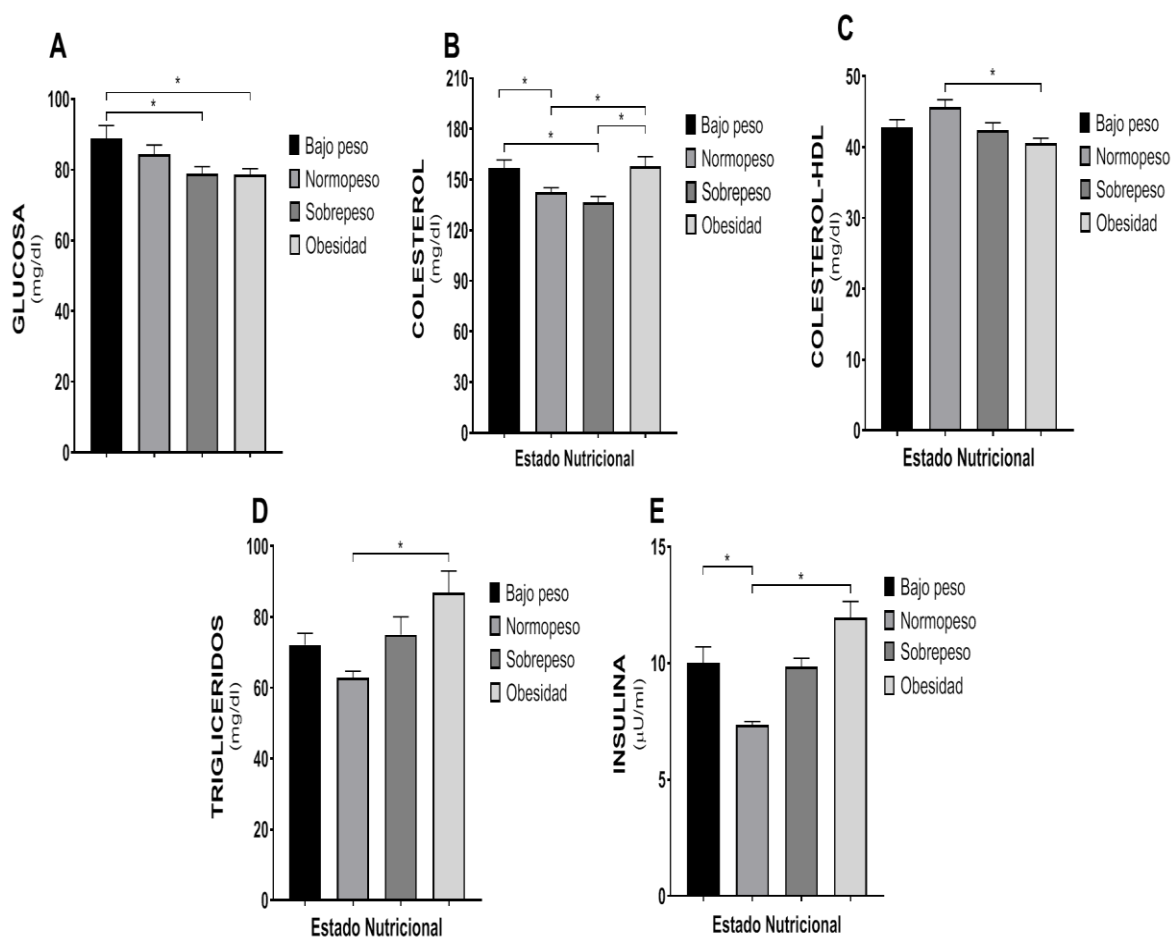
En cuanto al Col, se observó que los grupos con bajo peso ( $158.3 \pm 23.84$  mg/dl) y obesidad ( $156.1 \pm 28.26$  mg/dl) tuvieron concentraciones estadísticamente mayores que los del grupo con normopeso ( $141.8 \pm 12.83$  mg/dl) ( $p < 0.05$ ). Además, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con bajo peso y obesidad con respecto al con sobrepeso ( $135.3 \pm 17.74$  mg/dl) ( $p < 0.05$ ), (Fig.1B).

Para el colesterol HDL, se observaron valores más bajos en el grupo con obesidad ( $40.56 \pm 3.60$  mg/dl) que en el grupo con peso normal ( $45.64 \pm 4.11$  mg/dl) ( $p < 0.05$ ). No se observaron otras diferencias entre los grupos (Fig. 1C).

En cuanto al nivel de TG en plasma, el grupo con obesidad ( $84.61 \pm 24.85$  mg/dl) presentó una concentración significativamente mayor en contraste con el grupo con normopeso ( $61.31 \pm 7.48$  mg/dl) ( $p < 0.05$ ). En el resto de los grupos se observaron concentraciones también mayores, sin embargo, estas no fueron estadísticamente significativas (Fig.1D).

Además, se observaron valores más altos de INS en los grupos con bajo peso ( $10.01 \pm 3.46 \mu\text{U/ml}$ ) y obesidad ( $11.96 \pm 3.41 \mu\text{U/ml}$ ) en comparación con el grupo con peso normal ( $7.36 \pm 0.68 \mu\text{U/ml}$ ) ( $p < 0,05$ ) (Figura 1E).

**Figura 1.** Efecto del estado nutricional en niños entre 3 y 6 años sobre los parámetros metabólicos.

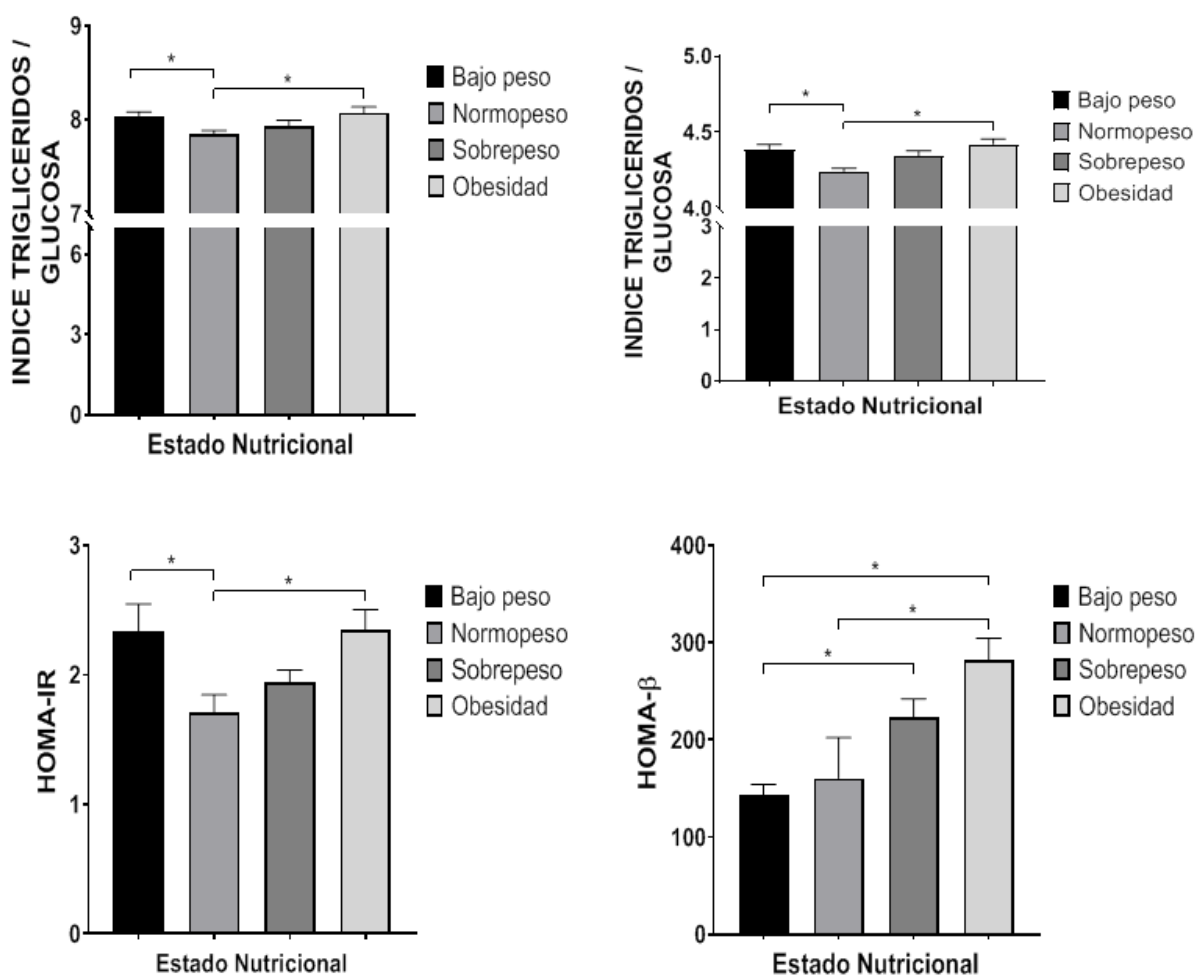


(A) Glucosa (Glu); (B) Colesterol (Col); (C) Colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL); (D) Triglicéridos (TG); (E) Insulina (INS). Se observa incremento en Col, TG e INS y reducción de HDL en los niños con obesidad en comparación con los preescolares con peso normal. Los niños con sobrepeso muestran diferencias significativamente bajas en Glu y Col en comparación con los niños con bajo peso. Los datos se presentan como medias + EE, ANOVA, prueba post hoc de Tukey, (\*) representa diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p < 0.05$ ).

Acerca de la determinación de resistencia a la insulina, se calcularon los índices TyG y el HOMA-IR, donde se observó aumento estadísticamente significativo de los valores en los extremos de la malnutrición (niños con bajo peso [ $8.08 \pm 0.32$ ;  $4.39 \pm 0.16$ ] y con obesidad [ $8.07 \pm 0.29$ ;  $4.42 \pm 0.16$ ]) con respecto al grupo control de estudio ( $7.85 \pm 0.17$ ;  $4.25 \pm 0.09$ ) ( $p < 0.05$ ), (Fig. 2A y B).

Para el HOMA-IR, se observaron valores más altos para los grupos con bajo peso ( $2.29 \pm 1$ ) y obesidad ( $2.32 \pm 0.78$ ) en comparación con el grupo con peso normal ( $1.52 \pm 0.26$ ) ( $p < 0.05$ ) (Figura 2 C). En el análisis de HOMA- $\beta$ , se encontraron valores más altos en el grupo con obesidad ( $281.4 \pm 105.3$ ) que en los grupos con bajo peso ( $143.1 \pm 51.05$ ) y peso normal ( $160 \pm 209.5$ ) ( $p < 0.05$ ). Además, se identificaron diferencias estadísticas entre los niños con sobrepeso ( $223.7 \pm 86.01$ ) y bajo peso ( $p < 0.05$ ), (Figura 2D).

**Figura 2.** Efecto del estado nutricional en niños de 3 a 6 años sobre la resistencia a la insulina.



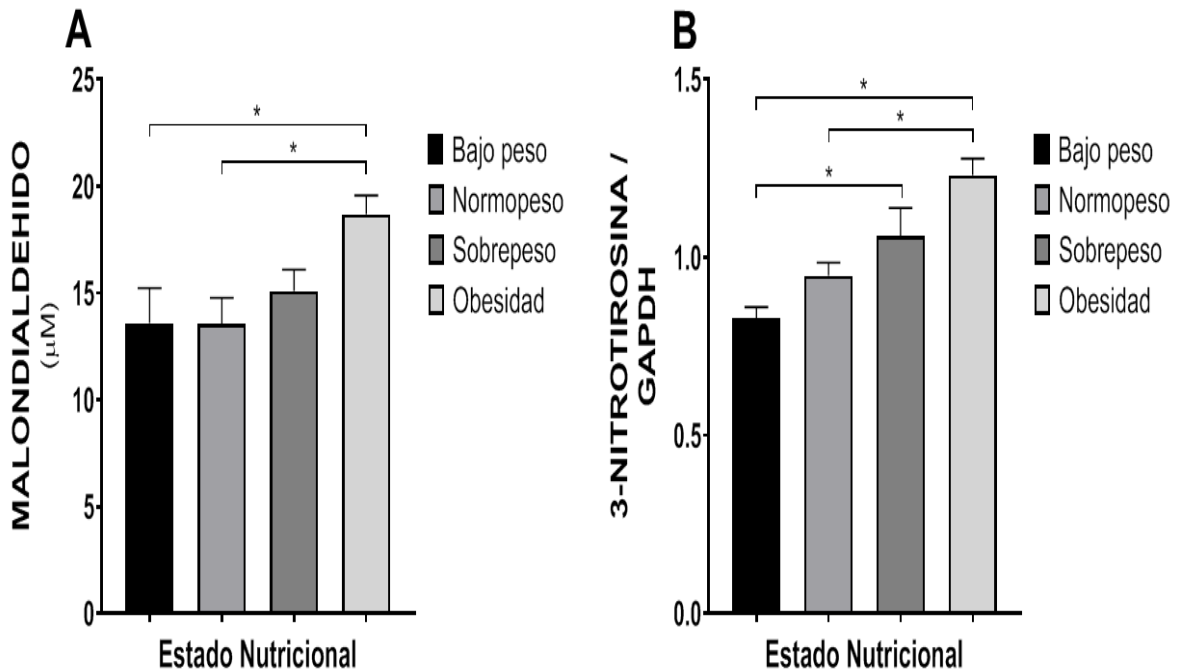
(A) Índice triglicéridos/glucosa 1 (TyG1); (B) Índice triglicéridos/glucosa 2 (TyG2); (C) Modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina (HOMA-IR); (D) Análisis de la función de las células (HOMA- $\beta$ ). Se observó un aumento de la resistencia a la insulina según lo indicado por los índices TyG1 y TyG2 y HOMA-IR en niños con obesidad y bajo peso. HOMA- $\beta$  demostró un aumento en la capacidad de secreción de insulina de las células  $\beta$  en niños con obesidad en comparación con niños con bajo peso y peso normal, y en los con peso normal en comparación con los preescolares con bajo peso. Los datos se presentan como medias  $\pm$  EE, ANOVA, prueba post hoc de Tukey, (\*) representa diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p < 0.05$ ).

## 9.2. Marcadores de estrés oxidante

Como marcadores de oxidación se cuantificaron MDA y 3-NT. Al utilizar la prueba de ANOVA, los valores de MDA mostraron una tendencia directamente proporcional al estado ponderal, por lo que, a mayor peso, mayor fue la concentración de MDA. Los niños con obesidad ( $\bar{x}= 1.24 \pm 0.09 \mu\text{M}$ ) registraron los niveles más altos de MDA de la población y mostraron diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo con normopeso ( $\bar{x}= 1.1 \pm 0.22 \mu\text{M}$ ) y a los preescolares con bajo peso ( $\bar{x}= 1.04 \pm 0.25 \mu\text{M}$ ) ( $p<0.05$ ), (Fig. 3A).

Por otra parte, la medición de 3-NT reportó la misma tendencia que el MDA. El grupo con obesidad ( $\bar{x}= 1.23 \pm 0.2$ ) tuvo mayor expresión de este biomarcador con respecto al grupo con normopeso ( $\bar{x}= 0.92 \pm 0.15$ ), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p<0.05$ ), al igual que con el grupo con bajo peso ( $\bar{x}= 0.83 \pm 0.13$ ) ( $p<0.05$ ), mientras que el grupo con sobrepeso ( $\bar{x}= 1.06 \pm 0.34$ ) también mostró concentración significativa con respecto a los con bajo peso ( $p<0.05$ ), (Fig. 3B).

**Figura 3.** Efecto del estado nutricional en niños entre 3 y 6 años sobre productos de estrés oxidante/nitrosante.

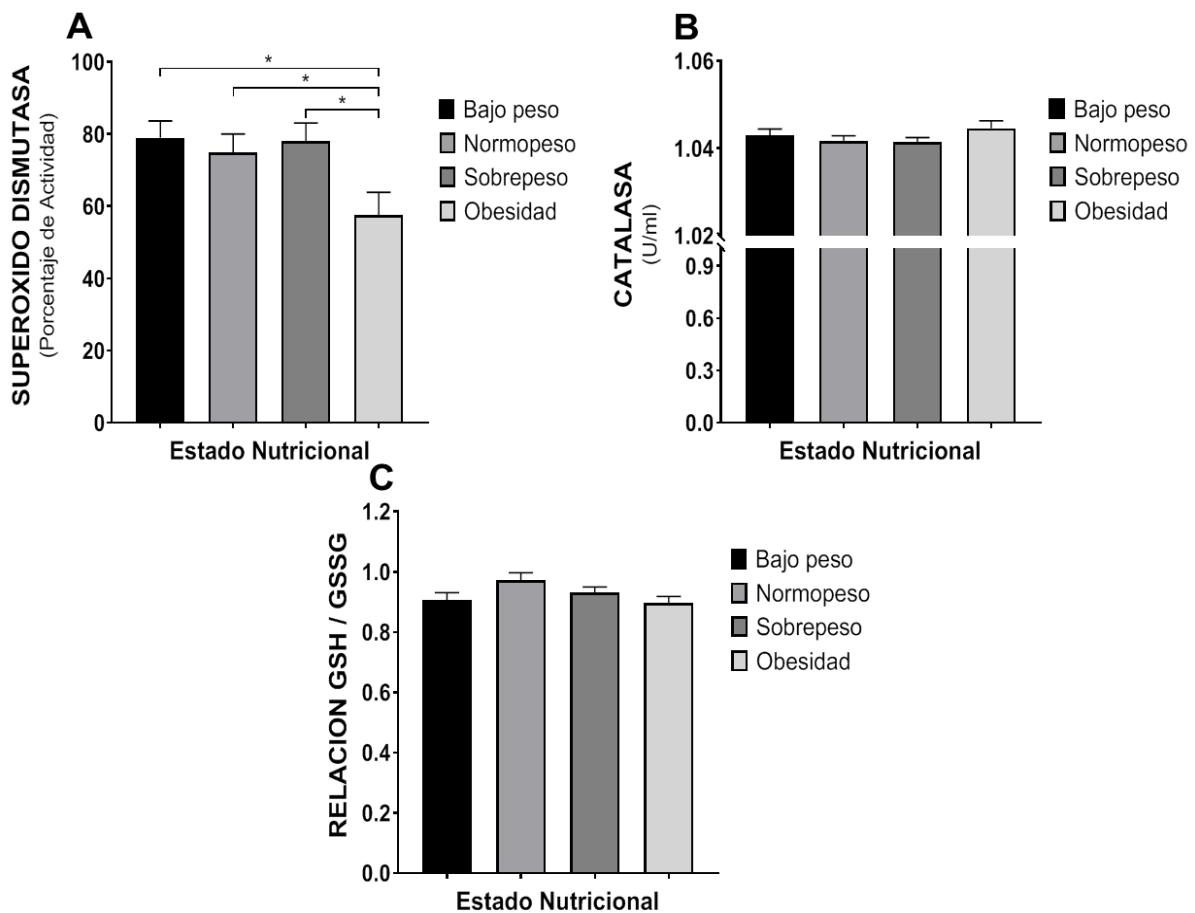


(A) Malondialdehído (MDA), (B) 3-Nitrotirosina (3-NT). Los niños con obesidad muestran un incremento significativo de EO en comparación con los niños con bajo peso y normopeso. Acerca de la oxidación protéica, los niños con sobrepeso tienen mayores concentraciones de 3-NT cuando se les compara con individuos con bajo peso. Los datos se presentan como medias + EE, ANOVA, prueba post hoc de Tukey, (\*) representa diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p < 0.05$ ).

Acerca de la determinación de antioxidantes endógenos, mediante el análisis con la prueba de ANOVA, el grupo con obesidad exhibió un porcentaje significativamente menor de actividad de SOD ( $\bar{x} = 1.73 \pm 0.22\%$ ) en comparación con el resto de los grupos, bajo peso ( $\bar{x} = 1.88 \pm 0.13\%$ ), normopeso ( $\bar{x} = 1.83 \pm 0.15\%$ ) y sobrepeso ( $\bar{x} = 1.89 \pm 0.12\%$ ) ( $p < 0.05$ ) (Fig. 4A).

En lo que concierne a GSH/GSSG y CAT, no se observaron diferencias significativas entre los cuatro grupos (Fig. 4B y 4C).

**Figura 4.** Efecto del estado nutricional en niños entre 3 y 6 años sobre antioxidantes endógenos.





(A) Superóxido dismutasa (SOD); (B) Catalasa (CAT); (C) Relación glutatión reducido/oxidado (GSH/GSSG). Los niños con obesidad expresan la menor actividad de SOD en comparación con los niños con bajo peso, normopeso y sobrepeso. Ambos, CAT y GSH/GSSG permanecen sin cambios entre todos los grupos de estudio. Los datos se presentan como medias + EE, ANOVA, prueba post hoc de Tukey, (\*) representa diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p < 0.05$ ).

Finalmente, se calculó la correlación del cociente de Spearman con los resultados de Glu, Col, HDL, TG, INS, TyG1, TyG2, HOMA-IR, concentración de proteínas, marcadores de EO y enzimas antioxidantes, con respecto a los estados nutricionales de los niños (Tabla II).

En el grupo de preescolares con bajo peso, los datos bioquímicos que tuvieron correlación con el indicador IMC fueron: TG ( $r=0.47$ ;  $p=0.04$ ), TyG1 ( $r=0.59$ ;  $p=0.01$ ), TyG2 ( $r=0.53$ ;  $p=0.02$ ), HOMA-IR ( $r=0.56$ ;  $p=0.04$ ), MDA ( $r=-0.52$ ;  $p=0.02$ ), y la concentración de CAT ( $r=0.49$ ;  $p=0.03$ ).

En el grupo con sobrepeso observamos correlación entre ambos indicadores del estado nutricional, IMC y CDC PC, con TG ( $r=0.77$ ;  $p=0.01$ ), ( $r=0.52$ ;  $p=0.03$ ); TyG1 ( $r=0.65$ ;  $p=0.04$ ), ( $r=0.57$ ;  $p=0.02$ ); TyG2 ( $r=0.65$ ;  $p=0.04$ ), ( $r=0.58$ ;  $p=0.02$ ); MDA ( $r=0.65$ ;  $p=0.04$ ), ( $r=0.59$ ;  $p=0.04$ ); actividad de SOD ( $r=-0.78$ ;  $p=0.003^*$ ), ( $r=-0.69$ ;  $p=0.01$ ); así como con la concentración de CAT ( $r=-0.76$ ;  $p=0.01$ ) y GSH/GSSG ( $r=-0.71$ ;  $p=0.03$ ), ( $r=-0.65$ ;  $p=0.03$ ).

Además, observamos correlación en casi todos los parámetros metabólicos, los marcadores de EO y las enzimas antioxidantes en los niños con obesidad. Y de estos, encontramos la mayor correlación con Glu ( $r=0.94$ ;  $p=0.02$ ), ( $r=0.66$ ;  $p=0.003$ ); Col ( $r=0.94$ ;  $p=0.02$ ), ( $r=0.47$ ;  $p=0.04$ ); TG ( $r=0.89$ ;  $p=0.03$ ), ( $r=0.69$ ;  $p=0.03$ ); TyG1 ( $r=0.89$ ;  $p=0.03$ ), ( $r=0.67$ ;  $p=0.01$ ); TyG2 ( $r=0.95$ ;  $p=0.02$ ), ( $r=0.47$ ;  $p=0.02$ ); HOMA-IR ( $r=0.79$ ;  $p=0.04$ ), ( $r=0.52$ ;  $p=0.04$ ); MDA ( $r=0.99$ ;  $p=0.01$ ), ( $r=0.70$ ;  $p=0.002$ ); 3-NT ( $r=0.86$ ;  $p=0.02$ ), ( $r=0.71$ ;  $p=0.02$ ); actividad de SOD ( $r=0.82$ ;  $p=0.03$ ), ( $r=0.47$ ;  $p=0.05$ ); CAT ( $r=-0.94$ ;  $p=0.02$ ), ( $r=-0.55$ ;  $p=0.02$ ) y GSH/GSSG ( $r=-0.79$ ;  $p=0.04$ ), ( $r=-0.47$ ;  $p=0.04$ ).

**Tabla II.** Correlación del estado nutricional y biomarcadores metabólicos / oxidativos.

BIOMARCADOR	Indicador	ESTADO NUTRICIONAL							
		Bajo peso		Normopeso		Sobrepeso		Obesidad	
		rho	<i>p</i>	rho	<i>p</i>	Rho	<i>p</i>	Rho	<i>p</i>
<b>Glu</b> (mg/dl)	PC CDC	0.49	0.06	0.79	<b>0.04*</b>	-0.17	0.60	0.94	<b>0.02*</b>
	IMC	0.26	0.29	0.83	<b>0.01*</b>	0.25	0.33	0.66	<b>0.003*</b>
<b>Col</b> (mg/dl)	PC CDC	-0.21	0.43	0.68	0.11	-0.43	0.16	0.94	<b>0.02*</b>
	IMC	-0.29	0.23	-0.57	0.15	-0.13	0.62	0.47	<b>0.04*</b>
<b>HDL</b> (mg/dl)	PC CDC	-0.15	0.57	-0.38	0.36	-0.04	0.90	-0.77	0.10
	IMC	-0.20	0.39	-0.02	0.94	-0.14	0.59	-0.27	0.25
<b>TG</b> (mg/dl)	PC CDC	-0.09	0.74	-0.75	0.07	0.77	<b>0.01*</b>	0.89	<b>0.03*</b>
	IMC	0.47	<b>0.04*</b>	-0.76	<b>0.03*</b>	0.52	<b>0.03*</b>	0.69	<b>0.03*</b>
<b>INS</b> (mg/dl)	PC CDC	0.09	0.74	0.71	0.09	-0.01	0.97	0.39	0.40
	IMC	0.23	0.32	0.74	<b>0.02*</b>	0.58	<b>0.03*</b>	-0.16	0.52
<b>TyG1</b>	PC CDC	0.20	0.45	-0.31	0.56	0.65	<b>0.04*</b>	0.89	<b>0.03*</b>
	IMC	0.59	<b>0.01*</b>	-0.32	0.38	0.57	<b>0.02*</b>	0.67	<b>0.01*</b>
<b>TyG2</b>	PC CDC	0.19	0.47	0.74	<b>0.04*</b>	0.65	<b>0.04*</b>	0.95	<b>0.02*</b>
	IMC	0.53	<b>0.02*</b>	0.27	0.45	0.58	<b>0.02*</b>	0.57	<b>0.02*</b>
<b>HOMA-IR</b>	PC CDC	0.20	0.46	0.81	<b>0.02*</b>	-0.15	0.67	0.79	<b>0.04*</b>
	IMC	0.56	<b>0.02*</b>	0.13	0.71	0.24	0.36	0.52	<b>0.04*</b>
<b>Prot</b> (g/l)	PC CDC	-0.27	0.31	-0.93	<b>0.01*</b>	0.52	0.09	0.19	0.66
	IMC	-0.18	0.45	-0.63	<b>0.04*</b>	0.44	0.08	-0.51	<b>0.04*</b>
<b>MDA</b> (μM)	PC CDC	-0.24	0.38	-0.77	<b>0.03*</b>	0.65	<b>0.04*</b>	0.99	<b>0.01*</b>
	IMC	-0.52	<b>0.02*</b>	-0.69	<b>0.04*</b>	0.59	<b>0.04*</b>	0.70	<b>0.002*</b>
<b>3-NT</b>	PC CDC	0.13	0.65	-0.79	<b>0.04*</b>	0.12	0.79	0.86	<b>0.02*</b>
	IMC	0.43	0.16	-0.73	<b>0.02*</b>	-0.15	0.58	0.71	<b>0.02*</b>
<b>SOD</b> (%)	PC CDC	0.02	0.93	-0.89	<b>0.03*</b>	-0.78	<b>0.003*</b>	0.82	<b>0.03*</b>
	IMC	0.31	0.20	-0.73	<b>0.04*</b>	-0.69	<b>0.01*</b>	0.47	<b>0.05*</b>
<b>CAT</b> (U/ml)	PC CDC	-0.30	0.25	-0.33	0.43	-0.76	<b>0.01*</b>	-0.94	<b>0.02*</b>
	IMC	0.49	<b>0.03*</b>	-0.70	<b>0.04*</b>	-0.54	<b>0.03*</b>	-0.55	<b>0.02*</b>
<b>GSH/GSSG</b> Relación	PC CDC	-0.24	0.41	-0.78	<b>0.01*</b>	-0.71	<b>0.03*</b>	-0.79	<b>0.04*</b>
	IMC	-0.01	0.96	-0.77	<b>0.01*</b>	-0.65	<b>0.03*</b>	-0.47	<b>0.04*</b>

Glucosa (Glu); Colesterol (Col); Triglicéridos (TG); Índice triglicéridos/glucosa; Malondialdehído (MDA), 3-Nitrotirosina (3-NT); Superóxido dismutasa (SOD); Catalasa (CAT); Relación glutatión reducido/oxidado (GSH/GSSG). Los estándares de crecimiento utilizados fueron el percentil del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (PC CDC) y el índice pediátrico de masa corporal (IMC), (\*) representa diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ).

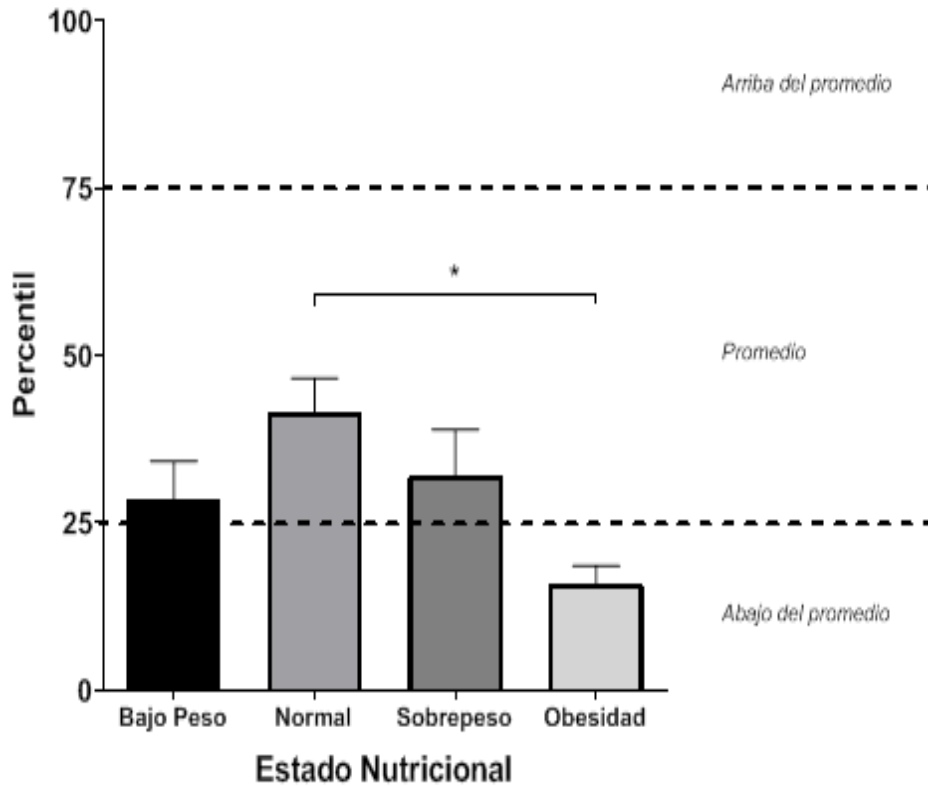
### 9.3. Evaluación de la función cognitiva

Para determinar la relación entre el estado nutricional y las funciones cognitivas y de desarrollo, en la presente investigación aplicamos la escala WPPSI en su versión III, ya estandarizada y validada en población mexicana. Y para contrastarla, el CUMANIN. Ambos tests comparten características similares en edad, tiempo de aplicación y estructura. Para el análisis de dichos resultados se utilizó la prueba estadística de U de Mann-Whitney.

El WPPSI permite una evaluación del funcionamiento cognitivo mediante los coeficientes siguientes:

El CIV se refiere la capacidad verbal en relación al conocimiento general adquirido que tiene el individuo, y para el caso de nuestro estudio, los niños con obesidad ( $\bar{x}= 15.71 \pm 2.87$ ) registraron el desempeño más bajo de la población, siendo estas diferencias estadísticamente significativas respecto a los del grupo con normopeso ( $\bar{x}= 41.48 \pm 5.18$ ), ( $p<0.05$ ).

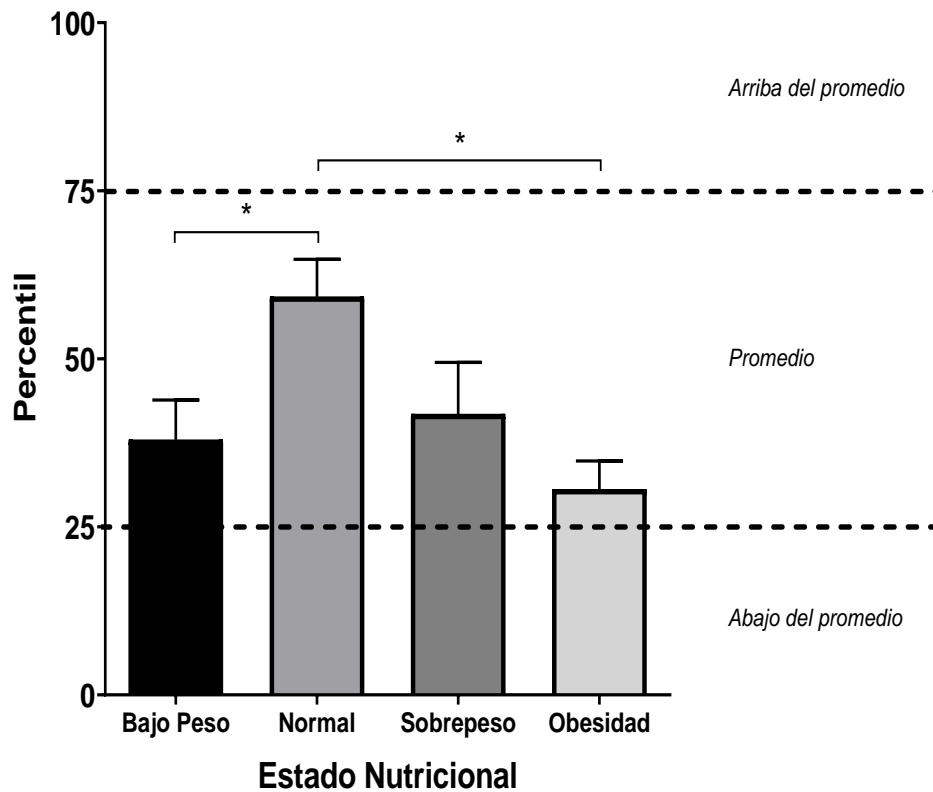
**Figura 5.** Efecto del estado nutricional en niños entre 3 y 6 años sobre las funciones cognitivas: Coeficiente Intelectual Verbal (CIV), Escala Weschler de Inteligencia para Preescolar y Primaria (WPPSI-III).



El grupo de niños con obesidad obtuvo los menores puntajes de la población y con diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo con normopeso. Los datos se presentan como medias + EE, U de Mann Whitney, prueba post hoc de Kruskal Wallis, (\*) representa diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p < 0.05$ ). La línea de guiones cortos (- -) indica los percentiles a considerar como referencia en el desempeño de los participantes.

El CIE se define como la capacidad para resolver problemas no verbales y la capacidad para manipular y trabajar con estímulos visuales. Capacidad que se vio disminuída notablemente en los preescolares con bajo peso ( $\bar{x} = 37.94 \pm 5.92$ ) y con obesidad ( $\bar{x} = 30.57 \pm 4.22$ ) en relación con los del grupo con normopeso ( $\bar{x} = 59.24 \pm 5.57$ ), ( $p < 0.05$ ).

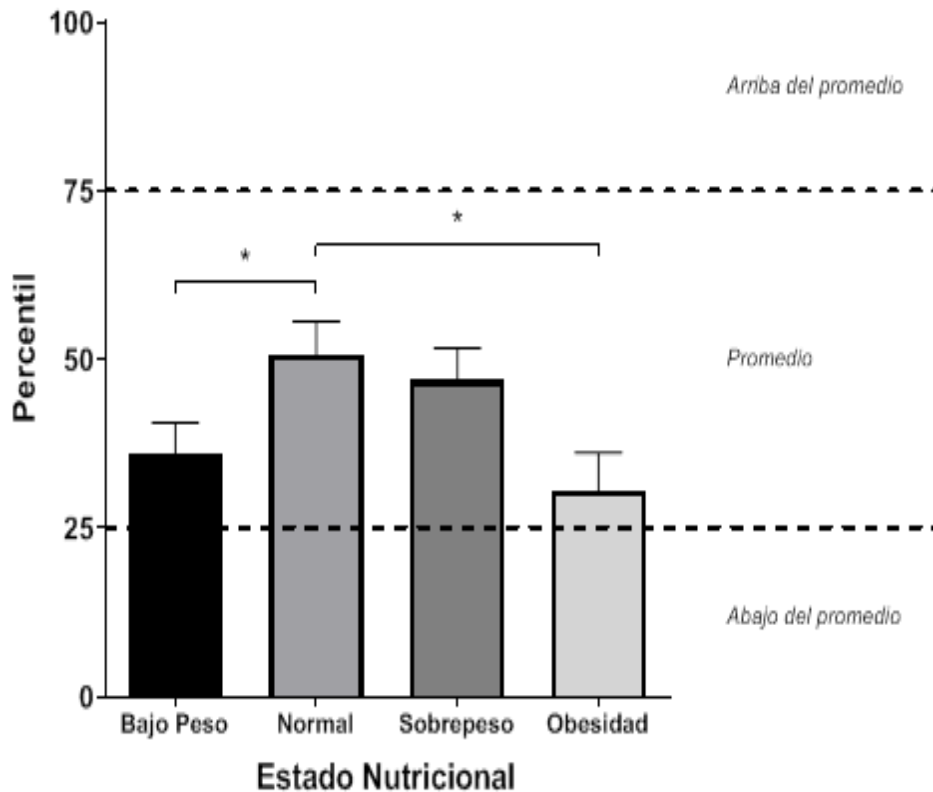
**Figura 6.** Efecto del estado nutricional en niños entre 3 y 6 años sobre las funciones cognitivas: Coeficiente Intelectual Ejecutivo (CIE), Escala Weschler de Inteligencia para Preescolar y Primaria (WPPSI-III).



Los niños con bajo peso y el grupo con obesidad presentaron diferencias estadísticamente menores al contrastarse con aquellos con normopeso. Los datos se presentan como medias + EE, U de Mann Whitney, prueba post hoc de Kruskal Wallis, (\*) representa diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p < 0.05$ ). La línea de guiones cortos (- -) indica los percentiles a considerar como referencia en el desempeño de los participantes.

La VP, es decir, el tiempo empleado por una persona para producir una determinada respuesta, también estuvo afectada en los grupos con bajo peso ( $\bar{x} = 36 \pm 4.567$ ) y obesidad ( $\bar{x} = 30.50 \pm 5.69$ ) comparados con los sujetos con normopeso ( $\bar{x} = 50.44 \pm 5.77$ ), ( $p < 0.05$ ).

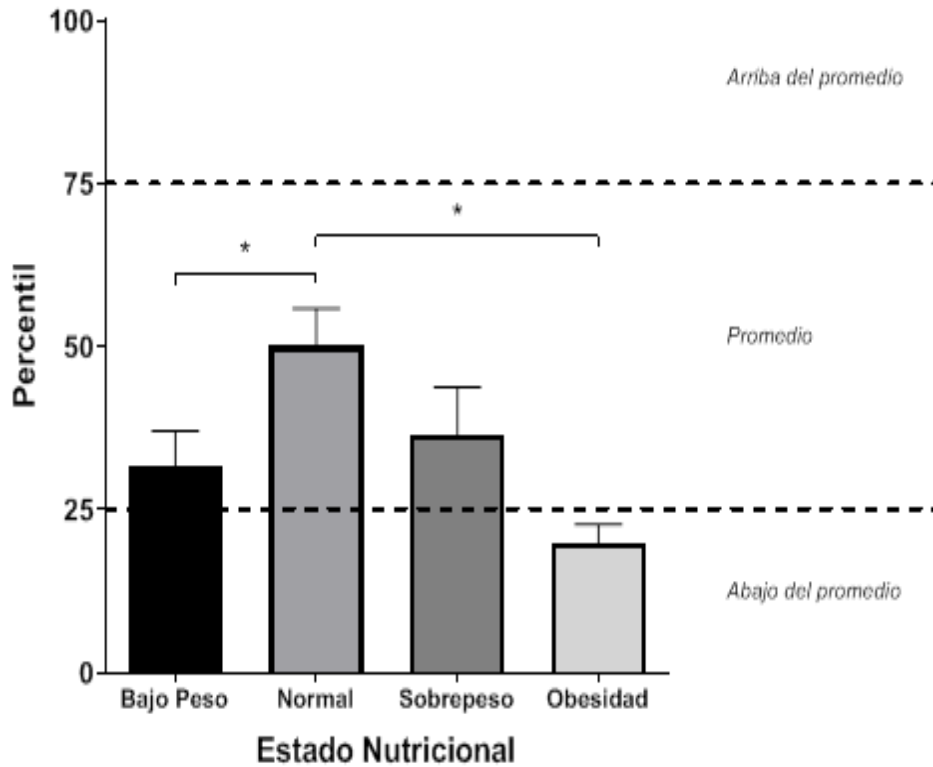
**Figura 7.** Efecto del estado nutricional en niños entre 3 y 6 años sobre las funciones cognitivas: Velocidad de Procesamiento (VP), Escala Weschler de Inteligencia para Preescolar y Primaria (WPPSI-III).



Los grupos de niños con bajo peso y con obesidad mostraron puntajes estadísticamente menores en comparación con los preescolares con normopeso. Los datos se presentan como medias + EE, U de Mann Whitney, prueba post hoc de Kruskal Wallis, (\*) representa diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p < 0.05$ ). La línea de guiones cortos (- - -) indica los percentiles a considerar como referencia en el desempeño de los participantes.

Finalmente, el CIT, que se integra a partir de los coeficientes verbal y ejecutivo, y nos indica una medida de la capacidad intelectual general, también resultó significativamente menor en los preescolares con bajo peso ( $\bar{x} = 31.50 \pm 5.52$ ) y con obesidad ( $\bar{x} = 19.64 \pm 3.04$ ) en relación con los del grupo con normopeso ( $\bar{x} = 50 \pm 5.84$ ), ( $p < 0.05$ ).

**Figura 8.** Efecto del estado nutricional en niños entre 3 y 6 años sobre las funciones cognitivas: Coeficiente Intelectual Total (CIT), Escala Weschler de Inteligencia para Preescolar y Primaria (WPPSI-III).

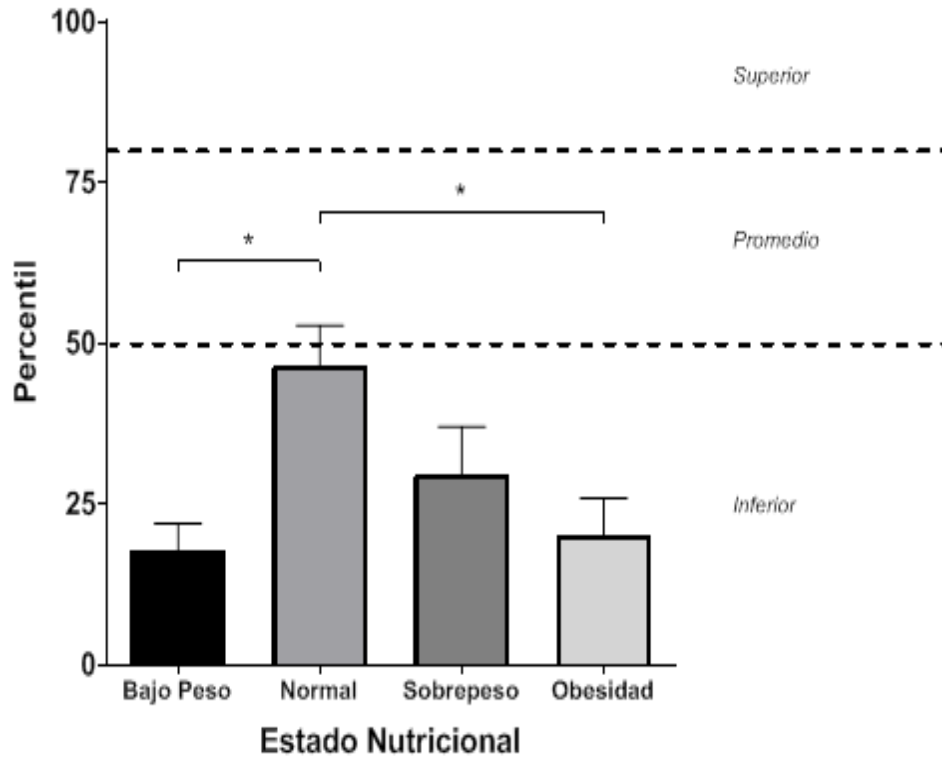


Tanto los niños con bajo peso como los que tenían obesidad expresaron los puntajes estadísticamente más bajos respecto a los preescolares con normopeso. Los datos se presentan como medias + EE, U de Mann Whitney, prueba post hoc de Kruskal Wallis, (\*) representa diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p < 0.05$ ). La línea de guiones cortos (- - -) indica los percentiles a considerar como referencia en el desempeño de los participantes.

Por otro lado, el CUMANIN proporciona el nivel de organización y desarrollo madurativo que permite las funciones cognitivas y conductuales de acuerdo a la edad cronológica del sujeto, y valora los aspectos siguientes:

El DV reportado indica el grado de desarrollo que existe en los aspectos de lenguaje articulario, expresivo y comprensivo. En este sentido, los niños con bajo peso ( $\bar{x} = 17.83 \pm 4.87$ ) y con obesidad ( $\bar{x} = 19.92 \pm 5.94$ ) presentan un decremento estadísticamente significativo en sus evaluaciones comparados con sus pares con normopeso ( $\bar{x} = 46.52 \pm 6.25$ ), ( $p < 0.05$ ).

**Figura 9.** Efecto del estado nutricional en niños entre 3 y 6 años sobre las funciones cognitivas: Desarrollo Verbal (DV), Cuestionario de Madurez Neuropsicológica Infantil (CUMANIN).

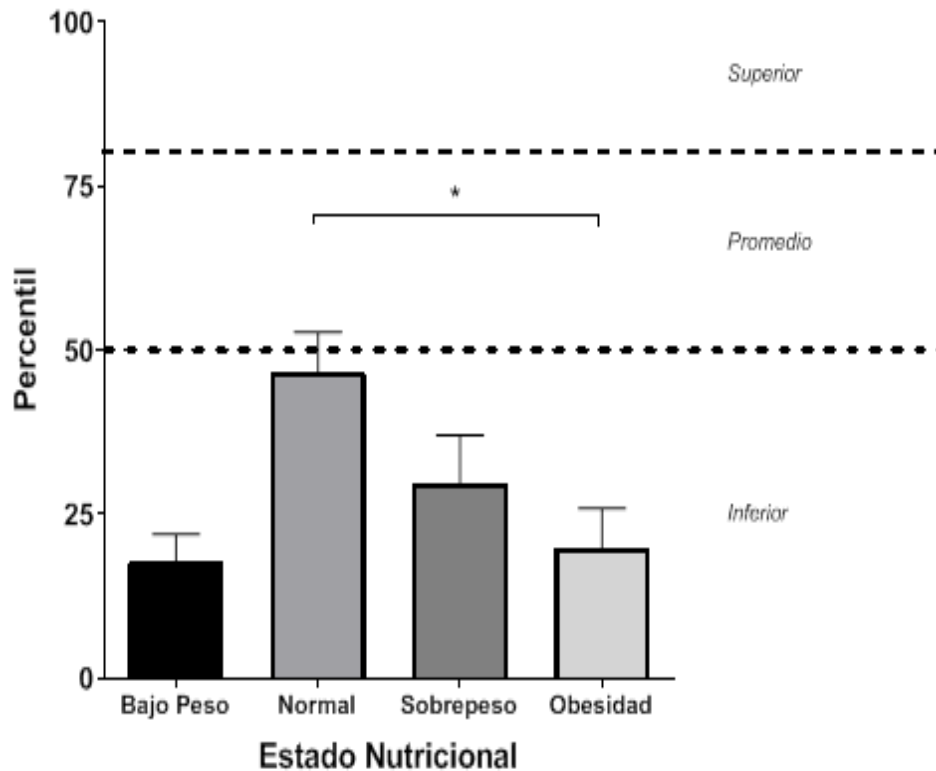


Los grupos de niños en ambos extremos de malnutrición, con bajo peso y obesidad, obtuvieron los puntajes estadísticamente más bajos respecto a los participantes con normopeso. Los datos se presentan como medias + EE, U de Mann Whitney, prueba post hoc de Kruskal Wallis, (\*) representa diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p < 0.05$ ). La línea de guiones cortos (- - -) indica los percentiles a considerar como referencia en el desempeño de los grupos.

El DNV brinda un referente de la maduración de las estructuras orgánicas implicadas en habilidades de psicomotricidad, estructuración espacial, visopercepción, memoria, entre otras. Aquí podemos distinguir la deficiencia significativa que demuestran los sujetos con obesidad ( $\bar{x} = 29.69 \pm 7.21$ ) respecto al grupo con normopeso ( $\bar{x} = 69.73 \pm 5.77$ ), ( $p < 0.05$ ).

**Figura 10.** Efecto del estado nutricional en niños entre 3 y 6 años sobre las funciones cognitivas: Desarrollo No Verbal (DNV), Cuestionario de Madurez Neuropsicológica Infantil (CUMANIN).

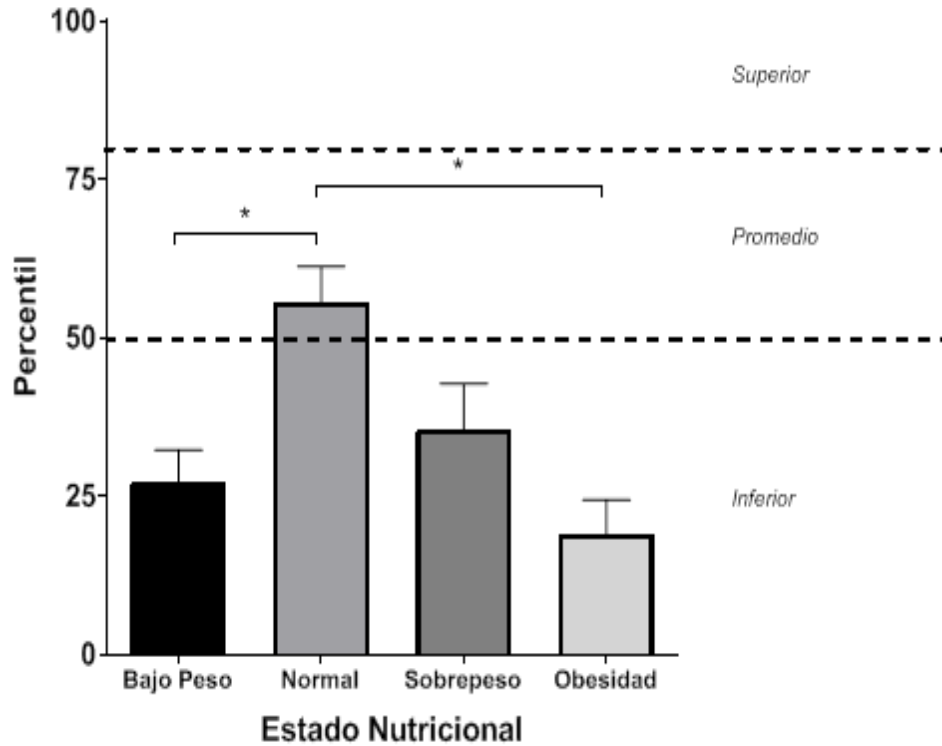




El grupo de niños con obesidad lograron la valoración más baja, con diferencia estadísticamente significativa en relación a los niños con normopeso. Los datos se presentan como medias + EE, U de Mann Whitney, prueba post hoc de Kruskal Wallis, (\*) representa diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p < 0.05$ ). La línea de guiones cortos (- - -) indica los percentiles a considerar como referencia en el desempeño de los grupos.

A partir de los puntajes de desarrollo anterior podemos identificar el DG. Al respecto observamos que la población con bajo peso ( $\bar{x} = 27.22 \pm 5.02$ ) y con obesidad ( $\bar{x} = 19 \pm 5.39$ ) tienen niveles de desarrollo significativamente menor que los preescolares con normopeso ( $\bar{x} = 55.44 \pm 5.80$ ), ( $p < 0.05$ ).

**Figura 11.** Efecto del estado nutricional en niños entre 3 y 6 años sobre las funciones cognitivas: Desarrollo Global (DG), Cuestionario de Madurez Neuropsicológica Infantil (CUMANIN).

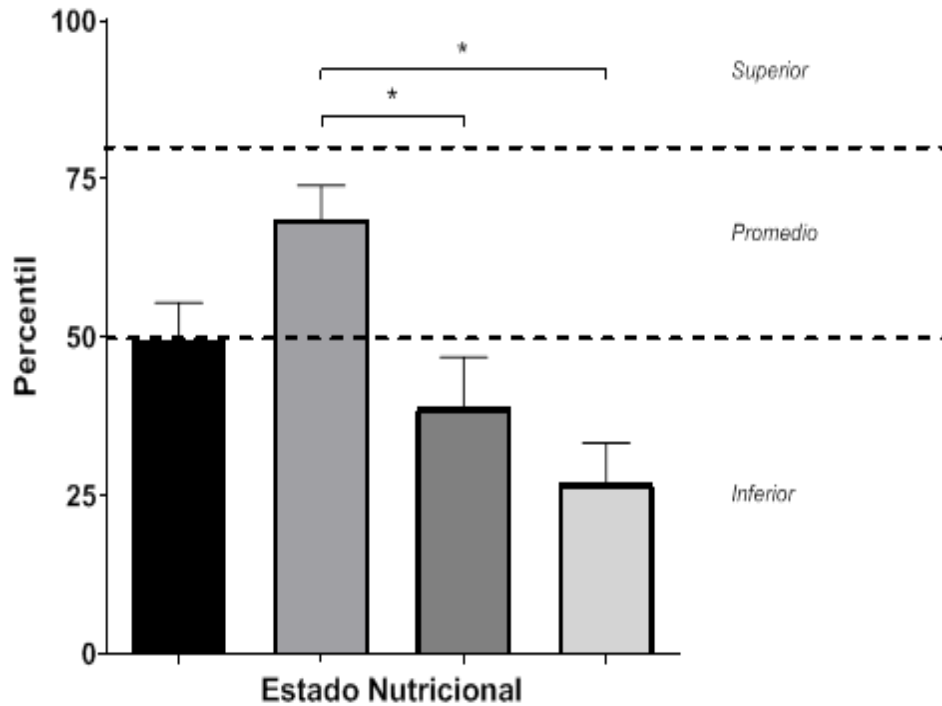


En ambos grupos, niños con bajo peso y con obesidad, mostraron los puntajes más bajos, siendo estadísticamente significativos en comparados con el grupo con normopeso. Los datos se presentan como medias + EE, U de Mann Whitney, prueba post hoc de Kruskal Wallis, (\*) representa diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p < 0.05$ ). La línea de guiones cortos (- - -) indica los percentiles a considerar como referencia en el desempeño de los grupos.

En un análisis preliminar de las subescalas de las pruebas, llamó poderosamente la atención la de *Visopercepción* del CUMANIN, la cual, mediante la copia de dibujos brinda un panorama de la madurez de áreas visuales secundarias y de asociación, de áreas profundas de la corteza temporal y de centros de decisión motora. El manual indica que el niño debe reproducir, lo mejor que pueda, las 15 figuras que se le presentan, sin oportunidad de hacer correcciones.

En el análisis estadístico encontramos un desempeño significativamente bajo de los grupos con sobrepeso ( $\bar{x} = 38.86 \pm 8$ ) y con obesidad ( $\bar{x} = 26.92 \pm 6.37$ ) en contraste con los niños con normopeso ( $\bar{x} = 68.46 \pm 5.50$ ), ( $p < 0.05$ ).

**Figura 12.** Efecto del estado nutricional en niños entre 3 y 6 años sobre las funciones cognitivas: Subescala Visopercepción (VP), Cuestionario de Madurez Neuropsicológica Infantil (CUMANIN).



Tanto los niños con sobrepeso como aquellos con obesidad, obtuvieron la menor puntuación con diferencias estadísticamente significativas en referencia con los pares con normopeso. Los datos se presentan como medias + EE, U de Mann Whitney, prueba post hoc de Kruskal Wallis, (\*) representa diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p < 0.05$ ). La línea de guiones cortos (- - -) indica los percentiles a considerar como referencia en el desempeño de los grupos.

#### 9.4. Correlación entre los parámetros metabólicos, los marcadores de estrés oxidante y la función cognitiva

El último objetivo del estudio consistió en establecer la correlación de los parámetros bioquímicos (metabólicos y de EO) y la función cognitiva de los preescolares. Para tal fin, se calculó la correlación del coeficiente de Spearman con los resultados de Glu, Col, TG, TyG, marcadores de EO y enzimas antioxidantes, con respecto a los puntajes de desempeño en las pruebas neuropsicológicas aplicadas (WPPSI-III y CUMANIN).

En el análisis de asociaciones para el WPSI-III, el CIV no arrojó correlaciones significativas con ninguno de los valores bioquímicos estudiados.

Por el contrario, el CIE presentó correlación negativa con las concentraciones de TyG ( $r = -0.4217$ ;  $p = 0.0401$ ), MDA ( $r = -0.4044$ ;  $p = 0.0450$ ), SOD ( $r = -0.4186$ ;  $p = 0.0373$ ) y GSSG ( $r = -0.4310$ ;  $p = 0.0401$ ); mientras que la asociación significativa con CAT fue positiva ( $r = 0.4013$ ;  $p = 0.0468$ ).

Asimismo, la VP expresó correlaciones significativas de tipo negativo con los TG ( $r=-0.5193$ ;  $p=0.0227$ ), TyG ( $r=-0.6585$ ;  $p=0.005$ ), MDA ( $r=-0.6349$ ;  $p=0.0075$ ), y GSSG ( $r=-0.5294$ ;  $p=0.0372$ ). Con la actividad de SOD la asociación fue positiva ( $r=0.5318$ ;  $p=0.0231$ ),

El CIT, como en caso de los coeficientes anteriores sostuvo correlaciones estadísticamente significativas con TG ( $r=-0.3850$ ;  $p=0.0296$ ), TyG ( $r=-0.4110$ ;  $p=0.0241$ ), MDA ( $r=-0.3952$ ;  $p=0.0413$ ), SOD ( $r=-0.4451$ ;  $p=0.0176$ ) y CAT ( $r=0.3758$ ;  $p=0.0372$ ); a excepción de la CAT, todas las asociaciones fueron negativas.

**Tabla III.** Correlación de parámetros metabólicos, marcadores de estrés oxidante y enzimas antioxidantes respecto a la función cognitiva de los preescolares evaluada a través del WPPSI-III.

BIOMARCADOR	WPPSI-III							
	CI VERBAL		CI EJECUCIÓN		VEL PROCESAMIENTO		CI TOTAL	
	rho	$p$	rho	$p$	rho	$p$	rho	$p$
<b>Glu</b> (mg/dl)	-0.0539	0.8024	0.0219	0.9134	0.1158	0.6369	0.0347	0.8477
<b>Col</b> (mg/dl)	-0.0165	0.9389	-0.1050	0.6021	0.3086	0.2128	0.0579	0.7485
<b>TG</b> (mg/dl)	-0.1496	0.4855	-0.0468	0.8202	-0.5193	<b>0.0227*</b>	-0.3850	<b>0.0296*</b>
<b>TyG</b>	-0.0785	0.7284	-0.4217	<b>0.0401*</b>	-0.6585	<b>0.0050*</b>	-0.4110	<b>0.0241*</b>
<b>MDA</b> ( $\mu$ M)	0.1609	0.4527	-0.4044	<b>0.0450*</b>	-0.6349	<b>0.0075*</b>	-0.3952	<b>0.0413*</b>
<b>3-NT</b>	-0.2208	0.3235	0.0878	0.6695	0.2108	0.4153	-0.1567	<b>0.4171*</b>
<b>SOD</b> (%)	0.1026	0.6333	-0.4186	<b>0.0373*</b>	0.5318	<b>0.0231*</b>	-0.4451	<b>0.0176*</b>
<b>CAT</b> (U/ml)	0.0143	0.9469	0.4013	<b>0.0468*</b>	0.1662	0.5100	0.3758	<b>0.0372*</b>
<b>GSSG</b> ( $\mu$ M)	0.0752	0.7268	-0.4310	<b>0.0401*</b>	-0.5294	<b>0.0372*</b>	0.0784	0.6747

Exceptuando el Coeficiente Intelectual Verbal (CIV), el resto de los componentes: Coeficiente Intelectual Ejecutivo (CIE), Velocidad de Procesamiento (VP) y el mismo Coeficiente Intelectual Total (CIT), mostraron asociaciones estadísticamente significativas con todos los valores bioquímicos salvo con la glucosa (Glu), colesterol (Col) y 3-nitrotirosina (3-NT).

Respecto al CUMANIN, se observaron asociaciones en los 3 coeficientes de desarrollo. El DV se correlacionó negativamente con Col ( $r=-0.9276$ ;  $p=0.0167$ ), TG ( $r=-0.9429$ ;  $p=0.0167$ ), TyG ( $r=-0.8857$ ;  $p=0.0333$ ), 3-NT ( $r=-0.8857$ ;  $p=0.0333$ ), CAT ( $r=-0.8214$ ;  $p=0.0341$ ).

El DNV solamente expresó correlaciones de tipo negativo con los mismos biomarcadores que el DV. Los valores que se registraron fueron Col ( $r=-0.6485$ ;  $p=0.0490$ ), TG ( $r=-0.7333$ ;  $p=0.0202$ ), TyG ( $r=-0.6970$ ;  $p=0.0306$ ), MDA ( $r=-0.8333$ ;  $p=0.0333^*$ ), SOD ( $r=-0.7857$ ;  $p=0.0480$ ). Con 3-NT ( $r=0.7381$ ;  $p=0.0458$ ) y CAT ( $r=0.6833$ ;  $p=0.0503$ ) la asociación fue positiva.

Finalmente, el DG presentó sólo correlaciones significativas con TG ( $r=-0.5193$ ;  $p=0.0227$ ), 3-NT ( $r=-0.6585$ ;  $p=0.005$ ) y CAT ( $r=-0.6349$ ;  $p=0.0075$ ). De éstas, solamente la de TyG fue de tipo positivo.

**Tabla IV.** Correlación de parámetros metabólicos, marcadores de estrés oxidante y enzimas antioxidantes respecto a la función cognitiva de los preescolares evaluada a través del CUMANIN.

BIOMARCADOR	CUMANIN					
	DESARROLLO VERBAL		DESARROLLO NO VERBAL		DESARROLLO GLOBAL	
	Rho	<i>p</i>	rho	<i>P</i>	rho	<i>p</i>
<b>Glu</b> (mg/dl)	-0.7500	0.0663	-0.4603	0.2146	-0.7143	0.0881
<b>Col</b> (mg/dl)	-0.9276	<b>0.0167*</b>	-0.6485	<b>0.0490*</b>	0.0167	0.3956
<b>TG</b> (mg/dl)	-0.9429	<b>0.0167*</b>	-0.7333	<b>0.0202*</b>	-0.3095	0.4618
<b>TyG</b>	-0.8857	<b>0.0333*</b>	-0.6970	<b>0.0306*</b>	0.0881	<b>0.0368*</b>
<b>MDA</b> ( $\mu$ M)	-0.7714	0.1028	-0.8333	<b>0.0083*</b>	-0.6786	0.1095
<b>3-NT</b>	-0.8857	<b>0.0333*</b>	0.7381	<b>0.0458*</b>	-0.9429	<b>0.0167*</b>
<b>SOD</b> (%)	0.4348	0.3889	-0.7857	<b>0.0480*</b>	-0.3810	0.3599
<b>CAT</b> (U/ml)	-0.8214	<b>0.0341*</b>	0.6833	<b>0.0503*</b>	-0.8862	<b>0.0061*</b>
<b>GSSG</b> ( $\mu$ M)	0.1905	0.6646	-0.4686	0.2048	0.1500	0.7081

Los coeficientes de desarrollo expresan correlación con los biomarcadores metabólicos y de EO, la significancia estadística se registra con todos ellos a excepción de la glucosa (Glu) y el glutatión oxidado (GSSG). Cabe señalar que el Desarrollo Global (DG) es el que menores asociaciones tuvo con los marcadores, con solo uno de tipo metabólico, el índice triglicéridos glucosa (TyG), y con dos de EO, 3-nitrotirosina (3-NT) y catalasa (CAT).

## 10. DISCUSIÓN

Los marcadores bioquímicos plasmáticos, como la concentración de Glu, el perfil de lípidos y los niveles de INS, se cuantifican para realizar una evaluación integral del estado nutricional y las alteraciones metabólicas [Bernabé García y cols., 2014]. En el presente estudio, medimos Glu, Col total y HDL, TG e INS dentro de los marcadores metabólicos y se calcularon los índices TyG y HOMA-IR para determinar RI.

En cuanto a la Glu, se encontraron niveles más altos en el grupo de niños con bajo peso en comparación con los grupos con sobrepeso y obesidad. No se observaron diferencias en la concentración de Glu entre los grupos con peso normal y bajo de peso. Estudios previos han reportado disglucemia (ya sea hipoglucemia o hiperglucemia) en niños con desnutrición moderada o severa [Ashworth, 2001; Bandsma y cols., 2010; Ledger y cols., 2021]. Según nuestros hallazgos, sugerimos que nuestro grupo con bajo peso presenta desnutrición leve y no moderada o severa.

Con base en otros informes que han encontrado niveles altos de Glu en niños con sobrepeso u obesidad [Shamah-Levy y cols., 2018; Carmona-Montesinos y cols., 2015], esperábamos observar una tendencia similar en estos grupos. Sin embargo, nuestros resultados fueron diferentes probablemente porque en nuestra de muestra de niños con obesidad, aunque presentan baja sensibilidad a la INS, esta continua siendo funcional al encontrarse en concentraciones elevadas, permitiendo una adecuada unión a su receptor, y con ello la absorción de Glu [Becker y cols., 1972; Bandsma y cols., 2011]. De acuerdo con nuestros resultados, Sfar y cols. (2013) y Chiavaroli y cols. (2009), no informaron diferencias significativas en los valores de Glu entre niños con obesidad y niños con peso normal.

La dislipidemia es un trastorno metabólico caracterizado por niveles elevados de TG en plasma atribuidos al aumento de lipoproteínas de muy baja y baja densidad (VLDL, LDL) y a la disminución del colesterol HDL [Spahis y cols., 2017]. Al igual que en los adultos, la dislipidemia también se observa en niños con sobrepeso u obesidad, aunque se han reportado discrepancias con respecto a las concentraciones de Col total y TG en población pediátrica [Kilic y cols., 2016; Shashaj y cols., 2016; Rijks y cols., 2018].

En nuestra investigación, los niños con obesidad mostraron concentraciones elevadas de Col y TG, por lo que los valores de colesterol HDL fueron también más bajos en comparación con los grupos con normopeso y sobrepeso. Estos resultados son similares a los reportados por Kilic y cols. (2016), en donde los niños con obesidad mostraron diferencias significativas en los perfiles lipídicos con respecto a los niños con peso normal. Por el contrario, aunque Shashaj y cols. (2016), reportaron un aumento en los niveles de TG y una reducción en el colesterol HDL, nosotros no encontramos diferencias significativas para los niveles de Col entre los niños con normopeso y los niños con obesidad. Además, Rijks y cols. (2018) informaron niveles altos de TG y Col en niños con sobrepeso u obesidad, aunque no se encontraron diferencias estadísticas entre ambos grupos. Las posibles variables que explican el contraste entre nuestros resultados y los reportados por otros autores pueden involucrar la raza y/o el tiempo que los niños de esos estudios hayan presentado obesidad.

Además, diversos estudios no encontraron diferencias en las concentraciones de Col y TG entre niños con peso normal y desnutrición moderada, mientras que se ha observado una disminución en las concentraciones de Col y TG en niños con desnutrición severa [Verma y cols., 2018; Veiga y cols., 2010]. Por el contrario, no observamos diferencias en el Col, colesterol HDL y concentraciones de TG entre niños con bajo peso y niños con normopeso, probablemente porque nuestro grupo con bajo peso solo presentaba desnutrición leve.

Dos factores importantes a considerar en el estado nutricional son la INS y RI. La INS es una hormona clave para la captación de Glu en las células e inhibe la lipólisis [Wilcox, 2005], mientras que la RI está relacionada con la acumulación de lípidos en los compartimentos intramuscular y visceral [Jung y Yoo, 2018]. Además, las alteraciones de la RI pueden causar trastornos metabólicos, como DM, HTA y enfermedad cardíaca [Rupérez y cols., 2018]. En general, la RI es un estado en el que la INS ejerce una acción biológica subóptima. Esta acción subóptima conduce a un aumento de las concentraciones séricas de Glu debido a la incapacidad para inhibir la producción de Glu hepática y la degradación del glucógeno [Spahis y cols., 2017; Unger y cols., 2014]. Dado que el clamp hiperinsulinémico-euglucémico es una prueba muy sensible pero de alto costo, las alternativas de alta sensibilidad para este análisis son las siguientes: Índices TyG y HOMA-IR. Ambos han reportado una alta concordancia diagnóstica en niños mexicanos [Rodríguez-Moran y cols., 2017; Unger y cols., 2014].

Algunos estudios han analizado la concentración de INS y la RI en niños y adolescentes [Carmona-Montesinos y cols., 2016; Shashaj y cols., 2016; Kang y cols., 2017; Martín-Echeverri 2018; Vieira-Ribero y cols., 2019; Martins y Sawaya, 2006; Weiss y cols., 2004; Di Bonito y cols., 2017; García Cuartero y cols., 2007]. En nuestro estudio, los grupos con malnutrición (bajo peso y obesidad) mostraron valores significativamente más altos de INS, índices TyG y HOMA-IR. En los niños con bajo peso, la RI podría explicarse como un "mecanismo compensatorio" para pasar de un estado anabólico a un estado catabólico (bajo peso) y gastar energía en forma de Glu liberada por el hígado y ácidos grasos libres liberados por los adipocitos [Pelizzo y cols., 2017]. Nuestros resultados sobre las concentraciones de Glu, Col y TG en niños con bajo peso respaldan dichas adaptaciones vitales.

Se han reportado algunas discrepancias en la fórmula utilizada para calcular TyG y los valores para determinar la RI en poblaciones preescolares [Rodríguez-Morán y cols., 2017; Kang y cols., 2017; Vieira-Ribeiro y cols., 2019; Aslan y cols., 2020; Angoorani y cols., 208; Locateli y cols., 2019; Mohd Nor y cols., 2016; Simental-Mendía y cols., 2020], aunque solo uno de los estudios se realizó con niños del mismo rango de edad que nuestra muestra. El cálculo de TyG lo hicimos mediante dos fórmulas. Acorde con nuestros resultados, Viera-Ribeiro y cols (2019). reportaron asociaciones positivas entre la adiposidad corporal total, la concentración de INS y la RI en niños de 4 a 7 años. Hasta donde sabemos, el nuestro es el primer informe acerca de TyG en niños con bajo peso.

Con respecto a HOMA-IR, Golden (1988) informó niveles más altos de Glu en sangre en ayunas y deficiencia de INS en niños con desnutrición severa (marasmo o kwashiorkor-marasmo) en comparación con niños sanos. En consecuencia, estos valores provocaron alteraciones en la relación INS:Glu, que era constantemente baja en niños con desnutrición. Adicionalmente, Martins y Sawaya (2006) reportaron valores de INS y HOMA- $\beta$  más bajos en niños desnutridos crónicos que los del grupo control.

Algunos autores han reportado índices altos de HOMA-IR y HOMA- $\beta$  en niños con obesidad [Carmona-Montesinos y cols., 2016; Shashaj y cols., Weiss y cols., 2004; Di Bonito y cols., 2017; García Cuartero y cols., 2007]. Sin embargo, solo Carmona-Montesinos y cols. (2016) estudiaron a niños de la misma edad que los de nuestra muestra. En conjunto, estos datos



sugieren que la malnutrición (bajo peso y obesidad) puede causar RI desde una edad temprana (3 a 6 años).

El EO es un indicador de salud ampliamente estudiado [y cols., 2019]. Aunque la relación entre EO y el estado nutricional se ha estudiado ampliamente en adultos, existen pocos reportes centrados en niños y menos aún en edades preescolares [Zhu y cols., 2006; Ustundag y cols., 2007; Oliver y cols., 2010; Codoñer-Franch y cols., 2010; Habib y cols., 2015; Vehapoglu y cols., 2016; Cervantes-Ríos y cols., 2018].

Según nuestros hallazgos, los niños con obesidad mostraron concentraciones más altas de marcadores de EO (MDA y 3-NT) en comparación con los niños con bajo peso y normopeso. Similar a estos resultados, Carmona-Montesinos y cols. (2016) informaron valores más altos de MDA en niños en edad preescolar con obesidad en comparación con niños con peso normal. Aunque otros informes han descrito niveles altos de otros marcadores de EO (isoprostanos [Chiavaroli y cols., 2009; Araki y cols., 2010; Oliver y cols., 2010], productos de glicación avanzada [Šebeková y cols., 2009], ácido úrico [Verhulst y cols., 2007], LDL, GSSG [Carmona-Montesinos y cols., 2016; Kelly y cols., 2010]), así como las relaciones entre los niveles de oxidantes totales y antioxidantes [Vehapoglu y cols., 2016], la mayoría de ellos se realizaron en niños en edad escolar.

El EO es uno de los principales mecanismos que produce complicaciones en personas con obesidad [Rao y cols., 2011]. La presencia excesiva de tejido adiposo *per se*, estimula la producción de EROs por macrófagos y monocitos. Además, el tejido adiposo tiene capacidad secretora de la angiotensina II, la cual estimula la actividad de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa que participa en la ruta principal para la producción de EROs en adipocitos [Esposito y cols., 2006]. Por otro lado, la hipercolesterolemia activa las principales enzimas productoras de oxidantes, como la xantina oxidasa, las NADPH oxidasas y las mieloperoxidasas, lo que genera mayor producción de especies reactivas de oxígeno [Stapleton y cols., 2010]. Los adipocitos y preadipocitos han sido identificados, a su vez, como fuente de citocinas proinflamatorias [Fernández-Sánchez y cols., 2011]. Como los adipocitos pueden acelerar la producción de EROs [Manna y Jain, 2015], el aumento en los niveles de ácidos grasos libres de forma crónica, puede empeorar la RI al reducir la captura de Glu dependiente de insulina [Leo y cols., 2016]. En adultos con obesidad, el EO se ha caracterizado por un aumento de la

peroxidación de lípidos y GSSG y una disminución del GSH [Carmona-Montesinos y cols., 2016]. Adicionalmente, la actividad de enzimas antioxidantes se suprime en situaciones de EO crónico o agudo [Manna y Jain, 2015; Leo y cols., 2016].

Una de estas enzimas antioxidantes, la SOD, cataliza la dismutación de  $O_2$  en  $H_2O_2$  y previene la formación de nuevos RL [Rao y cols., 2011; Sfar y cols., 2013; Kilic y cols., González-Mayo y cols., 2017]. En el presente estudio, la actividad de SOD fue significativamente menor en los niños con obesidad en comparación con los otros grupos. Por el contrario, Erdeve y cols. (2004) y Sfar y cols. (2013), reportaron mayor actividad antioxidante de la SOD en el grupo con obesidad en comparación con niños con peso normal. Una posible explicación de este contraste podría ser que la actividad de la SOD y la expresión de sus isoformas disminuyen una vez que se establece la condición de obesidad [Valdecantos y cols., 2009].

La CAT y el GSH también son antioxidantes endógenos que eliminan ER al catalizar la formación de  $H_2O_2$  hacia agua ( $H_2O$ ) [Rao y cols., 2011; Kilic y cols., 2016]. En nuestro estudio, no se observaron diferencias ni en la relación GSH/GSSG ni en las concentraciones de CAT en los grupos estudiados. Sfar y cols. (2013) informaron también que la media de GPx y la actividad de CAT no se vieron afectadas por el aumento del IMC. En contraste, otros autores han expuesto cambios en la homeostasis antioxidante tiol/disulfuro desplazados hacia los parámetros oxidantes en niños con obesidad. Dado que el glutatión es uno de los principales mecanismos antioxidantes para la tasa tiol/disulfuro, la relación GSH/GSSG presentaría valores más altos en niños con obesidad en comparación con niños con peso normal [Vehapoglu y cols., 2016; Kilic y cols., 2016, Elmas y cols., 2017].

En nuestra investigación, la razón por la que no se observaron diferencias ni en la relación GSH/GSSG ni en las concentraciones de CAT podría deberse a que los SAOX de los niños no están tan deteriorados como en los adultos, y que otros antioxidantes endógenos y exógenos participan en la eliminación de RL y ER. Vehapoglu y cols. (2016) informaron que el TAS y los niveles de tiol se correlacionaron negativamente con la edad en niños con obesidad. Además, Leo y cols. (2016) analizaron la capacidad plasmática antioxidante total en pacientes pediátricos con obesidad y encontraron que los niños presentaban una capacidad antioxidante total menor que la población adulta con obesidad. Por lo tanto, los

niños pueden ser más susceptibles a las alteraciones estructurales por EO que los adultos debido a un desarrollo incompleto del sistema antioxidante.

Aunque no se observaron diferencias significativas, se identificó una alta tendencia a la disminución de la actividad de SOD en niños con bajo peso y con sobrepeso. Cuando aumentan los aniones superóxido, la actividad de la SOD aumenta para neutralizar los RL y prevenir los cambios oxidantes. Por lo tanto, nuestros resultados podrían explicarse como una etapa compensatoria en la que la actividad elevada de SOD podría prevenir el aumento de los niveles de MDA y 3-NT para niños con bajo peso y sobrepeso. Sin embargo, cuando se agotan los sistemas antioxidantes, el riesgo de que los niveles de marcadores de EO aumente en estos niños, es mayor.

Algunos estudios han informado un aumento de los marcadores de EO asociados con el agotamiento de los elementos antioxidantes en niños con desnutrición [Cervantes-Ríos y cols., 2018; Khare y cols., 2014]. Sin embargo, estos estudios se realizaron en niños con desnutrición severa (kwashiorkor, kwashiorkor-marasmo y marasmo) [Cervantes-Ríos y cols., 2018; Bandsma y cols., 2011; Khare y cols., 2014; Becker y cols., 1995; Jain y cols., 2011]. En tales patologías, el deterioro del sistema antioxidante se ha asociado con la deficiencia de varios nutrientes esenciales para la síntesis de proteínas que están relacionados con la integridad, reparación y protección del ADN [Cervantes-Ríos y cols., 2018]. Nuestra investigación se realizó en niños con bajo peso pero no con deterioro nutricional severo como en dichos estudios. Por tanto, esta podría ser otra razón por la que no se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de marcadores de EO en este grupo.

Al correlacionar indicadores antropométricos con parámetros de estrés metabólico y oxidativo, observamos que los PC CDC altos o el IMC alto en niños con obesidad podrían reflejar una asociación positiva mayor con parámetros metabólicos cuantificados y subproductos de oxidación, y al mismo tiempo una asociación negativa con el sistema antioxidante. Para los niños con obesidad, se encontró una correlación positiva mayor entre los indicadores nutricionales, principalmente con los PC CDC, y biomarcadores metabólicos y de EO, como Glu, Col, TG y TyG, MDA y 3-NT, SOD, CAT y la relación GSH/GSSG. Por el contrario, en niños con bajo peso, el indicador de IMC mostró correlaciones positivas solo con TG, índices TyG y HOMA-IR, y a la par correlaciones negativas con MDA y GSH/GSSG.

De acuerdo con nuestros resultados, Kilic y cols., y Elmas y cols., reportaron una correlación positiva entre un IMC alto y el estado antioxidante total, y por otro lado, una correlación negativa con la concentración total de grupos de tiol en niños con obesidad [Kilic y cols., 2016; Elmas y cols., 2017]. Por el contrario, se informó una correlación inversa entre la actividad de SOD, los valores de CAT e IMC en niños mayores con obesidad [Zhu y cols., 2006; Sfar y cols., 2013] que también podría disminuir la relación GSH/GSSG y aumentar la RI [Carmona-Montesinos y cols., 2016]. Además, como la peroxidación de lípidos es el fenómeno de EO más significativo asociado con el aumento del IMC, los valores más altos de IMC podrían dar como resultado un aumento en las concentraciones de MDA [Carmona-Montesinos y cols., 2016; Zhu y cols., 2006].

En lo relativo a la evaluación de funciones cognitivas, conviene recordar en primera instancia, que no existe aspecto alguno del ser humano, físico o psicológico, que no se vea afectado por la nutrición. La edad preescolar (de 3 a 6 años) se ha descrito como una época de cambios rápidos y dramáticos a nivel cerebral y de adquisición fundamental del desarrollo cognitivo. Pese al notable impacto de la nutrición sobre las habilidades cognitivas en esta etapa de la vida en particular, se han publicado menos estudios al respecto en niños en edad preescolar que en lactantes o en niños en edad escolar [Rosales y cols., 2009], por lo que la presente investigación pretende contribuir de forma valiosa en ampliar el conocimiento de los procesos cognitivos en de dicho grupo etario.

La nutrición como parte del entorno biológico del niño, tiene importantes efectos en el desarrollo de la macroestructura y microestructura del cerebro, así como en el funcionamiento de los neurotransmisores. La evolución ontogénica de las diferentes partes del cerebro subyace el propio desarrollo de las habilidades cognitivas, las cuales se traducen como el resultado de la función cerebral [Rosales y cols., 2009; Hughes y Bryan, 2003]. La función cognitiva se refiere pues, al procesamiento, integración, almacenamiento y recuperación de la información que recibe el individuo de su medio. Se trata de un espectro de aptitudes que incluyen percepción, atención, memoria y otras de orden superior, denominadas funciones ejecutivas [Smith y cols., 2011].

Los efectos de la nutrición sobre el desarrollo de dichas habilidades son probablemente sutiles debido a que la nutrición es una de las muchas influencias que recibe el cerebro. La elección de pruebas para la medición de la función cognitiva, por lo tanto, es de

imprescindible consideración para la detección de los efectos nutricionales. La valoración de la función cognitiva debe poseer propiedades psicométricas adecuadas, y cuando sea posible, haber sido estandarizada en el país donde se pretende aplicar. Además, deben ser sensibles a la detección de los efectos nutricionales demostrado por la variabilidad en la ejecución sin exponer efectos de “suelo” o “techo” (que sea muy complicada o en extremo fácil) para la población, y capaz de detectar cambios a través del tiempo. Cada prueba debe seleccionarse de acuerdo con los efectos que se espera que surjan debido al impacto nutricional y debe ser una medida relativamente “pura” de la capacidad cognitiva específica que se está probando [Hughes y Bryan, 2003].

A este respecto, ambas pruebas elegidas en el presente estudio para determinar la relación entre el estado nutricional y las funciones cognitivas y de desarrollo, cumplen con las características mencionadas para tal propósito. La escala WPPSI-III ha sido estandarizada, validada y aplicada en un sinnúmero de estudios clínicos y educativos en niños mexicanos. Mientras que el CUMANIN, si bien no cuenta con los antecedentes metodológicos de la primera, fue seleccionada en nuestra investigación para establecer un contraste de tipo madurativo versus el diagnóstico psicométrico que arroja la WPPSI-III. No obstante, el CUMANIN, un test de origen Español con uso frecuente en Latinoamérica, ha sido ya adaptado en nuestro país y diversamente utilizado [Zamudio y cols., 2014; Salvador-Cruz y cols., 2019].

Con la intención de explicar los efectos de la nutrición sobre habilidades cognitivas se han propuesto diferentes metodologías de aproximación. Es decir, el desarrollo cognitivo se ha valorado a través de baterías psicométricas (completas o a través del uso de las subescalas que las integran), cocientes de inteligencia y/o pruebas de preparación académica o escolar. Debido a esto, es que resulta poco probable hallar antecedentes que sustenten directamente nuestra investigación, no obstante, abordaremos el análisis de los resultados de la evaluación de la función cognitiva del presente estudio tratando particularmente las habilidades que evaluaron los tests. Se debe advertir entonces, que las coincidencias o diferencias con los estudios previos que se señalan podría deberse a que se trate de pruebas distintas, pero sin dejar de lado el reporte sobre el impacto en los procesos cognitivos.

En nuestra metodología también es importante considerar que las pruebas generales, como es el caso del WPPSI-III y el CUMANIN, tienen limitaciones importantes. Cuando se componen de varias subpruebas, la misma puntuación de CI general puede reflejar diferentes patrones de desempeño, a veces bastante sustanciales, ya que diferentes combinaciones de puntuaciones de las subpruebas pueden sumar la misma puntuación total. Es incorrecto suponer que dos grupos de niños con el mismo puntaje general necesariamente se desempeñarán al mismo nivel en pruebas específicas; es decir, un CI idéntico puede enmascarar diferentes patrones de capacidad en otras pruebas. Sin embargo, siempre que se reconozcan las limitaciones, una medida de la capacidad general puede ser una base útil para una evaluación cognitiva [Isaacs y Oates, 2008].

En un inicio, para hablar del CIV del WPPSI-III habrá que recordar que este se integra por las subescalas de Información, Vocabulario, Pistas, Comprensión y Semejanzas. En conjunto, este coeficiente examina las funciones de atención, memoria (y subtipos), lenguaje (y subtipos) e inteligencia cristalizada.

Nuestra investigación reportó un desempeño significativamente menor por parte del grupo con obesidad en comparación a sus pares con normopeso. Estas observaciones coinciden con una revisión sistemática publicada por Smith y cols. (2011), en donde concluyeron que los niños con obesidad muestran capacidades cognitivas disminuidas en términos de función ejecutiva, atención, memoria a corto plazo, funcionamiento global, habilidades espaciales visuales y habilidades verbales. Asimismo, se corresponde con los hallazgos de un estudio llevado a cabo en 243 niños entre 8 y 10 años, en donde la evaluación de las habilidades verbales en los niños con obesidad, en especial la comprensión verbal, se encontró significativamente disminuida respecto a sus pares con peso normal; dicha observación se correlacionó además con el bajo desempeño académico en las pruebas de lectura y ortografía [Raine y cols., 2018].

Similar a nuestro estudio, una investigación que reportó la relación de la RI con la función neurocognitiva y electroencefalografía en niños con obesidad utilizó la escala WISC-R, que evalúa niños entre 6 y 16 años, informando que especialmente las habilidades verbales se veían afectadas en los niños con obesidad. Los puntajes del CIV fueron significativamente más bajos en el grupo de niños con obesidad+RI comparado con los grupos con normopeso y el de escolares (12 a 14 años) con obesidad-RI. Adicionalmente, los puntajes verbales

correlacionaron negativamente con el tiempo que tenían con obesidad (años) y los niveles de INS plasmática en ayuno. De acuerdo con los autores, la RI afecta particularmente la inteligencia verbal en pacientes con obesidad, ya que se ha demostrado que la INS aumenta la memoria probablemente al unirse a receptores en el hipocampo y el sistema límbico, por lo que, en individuos con obesidad, la sensibilidad a la INS se reduce y el déficit resultante en la memoria puede conducir a dificultades verbales [Akin y cols., 2017].

Por otra parte, aunque no formó parte de nuestros objetivos, es importante destacar que existe evidencia de que la calidad de la dieta (equilibrada, variada y suficiente) se asocia significativamente con el desarrollo cognitivo verbal, como lo constató el estudio longitudinal de Nyaradi y cols. (2013). El equipo de investigación valoró la capacidad verbal de niños, desde el nacimiento hasta llegar a 10 años, con el Test de Vocabulario en Imágenes Peabody (PPVT-III), una de las pruebas más prestigiosas para la evaluación de aspectos verbales, que tiene por finalidad evaluar el nivel de vocabulario receptivo y hacer una detección rápida de dificultades o de la aptitud verbal. Los individuos que repetidamente obtuvieron una mejor Valoración de la Alimentación del Lactante durante los 3 primeros años de vida correlacionaron con mejores puntajes en el PPVT-III a los 10 años de edad, por lo que presumiblemente los de puntajes más bajos presentaban alguna forma de malnutrición, como fue el caso de nuestros sujetos de estudio. Cabe señalar que el Peabody ha mostrado una alta correlación con otras pruebas de vocabulario, incluida la subprueba de vocabulario de Stanford-Binet y la subprueba de vocabulario de la Escalas Wechsler de Inteligencia.

En aspectos más puntuales del CIV, debemos destacar la valoración de la memoria, la cual en concordancia con nuestros resultados, otros estudios han reportado déficit de esta habilidad en niños con obesidad. Habrá que recordar que los tipos de memoria abarcan: memoria a corto plazo, memoria de trabajo y memoria a largo plazo. Acerca de ello, una investigación demostró que la valoración de la memoria de trabajo a los 4 años podía predecir el desempeño en matemáticas a los 6 y 7 años de edad [Bull y cols., 2008]. Consecuentemente, otro estudio reveló que las dificultades particulares de los niños con menor capacidad matemática estaban relacionadas con su mala memoria de trabajo, lo que resultaba en problemas para controlar, regular, cambiar y mantener activamente la información matemática relevante [Raghubar y cols., 2010].

Basados en la evidencia anterior, y con el supuesto de que los niños con obesidad tienen más probabilidades de desarrollar una memoria de trabajo empobrecida, lo que podría además relacionarse con resultados académicos adversos, el equipo de Wu y cols. (2017) expuso que la obesidad infantil se asoció con un bajo rendimiento académico, y que este bajo rendimiento escolar entre los niños con obesidad se debió en parte a su escasa capacidad de memoria de trabajo básica. Con adaptación de la subescala de Dígitos de la Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos-IV (WAIS), una medida clásica de la memoria inmediata, mantenimiento de la memoria de trabajo y manipulación, evaluaron 227 estudiantes de primaria entre 10 y 13 años. Un hallazgo muy interesante reportado en su investigación fue que, aunque el grupo con obesidad se desempeñó peor que los niños con peso normal en las pruebas básicas de memoria de trabajo, recordaron más elementos que los niños con peso normal en la tarea de memoria de trabajo con marcas de alimentos / bebidas. Esto evidenció que los niños con obesidad eran más sensibles a los materiales de memoria con marcas de comida / bebida, lo que pudiera indicar que el déficit de la memoria de trabajo de los niños con obesidad podría ser de dominio específico.

Valdría la pena mencionar que, aunque los puntajes de los niños con bajo peso no fueron significativamente diferentes, no dejan de llamar la atención que se encuentran en detrimento también respecto a sus compañeros con peso normal. Otros estudios reportaron un déficit importante, en preescolares ugandeses con moderado y severo grado de desnutrición, en tareas que involucraban memoria de trabajo [Morgan, 2015]. Chen y cols (2021), demostraron incluso que la desnutrición crónica moderada, que se traduce en retraso del crecimiento afecta particularmente el índice de capacidad verbal y el índice de memoria de trabajo, que fueron valorados mediante el WPPSI-III. No obstante, una investigación desarrollada en Brasil explicó que solamente los escolares (7-10 años) severamente desnutridos lograron puntajes más bajos en las pruebas de vocabulario (particularmente en discurso expresivo) que aquellos niños eutróficos (de peso y talla adecuados) o con retraso en el crecimiento (desnutrición moderada) de su misma edad [Miranda y cols., 2007].

Extrapolando hacia medidas de orientación académica, otro estudio informó que el bajo peso y retraso en el crecimiento se correlacionaron con bajos puntajes en lectura, matemáticas y calificaciones; concluyendo que un mecanismo importante subyace a la



asociación entre la desnutrición en las primeras etapas de la vida y el bienestar a largo plazo [Acharya, 2019].

Por otro lado, el CIE, que comprende las subescalas de Diseño de cubos, Conceptos con Dibujos, Matrices, Figuras incompletas y Rompecabezas, nos proporciona información acerca de la habilidad de percepción, análisis y procesamiento de estímulos visuales, coordinación visual motora, así como de razonamiento abstracto y categórico.

Nuestros hallazgos, en los que ambos grupos de los extremos de malnutrición reportaron puntajes significativamente bajos en relación con sus pares con normopeso, coinciden en primera instancia con el ya mencionado estudio de Morgan y cols. (2015). En dicho trabajo, valoraron a través de 8 tests y subescalas, el perfil neuropsicológico de menores en edad escolar con distintos grados de desnutrición comparados con un grupo control de eutróficos, evidenciando que el grupo con el mayor grado de desnutrición ejecutó tareas de habilidades visoespaciales peor que el resto. Asimismo, un estudio llevado a cabo en India, en niños con desnutrición crónica de 5-7 y de a 8-10 años informó que las ejecuciones de estos menores, en tareas que involucraban función visoespacial, eran más pobres que sus contrapartes con peso saludable, y que estas habilidades, a diferencia de otras (como atención y comprensión verbal), no mejoraban con la edad [Kar y cols., 2008].

En lo que concierne a los preescolares con obesidad, un estudio longitudinal Inglés relacionado con la denominada “Cohorte del Milenio”, encontró que la obesidad a los 3 años se asociaba con algunos resultados cognitivos adversos a los 5 años. Destacó la pobre asociación entre la obesidad a los 3 años y las habilidades visoespaciales, evaluadas mediante la subescala de construcción de patrones (de la prueba Escala de Habilidades Británica (BAS, por sus siglas en Inglés), a los 5 años en niños con obesidad. Dichas asociaciones fueron encontradas en niños, mas no en niñas [Martin y cols., 2016].

En edades posteriores, Li y cols. (2008), describieron una asociación en niños y adolescentes de 8 a 16 años entre el aumento IMC y la reducción de funciones cognitivas, específicamente la habilidad visoespacial, medido en la prueba de Diseño de cubos (subprueba del WISC); pero no la atención, memoria de trabajo o el rendimiento académico.

En la ya mencionada investigación sobre la influencia de la calidad de dieta en la función cognitiva a largo plazo [Nyaradi y cols., 2013], se encontraron también diferencias en habilidad no verbal de los participantes, evaluada mediante del Test de Matrices Progresivas de Raven a Colores. Esta prueba ha mostrado adecuada correlación (0.79) con los componentes respectivos del WISC-III. De acuerdo a sus resultados, la mejor correlación se presentó en la evaluación de niños a los 10 años, a quienes como antecedentes según la Valoración de la Alimentación del Lactante, fueron lactados por más de un mes antes de cumplir un año de edad y hasta la edad preescolar incluyeron en su dieta un consumo regular de lácteos.

Continuando con la información de nuestros resultados, es importante señalar que el coeficiente de VP requiere de un análisis particular. Se dice que junto con la atención, la VP es una de las primeras habilidades cognitivas que se desarrollan y sirven como base fundamental para otras funciones como el aprendizaje, la memoria y las funciones ejecutivas. Incluso más adelante, la combinación de todas ellas comprenderá el constructo de inteligencia que se traducirá en resultados funcionales como el desempeño académico [Hughes y Bryan, 2003].

La VP es una de las funciones cognitivas que se sabe influirán directamente en el aprendizaje del niño acerca de su entorno, y la calidad de esta depende absolutamente de la integridad del Sistema Nervioso Central (SNC), particularmente de la mielinización, así como del número y complejidad de sinapsis neuronales. El tiempo que toma un niño en procesar la información disminuye a medida que crece en edad. Típicamente la VP en niños de 8-10 años es entre 5 a 6 desviaciones estándar menor que en adultos jóvenes, mientras que alrededor de los 12-13 años solo se encuentra a una desviación de diferencia [Hughes y Bryan, 2003].

Por estas razones, es aparentemente más convencional encontrar reportes acerca de la VP en niños en edad escolar, adolescentes y adultos, casi siempre en el conjunto del estudio de las denominadas funciones ejecutivas. No obstante, las baterías neuropsicológicas suelen incluir subescalas que pudieran brindar información, no así un análisis puntual, acerca del inicio y evolución de esta función cognitiva, como se llevó a cabo en una revisión de Nyaradi y cols. (2013) en donde a través del Test de Planeación del Lactante, pudieron verificar que la suplementación materna de DHA mejoraba la VP

(visto como solución de problemas) en bebés a los 9 meses de edad. De manera similar, se evaluó el papel de los fosfolípidos y los esfingolípidos en la mielinización, al comprobarse, a través de la Escala de Desarrollo de Bayley (BSID-III), una mejora en la VP de lactantes de 18 meses con 3 semanas de suplementación [Deoni y cols., 2018].

Para el caso de nuestra investigación, los preescolares clasificados dentro de los grupos con bajo peso y con obesidad, exhibieron un menor coeficiente de VP que el grupo con normopeso. Existe coincidencia con lo anterior en lo reportado por Kar y cols. (2008), en donde, junto con otras funciones ejecutivas, la VP se vio afectada en los niños con desnutrición crónica.

Acerca de los niños con obesidad, existe coincidencia con lo reportado por un grupo turco de trabajo, donde mediante la aplicación de una batería neuropsicológica, hallaron diferencias significativas en todas las funciones, incluyendo la VP, al evaluar niños con obesidad comparados con aquellos de peso saludable, entre 8-16 años de edad [Bozkurt, y cols., 2016]. En adolescentes con obesidad, Sweat y cols. (2017), demostraron VP en detrimento, respecto a los pares con normopeso, y no así el CIT, según el WAIS, ni el resto de funciones ejecutivas. Explicaron además, que las diferencias morfológicas en la porción anterior del cuerpo calloso (visualizadas con resonancia magnética [RM]), responsable de la comunicación interhemisférica del lóbulo frontal, podrían ser un sustento fisiológico de dichos hallazgos.

Adicionalmente, existen investigaciones que relacionan las variaciones glicémicas (hipo e hiper) en niños, con algunos cambios en la estructura cerebral vistos a través de RM. Se conoce que la hipoglicemia severa se asocia a un déficit del recuerdo de información, mientras que la hiperglicemia merma la inteligencia verbal. Lo anterior ha quedado demostrado al correlacionar los estudios de imagen con pruebas de inteligencia, memoria y VP [Rosales y cols., 2009]. Conviene no olvidar entonces, que nuestra muestra de niños con sobrepeso y con obesidad mostraron disminución significativa en la concentración de Glu que el resto de los participantes.

Otro mecanismo potencial que vincula la obesidad y la cognición, particularmente con la VP, es la inflamación. Aunque no fue parte de nuestro estudio, otros autores informaron que los niños con obesidad tienen niveles más altos de citocinas proinflamatorias,

producidas por el tejido adiposo como una respuesta inflamatoria. Estas citocinas interrumpen los circuitos neurales involucrados en la cognición y memoria, de modo que los niveles plasmáticos elevados se asocian con una deficiente VP y de otras funciones ejecutivas [Raine y cols., 2018].

Smith y cols. (2011), afirmaron que en hombres adultos sedentarios, el consumo de una dieta alta en grasa (74 kcal de grasa) durante una semana, limita las funciones cognitivas, la VP y la atención. Ya que esto ha sido comprobado también en modelos animales, los autores afirman que el tipo de dieta, más que la propia obesidad, es la responsable de los déficits cognitivos

Si bien es cierto, que nuestro estudio hace referencia a la población preescolar, parece notable acotar la controversia que existe acerca de la relación del IMC y el sobrepeso/obesidad al llegar al otro extremo de los grupos etarios. Por un lado, mientras que algunas investigaciones son consistentes en que la obesidad en adultos mayores se asocia significativamente con un menor desempeño de habilidades verbales, VP y flexibilidad cognitiva [Ihle y cols., 2016], otros autores refrieren que los adultos con sobrepeso ejecutan mejor tareas de razonamiento que sus controles con peso normal. Se ha reportado también que personas con sobrepeso y con obesidad sobresalen en tareas visoespaciales y de VP, por encima de personas con peso saludable [Smith y cols., 2011]. Cabría pues sugerir un análisis de ajuste en cuanto a variables educativas y socioeconómicas, así como del tiempo de vida que llevan con IMC elevado o si realizaron actividad física a lo largo de la vida.

Para exponer, finalmente, los resultados arrojados según el WPPSI-III, habrá que recordar que típicamente el CIT se considera, en términos psicométricos, una medida de la capacidad intelectual general y que integrada por la suma del CIV + CIE, es consistente que los prescolares de nuestro estudio, tanto con bajo peso, como con obesidad, hayan resultado significativamente afectados en comparación con sus compañeros con normopeso.

En correspondencia con nuestros resultados, Otkarina y cols. (2012) informaron que la desnutrición durante el período de 1 a 5 años de edad provoca retraso en el crecimiento físico, el desarrollo motor y trastornos del desarrollo cognitivo. Además, la malnutrición por

déficit tiene un efecto sobre los cambios en el comportamiento social, la disminución de funciones como atención y aprendizaje, y sus consecuencias adversas. El impacto negativo sobre la función cognitiva se produce no solo en niños desnutridos (bajo peso grave) sino también en niños de baja estatura (retraso en el crecimiento) debido a la desnutrición crónica a una edad temprana.

Esto mismo se evidenció en un estudio longitudinal en niños crónicamente desnutridos en África, donde tras ser evaluados a los 3 y 11 años (mediante el WISC), sus habilidades verbales, espaciales, de lectura, medidas académicas y perfiles neuropsicológicos mostraron déficits cognitivos severos en ambos momentos de la prueba. Los niños con 3 indicadores de desnutrición estuvieron 15.3 puntos por debajo de la media de CIT a los 11 años [Liu y cols., 2003].

Recientemente, una revisión sistemática y meta-análisis reveló, tras incluir 12 estudios con 7,607 participantes de 1 a 12 años, que los menores con desnutrición tuvieron peores puntuaciones que los controles para la Escala de Inteligencia de Wechsler, Test de Matrices Progresivas de Raven a Colores, y otras pruebas de procesamiento visual y de memoria a corto plazo [Pizzol y cols., 2021].

En el otro extremo del espectro de malnutrición, sobre los niños con obesidad, existe evidencia que apoya nuestros resultados. Por ejemplo, el ya mencionado estudio de Liu y cols. (2008), donde se concluye que los niños con IMC > 95% de la edad y altura recomendadas, se desempeñaron significativamente mal en la subescala de Dígitos del WISC, una prueba de memoria de trabajo y atención, y en el CIT.

Asimismo, otros autores han identificado una asociación negativa entre la obesidad y la capacidad del lenguaje, la habilidad visoespacial y el razonamiento no verbal en los escolares. La obesidad a los 11 años se ha relacionado con un marcado déficit en el logro educativo posterior (hasta los 16 años) [Martin y cols., 2016]. Existen incluso afirmaciones de que un bajo rendimiento en la función cognitiva en los niños predice un aumento futuro del IMC, lo que sugiere una relación bidireccional [Smith y cols., 2011].

Análisis más puntuales con enfoque sobre la dieta, explican que las variaciones tempranas en la dieta pueden influir selectivamente en las puntuaciones del CIV, mientras que las intervenciones posteriores pueden tener más efecto sobre el CIE [Isaacs y Oates, 2008].

Aunque el estudio de los procesos cognitivos de nuestra investigación no haya contemplado a las funciones ejecutivas, por lo que ya se ha tratado en cuanto a las edades de exploración, es importante referir que se ha demostrado que los niños con obesidad exhiben capacidades cognitivas disminuidas en términos de función ejecutiva, flexibilidad cognitiva, atención, memoria a corto plazo, funcionamiento global, habilidades espaciales visuales y habilidades verbales. Por tanto, no sorprende que exista una asociación negativa entre el rendimiento académico y el estado ponderal medido por el IMC [Wang y cols., 2016; Raine y cols., 2018].

En ese tenor, otros estudios afirman que, en comparación con los niños con un peso saludable, los niños con obesidad muestran una mayor impulsividad y una menor autorregulación, atención y flexibilidad mental [Hayes y cols., 2018]. Y que, por lo tanto, la intervención nutricional en los niños con obesidad puede beneficiar el control emocional y las habilidades cognitivas en los niños [Huang y cols., 2015].

Como ya se ha dicho, para comparar los resultados expuestos por el WPPSI-III en la presente investigación, aplicamos también el CUMANIN, cuya evaluación de las funciones cognitivas nos pretende orientar hacia el correlato neurobiológico sobre el cual se sustentan dichas habilidades superiores.

La exploración de nuestra población mediante esta prueba nos indicó consistentemente, que los niños en estados de malnutrición, en sus extremos con bajo peso y obesidad, reportaron puntajes menores y significativos con respecto a sus pares de con normopeso, en los coeficientes de DV y DG, mientras que para el DNV únicamente el grupo de niños con obesidad registró diferencias significativas comparados con sus pares con peso normal.

Merece especial atención el análisis de la subescala de Visopercepción, en donde los preescolares tanto con sobrepeso, como con obesidad mostraron una diferencia significativamente menor que los individuos con normopeso.

La evidencia que pretende brindar una explicación relacionando los sustratos anatómicos y mecanismos fisiológicos con los procesos cognitivos en los niños en estado de malnutrición es diversa pero acotada casi siempre al estudio de un número definido de estructuras o mecanismos, por lo que a continuación mencionaremos las más frecuentes.

De modo natural, se conoce que el nivel de metabolismo de la Glu en el cerebro de los niños aumenta desde el nacimiento hasta los 4 años de edad, alcanzando el doble de la tasa metabólica de los adultos. Esta tasa de metabolismo de la Glu en los niños permanece elevada hasta los 9-10 años de edad, antes de que disminuya al nivel de adulto en la adolescencia tardía. Por ende, un suministro continuo de Glu obtenido a través de la ingesta regular es indispensable en estos primeros años de vida. De forma muy interesante, algunos investigadores han concluido que el volumen de materia gris y blanca del cerebro difiere en varias partes del cerebro de los niños sanos, según el tipo de desayuno que comen, y esto probablemente dependa del índice glucémico de los alimentos que incluyan. Las prácticas de alimentación inadecuadas, que favorecen los estados de malnutrición, por lo tanto, pueden impactar la función cognitiva en los primeros años de vida [Nyaradi y cols., 2013].

En el caso particular de los preescolares con bajo peso, existen antecedentes de estudios post mortem a través transiluminación, ecoencefalografía, ventriculografía y tomografía computarizada, que han evidenciado atrofia cerebral en menores con desnutrición crónica. En 1996, investigadores hindúes reportaron hiperintensidades, así como asimetría hemisférica menos pronunciada, valorada a través de RM, y ondas de mayor amplitud en los potenciales evocados cognitivos en escolares desnutridos, de 10-13 años, provenientes de comunidades rurales. Dichos hallazgos fueron definidos como un fenómeno compensatorio consecuente de la desnutrición temprana. Anteriormente el mismo grupo de investigadores informó que de acuerdo con evaluaciones neuropsicológicas, los niños mostraron dificultades en memoria, aprendizaje asociativo, formación de conceptos y bajo desempeño académico [Misra y cols., 1996].

Con resultados similares a los de nuestra investigación, un grupo de psicólogas en México reportó en un estudio longitudinal a 6 meses, que preescolares desnutridos, a pesar de existir mejora en sus habilidades cognitivas (evaluadas mediante CUMANIN) posterior a la suplementación, no alcanzaban los puntajes de sus pares sanos. Estas deficiencias fueron

más notables en las subescalas de psicomotricidad (entendida como: la capacidad de tener un movimiento con un objetivo) y lenguaje articulatorio. Afirmaron que los niños desnutridos pierden entre 12 y 15% de su potencial intelectual, por lo que las evaluaciones neuropsicológicas recurrentes son importantes para conocer los efectos a largo plazo de la desnutrición [Zamudio y cols., 2014].

En casos de desnutrición proteico energética moderada y severa, la atrofia cerebral y la dilatación ventricular se han identificado comúnmente en el cerebro de estos niños [El-Sherif y cols., 2012]. Además de las anormalidades registradas por RM, otro estudio correlacionó retrasos en el desarrollo, valorado por el Test de Detección de Denver (DDST-II), en menores de 5 años gravemente desnutridos. Afortunadamente al tratarse de cambios reversibles, debe insistirse en la rehabilitación nutricional oportuna para prevenir trastornos neurológicos permanentes [Bhargava y Singh., 2020].

Por otro lado, se ha planteado que los déficits cognitivos por causa de la desnutrición podrían estar relacionados tanto con el retraso en el desarrollo de estructuras y la maduración funcional general, como con la reducción del desarrollo de espinas dendríticas o la mielinización retardada dentro del cerebro en desarrollo. Tales deficiencias reducirían la formación de sinapsis y, por lo tanto, reducirían la funcionalidad y el rendimiento de áreas del cerebro necesarias para un mayor nivel de procesos cognitivos [Morgan y cols., 2015].

En los niños con obesidad, el estado ponderal se ha visto relacionado con la reducción de atención y la memoria. Estudios en modelos animales, sugieren que puede haber un vínculo biológico entre la obesidad y el déficit cognitivo. Algunas investigaciones han mostrado que una dieta alta en grasa induce cambios morfométricos y metabólicos en ratones jóvenes y adultos; basta con la exposición temprana a dicho tipo de dieta para que reduzca la flexibilidad cognitiva y la memoria relacional, mientras disminuye la neurogénesis predominantemente en el hipocampo [Wang y cols., 2016].

El hipocampo, una estructura encefálica embutida en el lóbulo temporal, ha sido descrita desde la década de los 50's, como el responsable de la memoria episódica y relacional. No obstante, se ha relacionado con otras funciones cognitivas de orden superior que involucran el aprendizaje y la flexibilidad cognitiva, y con ello el pensamiento crítico y creativo, la resolución de problemas y el comportamiento social [Hassevoort y cols., 2016].



El hipocampo es particularmente sensible a los efectos nutricionales, como ha quedado en evidencia en reportes sobre obesidad, la cual parece influir negativamente sobre todo en el volumen. Los efectos de la nutrición pueden ser especialmente pronunciados durante la infancia, cuando el hipocampo aún se está desarrollando y su volumen cambia rápidamente, lo cual se traduciría en rendimiento de la memoria. Al respecto, un estudio examinó la asociación entre la adiposidad y la memoria dependiente del hipocampo en niños en edad escolar y encontró que, entre los niños obesos y con sobrepeso, la grasa visceral se asoció negativamente con la precisión de la memoria relacional. A nivel celular y molecular, los estados de malnutrición, conducen a una disminución de la neurogénesis y de la plasticidad sináptica del hipocampo, y a un aumento de la neuroinflamación, todo lo cual reduce sus capacidades funcionales [Khan y cols., 2014; Hassevoort y cols., 2016].

De forma similar, un estudio llevado a cabo en escolares, informó que adolescentes con SM, un conjunto de trastornos que incluye obesidad, HTA, hiperglucemia e hipercolesterolemia; mostraron resultados significativamente menores en pruebas de aritmética, ortografía, atención y flexibilidad mental, al igual que una tendencia hacia la obtención de puntajes menores del CIT, valorada a través del WISC. También tenían, en relación con la severidad del SM, volúmenes hipocámpales más pequeños, aumento del líquido cefalorraquídeo cerebral y reducciones de la integridad microestructural en los principales tractos de materia blanca. Los hallazgos anteriores sugieren que incluso las deficiencias del metabolismo, en ausencia de una enfermedad vascular clínicamente manifiesta, pueden dar lugar a complicaciones cerebrales [Yau y cols., 2012].

Apenas en el 2020, un estudio con una muestra de 3,190 niños y adolescentes provenientes de toda la Unión Americana, demostró que aquellos que tenían un IMC más alto mostraron un grosor cortical más bajo. Dieciocho regiones corticales se asociaron significativamente de manera inversa con el IMC, con las mayores correlaciones en la corteza prefrontal. Al analizar la evaluación de funciones ejecutivas (entre las pruebas utilizaron subescala de matrices del WISC), el IMC se correlacionó inversamente con el desempeño en tareas de control cognitivo, razonamiento y en especial de memoria de trabajo [Laurent y cols., 2020].

Aunque nuestra investigación se ha concentrado en población preescolar, conviene resaltar que el aumento de IMC se ha relacionado con otras alteraciones estructurales relacionadas

amen del hipocampo, en pacientes de mayor edad. Los estudios de neuroimagen demuestran mayor volumen ventricular, así como atrofia en los lóbulos frontales, la circunvolución del cíngulo anterior, y el tálamo en personas con obesidad de mayor edad. El aumento del IMC se asocia con una actividad metabólica más baja en la corteza prefrontal y la circunvolución del cíngulo, un volumen de materia gris más pequeño en muchas regiones del cerebro (particularmente la corteza prefrontal) y una integridad deficiente de la materia blanca en el fascículo uncinado, una estructura que conecta los lóbulos frontal y temporal. Un menor volumen de materia gris en la región orbitofrontal izquierda se ha asociado con un peor rendimiento ejecutivo en mujeres con obesidad [Wang y cols., 2016].

Habiendo buscado una explicación en los sustratos anatómicos para explicar la relación del estado nutricional con los procesos cognitivos que registramos en nuestra población de estudio, conviene también hacer mención de otros mecanismos fisiológicos y moleculares que participan en tales efectos.

Las redes cerebrales que están asociadas con el control de la alimentación están íntimamente asociadas con aquellas que están involucradas en el procesamiento de emociones, recompensa y cognición. El denominado “circuito de recompensa” circunscribe al hipotálamo lateral (HL) y sus interacciones con los circuitos mesocorticolímbicos, como las proyecciones mesolímbicas de dopamina al núcleo accumbens (NAc) y al pálido ventral (PV), en el control motivacional para comer. El NAc y el PV juegan un papel especial en la mediación del impacto hedónico (“agrado”) y el incentivo motivacional (“querer”) de las recompensas alimentarias; junto a sus interacciones con el HL ayudan a permitir la modulación regulatoria del hambre / saciedad de la motivación y recompensa alimentaria [Castro y cols., 2015].

El circuito de recompensa es reconocido como una de las bases neurales de las adicciones, por lo que no es extraño que algunos trastornos alimenticios, que pueden estar ligados a la malnutrición, se expliquen a partir de disfunciones en estas redes. Cuando comemos, el Nac segrega dopamina que hace funcionar el circuito de recompensa y sentimos placer. En modelos animales genéticamente modificados, una sobreexpresión del gen para el receptor de dopamina se ha implicado directamente en la pérdida de control de la ingesta, mientras que la vía de “regulación” (inhibición) del circuito de recompensa, situada en el área

prelímica, se observó menos activa en dichos ratones adictos a la comida [Gutiérrez y cols., 2020].

De acuerdo con otro estudio, la comida “apetecible”, usualmente rica en azúcares, activa el sistema opioide endógeno con efectos gratificantes similares a los de otras drogas. En un modelo porcino, científicos daneses, postularon que la sacarosa (azúcar de mesa), modifica el circuito de recompensa. Después de solo 12 días de ingesta de una solución azucarada, se observaron cambios significativos en los sistemas de dopamina y opioides en el cuerpo estriado, Nac, tálamo, amígdala, corteza cingulada y corteza prefrontal, a través de tomografía por emisión de positrones (PET). Sin embargo, solo con la primera exposición a la sacarosa, se encontró una disminución de la unión del marcador de opiodes en el Nac y la corteza del cíngulo, consistente con la liberación de opiodes. La menor disponibilidad de receptores de opioides y dopamina puede explicar el potencial adictivo asociado con la ingesta de sacarosa [Winterdahl, y cols., 2019].

En niños y adolescentes, un sistema de control prefrontal menos maduro que el sistema de recompensa límbica puede contribuir a una mala elección de la dieta y a la obesidad. A través de imágenes por RM, un estudio que incluyó individuos de 8 a 22 años informó que en índice cintura-estatura se asoció negativamente con el grosor de las regiones frontal superior bilateral, temporal superior izquierda, ínsula derecha y temporal inferior derecha; y de forma positiva con el volumen de la región del núcleo central de la amígdala (CEN). En todos los participantes, el adelgazamiento de la la corteza frontal superior derecha más delgada y el aumento de volúmenes del CEN izquierdo más grandes predijeron un autocontrol dietético más bajo [Kim y cols., 2020].

De forma similar, en voluntarios de 18 a 50 años, Medic y cols. (2016), reportaron que un elevado IMC se relacionaba con adelgazamiento significativo de la corteza en dos áreas: corteza occipital lateral izquierda (LOC) y corteza prefrontal ventromedial derecha (vmPFC). Se sabe que estas regiones se encuentran implicadas en el circuito de recompensa.

Utilizando resonancia magnética funcional (RMf), Stice y cols. (2011) identificaron que adolescentes con alto riesgo de obesidad mostraron una mayor activación en el caudado, el opérculo parietal y el opérculo frontal en respuesta a la ingesta de alimentos, una respuesta del circuito de recompensa muy parecida al que se detectó situaciones de

retribución monetaria. Esta activación en los jóvenes en riesgo de obesidad junto con una elevada capacidad de respuesta de la región somatosensorial a los alimentos puede llevar a los individuos a comer en exceso. Incluso, en adolescentes cuyos padres cursan con obesidad, se han hallado mayores respuestas somatosensoriales caudadas, gustativas y orales a alimentos con alto contenido de azúcar, y no así en alimentos ricos en grasas [Shearrer y cols., 2018].

En adultos jóvenes, la RMf ha permitido estudiar la conectividad cerebral global (GBC). Esta identifica regiones del cerebro densamente conectadas y metabólicamente muy activas, las cuales tienen amplia influencia en la función cerebral. Según Geha y cols. (2017), la obesidad se asocia con una disminución de GBC en los circuitos prefrontal y de alimentación y un aumento de GBC en la red de atención dorsal. Estos mismos investigadores concluyeron que la organización global del cerebro se altera en la obesidad para enfocarse en las redes de la orientación externa y prescindir de aquellas que controlan el estado homeostático hambre-saciedad y guían las decisiones de alimentación. Mientras que las disminuciones de conectividad prefrontal en reposo en individuos con obesidad, podrían asociarse con deficiencias neurocognitivas.

Otras anomalías en la conducción nerviosa han sido reportadas en niños con obesidad. Se encontró que los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (PEATC) eran más bajos, particularmente en el sistema nervioso auditivo periférico en niños obesos con RI, lo que sugiere que el deterioro de los parámetros electrofisiológicos debido a la hiperinsulinemia comienza en las partes periféricas del sistema nervioso. Algunos estudios han sugerido, además, que en pacientes con obesidad existe una sincronización neural cortical anormal en la base de los ritmos alfa identificada en sus electroencefalogramas, probablemente debida a una desregulación de la reactividad vascular cerebral secundaria en quienes padecen RI o a neuroinflamación [Akin y cols., 2017].

Recientemente, un trabajo en población escolar (9-10 años), examinó las interrelaciones entre la adiposidad y los PRE en tareas de control inhibitorio, una de las funciones ejecutivas que de forma reiterada aparece disminuida en niños y adolescentes con obesidad, y que gobierna la mayoría de los aspectos de la cognición de nivel superior, como la capacidad de concentrarse, planificar, tomar decisiones y establecer metas; así como pruebas de evaluación de estímulos y planificación motora. Los resultados sugieren que la

evaluación de estímulos y la activación motora pueden ser particularmente sensibles al exceso de adiposidad en los niños [Walk y cols., 2020].

En otros aspectos, existen también ciertos correlatos moleculares que han intentado dilucidar el impacto de los estados de nutrición sobre la cognición. Por ejemplo, se ha investigado el papel de la IL-1, partiendo de que muchos de los efectos negativos de la obesidad en la salud se atribuyen a un estado crónico de inflamación leve inducida por macrófagos proinflamatorios. En ratones genéticamente obesos se reportó un mal desempeño en las tareas de memoria, déficits en la potenciación neuronal a largo plazo y menos sinapsis que los ratones de tipo salvaje. Además, el número de macrófagos y los niveles IL-1 se encontraron significativamente elevados [Erion y cols., 2014].

Abordajes genéticos en poblaciones pediátricas han reportado resultados igualmente interesantes. En el 2009, un estudio identificó que de 13 loci en polimorfismos de un solo nucleótido, que se asocian a la etiopatogenia de la obesidad en el adulto, por lo menos 9 contribuyen a la determinación del IMC en la infancia [Zhao y cols., 2009]. Y, por otro lado, en niños y adolescentes caucásicos con obesidad, se registró asociación entre las variantes genéticas del polimorfismo del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) Val66Met y el IMC. El BDNF se ha referido como una neurotrofina con funciones importantes en la conducta alimentaria, la regulación de la ingesta de alimentos, el metabolismo energético y el control del peso [Skledar y cols., 2012].

Como ya se ha dicho, la subescala de Visopercepción del CUMANIN se destacó tanto en la cuantificación por grupos, como en la ejecución cualitativa que mostraron los participantes según su estado nutricional, particularmente deficiente en los niños con sobrepeso y obesidad. Cabe recordar que se trata de la medida de la capacidad visual para reconocer, identificar y discriminar los diferentes estímulos.

Los estudios relacionados con visopercepción en población con sobrepeso son escasos particularmente en pacientes pediátricos, no obstante, algunos apuntan hallazgos interesantes. El estudio longitudinal de Bull y cols. (2008) en preescolares, concluyó que la memoria visoespacial de corto plazo es un predictor específicamente de la capacidad matemática, mientras que las tareas de función ejecutiva predijeron el aprendizaje en general en lugar de dominios específicos. En niños con sobrepeso y obesidad, se ha determinado una mayor dependencia de la visión para controlar el equilibrio y la

locomoción. Aunado al problema mecánico de mover mayor masa corporal, se observa un acoplamiento diferente entre la coordinación percepción-acción motora [D'Hondt y cols., 2010].

En adultos con obesidad, una investigación de Lunghi y cols. (2019), demostró que frente a una privación monocular a corto plazo (2 h), el efecto de la privación monocular disminuyó con el aumento del IMC, y los sujetos con obesidad mórbida ( $IMC > 40$ ) no lograron mostrar el efecto de plasticidad homeostática observado en los participantes con peso normal. Además, los sujetos con obesidad mórbida exhibieron una dinámica de rivalidad binocular alterada en comparación con los observadores con peso normal. Estos resultados exhibieron que el impacto de la obesidad observado a nivel neuronal y cognitivo se extiende al procesamiento sensorial básico y a la plasticidad.

A manera de corolario, dado que nuestro estudio ha demostrado que el estado nutricional en los niños preescolares influye directamente sobre la RI y el EO, y que a su vez esto se considera parte del sustrato neurobiológico del déficit cognitivo expresado en la malnutrición, conviene puntualizar los mecanismos moleculares que a ellos circunscriben.

En primer lugar, se reconoce que la insulina es una hormona con efectos sobre el metabolismo y crecimiento normal de muchas células del cuerpo. No obstante, en las últimas décadas se han descubierto sus efectos sobre el SNC: modulación del ciclo apetito-saciedad, función reproductiva, liberación de neurotransmisores, supervivencia neuronal y plasticidad sináptica [Jagua y cols., 2008].

La insulina cerebral puede generarse en diferentes sitios. Se sabe que la insulina se produce en las células  $\beta$  del páncreas y que puede entrar al cerebro a través de la barrera hematoencefálica por transporte activo mediado por el receptor a insulina (IR). También se ha demostrado la presencia de ácido ribonucleico (ARN) mensajero en neuronas del cerebro mamífero, lo que sugiere que la insulina puede ser producida localmente [Jagua y cols., 2008; Heras-Sandoval y Arias, 2009; Escrivá Pons, 2010].

Los IR son muy abundantes en los cerebros de roedores y humanos con mayor concentración en el bulbo olfatorio, el hipotálamo, la glándula pituitaria, el hipocampo, la corteza cerebral y el cerebelo. En el cerebro de mamíferos, la insulina tiene efectos

anorexigénicos, induce pérdida de peso corporal y regula el control hipotalámico sobre la ingesta de alimentos. También regula la homeostasis de la glucosa periférica al estimular las neuronas productoras de pro-opiomelancortina (POMC) y de péptido relacionado con Agouti (AgRP) a través de la vía del IR y fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K). Al inhibir la acción insulínica sobre el hipotálamo, disminuye la capacidad de esta hormona para frenar la producción hepática de glucosa. De modo que, para frenar esa producción, la insulina actúa por dos vías: a) directa, por medio de la ocupación de sus receptores en el hígado; b) indirecta, al unirse a sus receptores hipotalámicos [Jagua y cols., 2008; Heras-Sandoval y Arias, 2009; Escrivá Pons, 2010].

En cultivos de estirpes celulares de origen nervioso se ha comprobado que la insulina aumenta los niveles de  $\alpha$  y  $\beta$ -tubulina, así como la formación de neuritas. Estos resultados sugieren que la hormona podría desempeñar algún papel regulador durante el desarrollo del SNC; de hecho, en neuronas cultivadas procedentes del cerebro fetal de la rata se ha comprobado que la insulina estimula el crecimiento axonal. También *in vitro* se ha visto que las neuronas que carecen de IR son más sensibles a los agentes inductores de la apoptosis, una prueba de la importancia que tiene esta hormona como agente neuroprotector. Por otro lado, el IR se encuentra ampliamente en las sinapsis de los árboles dendríticos donde regula la liberación de neurotransmisores y el reclutamiento de receptores. Algunas revisiones sugieren que la insulina regula receptores glutamatérgicos y GABAérgicos, a través de la activación de la vía PI3K y de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK) [Heras-Sandoval y Arias, 2009].

La presencia de la insulina y de sus receptores en las regiones cerebrales que intervienen en las actividades intelectuales superiores sugiere que esta hormona ejerce algún tipo de acción sobre las funciones cognitivas. Las que más se han considerado al respecto son la memoria y el aprendizaje y por ello se han estudiado en particular la corteza y el hipocampo, sobre todo este último porque se trata de una región clave para la consolidación de acontecimientos y pautas de conducta en la memoria. Se ha identificado que la expresión de IR incrementa después de tareas de aprendizaje espacial en roedores. Por el contrario, cuando se han bloqueado las acciones insulínicas en modelos experimentales, se producen déficits en la memoria, dificultades en el aprendizaje y alteraciones de la conducta. En seres humanos se ha comprobado que, si la insulina se administra por vía sistémica, pero evitando que aparezca su efecto hipoglucemiante mediante la infusión simultánea de

glucosa, se produce una mejoría en algunas funciones superiores como la memoria y la atención selectiva [Heras-Sandoval y Arias, 2009; Escrivá Pons, 2010].

En términos generales, la memoria y el aprendizaje, tienen como base mecanismos moleculares que consisten en la modificación de circuitos neuronales, a través de los cuales acontecimientos concretos se queda fijados. Estos, denominados procesos de potenciación a largo plazo (LTP) y de depresión a largo plazo (LTD), se encuentran regulados por la activación de PI3K a través de la formación de complejos con receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), donde PI3K regula translocación de los receptores NMDA a la membrana. Finalmente, la respuesta del IR se reduce por la acción del glutamato y la despolarización, lo que probablemente involucra entrada de Ca y activación de cinasas dependientes de Ca. Lo anterior indica un posible papel de la insulina en la plasticidad sináptica y la modulación de la actividad neuronal [Heras-Sandoval y Arias, 2009; Escrivá Pons, 2010].

La presencia de los componentes de la vía en regiones postsinápticas, como la diana de la ramapicina (mTOR), p70S6K, eIF-4E, 4E-BP1 y 4EBP2 sugieren que hay modulación de la síntesis de proteínas en las sinapsis. La insulina modifica los niveles de la proteína de la densidad postsináptica PSD-95, la cual se une con los receptores para NMDA en la membrana sináptica, a través de la activación de mTOR y la regulación de la traducción de proteínas en las sinapsis. Más aún, mTOR modula la plasticidad sináptica por estimulación por el BDNF y niveles de adenosín monofosfato cíclico (AMPc) donde se requiere nueva síntesis de proteínas para la inducción de una LTP duradera mediada por neurotrofinas. Así, la insulina no sólo modula la actividad sináptica y neuronal mediando la actividad de la vía, sino posiblemente produciendo/manteniendo proteínas claves en la función y estructura sináptica [Heras-Sandoval y Arias, 2009].

Son varios los factores que pueden dificultar la señalización apropiada de la insulina en diferentes niveles celulares; ya sea interfiriendo con la actividad del receptor en la membrana celular (como el cortisol), al alterar las propiedades de la membrana (niveles de omega 3 reducidos, producción de trifosfato de fosfatidil inositol [PIP3], etc.) o al interactuar con moléculas de la vía de señalización (por ejemplo, las fosfatasas). La pérdida de la señalización de insulina puede desembocar en una afectación general de la regulación metabólica y de la función neural en el cerebro [Heras-Sandoval y Arias, 2009].



Se conocen varias patologías en cuya base etiológica se ha sugerido que se encuentren alteraciones de la función insulínica sobre el SNC. En la DM tipo 2 por ejemplo, los mecanismos de control deficiente de la glucemia (variaciones hipo e hiperglicémicas), así como la alteración concomitante de las hormonas glucocorticoides; se han identificado como los factores específicos que producen deterioro cognitivo [Escriva Pons, 2010].

La EA es la patología neurodegenerativa más común en el ser humano. A finales de los 90 ya se había propuesto la idea de que el deterioro de las funciones mentales que padecen los enfermos de Alzheimer podría deberse a una alteración de las acciones insulínicas cerebrales. Varios estudios de tipo epidemiológico han demostrado que la DM tipo 2 es un factor de riesgo para ella, y también se ha constatado que la EA tiene una fuerte asociación con DM tipo 2 [Jagua y cols., 2008; Heras-Sandoval y Arias, 2009; Escriva Pons, 2010].

La reducción en los niveles de insulina y sus receptores en el SNC, así como una menor capacidad funcional de la vía de señalización, sugieren que conlleva a deficiencias en el metabolismo cerebral de la glucosa y que esto contribuya a la sintomatología propia de estos enfermos. De ahí que la EA pueda considerarse como una especie de “diabetes cerebral” derivada de a una resistencia central a la insulina; la que algunos autores han propuesto que se denomine diabetes tipo 3 [Escriva Pons, 2010].

Las alteraciones en la señalización de insulina en el cerebro pueden afectar la composición lipídica de las membranas celulares, el metabolismo del colesterol, la tasa de ATP/AMP, y el estado RedOx celular. Lo anterior afecta el metabolismo de la proteína precursora del péptido (APP) beta amiloide ( $\beta$ A), que es cortada por las secretasas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , así como el estado de fosforilación de la proteína tau, regulado por GSK3 $\beta$ . Otro factor que influye en la señalización de insulina es que el  $\beta$ A compite con la insulina por la unión a la enzima degradadora de insulina (EDI), de manera que altas concentraciones de insulina en la sangre disminuyen la eliminación de  $\beta$ A promoviendo la producción de placas de amiloide [Heras-Sandoval y Arias, 2009; Escriva Pons, 2010].

Como ya mencionó, una de las alteraciones características que se observan en el cerebro de los enfermos de Alzheimer es un cuadro crónico de EO neuronal provocado por el deterioro de la señalización insulínica [Cioffi y cols., 2019]. El EO ha sido ampliamente vinculado a otras enfermedades neurológicas: demencias, Enfermedad de Parkinson

[Percário y cols., 2020], Enfermedad de Huntington, Esclerosis Lateral Amiotrófica, esquizofrenia [González-Liencre, 2014; Ermakov y cols., 2021], por mencionar algunas.

En condiciones fisiológicas se ha logrado demostrar que las EROs, específicamente el  $O_2^-$  y el  $H_2O_2$  mitocondrial, son esenciales en la inducción de la plasticidad sináptica y la formación de memoria. La inducción de un estímulo potente en modelos experimentales incrementa la producción de  $O_2^-$  por la mitocondria, la participación de este radical como modulador de la proteína cinasa C (PKC) y la proteína cinasa II dependiente de Ca y calmodulina es indispensable para la generación de LTP. La delección de algunas subunidades de la SOD en modelos animales modificados genéticamente induce una excesiva actividad enzimática que trae como consecuencia, por una parte, la reducción en la concentración de  $O_2^-$  y de forma simultánea genera un incremento en las concentraciones del producto de su reacción, el  $H_2O_2$ . Estas modificaciones en las concentraciones de estas especies reactivas provocan una depresión del potencial postsináptico excitatorio inhibiendo la LTP en zonas del hipocampo de las ratas, siendo restablecido posteriormente con la acción de la CAT. Estos resultados indican la participación directa de las EROs y de la actividad enzimática antioxidante en los cambios plásticos de las conexiones sinápticas [González Fraguera, 2019].

Diferentes trabajos que abordan el estudio de la influencia de las EROs en los mecanismos de LTP, en ratones modificados genéticamente y que expresan un incremento en la actividad de la SOD extracelular (SODEC) o de la SOD de localización mitocondrial (SODm), indican que estas enzimas están involucradas en el deterioro de las LTP y la formación de memoria, adoptando mecanismos diferentes. En el caso de la SODm la afectación de LTP se debe a un exceso en la concentración de  $H_2O_2$  en la célula, para la SODEC, la pérdida de la LTP está relacionada con una disminución en la concentración del  $O_2^-$  necesario en la transmisión sináptica como regulador de los mecanismos moleculares en los procesos cognitivos [González Fraguera, 2019].

Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por la muerte progresiva, por apoptosis/exotoxicidad, de las poblaciones neuronales específicas y parecen ser un escenario en el que las EROs desempeñan un papel cardinal. Una disminución en la concentración de GSH vinculado con un aumento en la concentración intracelular de las EROs provoca un incremento del potencial oxidante del medio, lo cual conduce a una

disminución en la conductividad del receptor glutamatérgico NMDA. Esto trae consigo que no se produzca la entrada de calcio necesaria para la inducción de cambios en la eficiencia sináptica y la función cognitiva se afecta desarrollándose los eventos desencadenantes de la neurodegeneración, como, por ejemplo, la falta del apoyo neurotrófico o la excitotoxicidad asociada a la excesiva estimulación glutamatérgica. Por último, este escenario metabólico, común en la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas, conduce a la atrofia y a la muerte neuronal, debido en parte a la generación de EROs más allá de la capacidad de los mecanismos homeostáticos [Barnham y cols., 2004; Bello-Medina y cols., 2019].

Entre los daños más comunes causados por el estrés oxidativo se encuentran la lipoperoxidación, la cual da lugar a la formación de F2-isoprostanos (F2-IsoPs), F4Neuroprostanos (F4-NeuroPs), MDA y 4-hidroxi-2-nonenal (HNE); dichas moléculas son usadas como biomarcadores de estrés oxidativo *in vivo*. También se ha observado oxidación de proteínas, cuyo principal marcador es la carbonilación proteica. Por último, se encuentra la oxidación de bases nitrogenadas siendo la 8-oxo-2'-desoxiguanosina (8-OHdG) y la 8-hidroxiguanosina (8-OHG) los principales marcadores de daño oxidativo en el ADN y el ARN, respectivamente [Barnham y cols., 2004].

Hasta donde se sabe, la presente investigación es la primera en establecer la participación que tiene el EO sobre la función cognitiva, altamente relacionado con el estado nutricional en poblaciones en edades tan tempranas como los preescolares.

Dado que no se cuenta con evidencia similar para comparar nuestros resultados, solo podemos partir de las observaciones hechas en estudios con animales, en donde se ha demostrado que el sobrepeso y la obesidad inducidas por consumo crónico de dietas altas en carbohidratos puede ser un factor desencadenante de la neurodegeneración en diferentes regiones del cerebro, como el hipocampo y la corteza, por lo que se ha propuesto que la hiperglucemia (de la dieta) y la hiperinsulinemia (por compensación pancreática) son factores críticos en el aumento de EROs y citocinas proinflamatorias en dichas estructuras cerebrales. Estos eventos promueven simultáneamente procesos oxidantes e inflamatorios que exacerban la muerte neuronal y el deterioro cognitivo [Treviño y cols., 2015].

Uno de los puntos fuertes de nuestro estudio es que incluimos cuatro grupos antropométricos diferentes. Hasta donde tenemos conocimiento, este es el primer estudio

que examina el efecto del estado nutricional sobre el EO en niños de 3 a 6 años en ambos lados del espectro de malnutrición (bajo peso y obesidad), incluyendo categorías con sobrepeso y peso normal.

Por el contrario, consideramos que una limitación del estudio es el tamaño de la muestra. Además, no se dispuso de información importante para el análisis que realizamos, como el peso al nacer de los niños, la calidad de la dieta de los niños, la actividad física de los niños y el tiempo de pantalla al que estuvieron expuestos.

## 11. CONCLUSIONES

- La malnutrición, especialmente la obesidad, se asocia con alteraciones metabólicas y del EO en niños en edad preescolar.
- Los datos antropométricos basados en tablas de referencia como los de la OMS y la CDC, pueden emplearse para identificar el estado nutricional en el que se encuentra el niño. De esta forma, los preescolares con bajo peso pudieron ser considerados como desnutridos.
- Los estados de malnutrición en ambos extremos, bajo peso y obesidad, pueden causar RI desde una edad temprana.
- Los niños con obesidad exhiben un mayor estado de oxidación tanto a nivel de lípidos como de proteínas.
- Los preescolares con bajo peso mostraron incremento de la actividad de la SOD y disminución de MDA y 3-NT.
- En los menores con sobrepeso, la elevada actividad de SOD no es suficiente como mecanismo protector, evidenciado por la oxidación lipídica y protéica presente en este grupo de estudio.
- El agotamiento del sistema antioxidante se pone de manifiesto con la disminución de la actividad SOD en los individuos con obesidad, el extremo de malnutrición por exceso.
- La malnutrición, especialmente la obesidad, se asocia con déficit cognitivo y de desarrollo en población preescolar.
- La malnutrición, especialmente la obesidad, se asocia con alteraciones metabólicas, de EO, y a su vez con déficit cognitivo y de desarrollo en la edad preescolar.

- El EO participa como uno de los mecanismos subyacentes al déficit cognitivo en los estados de malnutrición.

## **12. PERSPECTIVAS Y RECOMENDACIONES**

A partir de los resultados obtenidos acerca de los efectos de la malnutrición infantil sobre procesos cognitivos, sugerimos experimentos y mediciones adicionales que podrían enriquecer o brindar continuidad al presente estudio, entre ellos:

- Cuantificar marcadores oxidativos de ácidos nucleicos.
- Medir niveles séricos de minerales y compuestos vitamínicos.
- Determinar marcadores inflamatorios como interleucinas, TNF y PCR.
- Realizar intervención dietética en esta población con valoraciones metabólicas y de EO pre y post intervención.
- Utilizar baterías neuropsicológicas adicionales que brinden información sobre otras funciones cognitivas, p.e. las ejecutivas.
- En poblaciones escolares, podrían incluirse estudios de neuroimagen y neurofisiológicos.

A pesar de que en nuestro país se han implementado algunas estrategias para enfrentar la carga de malnutrición, las Encuestas Nacionales de Salud y Nutrición muestran, sin embargo, que esta no ha disminuído.

En la lucha contra el sobrepeso y la obesidad, se han establecido impuestos adicionales a las bebidas azucaradas, se ha aprobado un nuevo etiquetado frontal de advertencia, y se ha incorporado de la asignatura Vida Saludable dentro de las asignaturas de los programas en escolares de educación básica; sin embargo, tales esfuerzos parecen no impactar lo suficiente. Por otra parte, la desnutrición crónica continúa siendo un problema de salud pública, particularmente presente en los sectores más vulnerables, como son los grupos indígenas, las personas que viven en situación de pobreza o quienes habitan en contextos

rurales. Asimismo se debe considerar, que la pandemia por COVID-19, está repercutiendo en el empleo, pobreza, seguridad alimentaria, acceso a los servicios de salud, cobertura de intervenciones esenciales y disponibilidad y acceso de alimentos saludables; situaciones que amenazan la salud y nutrición de las mujeres embarazadas, niñas y niños, especialmente las que ya estaban en condición de vulnerabilidad social y resaltan la necesidad apremiante de implementar directrices de prevención para todas las formas de malnutrición.

Ante la oportunidad de abogar por y priorizar el establecimiento de acciones estratégicas para la reducción de la malnutrición en niñas, niños y adolescentes, la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), en unión con la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS), el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), y con el apoyo del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), generaron recientemente una iniciativa de recomendaciones y acciones de probada efectividad, entre las que se encuentran:

- ATENCIÓN PRIMARIA EN SALUD Y NUTRICIÓN CON ÉNFASIS EN LOS PRIMEROS 1,000 DÍAS
  - ✓ Garantizar el acceso a servicios de salud y nutrición y asegurar la calidad de la atención para la prevención y manejo de la malnutrición.
  - ✓ Proteger, promover y apoyar la lactancia materna exclusiva durante los primeros seis meses y continuada hasta los dos años de edad.
  - ✓ Promover la alimentación complementaria adecuada y receptiva a partir de los seis meses y hasta los dos años de edad [UNICEF y cols., 2020].
  
- ENTORNOS SALUDABLES PARA LA ALIMENTACIÓN, CONSUMO DE AGUA Y ACTIVIDAD FÍSICA
  - ✓ Asegurar el derecho al agua potable, saneamiento e higiene (WASH – Water, Sanitation & Hygiene, por sus siglas en inglés) en hogares, Centros de Atención Infantil y escuelas priorizando las comunidades indígenas y las comunidades marginadas rurales y urbanas.
  - ✓ Transformar el entorno alimentario para favorecer el consumo de alimentos saludables y sostenibles.

- ✓ Implementar una estrategia integral e intersectorial para transformar los Centros de Atención Infantil y el entorno escolar con el fin de favorecer la alimentación e hidratación saludables y sostenibles y la actividad física de niñas, niños y adolescentes.
  - ✓ Promover la actividad física en niñas, niños y adolescentes y garantizar espacios públicos saludables [UNICEF y cols., 2020].
- CONFLICTO DE INTERESES, MONITOREO, EVALUACIÓN Y PRESUPUESTO
- ✓ Proteger las políticas de salud y alimentación frente a los intereses de la industria de alimentos y bebidas.
  - ✓ Monitorear y evaluar la implementación de políticas públicas, programas, intervenciones y regulaciones para la prevención, reducción y control de todas las formas de mala nutrición en niñas, niños y adolescentes.
  - ✓ Asegurar el presupuesto para la implementación, monitoreo y evaluación de las acciones y el seguimiento de indicadores de salud [UNICEF y cols., 2020].

Es de suma importancia resaltar que la aplicación de las políticas públicas depende de la participación conjunta de las instituciones, gobierno y la sociedad en general para lograr el cambio, desde ahora, en la forma de alimentar a esas generaciones sobre las que se habrá de sostener el porvenir de este país.



## **REFERENCIAS**

1. Acharya, Y., Luke, N., Haro, M. F., Rose, W., Russell, P., Oommen, A. M., & Minz, S. (2019). Nutritional status, cognitive achievement, and educational attainment of children aged 8-11 in rural South India. *PloS one*, *14*(10), e0223001.
2. Agarwal, D. K., Upadhyay, S. K., & Agarwal, K. N. (1989). Influence of malnutrition on cognitive development assessed by Piagetian tasks. *Acta paediatrica Scandinavica*, *78*(1), 115–122.
3. Akin, O., Eker, İ., Arslan, M., Yavuz, S. T., Akman, S., Taşçılar, M. E., & Ünay, B. (2017). Relation of insulin resistance to neurocognitive function and electroencephalography in obese children. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM*, *30*(10), 1027–1032.
4. Alam, N. H., Hamadani, J. D., Dewan, N., & Fuchs, G. J. (2003). Efficacy and safety of a modified oral rehydration solution (ReSoMaL) in the treatment of severely malnourished children with watery diarrhea. *The Journal of pediatrics*, *143*(5), 614–619.
5. Alemzadeh, R., Kichler, J., Babar, G., & Calhoun, M. (2008). Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism: clinical and experimental*, *57*(2), 183–191.
6. Amato, A., Santoro, N., Calabrò, P., Grandone, A., Swinkels, D. W., Perrone, L., & del Giudice, E. M. (2010). Effect of body mass index reduction on serum hepcidin levels and iron status in obese children. *International journal of obesity (2005)*, *34*(12), 1772–1774.
7. Angoorani, P., Heshmat, R., Ejtahed, H. S., Motlagh, M. E., Ziaodini, H., Taheri, M., Aminae, T., Goodarzi, A., Qorbani, M., & Kelishadi, R. (2018). Validity of triglyceride-glucose index as an indicator for metabolic syndrome in children and adolescents: the CASPIAN-V study. *Eating and weight disorders: EWD*, *23*(6), 877–883.
8. Aquino, E. (25 de abril de 2017). *Desnutrición y obesidad cuestan a México más de 28 millones de dólares al año: CEPAL*. Animal Político. Recuperado de: <https://www.animalpolitico.com/2017/04/desnutricion-obesidad-costo-mexico/>
9. Araki, S., Dobashi, K., Yamamoto, Y., Asayama, K., & Kusuhara, K. (2010). Increased plasma isoprostane is associated with visceral fat, high molecular weight

- adiponectin, and metabolic complications in obese children. *European journal of pediatrics*, 169(8), 965–970.
10. Ashour, M. N., Salem, S. I., El-Gadban, H. M., Elwan, N. M., & Basu, T. K. (1999). Antioxidant status in children with protein-energy malnutrition (PEM) living in Cairo, Egypt. *European journal of clinical nutrition*, 53(8), 669–673.
  11. Ashworth, A. (2001). Treatment of severe malnutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 32(5), 516–518.
  12. Aslan Çin, N. N., Yardımcı, H., Koç, N., Uçaktürk, S. A., & Akçil Ok, M. (2020). Triglycerides/high-density lipoprotein cholesterol is a predictor similar to the triglyceride-glucose index for the diagnosis of metabolic syndrome using International Diabetes Federation criteria of insulin resistance in obese adolescents: a cross-sectional study. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM*, 33(6), 777–784.
  13. Bailey, R. L., West, K. P., Jr, & Black, R. E. (2015). The epidemiology of global micronutrient deficiencies. *Annals of nutrition & metabolism*, 66 Suppl 2, 22–33.
  14. Bandsma, R. H., Mendel, M., Spoelstra, M. N., Reijngoud, D. J., Boer, T., Stellaard, F., Brabin, B., Schellekens, R., Senga, E., & Heikens, G. T. (2010). Mechanisms behind decreased endogenous glucose production in malnourished children. *Pediatric research*, 68(5), 423–428.
  15. Barnham, K. J., Masters, C. L., & Bush, A. I. (2004). Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Nature reviews. Drug discovery*, 3(3), 205–214.
  16. Becker, D. J., Pimstone, B. L., Hansen, J. D., MacHutchon, B., & Drysdale, A. (1972). Patterns of insulin response to glucose in protein-calorie malnutrition. *The American journal of clinical nutrition*, 25(5), 499–505.
  17. Bello-Medina, P. C., González-Franco, D. A., Vargas-Rodríguez, I., & Díaz-Cintra, S. (2019). Oxidative stress, the immune response, synaptic plasticity, and cognition in transgenic models of Alzheimer disease. Estrés oxidativo, respuesta inmune, plasticidad sináptica y cognición en modelos transgénicos de la enfermedad de Alzheimer. *Neurología (Barcelona, Spain)*, S0213-4853(19)30109-4.
  18. Berlett, B. S., & Stadtman, E. R. (1997). Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *The Journal of biological chemistry*, 272(33), 20313–20316.
  19. Bernabé García, J., Zafrilla Rentero, P., Mulero Cánovas, J., Gómez Jara, P., Leal Hernández, M., Abellán Alemán, J. (2014). *Marcadores bioquímicos, nutricionales y*

*actividad antioxidante en el síndrome metabólico. Endocrinología y Nutrición, 61(6):302–308*

20. Bhargava, H., & Singh, J. (2020). Structural changes in the brain on cranial magnetic resonance imaging in severely malnourished children before and after treatment. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 74, 110753.
21. Bhattacharya, A., Pal, B., Mukherjee, S., & Roy, S. K. (2019). Assessment of nutritional status using anthropometric variables by multivariate analysis. *BMC public health*, 19(1), 1045.
22. Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S., & Kalayci, O. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *The World Allergy Organization journal*, 5(1), 9–19.
23. Bozkurt, H., Özer, S., Yılmaz, R., Sönmezgöz, E., Kazancı, Ö., Erbaş, O., & Demir, O. (2017). Assessment of Neurocognitive Functions in Children and Adolescents with Obesity. *Applied neuropsychology. Child*, 6(4), 262–268.
24. Bull, R., Espy, K. A., & Wiebe, S. A. (2008). Short-term memory, working memory, and executive functioning in preschoolers: longitudinal predictors of mathematical achievement at age 7 years. *Developmental neuropsychology*, 33(3), 205–228.
25. Carmona-Montesinos, E., Ruiz-Fragoso, Z., Ponce-Hinojosa, G., & Rivas-Arancibia, S. (2015). Changes in C-reactive protein and biochemical profile in preschool children with obesity. *Nutrición hospitalaria*, 32(4), 1548–1553.
26. Carmona-Montesinos, E., Velazquez-Perez, R., Pichardo Aguirre, E., & Rivas-Arancibia, S. (2016). Obesity, Oxidative Stress, and Their Effect on Serum Heme Oxygenase-1 Concentrations and Insulin in Children Aged 3 to 5 Years in a Pediatric Hospital of the Ministry of Health CDMX. *Childhood obesity (Print)*, 12(6), 474–481.
27. Carrasco Quintero, M., Ortiz Hernández, L., Roldán Amaro, J. A., & Chávez Villasana, A. (2016). Desnutrición y desarrollo cognitivo en infantes de zonas rurales marginadas de México [Malnutrition and cognitive development if infants in rural marginalized areas in Mexico]. *Gaceta sanitaria*, 30(4), 304–307.
28. Castro, D. C., Cole, S. L., & Berridge, K. C. (2015). Lateral hypothalamus, nucleus accumbens, and ventral pallidum roles in eating and hunger: interactions between homeostatic and reward circuitry. *Frontiers in systems neuroscience*, 9, 90.
29. Cediél-Giraldo, G., Castaño-Moreno, E., & Gaitán-Charry, D. (2016). Doble carga de malnutrición durante el crecimiento: ¿una realidad latente en Colombia? [Double

- burden malnutrition during growth: is becoming a reality in Colombia?]. *Revista de salud publica (Bogota, Colombia)*, 18(4), 656–669.
30. Centro de Información de la ONU–CINU México para México, Cuba y República Dominicana [CINU] (Enero, 2018). *La malnutrición está costando cada año 28,800 millones de dólares a México*. Centro de Información de la ONU. Recuperado de: <http://www.onunoticias.mx/la-malnutricion-esta-costando-ano-28800-millones-dolares-mexico/>
  31. Cervantes-Ríos, E., Ortiz-Muñiz, R., Konigsberg-Fainstein, M., Graniel-Guerrero, J., & Rodríguez Cruz, L. (2018). Assessment of micronucleus and oxidative stress in peripheral blood from malnourished children. Evaluación de micronúcleos y estrés oxidante en sangre periférica de niños desnutridos. *Nutricion hospitalaria*, 35(3), 519–526.
  32. Chen, K., Liu, C., Liu, X., Wang, Z., Luo, R., Li, S., Yu, Y., & Alderman, H. (2021). Nutrition, Cognition, and Social Emotion among Preschoolers in Poor, Rural Areas of South Central China: Status and Correlates. *Nutrients*, 13(4), 1322.
  33. Chiavaroli, V., Giannini, C., D'Adamo, E., de Giorgis, T., Chiarelli, F., & Mohn, A. (2009). Insulin resistance and oxidative stress in children born small and large for gestational age. *Pediatrics*, 124(2), 695–702.
  34. Cioffi, F., Adam, R., & Broersen, K. (2019). Molecular Mechanisms and Genetics of Oxidative Stress in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 72(4), 981–1017.
  35. Cobaleda Rodrigo, A, Carlos Bousoño García, C (2007). Alimentación de los 2 a los 6 años. En: Muñoz Carlo, LT, Suárez Cortina, M. *Manual Práctico de Nutrición en Pediatría* (pp.79-90). Madrid: Ergon.
  36. Codoñer-Franch, P., Boix-García, L., Simó-Jordá, R., Del Castillo-Villaescusa, C., Maset-Maldonado, J., & Valls-Bellés, V. (2010). Is obesity associated with oxidative stress in children? *International journal of pediatric obesity: IJPO: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 5(1), 56–63.
  37. Comisión Económica para América Latina y el Caribe [CEPAL] (2017). *El costo de la doble carga de malnutrición: impacto social y económico. Síntesis del estudio piloto en Chile, Ecuador y México* (pp.34-54). Comisión Económica para América Latina y el Caribe.

38. Cubero Juárez, J., Cañada, F., Costillo, E., Franco, L., Calderón, A., Santos, A.L., Padez, C., & Ruiz, C. (2012). La alimentación preescolar: educación para la salud de los 2 a los 6 años. *Enfermería Global*, 11(27), 337-345.
39. Datar, A., & Sturm, R. (2006). Childhood overweight and elementary school outcomes. *International journal of obesity (2005)*, 30(9), 1449–1460.
40. Dehghan, M., Akhtar-Danesh, N., & Merchant, A. T. (2005). Childhood obesity, prevalence and prevention. *Nutrition journal*, 4, 24.
41. Deoni, S., Dean, D., 3rd, Joelson, S., O'Regan, J., & Schneider, N. (2018). Early nutrition influences developmental myelination and cognition in infants and young children. *NeuroImage*, 178, 649–659.
42. Development Initiatives Poverty Research [DIPR] (2017). *Informe de la Nutrición Mundial 2017: "Alimentar los ODS"*. Bristol, Reino Unido: Development Initiatives.
43. D'Hondt, E., Segers, V., Deforche, B., Shultz, S. P., Tanghe, A., Gentier, I., De Bourdeaudhuij, I., De Clercq, D., & Lenoir, M. (2011). The role of vision in obese and normal-weight children's gait control. *Gait & posture*, 33(2), 179–184.
44. Di Bonito, P., Pacifico, L., Chiesa, C., Valerio, G., Miraglia Del Giudice, E., Maffei, C., Morandi, A., Invitti, C., Licenziati, M. R., Loche, S., Tornese, G., Franco, F., Manco, M., Baroni, M. G., & "CARDiometabolic risk factors in overweight and obese children in ITALY" (CARITALY) Study Group (2017). Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in children and adolescents with overweight/obesity. *Journal of endocrinological investigation*, 40(4), 409–416.
45. Domènech-Llaberia, E.; Araneda, N.; Xifró, A. & Riba, M. D. (2003). Escala de depresión preescolar para maestros (ESDM 3-6): primeros resultados de validación. *Psicothema*, 15(4):575-80.
46. Elmas, B., Karacan, M., Dervişoğlu, P., Kösecik, M., İşgüven, Ş. P., & Bal, C. (2017). Dynamic thiol/disulphide homeostasis as a novel indicator of oxidative stress in obese children and its relationship with inflammatory-cardiovascular markers. *Anatolian journal of cardiology*, 18(5), 361–369.
47. El-Sherif, A.M., Babrs, G.M., & Ismail, A. (2012). Cranial Magnetic Resonance Imaging (MRI) Changes in Severely Malnourished Children before and after Treatment, *Life Science Journal*, 9 (3), 738-742.
48. Erdeve, O., Siklar, Z., Kocaturk, P. A., Dallar, Y., & Kavas, G. O. (2004). Antioxidant superoxide dismutase activity in obese children. *Biological trace element research*, 98(3), 219–228.

49. Erion, J. R., Wosiski-Kuhn, M., Dey, A., Hao, S., Davis, C. L., Pollock, N. K., & Stranahan, A. M. (2014). Obesity elicits interleukin 1-mediated deficits in hippocampal synaptic plasticity. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, *34*(7), 2618–2631.
50. Ermakov, E. A., Dmitrieva, E. M., Parshukova, D. A., Kazantseva, D. V., Vasilieva, A. R., & Smirnova, L. P. (2021). Oxidative Stress-Related Mechanisms in Schizophrenia Pathogenesis and New Treatment Perspectives. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2021, 8881770.
51. Escrivá Pons, F (2010). Acciones de la insulina sobre el Sistema Nervioso Central (SNC). Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia, 179-206.
52. Esposito, K., Ciotola, M., Schisano, B., Misso, L., Giannetti, G., Ceriello, A., & Giugliano, D. (2006). Oxidative stress in the metabolic syndrome. *Journal of endocrinological investigation*, *29*(9), 791–795.
53. Falkner, N. H., Neumark-Sztainer, D., Story, M., Jeffery, R. W., Beuhring, T., & Resnick, M. D. (2001). Social, educational, and psychological correlates of weight status in adolescents. *Obesity research*, *9*(1), 32–42.
54. Farfán-García, E. D., Castillo-Hernández, M. C., Pinto-Almazán, R., Rivas-Arancibia, S., Gallardo, J. M., & Guerra-Araiza, C. (2014). Tibolone prevents oxidation and ameliorates cholinergic deficit induced by ozone exposure in the male rat hippocampus. *Neurochemical research*, *39*(9), 1776–1786.
55. Farr, S. A., Yamada, K. A., Butterfield, D. A., Abdul, H. M., Xu, L., Miller, N. E., Banks, W. A., & Morley, J. E. (2008). Obesity and hypertriglyceridemia produce cognitive impairment. *Endocrinology*, *149*(5), 2628–2636.
56. Favieri, F., Forte, G., & Casagrande, M. (2019). The Executive Functions in Overweight and Obesity: A Systematic Review of Neuropsychological Cross-Sectional and Longitudinal Studies. *Frontiers in psychology*, *10*, 2126.
57. Fernández-Sánchez, A., Madrigal-Santillán, E., Bautista, M., Esquivel-Soto, J., Morales-González, A., Esquivel-Chirino, C., Durante-Montiel, I., Sánchez-Rivera, G., Valadez-Vega, C., & Morales-González, J. A. (2011). Inflammation, oxidative stress, and obesity. *International journal of molecular sciences*, *12*(5), 3117–3132.
58. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia [UNICEF] (2019). *La Naturaleza Cambiante de la Malnutrición: Estado Mundial de la Infancia 2019*. Recuperado de: <https://features.unicef.org/estado-mundial-de-la-infancia-2019-nutricion/#Intro-YpZv0grcSA>

59. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia [UNICEF] México (2020), la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud [OPS/OMS], Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura [FAO] & Instituto Nacional de Salud Pública (INSP). *Recomendaciones de política pública nacional, estatal y local para la prevención, control y reducción de la mala nutrición en niñas, niños y adolescentes en México*. UNICEF/OPS/OMS/FAO/INSP.
60. Gable, S., Krull, J. L., & Chang, Y. (2012). Boys' and girls' weight status and math performance from kindergarten entry through fifth grade: a mediated analysis. *Child development, 83*(5), 1822–1839.
61. Galván, M., Uauy, R., López-Rodríguez, G., & Kain, J. (2014). Association between childhood obesity, cognitive development, physical fitness and social-emotional wellbeing in a transitional economy. *Annals of human biology, 41*(2), 99–104.
62. García Cuartero, B., García Lacalle, C., Jiménez Lobo, C., González Vergaz, A., Calvo Rey, C., Alcázar Villar, M. J., & Díaz Martínez, E. (2007). Índice HOMA y QUICKI, insulina y péptido C en niños sanos. Puntos de corte de riesgo cardiovascular [The HOMA and QUICKI indexes, and insulin and C-peptide levels in healthy children. Cut off points to identify metabolic syndrome in healthy children]. *Anales de pediatría (Barcelona, Spain: 2003), 66*(5), 481–490.
63. Geha, P., Cecchi, G., Todd Constable, R., Abdallah, C., & Small, D. M. (2017). Reorganization of brain connectivity in obesity. *Human brain mapping, 38*(3), 1403–1420.
64. Ghone, R. A., Suryakar, A. N., Kulhalli, P. M., Bhagat, S. S., Padalkar, R. K., Karnik, A. C., Hundekar, P. S., & Sangle, D. A. (2013). A study of oxidative stress biomarkers and effect of oral antioxidant supplementation in severe acute malnutrition. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR, 7*(10), 2146–2148.
65. Giménez-Dasi, M, & Mariscal, S (2008). La primera infancia: de los tres a los seis años. En: *Psicología del desarrollo. Vol. 1: Desde el nacimiento a la primera infancia* (pp. 184-204). Madrid. Mc Graw Hill.
66. Golden, MH (1998). Marasmus and kwashiorkor. In: Dickerson, JWT, Lee, AM, editors. *Nutrition in the clinical management of disease* (pp.88-109). London: Edward Arnold.
67. González Fraguela, M.E. (2019). La contribución del estrés oxidativo en los procesos de aprendizaje y memoria. *Panorama. Cuba y Salud, 14*(1), 82-90.

68. Gonzalez-Liencre, C., Tas, C., Brown, E. C., Erdin, S., Onur, E., Cubukcoglu, Z., Aydemir, O., Esen-Danaci, A., & Brüne, M. (2014). Oxidative stress in schizophrenia: a case-control study on the effects on social cognition and neurocognition. *BMC psychiatry*, *14*, 268.
69. González-Mayo, G., Triana, L., Smith, M., Tovar, A., Cabello, R., Uceró, C.T., Navarro, M.P., Camacho, M., Vicci, H., Lizardo, M., & López, M. (2017). Enzimas antioxidantes y marcadores de peroxidación lipídica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Comunidad y Salud*, *15*(2), 1–13.
70. Gracey M. (1999). Nutritional effects and management of diarrhoea in infancy. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992). Supplement*, *88*(430), 110–126.
71. Green Corkins, K., & Teague, E. E. (2017). Pediatric Nutrition Assessment: Anthropometrics to Zinc. *Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, *32*(1), 40–51.
72. Gutierrez, R., Fonseca, E., & Simon, S. A. (2020). The neuroscience of sugars in taste, gut-reward, feeding circuits, and obesity. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, *77*(18), 3469–3502.
73. Habib, S. A., Saad, E. A., Elsharkawy, A. A., & Attia, Z. R. (2015). Pro-inflammatory adipocytokines, oxidative stress, insulin, Zn and Cu: Interrelations with obesity in Egyptian non-diabetic obese children and adolescents. *Advances in medical sciences*, *60*(2), 179–185.
74. Halliwell B. (1992). Reactive oxygen species and the central nervous system. *Journal of neurochemistry*, *59*(5), 1609–1623.
75. Halliwell, B., & Whiteman, M. (2004). Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *British journal of pharmacology*, *142*(2), 231–255.
76. Hassevoort, K.M., Khan, N., Hillman, C., & Cohen, N. (2016). Childhood Markers of Health Behavior Relate to Hippocampal Health, Memory, and Academic Performance. *Mind, Brain, and Education*, *10*, 162-170.
77. Hayes, J. F., Eichen, D. M., Barch, D. M., & Wilfley, D. E. (2018). Executive function in childhood obesity: Promising intervention strategies to optimize treatment outcomes. *Appetite*, *124*, 10–23.
78. Heras-Sandoval, D., & Arias, C (2009). Señalización por insulina en el cerebro y su participación en la enfermedad de Alzheimer. *El Residente*, *4*(3), 117-125.



79. Huang, T. T., Leu, D., & Zou, Y. (2015). Oxidative stress and redox regulation on hippocampal-dependent cognitive functions. *Archives of biochemistry and biophysics*, 576, 2–7.
80. Hughes, D., & Bryan, J. (2003). The assessment of cognitive performance in children: considerations for detecting nutritional influences. *Nutrition reviews*, 61(12), 413–422.
81. Ihle, A., Mons, U., Perna, L., Oris, M., Fagot, D., Gabriel, R., & Kliegel, M. (2016). The Relation of Obesity to Performance in Verbal Abilities, Processing Speed, and Cognitive Flexibility in Old Age: The Role of Cognitive Reserve. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 42(1-2), 117–126.
82. Isaacs, E., Oates, J., & ILSI Europe a.i.s.b.l (2008). Nutrition and cognition: assessing cognitive abilities in children and young people. *European journal of nutrition*, 47 Suppl 3, 4–24.
83. Jagua, A., Marín R.A., Granados, L.A., & Avila, V (2008). Insulina cerebral. *Colombia Médica*, 39: 107–116.
84. Jain KK (2011). Neuroprotective Agents. In: *The Handbook of Neuroprotection* (pp. 25-139). Totowa, NJ: Humana Press.
85. Jain, A., Jadhav, A. A., & Varma, M. (2013). Relation of oxidative stress, zinc and alkaline phosphatase in protein energy malnutrition. *Archives of physiology and biochemistry*, 119(1), 15–21.
86. Jung, M. K., & Yoo, E. G. (2018). Hypertriglyceridemia in Obese Children and Adolescents. *Journal of obesity & metabolic syndrome*, 27(3), 143–149.
87. Kang, B., Yang, Y., Lee, E. Y., Yang, H. K., Kim, H. S., Lim, S. Y., Lee, J. H., Lee, S. S., Suh, B. K., & Yoon, K. H. (2017). Triglycerides/glucose index is a useful surrogate marker of insulin resistance among adolescents. *International journal of obesity (2005)*, 41(5), 789–792.
88. Kar, B. R., Rao, S. L., & Chandramouli, B. A. (2008). Cognitive development in children with chronic protein energy malnutrition. *Behavioral and brain functions: BBF*, 4, 31.
89. Kelly, A. S., Jacobs, D. R., Jr, Sinaiko, A. R., Moran, A., Steffen, L. M., & Steinberger, J. (2010). Relation of circulating oxidized LDL to obesity and insulin resistance in children. *Pediatric diabetes*, 11(8), 552–555.

90. Khan, N. A., Raine, L. B., Donovan, S. M., & Hillman, C. H. (2014). IV. The cognitive implications of obesity and nutrition in childhood. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 79(4), 51–71.
91. Khare, M., Mohanty, C., Das, B. K., Jyoti, A., Mukhopadhyay, B., & Mishra, S. P. (2014). Free radicals and antioxidant status in protein energy malnutrition. *International journal of pediatrics*, 2014, 254396.
92. Kilic, E., Özer, Ö. F., Erek Toprak, A., Erman, H., Torun, E., Kesgin Ayhan, S., Caglar, H. G., Selek, S., & Kocyigit, A. (2016). Oxidative Stress Status in Childhood Obesity: A Potential Risk Predictor. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 22, 3673–3679.
93. Kim, M. S., Luo, S., Azad, A., Campbell, C. E., Felix, K., Cabeen, R. P., Belcher, B. R., Kim, R., Serrano-Gonzalez, M., & Herting, M. M. (2020). Prefrontal Cortex and Amygdala Subregion Morphology Are Associated With Obesity and Dietary Self-control in Children and Adolescents. *Frontiers in human neuroscience*, 14, 563415.
94. Kivipelto, M., Ngandu, T., Fratiglioni, L., Viitanen, M., Kåreholt, I., Winblad, B., Helkala, E. L., Tuomilehto, J., Soininen, H., & Nissinen, A. (2005). Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Archives of neurology*, 62(10), 1556–1560.
95. Koivuaho, E., Laru, J., Ojaniemi, M., Puukka, K., Kettunen, J., Tapanainen, J. S., Franks, S., Järvelin, M. R., Morin-Papunen, L., Sebert, S., & Piltonen, T. T. (2019). Age at adiposity rebound in childhood is associated with PCOS diagnosis and obesity in adulthood-longitudinal analysis of BMI data from birth to age 46 in cases of PCOS. *International journal of obesity (2005)*, 43(7), 1370–1379.
96. Lam, L. F., & Lawlis, T. R. (2017). Feeding the brain - The effects of micronutrient interventions on cognitive performance among school-aged children: A systematic review of randomized controlled trials. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 36(4), 1007–1014.
97. Laurent, J. S., Watts, R., Adise, S., Allgaier, N., Chaarani, B., Garavan, H., Potter, A., & Mackey, S. (2020). Associations Among Body Mass Index, Cortical Thickness, and Executive Function in Children. *JAMA pediatrics*, 174(2), 170–177.
98. Ledger, E., Harawa, P. P., Daniel, A. I., Candler, T., Prentice, A. M., & Bandsma, R. (2021). Dysglycemia in Children with Severe Acute Malnutrition: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 12(3), 959–968.

99. Leiva Plaza, B., Inzunza Brito, N., Pérez Torrejón, H., Castro Gloor, V., Jansana Medina, J. M., Toro Díaz, T., Almagiá Flores, A., Navarro Díaz, A., Urrutia Cáceres, M. S., Cervilla Oltremari, J., & Ivanovic Marincovich, D. (2001). Algunas consideraciones sobre el impacto de la desnutrición en el desarrollo cerebral, inteligencia y rendimiento escolar [The impact of malnutrition on brain development, intelligence and school work performance]. *Archivos latinoamericanos de nutrición*, 51(1), 64–71.
100. Leo, F., Rossodivita, A. N., Segni, C. D., Raimondo, S., Canichella, S., Silvestrini, A., Miggianno, G. A., Meucci, E., & Mancini, A. (2016). Frailty of Obese Children: Evaluation of Plasma Antioxidant Capacity in Pediatric Obesity. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 124(8), 481–486.
101. Levine, R. L., Williams, J. A., Stadtman, E. R., & Shacter, E. (1994). Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins. *Methods in enzymology*, 233, 346–357.
102. Li, Y., Dai, Q., Jackson, J. C., & Zhang, J. (2008). Overweight is associated with decreased cognitive functioning among school-age children and adolescents. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 16(8), 1809–1815.
103. Liang, J., Matheson, B. E., Kaye, W. H., & Boutelle, K. N. (2014). Neurocognitive correlates of obesity and obesity-related behaviors in children and adolescents. *International journal of obesity (2005)*, 38(4), 494–506.
104. Liu, J., & Raine, A. (2017). Nutritional status and social behavior in preschool children: the mediating effects of neurocognitive functioning. *Maternal & child nutrition*, 13(2), e12321.
105. Liu, J., Raine, A., Venables, P. H., Dalais, C., & Mednick, S. A. (2003). Malnutrition at age 3 years and lower cognitive ability at age 11 years: independence from psychosocial adversity. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 157(6), 593–600.
106. Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., & Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy reviews*, 4(8), 118–126.
107. Locateli, J. C., Lopes, W. A., Simões, C. F., de Oliveira, G. H., Oltremari, K., Bim, R. H., de Souza Mendes, V. H., Remor, J. M., Lopera, C. A., & Nardo Junior, N. (2019). Triglyceride/glucose index is a reliable alternative marker for insulin

- resistance in South American overweight and obese children and adolescents. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM*, 32(10), 1163–1170.
108. Logan, S., Royce, G. H., Owen, D., Farley, J., Ranjo-Bishop, M., Sonntag, W. E., & Deepa, S. S. (2019). Accelerated decline in cognition in a mouse model of increased oxidative stress. *GeroScience*, 41(5), 591–607.
109. Lunghi, C., Daniele, G., Binda, P., Dardano, A., Ceccarini, G., Santini, F., Del Prato, S., & Morrone, M. C. (2019). Altered Visual Plasticity in Morbidly Obese Subjects. *iScience*, 22, 206–213.
110. Luo, J., Mills, K., le Cessie, S., Noordam, R., & van Heemst, D. (2020). Ageing, age-related diseases and oxidative stress: What to do next? *Ageing research reviews*, 57, 100982.
111. Manary, M. J., & Brewster, D. R. (1997). Potassium supplementation in kwashiorkor. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 24(2), 194–201.
112. Manna, P., & Jain, S. K. (2015). Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metabolic syndrome and related disorders*, 13(10), 423–444.
113. Marín-Echeverri, C., Aristizábal, J. C., Gallego-Lopera, N., Santa-Ramírez, H. A., Hoyos-Gómez, M., Ruiz-Pineda, A. M., Arias, A. A., & Barona-Acevedo, J. (2018). Cardiometabolic risk factors in preschool children with abdominal obesity from Medellín, Colombia. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM*, 31(11), 1179–1189.
114. Marklund, S., & Marklund, G. (1974). Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. *European journal of biochemistry*, 47(3), 469–474.
115. Martin, A., Booth, J. N., Young, D., Revie, M., Boyter, A. C., Johnston, B., Tomporowski, P. D., & Reilly, J. J. (2016). Associations between obesity and cognition in the pre-school years. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 24(1), 207–214.
116. Martinez-Moral, M. P., & Kannan, K. (2019). How stable is oxidative stress level? An observational study of intra- and inter-individual variability in urinary oxidative stress biomarkers of DNA, proteins, and lipids in healthy individuals. *Environment international*, 123, 382–389.

117. Martins, P. A., & Sawaya, A. L. (2006). Evidence for impaired insulin production and higher sensitivity in stunted children living in slums. *The British journal of nutrition*, 95(5), 996–1001.
118. Medic, N., Ziauddeen, H., Ersche, K. D., Farooqi, I. S., Bullmore, E. T., Nathan, P. J., Ronan, L., & Fletcher, P. C. (2016). Increased body mass index is associated with specific regional alterations in brain structure. *International journal of obesity (2005)*, 40(7), 1177–1182.
119. Mejía, X. (27 de marzo de 2019). *Gorditos pero desnutridos; preocupa a UNICEF obesidad infantil en México*. EXCELSIOR. Recuperado de: <https://www.excelsior.com.mx/nacional/gorditos-pero-desnutridos-preocupa-a-unicef-obesidad-infantil-en-mexico/1304126>.
120. Mestas Hernández, L., Gordillo, L.F., Arana Martínez, J.M., & Salvador Cruz, J. (2012). Síntesis y nuevas aportaciones para el estudio de la obesidad. *Revista Mexicana de trastornos alimentarios*. 3(2), 99-105.
121. Miller, A. L., Lee, H. J., & Lumeng, J. C. (2015). Obesity-associated biomarkers and executive function in children. *Pediatric research*, 77(1-2), 143–147.
122. Miranda, M.C., Nóbrega, F.J., Sato, K., Pompéia, S., Sinnes, E.G., & Bueno, O.F.A (2007). Neuropsychology and malnutrition: a study with 7 to 10 years-old children in a poor community. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, 7, 45-54.
123. Misra, U. K., Kalital, J., Kumar, S., Poptani, H., Agarwal, D. K., & Agarwal, K. N. (1996). Brain MRI and cognitive evoked potentials in rural chronically undernourished children. *Nutrition Research*, 16(7), 1147–1151.
124. Mohd Nor, N. S., Lee, S., Bacha, F., Tfayli, H., & Arslanian, S. (2016). Triglyceride glucose index as a surrogate measure of insulin sensitivity in obese adolescents with normoglycemia, prediabetes, and type 2 diabetes mellitus: comparison with the hyperinsulinemic-euglycemic clamp. *Pediatric diabetes*, 17(6), 458–465.
125. Morgan, K.E. (2015). *The Cognitive Effects of Chronic Malnutrition and Environment on Working Memory and Executive Function in Children. Independent Study Project (ISP) Collection*.
126. Noble, E. E., Olson, C. A., Davis, E., Tsan, L., Chen, Y. W., Schade, R., Liu, C., Suarez, A., Jones, R. B., de La Serre, C., Yang, X., Hsiao, E. Y., & Kanoski, S.

- E. (2021). Gut microbial taxa elevated by dietary sugar disrupt memory function. *Translational psychiatry*, 11(1), 194.
127. Nyaradi, A., Li, J., Hickling, S., Foster, J., & Oddy, W. H. (2013). The role of nutrition in children's neurocognitive development, from pregnancy through childhood. *Frontiers in human neuroscience*, 7, 97.
128. Oficina de Educación y Cultura de la Organización de los Estados Americanos [OEA] (2010). *Primera Infancia: Una mirada desde la neuroeducación* (pp. 45-63). Organización de los Estados Americanos.
129. Oliver, S. R., Rosa, J. S., Milne, G. L., Pontello, A. M., Borntreger, H. L., Heydari, S., & Galassetti, P. R. (2010). Increased oxidative stress and altered substrate metabolism in obese children. *International journal of pediatric obesity: IJPO: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 5(5), 436–444.
130. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. [FAO] (26 de junio de 2019). *La “triple carga de la malnutrición” frena el avance hacia el Hambre Cero en Europa y Asia Central*. Recuperado de: <http://www.fao.org/news/story/es/item/1200210/icode/>
131. Organización Mundial de la Salud [OMS] (16 de febrero de 2018). *Malnutrición*. Organización Mundial de la Salud. Recuperado de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition>
132. Organización Mundial de la Salud [OMS] (Julio, 2016). *¿Qué es la malnutrición? Preguntas y respuestas en línea*. Recuperado de: <https://www.who.int/features/qa/malnutrition/es/>.
133. Organización Mundial de la Salud: Comisión para acabar con la obesidad infantil [OMS] (9 de Junio de 2021). *Datos y cifras sobre obesidad infantil*. Organización Mundial de la Salud. Recuperado de: <https://www.who.int/es>
134. Ortega Miranda, E.G. (2018). Alteraciones psicológicas asociadas a la obesidad infantil. *Revista Médica Herediana*, 29 (2), 111-115.
135. Ortiz-Hernández, L., & Ramos-Ibáñez, N. (2008). La nutrición y alimentación de los niños mexicanos. Segunda parte: Sobrepeso-obesidad y riesgos inherentes. *Revista Mexicana de Pediatría*, 75 (5), 235-240.
136. Owen, C. G., Whincup, P. H., Orfei, L., Chou, Q. A., Rudnicka, A. R., Wathern, A. K., Kaye, S. J., Eriksson, J. G., Osmond, C., & Cook, D. G. (2009). Is body mass index before middle age related to coronary heart disease risk in later

- life? Evidence from observational studies. *International journal of obesity* (2005), 33(8), 866–877.
137. Parra, B.E., Velásquez, C.M., Agudelo, G.M., Bernal, C.A., Mira, G.M., & Betancur, M (2005). El papel del hierro "libre" y el estrés oxidativo en la etiología del edema de los niños con Kwashiorkor. *Perspectivas en Nutrición Humana*, 14, 49-76.
138. Pelizzo, G., Calcaterra, V., Carlini, V., Fusillo, M., Manuelli, M., Klersy, C., Pasqua, N., Luka, E., Albertini, R., De Amici, M., & Cena, H. (2017). Nutritional status and metabolic profile in neurologically impaired pediatric surgical patients. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM*, 30(3),
139. Peña Quintana, L., Ros Mar, L., González Satana, D., Rial González, R. Alimentación del preescolar y escolar (2010). En: *SEGHNP. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNP-AEP* (pp. 297-305). Madrid: Ergon.
140. Percário, S., da Silva Barbosa, A., Varela, E., Gomes, A., Ferreira, M., de Nazaré Araújo Moreira, T., & Dolabela, M. F. (2020). Oxidative Stress in Parkinson's Disease: Potential Benefits of Antioxidant Supplementation. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020, 2360872.
141. Pereira, N., Echeverría-Velasquez, M., Nuñez-Gonzalez, J. R., Molano, N., Atencio, T., Amel, A., Gil, L., & Álvarez de Mon, M. (2015). Efecto biológico de la recuperación nutricional en las concentraciones séricas de citocinas inflamatorias en el niño desnutrido grave [Biological effect of nutritional recovery on serum concentrations of inflammation cytokines in the malnourished child]. *Investigación clínica*, 56(4), 356–366.
142. Peuchen, S., Bolaños, J. P., Heales, S. J., Almeida, A., Duchon, M. R., & Clark, J. B. (1997). Interrelationships between astrocyte function, oxidative stress and antioxidant status within the central nervous system. *Progress in neurobiology*, 52(4), 261–281.
143. Pihl, E., Zilmer, K., Kullisaar, T., Kairane, C., Mägi, A., & Zilmer, M. (2006). Atherogenic inflammatory and oxidative stress markers in relation to overweight values in male former athletes. *International journal of obesity* (2005), 30(1), 141–146.
144. Piñeiro, R (2010). *Nutrición y función cerebral en los niños*. Perú: Cerebrum Ediciones.

145. Pinto-Almazán, R., Rivas-Arancibia, S., Farfán-García, E. D., Rodríguez-Martínez, E., & Guerra-Araiza, C. (2014). Neuroprotective effects of tibolone against oxidative stress induced by ozone exposure. *Revista de neurologia*, 58(10), 441–448.
146. Pizzol, D., Tudor, F., Racalbutto, V., Bertoldo, A., Veronese, N., & Smith, L. (2021). Systematic review and meta-analysis found that malnutrition was associated with poor cognitive development. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 10.1111/apa.15964.
147. Portellano, J., Mateos, R., & Martínez, R. (2000). *Cuestionario de Madurez Neuropsicológica Infantil CUMANIN*. Madrid, España: TEA Ediciones.
148. Pradeilles, R., Baye, K., & Holdsworth, M. (2019). Addressing malnutrition in low- and middle-income countries with double-duty actions. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 78(3), 388–397.
149. PROYECTO DE NORMA OFICIAL MEXICANA PROY-NOM-031-SSA2-2014, PARA LA ATENCIÓN A LA SALUD DE LA INFANCIA [25 de noviembre de 2015]. Diario Oficial de la Federación de México.
150. Raghubar, K. P., Barnes, M. A., & Hecht, S. A. (2010). Working memory and mathematics: A review of developmental, individual difference, and cognitive approaches. *Learning and Individual Differences*, 20(2), 110–122.
151. Raine, L., Drollette, E., Kao, S. C., Westfall, D., Chaddock-Heyman, L., Kramer, A. F., Khan, N., & Hillman, C. (2018). The Associations between Adiposity, Cognitive Function, and Achievement in Children. *Medicine and science in sports and exercise*, 50(9), 1868–1874.
152. Ramachandran P. (2019). Combating Triple Burden of Malnutrition in Children. *Indian pediatrics*, 56(10), 821–822.
153. Rao, P.S., Kalva, S., Yerramilli, A., & Mamidi, S. (2011). Free Radicals and Tissue Damage: Role of Antioxidants. *Free Radicals and Antioxidants*, 1, 2-7.
154. Reid, M., Badaloo, A., Forrester, T., Morlese, J. F., Heird, W. C., & Jahoor, F. (2002). The acute-phase protein response to infection in edematous and nonedematous protein-energy malnutrition. *The American journal of clinical nutrition*, 76(6), 1409–1415.
155. Rijks, J., Vreugdenhil, A., Dorenbos, E., Karnebeek, K., Joris, P., Berendschot, T., Mensink, R., & Plat, J. (2018). Characteristics of the retinal



- microvasculature in association with cardiovascular risk markers in children with overweight, obesity and morbid obesity. *Scientific reports*, 8(1), 16952.
156. Rivas-Arancibia, S., Guevara-Guzmán, R., López-Vidal, Y., Rodríguez-Martínez, E., Zanardo-Gomes, M., Angoa-Pérez, M., & Raisman-Vozari, R. (2010). Oxidative stress caused by ozone exposure induces loss of brain repair in the hippocampus of adult rats. *Toxicological sciences: an official journal of the Society of Toxicology*, 113(1), 187–197.
  157. Rodríguez-Morán, M., Simental-Mendía, L. E., & Guerrero-Romero, F. (2017). The triglyceride and glucose index is useful for recognising insulin resistance in children. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 106(6), 979–983.
  158. Rojas, R. (26 de abril de 2019). *INFOGRAFÍA: México, líder mundial en obesidad infantil*. Saludiarío. Recuperado de: <https://www.saludiarío.com/infografia-mexico-lider-mundial-en-obesidad-infantil/>
  159. Ronan, L., Alexander-Bloch, A., & Fletcher, P. C. (2020). Childhood Obesity, Cortical Structure, and Executive Function in Healthy Children. *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 30(4), 2519–2528.
  160. Rosende, A., Pellegrini, C., & Iglesias, R. (2013). Obesidad y síndrome metabólico en niños y adolescentes [Obesity and metabolic syndrome in children and adolescents]. *Medicina*, 73(5), 470–481.
  161. Rosenfield, R. L., Lipton, R. B., & Drum, M. L. (2009). Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. *Pediatrics*, 123(1), 84–88.
  162. Rowicka, G., Dyląg, H., Ambroszkiewicz, J., Riahi, A., Weker, H., & Chełchowska, M. (2017). Total Oxidant and Antioxidant Status in Prepubertal Children with Obesity. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017, 5621989.
  163. Rupérez, A. I., Olza, J., Gil-Campos, M., Leis, R., Bueno, G., Aguilera, C. M., Gil, A., & Moreno, L. A. (2018). Cardiovascular risk biomarkers and metabolically unhealthy status in prepubertal children: Comparison of definitions. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*, 28(5), 524–530.
  164. Salazar Blandón D. A., Castillo León T., Pastor Durango M. del P., Tejada-Tayabas L. M., & Palos Lucio A. G. (2016). Ansiedad, depresión y actividad física asociados a sobrepeso/obesidad en estudiantes de dos universidades mexicanas. *Hacia la Promoción de la Salud*, 21(2), 99-113.

165. Salvador-Cruz, J., Tovar-Vital, D.S., Segura-Villa, A., Ledesma-Amaya, L., García-Anacleto, Antonio, Aguillón-Solis, Cristina, Sánchez-Vielma, Eric, & Rodríguez-Martínez, M. (2019). Neurological Soft Signs and cognitive processes in Mexican schoolchildren aged 6 to 11 years. *Acta Colombiana de Psicología*, 22(2), 28-52.
166. Sampaio, A., Epifanio, M., Costa, C., Bosa, V. L., Benedetti, F. J., Sarria, E. E., Oliveira, S. G., Mundstock, E., & Mattiello, R. (2018). Evidence on nutritional assessment techniques and parameters used to determine the nutritional status of children and adolescents: systematic review. *Ciencia & saude coletiva*, 23(12), 4209–4219.
167. Santamaria, F., Montella, S., De Stefano, S., Sperli, F., Barbarano, F., Spadaro, R., & Franzese, A. (2007). Asthma, atopy, and airway inflammation in obese children. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 120(4), 965–967.
168. Satoh K. (1978). Serum lipid peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 90(1), 37–43.
169. Sauerwein, R. W., Mulder, J. A., Mulder, L., Lowe, B., Peshu, N., Demacker, P. N., van der Meer, J. W., & Marsh, K. (1997). Inflammatory mediators in children with protein-energy malnutrition. *The American journal of clinical nutrition*, 65(5), 1534–1539.
170. Savini, I., Catani, M. V., Evangelista, D., Gasperi, V., & Avigliano, L. (2013). Obesity-associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state. *International journal of molecular sciences*, 14(5), 10497–10538.
171. Sebeková, K., Somoza, V., Jarcusková, M., Heidland, A., & Podracká, L. (2009). Plasma advanced glycation end products are decreased in obese children compared with lean controls. *International journal of pediatric obesity: IJPO : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 4(2), 112–118.
172. Sfar, S., Boussoffara, R., Sfar, M. T., & Kerkeni, A. (2013). Antioxidant enzymes activities in obese Tunisian children. *Nutrition journal*, 12, 18.
173. Shamah Levy, T., Amaya Castellanos, M., Cuevas Nasu, L (2015). Desnutrición y obesidad: doble carga en México. Contexto de la situación nutricional. *Revista Digital Universitaria*. 16(5).

174. Shamah-Levy, T., Cuevas-Nasu, L., Gaona-Pineda, E.B., Gómez-Acosta, L.M., Morales-Rúan, M.C., Hernández-Ávila, M., & Rivera-Dommarco, J.A. (2018). Sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes en México, actualización de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. *Salud Pública de México*, 60, 244–253.
175. Shashaj, B., Luciano, R., Contoli, B., Morino, G. S., Spreghini, M. R., Rustico, C., Sforza, R. W., Dallapiccola, B., & Manco, M. (2016). Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians. *Acta diabetologica*, 53(2), 251–260.
176. Shearrer, G. E., Stice, E., & Burger, K. S. (2018). Adolescents at high risk of obesity show greater striatal response to increased sugar content in milkshakes. *The American journal of clinical nutrition*, 107(6), 859–866.
177. Simental-Mendía, L. E., Gamboa-Gómez, C. I., Aradillas-García, C., Rodríguez-Morán, M., & Guerrero-Romero, F. (2020). The triglyceride and glucose index is a useful biomarker to recognize glucose disorders in apparently healthy children and adolescents. *European journal of pediatrics*, 179(6), 953–958.
178. Skledar, M., Nikolac, M., Dodig-Curkovic, K., Curkovic, M., Borovecki, F., & Pivac, N. (2012). Association between brain-derived neurotrophic factor Val66Met and obesity in children and adolescents. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 36(1), 136–140.
179. Słowik, J., Grochowska-Niedworok, E., Maciejewska-Paszek, I., Kardas, M., Niewiadomska, E., Szostak-Trybuś, M., Palka-Słowik, M., & Irzyniec, T. (2019). Nutritional Status Assessment in Children and Adolescents with Various Levels of Physical Activity in Aspect of Obesity. *Obesity facts*, 12(5), 554–563.
180. Smith, D. E., Stevens, M. C., & Booth, I. W. (1991). Malnutrition at diagnosis of malignancy in childhood: common but mostly missed. *European journal of pediatrics*, 150(5), 318–322.
181. Smith, E., Hay, P., Campbell, L., & Trollor, J. N. (2011). A review of the association between obesity and cognitive function across the lifespan: implications for novel approaches to prevention and treatment. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 12(9), 740–755.
182. Souki, A., Vargas, M.E., Gómez, A., Cano, C., García, D., Araujo, S., Ruíz, G., González, L., Medina, M., Linares, S., Carrillo, M., Amell, A. (2015). Relación de la malnutrición por exceso con los niveles de óxido nítrico, malondialdehído y ácido

- úrico en niños y adolescentes. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*. 10 (2), 46-53.
183. Spahis, S., Borys, J. M., & Levy, E. (2017). Metabolic Syndrome as a Multifaceted Risk Factor for Oxidative Stress. *Antioxidants & redox signaling*, 26(9), 445–461.
184. Stapleton, P. A., Goodwill, A. G., James, M. E., Brock, R. W., & Frisbee, J. C. (2010). Hypercholesterolemia and microvascular dysfunction: interventional strategies. *Journal of inflammation (London, England)*, 7, 54.
185. Stice, E., Yokum, S., Burger, K. S., Epstein, L. H., & Small, D. M. (2011). Youth at risk for obesity show greater activation of striatal and somatosensory regions to food. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 31(12), 4360–4366.
186. Stingl, K. T., Kullmann, S., Ketterer, C., Heni, M., Häring, H. U., Fritsche, A., & Preissl, H. (2012). Neuronal correlates of reduced memory performance in overweight subjects. *NeuroImage*, 60(1), 362–369.
187. Sutherland, E. R., Lehman, E. B., Teodorescu, M., Wechsler, M. E., & National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network (2009). Body mass index and phenotype in subjects with mild-to-moderate persistent asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 123(6), 1328–34.
188. Sweat, V., Yates, K. F., Migliaccio, R., & Convit, A. (2017). Obese Adolescents Show Reduced Cognitive Processing Speed Compared with Healthy Weight Peers. *Childhood obesity (Print)*, 13(3), 190–196.
189. Tatli, M. M., Vural, H., Koc, A., Kosecik, M., & Atas, A. (2000). Altered antioxidant status and increased lipid peroxidation in marasmic children. *Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society*, 42(3), 289–292.
190. Ten, S., & Maclaren, N. (2004). Insulin resistance syndrome in children. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 89(6), 2526–2539.
191. The Hunger Project Mexico [THPM] (2016). *Datos de hambre y pobreza*. Recuperado de: <https://thp.org.mx/mas-informacion/datos-de-hambre-y-pobreza/>
192. Tran, B., Oliver, S., Rosa, J., & Galassetti, P. (2012). Aspects of inflammation and oxidative stress in pediatric obesity and type 1 diabetes: an overview of ten years of studies. *Experimental diabetes research*, 2012, 683680.
193. Treviño, S., Aguilar-Alonso, P., Flores Hernandez, J. A., Brambila, E., Guevara, J., Flores, G., Lopez-Lopez, G., Muñoz-Arenas, G., Morales-Medina, J. C.,

- Toxqui, V., Venegas, B., & Diaz, A. (2015). A high calorie diet causes memory loss, metabolic syndrome and oxidative stress into hippocampus and temporal cortex of rats. *Synapse (New York, N.Y.)*, 69(9), 421–433.
194. Trier, E., & Thomas, A. G. (1998). Feeding the disabled child. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 14(10), 801–805.
195. Unger, G., Benozzi, S. F., Perruzza, F., & Pennacchiotti, G. L. (2014). Triglycerides and glucose index: a useful indicator of insulin resistance. *Endocrinología y nutrición: órgano de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición*, 61(10), 533–540.
196. Uriz Bidegain, N., Armentia López de Suso, M., Belarra Gorrochategui, R., Carrascosa Martín, E., Fraile Blázquez, A., Olanga Baquedano, P., & Palacio Ochoa, A (2011). *El desarrollo psicológico del niño de 3 a 6 años* (pp.22). Fondo de publicaciones de Gobierno de Navarra.
197. Ustundag, B., Gungor, S., Aygün, A. D., Turgut, M., & Yilmaz, E. (2007). Oxidative status and serum leptin levels in obese prepubertal children. *Cell biochemistry and function*, 25(5), 479–483.
198. Valdecantos, M. P., Pérez-Matute, P., & Martínez, J. A. (2009). Obesidad y estrés oxidante: papel de la suplementación con antioxidantes de la dieta [Obesity and oxidative stress: role of antioxidant supplementation]. *Revista de investigación clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*, 61(2), 127–139.
199. Vehapoglu, A., Turkmen, S., Goknar, N., & Özer, Ö. F. (2016). Reduced antioxidant capacity and increased subclinical inflammation markers in prepubescent obese children and their relationship with nutritional markers and metabolic parameters. *Redox report: communications in free radical research*, 21(6), 271–280.
200. Veiga, G. R., Ferreira, H. S., Sawaya, A. L., Calado, J., & Florêncio, T. M. (2010). Dyslipidaemia and undernutrition in children from impoverished areas of Maceió, state of Alagoas, Brazil. *International journal of environmental research and public health*, 7(12), 4139–4151.
201. Velasco-Lavín, M.R. (2016). La desnutrición y la obesidad: dos problemas de salud que coexisten en México. *Revista Mexicana de Pediatría*, 83 (1).
202. Velásquez Rodríguez, C.M., Navarro B, C., & González M, A. (2008). Respuesta inflamatoria en niños con desnutrición aguda grave y anemia. *Perspectivas en Nutrición Humana*, 10(2), 131-142.

203. Verhulst, S. L., Van Hoeck, K., Schrauwen, N., Haentjens, D., Rooman, R., Van Gaal, L., De Backer, W. A., & Desager, K. N. (2007). Sleep-disordered breathing and uric acid in overweight and obese children and adolescents. *Chest*, 132(1), 76–80.
204. Verma, G.K., Yadav Y.S., Yadav R.K., Shamar, I.K., Bharat, K., Yadav K.K. (2018). Study of lipid profile levels in malnourished and healthy children: a case control study acquired pneumonia in children. *Pediatric Review: International Journal of Pediatric Research*, 5(4), 156-161.
205. Vetrani, C., Costabile, G., Di Marino, L., & Rivellese, A. A. (2013). Nutrition and oxidative stress: a systematic review of human studies. *International journal of food sciences and nutrition*, 64(3), 312–326.
206. Vieira-Ribeiro, S. A., Fonseca, P., Andreoli, C. S., Ribeiro, A. Q., Hermsdorff, H., Pereira, P. F., Priore, S. E., & Franceschini, S. (2019). The TyG index cutoff point and its association with body adiposity and lifestyle in children. *Jornal de pediatria*, 95(2), 217–223.
207. Villagómez, P. (8 de marzo de 2018). *Desigualdades nutricionales en México: un drama en construcción*. Nexos: Economía y Sociedad. Recuperado de: <https://economia.nexos.com.mx/?p=1134>
208. Walk, A. M., Raine, L. B., Kramer, A. F., Cohen, N. J., Hillman, C. H., & Khan, N. A. (2020). Adiposity is related to neuroelectric indices of motor response preparation in preadolescent children. *International journal of psychophysiology: official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 147, 176–183.
209. Wang, C., Chan, J. S., Ren, L., & Yan, J. H. (2016). Obesity Reduces Cognitive and Motor Functions across the Lifespan. *Neural plasticity*, 2016, 2473081.
210. Warolin, J., Coenen, K. R., Kantor, J. L., Whitaker, L. E., Wang, L., Acra, S. A., Roberts, L. J., 2nd, & Buchowski, M. S. (2014). The relationship of oxidative stress, adiposity and metabolic risk factors in healthy Black and White American youth. *Pediatric obesity*, 9(1), 43–52.
211. Weiss, R., Dziura, J., Burgert, T. S., Tamborlane, W. V., Taksali, S. E., Yeckel, C. W., Allen, K., Lopes, M., Savoye, M., Morrison, J., Sherwin, R. S., & Caprio, S. (2004). Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *The New England journal of medicine*, 350(23), 2362–2374.

212. Weschler, D (2011). *WPPSI III Escala Wechsler de Inteligencia para los Niveles Preescolar y Primario - III Manual Técnico*. 3ª ed., Madrid: Manual Moderno.
213. Wilcox G. (2005). Insulin and insulin resistance. *The Clinical biochemist. Reviews*, 26(2), 19–39.
214. Winterdahl, M., Noer, O., Orlowski, D., Schacht, A. C., Jakobsen, S., Alstrup, A., Gjedde, A., & Landau, A. M. (2019). Sucrose intake lowers  $\mu$ -opioid and dopamine D2/3 receptor availability in porcine brain. *Scientific reports*, 9(1), 16918.
215. World Health Organization. Malnutrition [WHO] (2020). *Fact Sheets*. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition>
216. World Health Organization [WHO] (1999). *Management of severe malnutrition: A manual for physicians and other senior health workers*. Geneva: World Health Organization.
217. Wu, N., Chen, Y., Yang, J., & Li, F. (2017). Childhood Obesity and Academic Performance: The Role of Working Memory. *Frontiers in psychology*, 8, 611.
218. Yau, P. L., Castro, M. G., Tagani, A., Tsui, W. H., & Convit, A. (2012). Obesity and metabolic syndrome and functional and structural brain impairments in adolescence. *Pediatrics*, 130(4), e856–e864.
219. Zamudio A.L., Gasca G.C.J., & Herrera-Guzmán I. (2014). Alteraciones psicomotrices en niños de tres a seis años de edad diagnosticados con desnutrición. *Revista Especializada en Ciencias de la Salud*, 17(2), 81-85.
220. Zhao, J., Bradfield, J. P., Li, M., Wang, K., Zhang, H., Kim, C. E., Annaiah, K., Glessner, J. T., Thomas, K., Garris, M., Frackelton, E. C., Otieno, F. G., Shaner, J. L., Smith, R. M., Chiavacci, R. M., Berkowitz, R. I., Hakonarson, H., & Grant, S. F. (2009). The role of obesity-associated loci identified in genome-wide association studies in the determination of pediatric BMI. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 17(12), 2254–2257.
221. Zhu, Y. G., Zhang, S. M., Wang, J. Y., Xiao, W. Q., Wang, X. Y., & Zhou, J. F. (2006). Overweight and obesity-induced oxidative stress in children. *Biomedical and environmental sciences: BES*, 19(5), 353–359.

# ANEXOS





**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
PARA FAMILIARES O REPRESENTANTE LEGAL  
(NIÑOS Y PERSONAS CON DISCAPACIDAD)**

**Nombre de protocolo: “EFECTOS DE LA OBESIDAD INFANTIL SOBRE PROCESOS COGNITIVOS EN POBLACION MEXICANA: POSIBLE PARTICIPACION DE ESTRÉS OXIDANTE”**

**Paciente:**

---

**Lugar y Fecha:**

---

**Justificación y objeto del estudio:** Estamos invitando a que autorice que su hijo(a) participe en un estudio de investigación que se lleva a cabo en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca (HRAEI). El objetivo general de este proyecto es analizar los efectos de la obesidad infantil sobre la función cognitiva y su relación con el estrés oxidativo sistémico en una población mexicana de 3 a 5 años.

Ha sido invitado(a) a participar porque su hijo(a) se encuentra dentro del rango de edad propio para el estudio. Al igual que su hijo(a), otros 100 niños(as), dentro del mismo rango, serán o han sido invitados(as) a participar en este estudio.

**La participación es completamente voluntaria.** Por favor lea la información que le proporcionamos y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea o no participar.

**Procedimientos:**

a) La participación implica responder a una serie de cuestionarios. De tal forma que se le pedirá que responda sobre algunos datos personales de su hijo(a) como: lugar de residencia, hábitos de sueño, alimentación, antecedentes heredofamiliares e historial médico desde el embarazo de la madre del niño(a). Las entrevistas se llevan a cabo en forma individual y confidencial.

b) La participación consistirá en solicitar, al educador responsable en la escuela de su hijo(a), completar la Escala de Depresión Preescolar para Maestros (ESDM 3-6). A los niños se les aplicará la evaluación de las funciones cognitivas a través de las escalas WPPSI-III y CUMANIN, dos baterías de pruebas neuropsicológicas, para conocer su coeficiente intelectual total y su coeficiente de desarrollo respectivamente.

c) La participación consistirá en permitir el análisis del estado de nutrición de su hijo(a) y de unas moléculas (biomarcadores de estrés oxidante) a partir de una muestra de sangre, por lo que se le solicitará que autorice que su hijo(a) done sangre venosa (una sola toma). La sangre será extraída por punción directa en uno de sus brazos. La cantidad de sangre será de aproximadamente 20 ml.

**Posibles riesgos y molestias:** Los riesgos potenciales que implica la participación de su hijo(a) en este estudio son mínimos. Pueden presentarse ciertas molestias durante la toma de la muestra de sangre, como son por ejemplo, dolor al momento del pinchazo de la aguja y la posibilidad de la formación de un hematoma (moretón) en la zona de extracción, esto último se restablece aplicando hielo o compresas frías en el área afectada. Para la toma de sangre se utilizarán únicamente agujas

y jeringas estériles y desechables.

**Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:** Usted o su hijo(a) no recibirá ningún beneficio económico al participar en este estudio. El beneficio será la determinación del estado de nutrición del paciente, de los biomarcadores de estrés oxidativo y el conocimiento de los resultados de los instrumentos de funciones cognitivas (general y por áreas) y seguimiento especializado.

**Resultados o información nueva sobre alternativas de tratamiento:** Durante el transcurso de este estudio, le informaremos de cualquier hallazgo nuevo (bueno o malo) sobre su hijo(a) y que pueda modificar su decisión de que participe en el estudio.

**Participación o retiro:** La participación de su hijo(a) en este estudio es completamente voluntaria. Si Usted decide que su hijo(a) no participe en el estudio, su decisión no afectará la relación con la institución escolar de procedencia. Si en un principio autoriza a que participe y posteriormente cambia de opinión, podrá abandonar el estudio en cualquier momento y esto tampoco modificará de ninguna manera los derechos y/u obligaciones que tiene su hijo(a) en la escuela donde cursa su educación preescolar. En caso de que Usted desee que se deseché su muestra, puede contactar al Dr. Rodolfo Pinto Almazán en cualquier momento y solicitar el retiro y eliminación de la muestra. Para los fines de esta investigación sólo utilizaremos la información que Usted nos ha brindado desde el momento en que acepto a que su hijo(a) participe hasta el momento en el cual nos haga saber que ya no desea participar.

**Privacidad y confidencialidad:** Toda la información que Usted nos proporcione será de carácter estrictamente confidencial, es decir, será utilizado únicamente por los investigadores del proyecto y no estará disponible para ningún otro propósito, incluyendo la muestra de sangre. Para proteger la identidad de su hijo(a) le asignaremos un número que utilizaremos para identificar los datos y usaremos ese número en lugar del nombre en nuestras bases de datos. Sólo proporcionaremos su información si fuera necesario para proteger sus derechos o su bienestar (por ejemplo si llegara a sufrir algún daño físico) o si llegara a necesitar cuidados de emergencia

**Colección de material biológico:** Ya que se le ha solicitado la toma de muestras biológicas, le pedimos su autorización tanto para la toma de la muestra, como para la utilización de la misma en este u otros estudios posteriores.

No autorizo que se tome la muestra

Sí autorizo que se tome la muestra solo para este estudio

Sí autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros

**Personas a contactar en caso de dudas y aclaraciones sobre el estudio:** Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 9:00 a 17:00 h, de lunes a viernes, con el Dr. Rodolfo Pinto Almazán quien es el investigador responsable del estudio, al teléfono (01 55) 59 72 98 00 ext. 1078 del HRAEI.

Si Usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos como participante en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables del Comité de Ética en Investigación del HRAEI, al teléfono (01 55) 59 72 98 00 de 9 a 17:00 h. El Comité de Ética en Investigación se encuentra ubicado en la Unidad de Enseñanza e Investigación del HRAEI, Carretera Federal México–Puebla Km. 34.5, Pueblo de Zoquiapan, Ixtapaluca, Edo. de Méx, CP 56530.

**Personal de referencia:** En caso de que tenga dudas sobre el estudio favor de contactar a la MRN. Claudia Erika Fuentes Venado, responsable del proyecto, en la Unidad de Investigación del HRAEI al teléfono (01 55) 59 72 98 00 ext. 1078, o al número particular (045) 55 48 48 61 24, en horario de 9:00 a 17:00 h.

***“Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de nuestra participación en el estudio”***

\*Sus firmas indican su aceptación para participar voluntariamente en el presente estudio.

<i>Nombre y firma del padre, madre o representante legal</i>	
_____	
<i>Testigo 1</i>	<i>Testigo 2</i>
Nombre: _____	Nombre: _____
Dirección: _____ _____	Dirección: _____ _____
Parentesco: _____	Parentesco: _____
Firma: _____	Firma: _____

## EVALUACIÓN DE RIESGO PERINATAL



Instituto  
Nacional  
de Pediatría

Riesgo	Bajo (5 indicadores*)	Medio (3 indicadores*)	Alto (2 indicadores*)
<b>Madre</b>			
Nivel socioeconómico	Medio y alto	Bajo	Muy bajo
Escolaridad	6 +	1-5	- 5
Edad (años)	20-30	15-19/31-35	- 14/+ 36
Estatura	150 +	145-149	- 144
Estado civil	Casada	Soltera	
Paridad	1-3	Nulípara/+ 4	
Dificultad en parto anterior	Normal	Difícil	Traumático
Abortos	No	1-2	+ de 2
Diabetes	No	Controlada	Activa
Hipertensión	No	Controlada	Activa
Desnutrición	No	Controlada	Activa
Toxoplasma	No	Tuvo	Actual
Rubéola	No	Tuvo	Actual
Citomegalovirus	No	Tuvo	Actual
Herpes	No	Tuvo	Actual
Sífilis	No	Tuvo	Actual
SIDA	No	Sospecha	Si
Otras enfermedades	No	Controlada	Activa
Alcoholismo	No	Si	
Tabaquismo	No	Si	
Drogas lícitas (anfetaminas...)	No	Si	
Drogas ilícitas (cocaína...)	No	Si	
Presión arterial durante el parto	Normal	Alta	Muy alta
Aumento de peso total (Kg.)	9-10 Kg.	14-26 Kg.	+ 27 Kg.

<b>Hijos previos</b>			
Bajo peso	No	1-2	Más
Malformaciones	No	1-2	Más
Prematuros	No	1-2	Más
Muerte neonatal	No	1-2	Más

<b>Vida intrauterina*</b>			
Movimientos fetales	Normal	Moderado	Exagerados/Nulos
Hemorragia genital	No	Mínima	Regular
Aborto	No	Amenaza	
Líquido amniótico (cantidad, color)	Normal, claro	Regular, verdoso, amarillento, emulsión	+, -, verde oscuro, rojizo
Malformaciones	No	Maternas	Fetales
Parto pretérmino (28-36 sem.)	No	Amenaza	Evolución
Duración del trabajo de parto	- 6 horas	6-8 horas	9 horas
Nacimiento	Parto	Cesárea programada	Cesárea urgente
Parto	Cefálico		Pélvico
Trauma fetal	No		Si

<b>Recién nacido*</b>			
Peso al nacimiento	2500-3499 grs.	2000-2499 grs./3500-3999 grs.	-2000 grs./+4000 grs.
Edad gestacional Capurro (sem.)	37-41	33-36	-32/+42
APGAR al minuto	7-10	4-6	1-3
APGAR a los 5 minutos	7-10	4-6	1-3
Reanimación maniobras	Normales	Moderadas	Intensas
Insuficiencia respiratoria	No	Moderada	Severa
Ictericia	Leve	Moderada	Severa
Succión-deglución	Normal	Fatiga	Anormal
Llanto	Normal	Agudo	Débil
Convulsiones	Ausentes	Focal	Generalizada
Fontanela	Normal	Deprimida	Tensa
Tono muscular	Normal	Hipertónico	Hipotónico
Opistótonos	No		Si
Preensión	Con jalón	Sin jalón	Ausente
Búsqueda	Normal	Limitada	Ausente

### ESCALA DE DEPRESIÓN PREESCOLAR PARA MAESTROS (ESDM 3-6)

Edelmira Domenech-Llaberia (1996)

**INSTRUCCIONES:** Complete el cuestionario de la escala para cada niño(a), sin dejar ninguna pregunta en blanco, marcando con una "X" según la frecuencia con que a su juicio se presente la conducta a la que se refiere.

Nº	DURANTE LAS ÚLTIMAS SEMANAS EL NIÑO/NIÑA	CASI NUNCA	A VECES	CASI SIEMPRE	PUNTAJE
1.	Tiene la carita triste				
2.	Protesta				
3.	Habla y se relaciona con los compañeros				*
4.	Hace bien las tareas escolares				*
5.	Ríe o sonríe				*
6.	Parece cansado				
7.	Llora				
8.	Dice que le duelen las piernas y/o la barriga y/o la cabeza				
9.	Está contento				*
10.	Le gusta ir a la escuela				*
11.	Hace referencia a la muerte (en palabras o dibujos)				
12.	Se aburre				
13.	Le gustan los juegos de acción y el deporte				*
14.	Está pálido				
15.	Juega con los compañeros				*
16.	Es lento en todo lo que hace (hábitos y tareas escolares)				
17.	Lo ve de mal humor				
18.	Participa en clase				*
19.	Le gusta salir a jugar al patio				*
<b>TOTAL</b>					

CALIFICACION		
Casi nunca= 1	A veces= 2	Casi siempre= 3
*Casi nunca= 3	*A veces= 2	*Casi siempre= 1

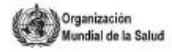
#### INTERPRETACION:

**Nivel alto=** > 28.5, señales depresivas

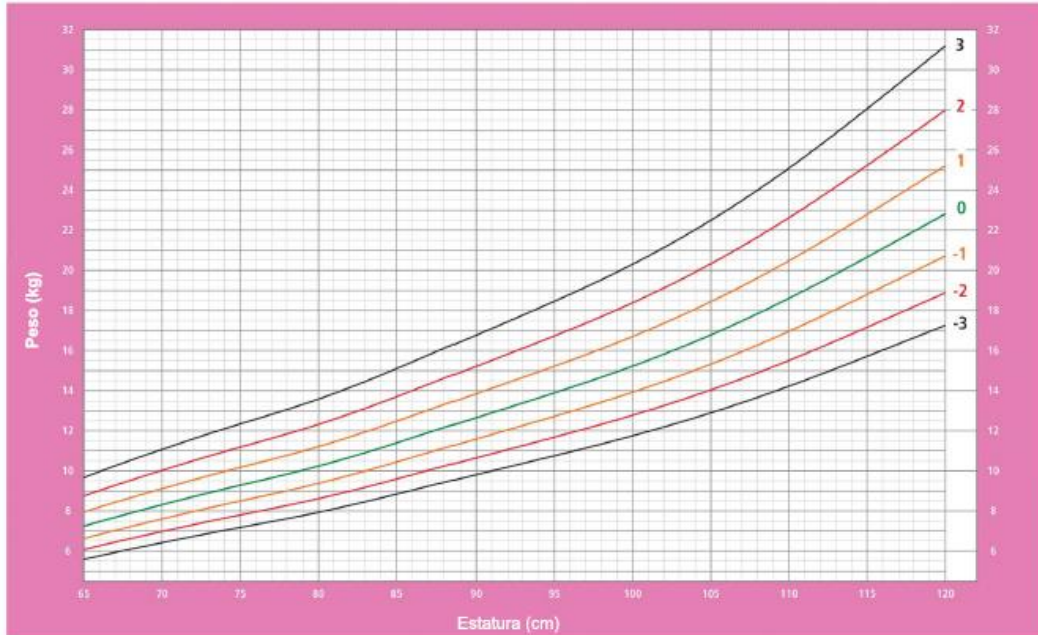
**Nivel medio=** 24.5±4.4, problemas de adaptación

**Nivel bajo=** < 20.1, sin señales depresivas

## Peso para la estatura Niñas



Puntuación Z (2 a 5 años)

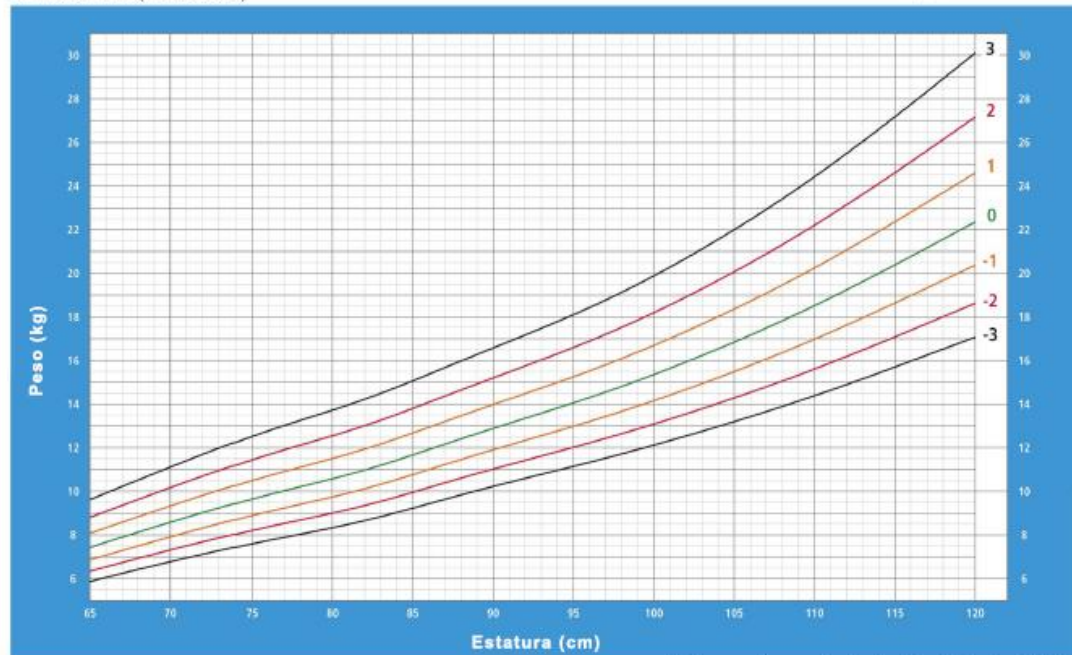


Patrones de crecimiento infantil de la OMS

## Peso para la estatura Niños



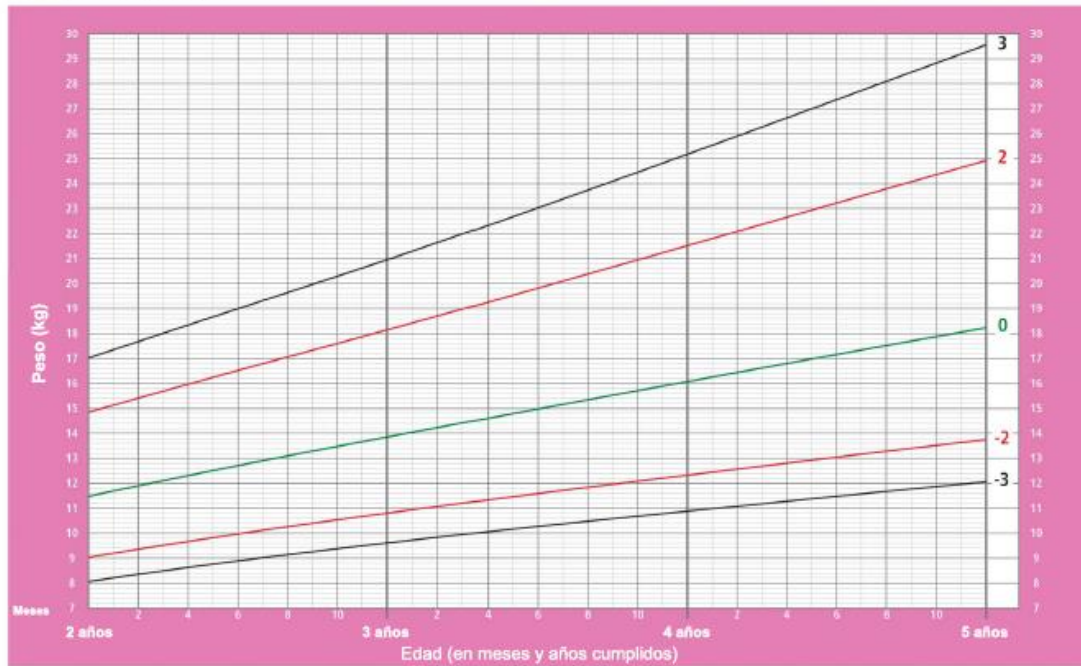
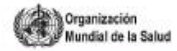
Puntuación Z (2 a 5 años)



Patrones de crecimiento infantil de la OMS

## Peso para la edad Niñas

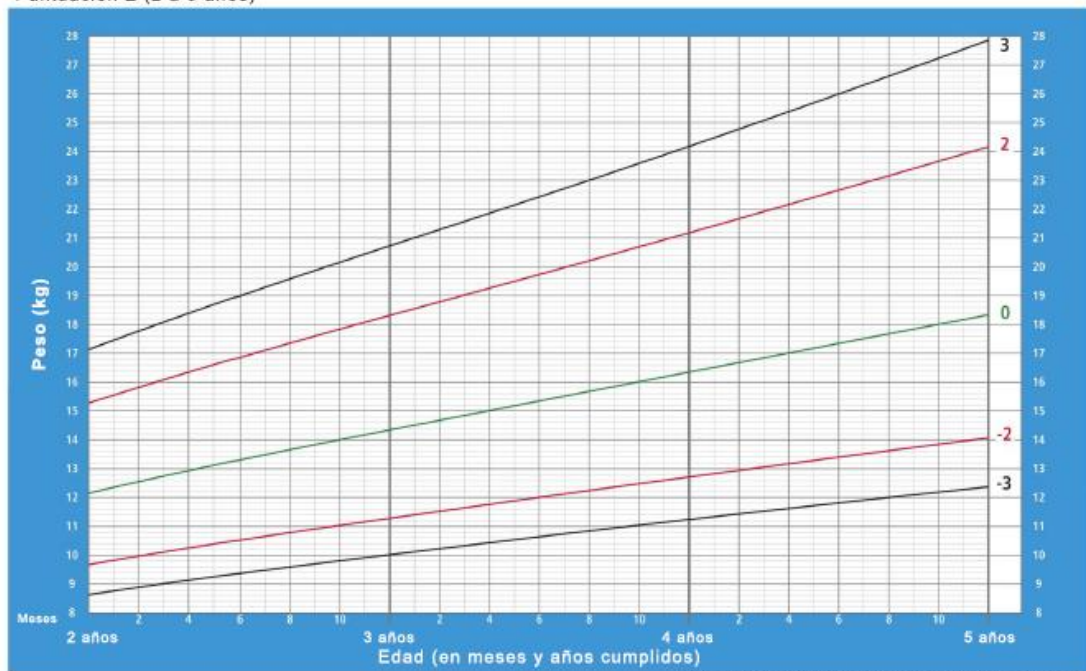
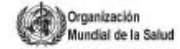
Puntuación Z (2 a 5 años)



Patrones de crecimiento infantil de la OMS

## Peso para la edad Niños

Puntuación Z (2 a 5 años)



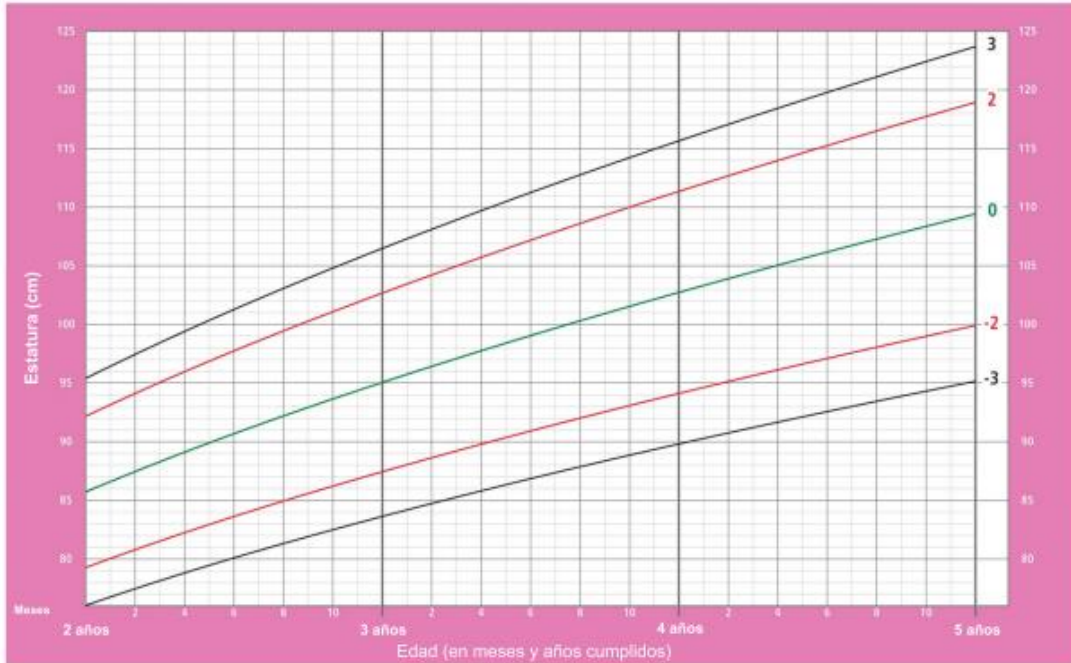
Patrones de crecimiento infantil de la OMS



## Estatura para la edad Niñas



Puntuación Z (2 a 5 años)

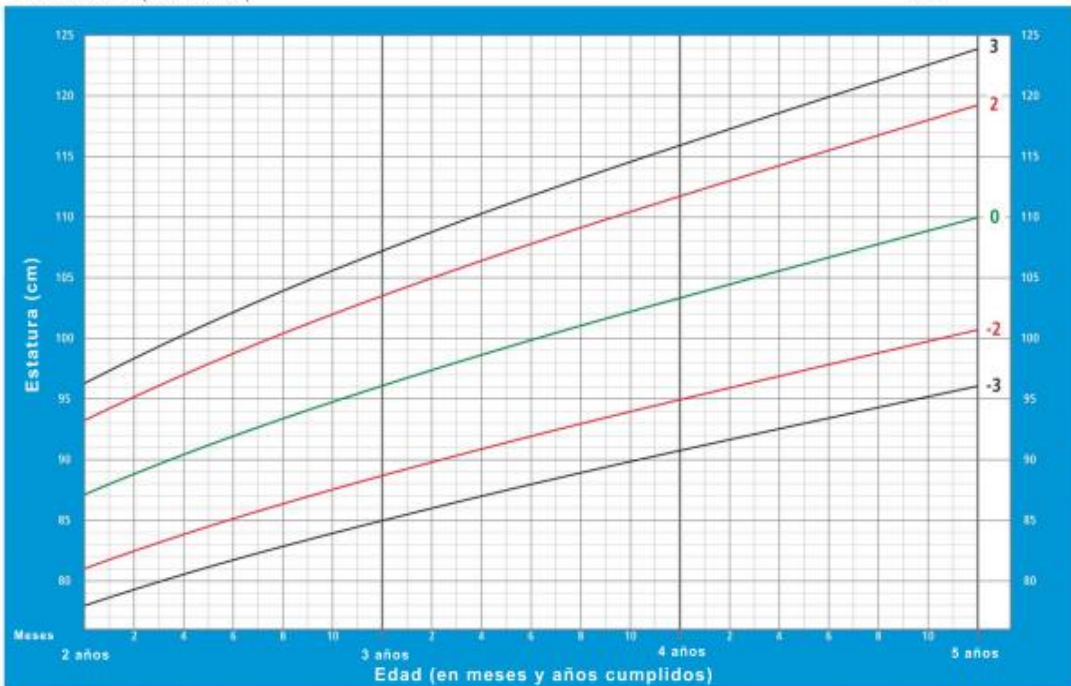


Patrones de crecimiento infantil de la OMS

## Estatura para la edad Niños



Puntuación Z (2 a 5 años)

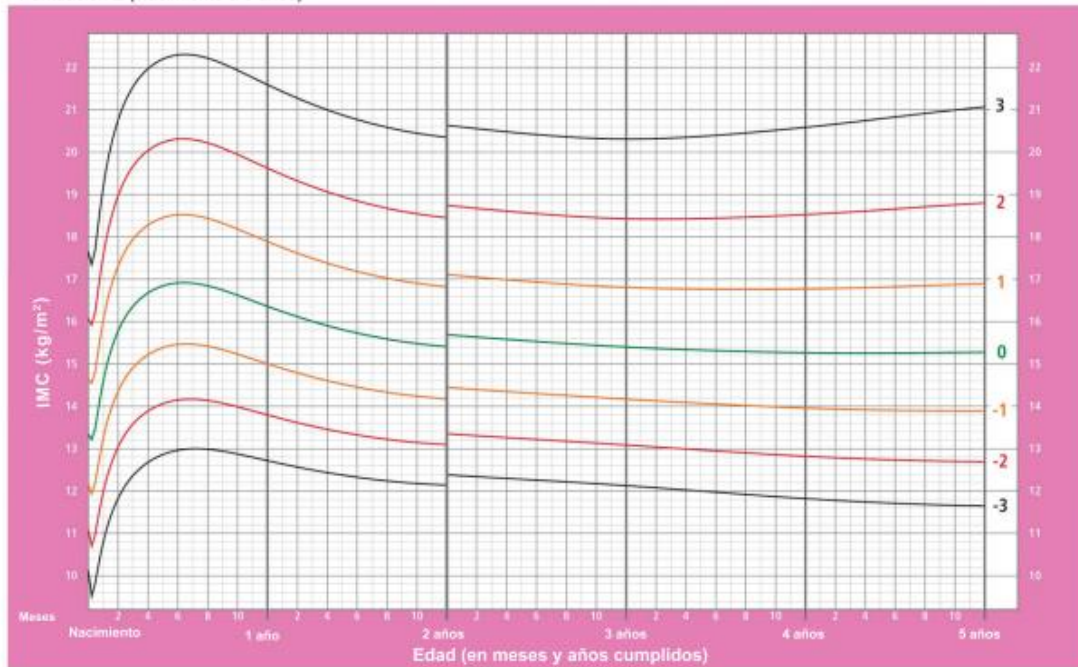


Patrones de crecimiento infantil de la OMS

## IMC para la edad Niños



Puntuación Z (Nacimiento a 5 años)

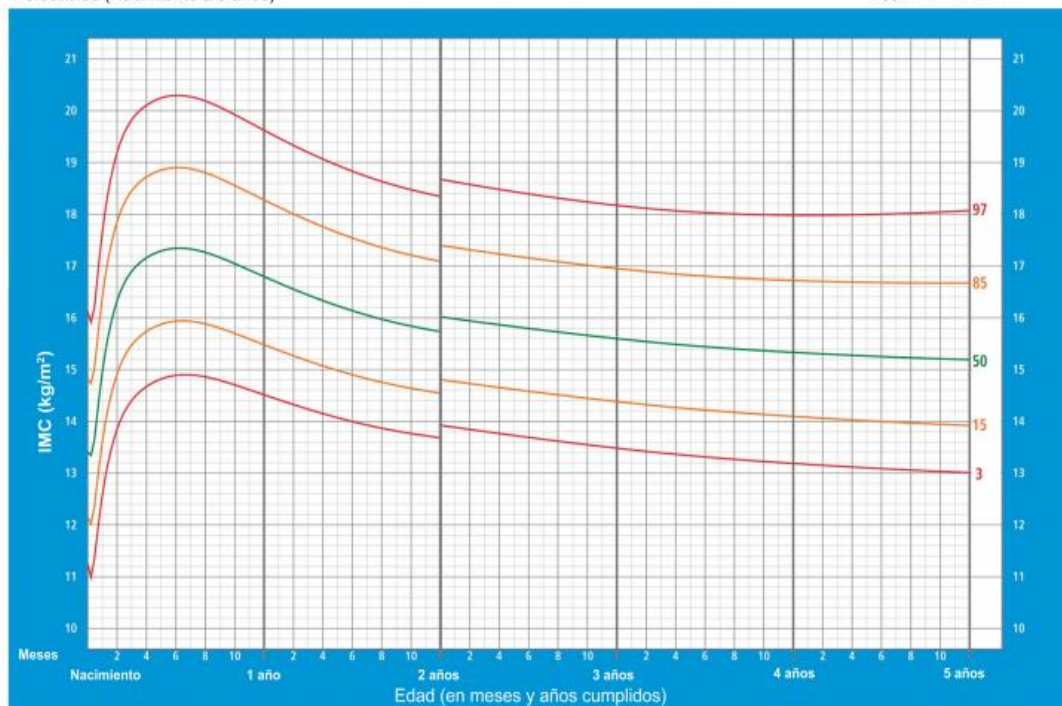


Patrones de crecimiento infantil de la OMS

## IMC para la edad Niños



Percentiles (Nacimiento a 5 años)



Patrones de crecimiento infantil de la OMS









# wppsi-III

ESCALA WECHSLER DE INTELIGENCIA  
PARA LOS NIVELES PREESCOLAR  
Y PRIMARIO-II

Nombre del niño \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_

Examinador \_\_\_\_\_

### Cálculo de la edad del niño

	Año	Mes	Día
Fecha de la evaluación			
Fecha de nacimiento			
Edad a la evaluación			

### Conversión de puntuación natural total a puntuación escolar

Subprueba	Puntuación natural	Puntuación escolar			
		VI	EJ	TI	Lenguaje
Vocabulario receptivo					
Diseño con cubos					
Información					
Rompecabezas					
Denominaciones		( )	( )		
Suma de puntuaciones escolares					

### Conversión de la suma de puntuaciones escolares a puntuaciones compuestas

Escala	Suma de puntuaciones escolares	Puntuación compuesta	Rango percentil	% intervalo de confianza
CI Verbal		CIV		
CI Ejecución		CIE		
CI Total		CIT		
Lenguaje		CGL		



Manual Moderno®

Edición 2011 Manual Moderno, S.A. de C.V.  
C/ Sierra 204, Col. Hipódromo, México  
México D.F.

Miembro de la Cámara Nacional de la Industria  
Editorial Mexicana, Reg. No. 37

Copyright © 2002 by Harcourt Assessment, Inc. All rights reserved.  
Traducido y adaptado con permiso. Copyright © 1997 por HCE Pearson,  
Inc., U.S.A. Traducción al español © 2011 por HCE Pearson, Inc., U.S.A.  
Todos los derechos reservados.™

Para más información sobre esta publicación puede ser reproducida, almacenada  
en sistemas de recuperación o transmitida por cualquier medio electrónico, mecánico,  
fotográfico, reprografía o en cualquier forma por escrito de la Editorial.

0816

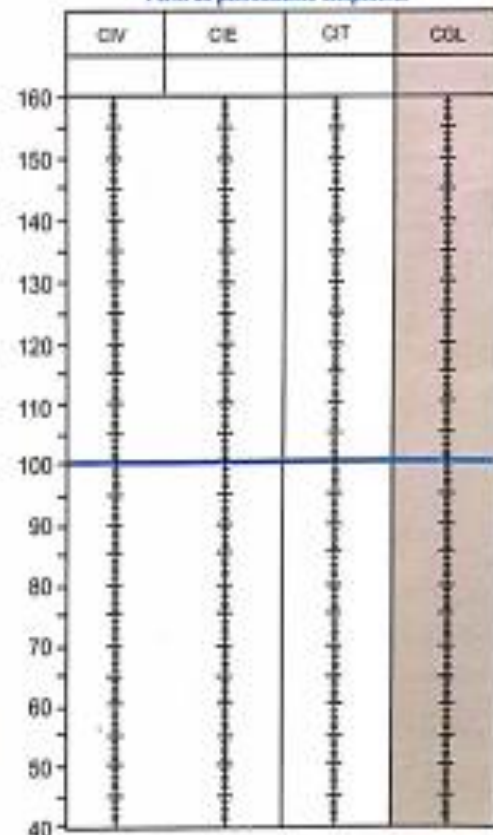
MTP  
83-3

## PROTOCOLO DE REGISTRO EJEDADES 2:6-3:11

### Perfil de puntuaciones escolares por subprueba

	CI Verbal			CI Ejecución	
	VR	IN	DN	DC	RC
19	*	*	*	*	*
18	*	*	*	*	*
17	*	*	*	*	*
16	*	*	*	*	*
15	*	*	*	*	*
14	*	*	*	*	*
13	*	*	*	*	*
12	*	*	*	*	*
11	*	*	*	*	*
10	*	*	*	*	*
9	*	*	*	*	*
8	*	*	*	*	*
7	*	*	*	*	*
6	*	*	*	*	*
5	*	*	*	*	*
4	*	*	*	*	*
3	*	*	*	*	*
2	*	*	*	*	*
1	*	*	*	*	*

### Perfil de puntuaciones compuestas







ESCALA WOODWORTH DE INTELIGENCIA  
PARA LOS NIVELES PREESCOLAR  
Y PRIMARIO II

Nombre del niño \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_

Examinador \_\_\_\_\_

**Cálculo de la edad del niño**

	Año	Mes	Día
Fecha de la evaluación			
Fecha de nacimiento			
Edad a la evaluación			

**Conversión de puntuación natural total a puntuación escolar**

Subprueba	Puntuación natural	Puntuación escolar				
Diseño con cubos						
Información						
Matrices						
Vocabulario						
Conceptos con dibujos						
(Búsqueda de símbolos)						
Palas						
Claves						
(Compresión)						
(Figuras incompletas)						
(Semejanzas)						
(Vocabulario receptivo)						
(Formas cabezas)						
(Denominaciones)						
Suma de puntuaciones escolares						

**Conversión de la suma de puntuaciones escolares a puntuaciones compuestas**

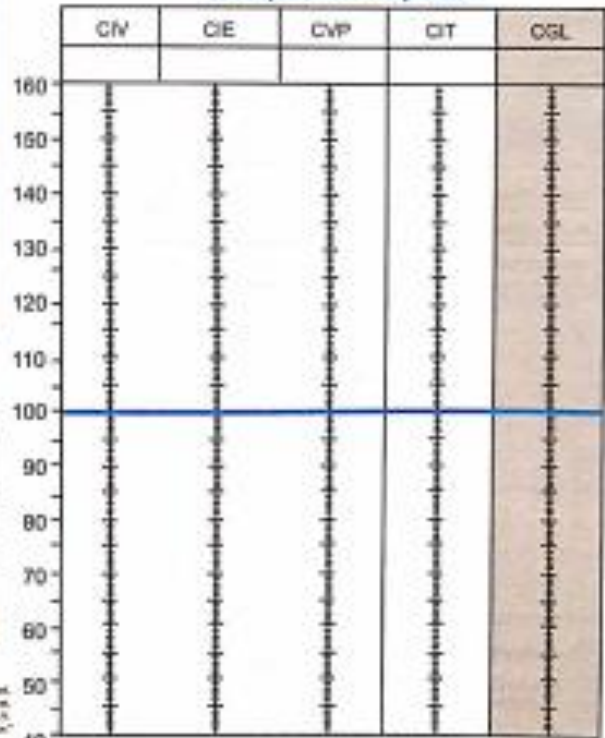
Escala	Suma de puntuaciones escolares	Puntuación compuesta	Rango percentil	% Intervalo de confianza
<input type="checkbox"/> Verbal		CV		
<input type="checkbox"/> Escucha		CE		
Velocidad de procesamiento		CVP		
<input type="checkbox"/> Total		CIT		
Lenguaje		COL		

**PROTOCOLO DE REGISTRO  
EJES 4:0-7:3**

**Perfil de puntuaciones escolares por subprueba**

	<input type="checkbox"/> Verbal					<input type="checkbox"/> Escucha					Velocidad de procesamiento		Lenguaje	
	IN	VB	PS	CM	SE	DC	MT	GD	FI	RC	BS	CL	VR	DN
19	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
18	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
17	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
16	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
15	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
14	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
13	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
12	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
11	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
10	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
9	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
8	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
7	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
6	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
5	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
4	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
3	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
2	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
1	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*

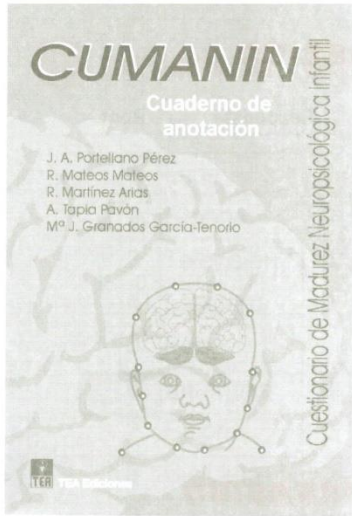
**Perfil de puntuaciones compuestas**



Manual Moderno®  
© 2003 Manual Moderno, S.A. de C.V.  
Av. Simón Bolívar, Los Reyes, México  
06100, México, D.F.

Copyright © 1997 by Pearson Assessment, Inc. All rights reserved.  
Traducción autorizada por Manual Moderno, S.A. de C.V. México, D.F.  
No. 112 a Toluca de la Carretera P.O. Box 2011 San Mateo Atlix, Oaxaca, México.  
Todos los derechos reservados.

Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en un sistema de recuperación o transmitida por cualquier medio electrónico, mecánico, fotocopia, grabación o cualquier otro método de reproducción sin el consentimiento escrito de la Editorial.



Apellidos y nombre	
Fecha de nacimiento	Fecha de exploración
Años	Meses
Sexo	VARON MUJER
Nombre del examinador	
Motivo del examen	
Colegio	Curso
Domicilio y teléfono del niño	
Duración total de la prueba	

**OBSERVACIONES:** Registrar el estado psicofísico del niño, su motivación y conducta durante la aplicación, integridad de las funciones motoras (tono muscular, fluidez motriz, tics, temblores, movimientos coreicos, etc.). También se deben registrar posibles asimetrías faciales, trastornos sensoriales, deficiencia intelectual, onicofagia y, en general, cualquier peculiaridad que contribuya a mejorar cualitativamente los resultados de la prueba.



## ESCALAS PRINCIPALES

### 1 PSICOMOTRICIDAD

Tareas				Punt.	Miembro usado		
1	A la pata coja			0 1	(P1)	D	I
2	Tocar la nariz con el dedo			0 1	(M1)	D	I
3	Estimulación de los dedos (mano y secuencia)						
3.1	derecha	1-corazón	2-anular	0 1			
3.2	izquierda	1-pulgar	2-anular	0 1			
3.3	derecha	1-meñique	2-corazón	3-pulgar	0 1		
3.4	izquierda	1-pulgar	2-corazón	3-meñique	0 1		
3.5	derecha	1-índice	2-anular	3-pulgar	0 1		
4	Andar en equilibrio			0 1	(P2)	D	I
5	Saltar con los pies juntos			0 1			
6	En cuclillas con los brazos en cruz			0 1			
7	Tocar con el pulgar todos los dedos de la mano			0 1	(M2)	D	I

PD



Copyright © 2000 by TEA Ediciones, S.A.U.  
 Edita: TEA Ediciones, S.A.U. - Fray Bernardino Sahagún, 24 - 28036 Madrid - Este ejemplar esta impreso en DOS TINTAS. Si se presentan un ejemplar en negro es una reproducción ilegal. En beneficio de la profesión y en el suyo propio, NO LA UTILICE - Todos los derechos reservados. Prohibida la reproducción total o parcial.  
 Printed in Spain. Impreso en España.

## CUMANIN - PERFIL

Nombre y apellidos			
Edad en meses		Fecha	
Examinador		Centro	

Prueba	PD		Centil	1	10	20	30	40	50	60	70	80	90	99
1 PSICOMOTRICIDAD		▶		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2 LENGUAJE ARTICULATORIO		▶		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3 LENGUAJE EXPRESIVO		▶		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4 LENGUAJE COMPRENSIVO		▶		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5 ESTRUCTURACIÓN ESPACIAL		▶		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6 VISOPERCEPCIÓN		▶		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7 MEMORIA ICÓNICA		▶		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8 RITMO		▶		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9 FLUIDEZ VERBAL		▶		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10 ATENCIÓN		▶		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11 LECTURA		▶		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12 ESCRITURA		▶		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	PD		Centil	1	10	20	30	40	50	60	70	80	90	99
Desarrollo verbal (DV) (suma de las pruebas 2, 3 y 4)		▶		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+													
Desarrollo no verbal (DNV) (suma de las pruebas 1, 5, 6, 7 y 8)		▶		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	=													
Desarrollo total (suma de DV y DNV)		▶		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		▼												
Cociente de desarrollo (CD)														

Uso de la tabla B.16 del Manual

### 13. LATERALIDAD

MANO				OJO		PIE	
D+	D-	I+	I-	D	I	D	I



**SALUD**

SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL REGIONAL  
ALTA ESPECIALIDAD  
IXTAPALUCA

“2017, AÑO DEL CENTENARIO DE LA PROMULGACIÓN  
DE LA CONSTITUCIÓN POLÍTICA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS”

Ixtapaluca, Estado de México, 30 noviembre 2017

Asunto: Dictamen de protocolo de investigación

DPEI/HRAEI/2109/2017

**DR. RODOLFO PINTO ALMAZÁN**  
**INVESTIGADOR PRINCIPAL**  
**PRESENTE**

Por este medio, me permito comunicarle que el protocolo; **EFFECTOS DE LA OBESIDAD INFANTIL SOBRE PROCESOS COGNITIVOS EN POBLACIÓN MEXICANA: POSIBLE PARTICIPACIÓN DEL ESTRÉS OXIDATIVO**, con número de registro **NR-020-2017** se presentó ante el Comité de Investigación (CI) y de Ética en Investigación (CEI). En la 11va. Sesión Ordinaria del 30 de noviembre del 2017, no se detectaron inconvenientes en aspectos metodológicos, éticos y bioéticos, por lo que en ambos comités emitieron el siguiente dictamen:

**APROBADO**

En atención a lo anterior el protocolo de investigación podrá ser ejecutado y desarrollado en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, dentro de los términos especificados en el proyecto. No omito aclararle que cualquier modificación a este proyecto deberá ponerlo en consideración de los Comités.

Así mismo, le informo que este dictamen empezará su vigencia a partir de la fecha de su emisión, solicitándole se presenten informes técnicos-descriptivos parciales de manera semestral y anual, además de reportar a la Unidad de Investigación la finalización del proyecto.

Sin otro particular, me reitero a su disposición para la concreción de los objetivos.

**ATENTAMENTE**

**DR. GUSTAVO ACOSTA ALTAMIRANO**  
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD IXTAPALUCA  
CORREO: mq9903@live.com.mx  
TEL. 59729800 EXT. 1202

**DR. PEDRO JOSÉ CURICURI**  
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD IXTAPALUCA  
CORREO: pcuricuri001@gmail.com

# BAJO PESO

*Masculino, 5 años*

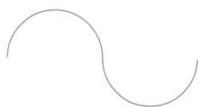
6



7



8



9



10



1



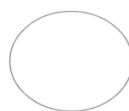
2



3



4



5



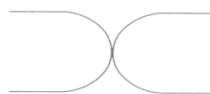
11



12



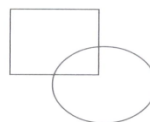
13



14







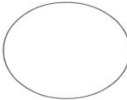





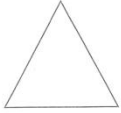





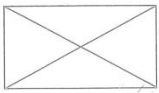
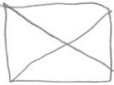
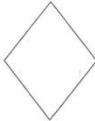

15





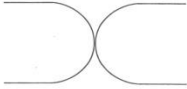



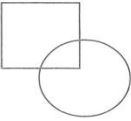



# NORMOPESO

*Masculino, 5 años*

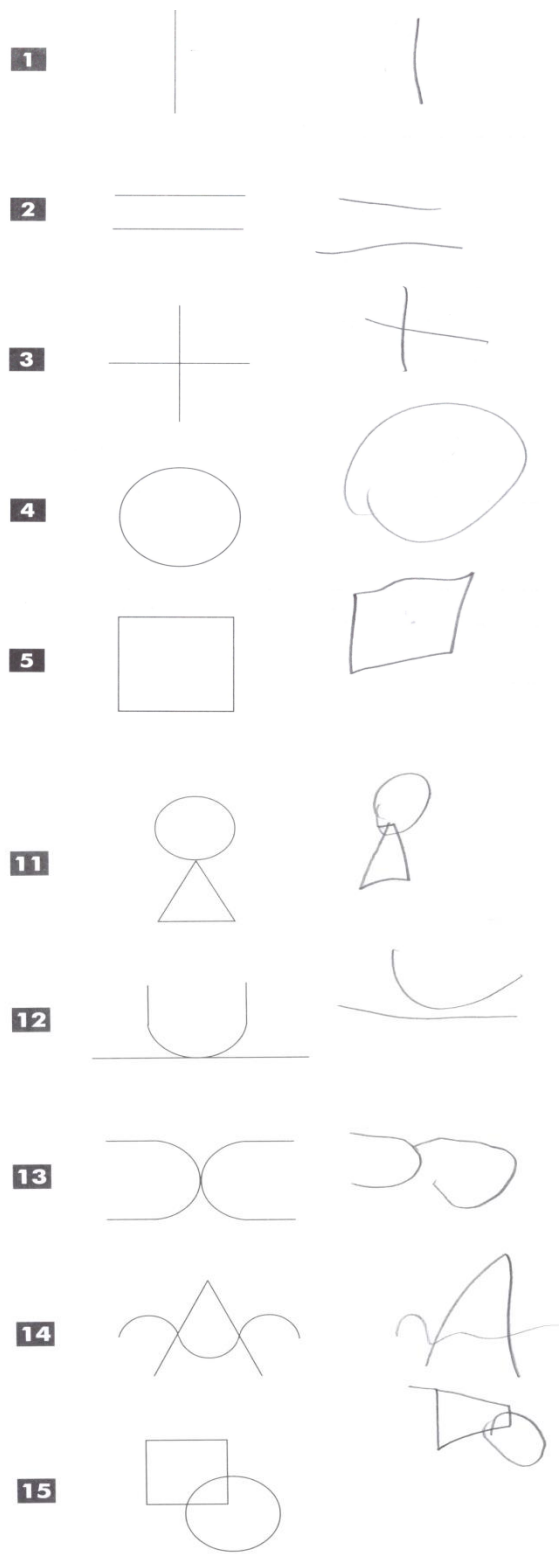
1		
2		
3		
4		
5		

6		
7		
8		
9		
10		

11		
12		
13		
14		
15		

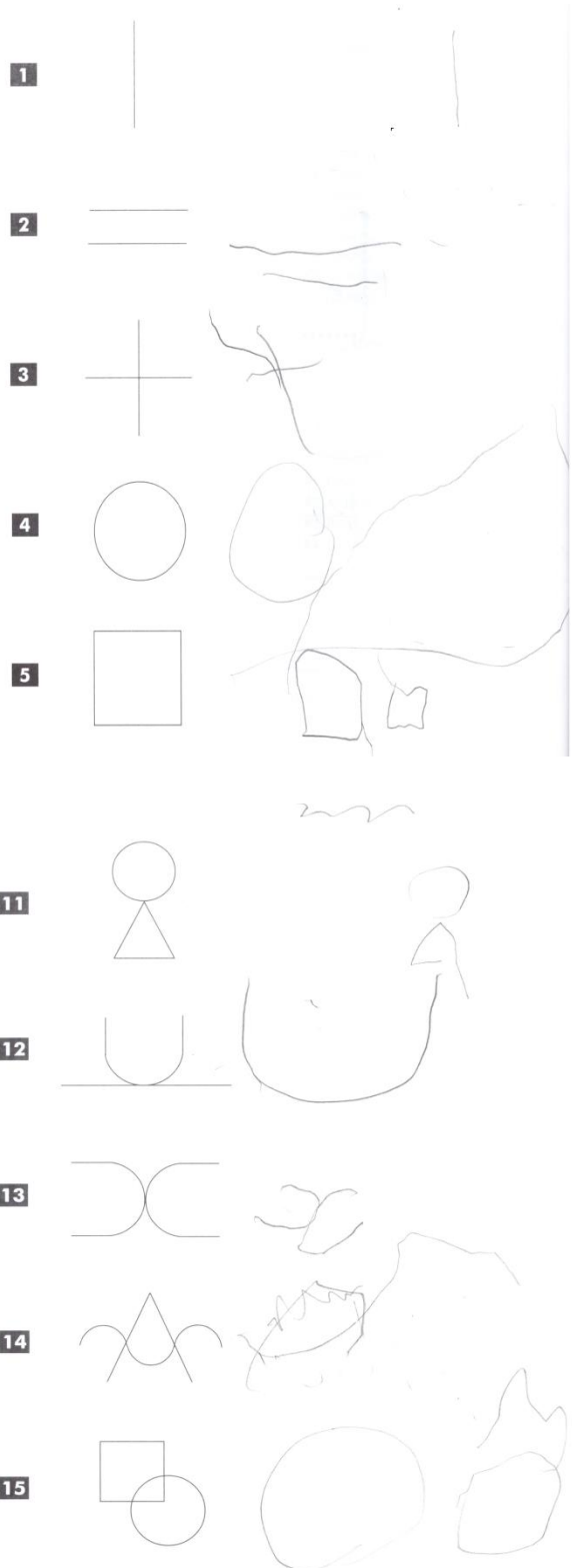
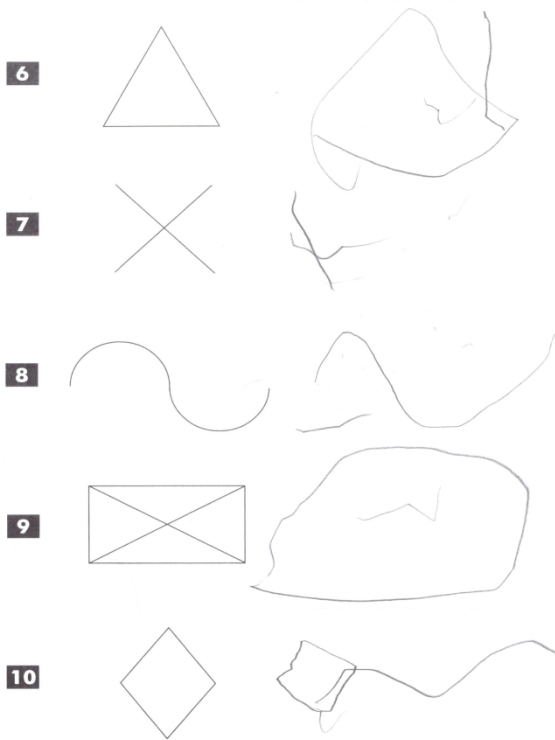
# **SOBREPESO**

*Masculino, 5 años*



# OBESIDAD

*Masculino, 5 años*



# Nutritional Status Influences Oxidative Stress and Insulin Resistance in Preschool Children

Claudia Erika Fuentes-Venado, MsC,<sup>1–3</sup> Guadalupe Terán-Pérez, PhD,<sup>4</sup>  
Victor Manuel Espinosa-Hernández, MD,<sup>5,6</sup> Erick Martínez-Herrera, PhD,<sup>6,7</sup> Julia J. Segura-Uribe, PhD,<sup>8</sup>  
Roberto E. Mercadillo, PhD,<sup>9,10</sup> Rodolfo Pinto-Almazán, PhD,<sup>6,7,i</sup> and Christian Guerra-Araiza, PhD<sup>2,ii</sup>

## Abstract

**Background:** Child malnutrition represents a major public health problem with physiological, psychological, and social short- and long-term implications.

**Objective:** To compare the influence of nutritional status on oxidative stress (OS) markers in children aged 3–6 years.

**Methods:** Children were categorized into four groups: underweight, normal weight, overweight, and obesity. Glucose (Glu), cholesterol (Chol), high-density lipoproteins, insulin, triacylglycerols (TG), triacylglycerols/glucose (TyG) index, and the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) were analyzed. In addition, OS [malondialdehyde (MDA) and 3-nitrotyrosine (3-NT)] and antioxidant defense markers [superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), and the ratio of reduced/oxidized glutathione (GSH/GSSG)] were quantified.

**Results:** Children with obesity showed significantly higher levels of MDA and 3-NT, and increased SOD activity compared with normal weight children. Glu, Chol, TG levels, TyG indexes, HOMA-IR, MDA, 3-NT, and SOD positively correlated with body mass index (BMI) and Centers for Disease Control and Prevention percentiles (CDC PC). However, CAT concentration and the GSH/GSSG ratio correlated negatively with BMI and CDC PC. In children with underweight, we found a positive correlation of TG levels and TyG indexes with BMI, whereas both markers positively correlated with BMI and CDC PC in children with overweight. MDA negatively correlated with BMI in children with underweight, while a positive association was observed in children with overweight. Finally, SOD, CAT, and GSH/GSSG negatively correlated with both BMI and CDC PC in children with overweight.

**Conclusions:** Malnutrition, especially obesity, is associated with metabolic and OS disturbances in preschool children. It is urgent to design strategies to prevent malnutrition in this age group since this stage of development is crucial to potentially avoid future co-morbidities.

**Keywords:** malnutrition, obesity, overweight, underweight, oxidative stress, children, insulin resistance

<sup>1</sup>Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud-Universidad Autónoma Metropolitana, Mexico City, Mexico.

<sup>2</sup>Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Hospital General de Zona No. 197, Texcoco, Mexico.

<sup>3</sup>Unidad de Investigación Médica en Farmacología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Mexico City, Mexico.

<sup>4</sup>Clínica de Trastornos del Sueño, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Mexico City, Mexico.

<sup>5</sup>Maestría en Ciencias de la Salud, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Mexico City, Mexico.

<sup>6</sup>Unidad de Investigación, Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, Ixtapaluca, Mexico.

<sup>7</sup>Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Mexico City, Mexico.

<sup>8</sup>Subdirección de Gestión de la Investigación, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Secretaría de Salud, Mexico City, Mexico.

<sup>9</sup>Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, Mexico City, Mexico.

<sup>10</sup>Departamento de Biología de la Reproducción, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Mexico City, Mexico.

<sup>i</sup>ORCID ID (<https://orcid.org/0000-0002-5210-5395>).

<sup>ii</sup>ORCID ID (<https://orcid.org/0000-0002-7164-4116>).

## Introduction

MALNUTRITION INVOLVES THE deficiency, excess, or imbalance of an individual's energy and nutrients intake. According to the World Health Organization (WHO), malnutrition represents a major global public health and *double burden* challenge because it comprises both limits, undernutrition and obesity.<sup>1,2</sup> Globally, one in three people is malnourished. This situation is alarming in childhood since 155 million children are reported to be with undernutrition and 41 million with overweight or obesity.<sup>1,2</sup> Currently, this double burden condition in children is represented in Mexico since it is the second place with undernutrition in Latin America while the first for overweight and obesity worldwide.<sup>3,4</sup>

Food intake is fundamental in nutritional definition and health. Particularly, preschool years (ages 3–6) are critical for the nutritional status. The programming and distribution of adipose tissue that the person will have throughout life take place during this period.<sup>5</sup> Also, the adiposity rebound or the second body mass index (BMI) rise in childhood occurs between 5 and 6 years, but an earlier timing is associated with obesity and metabolic alterations, such as cardiovascular risk and polycystic ovary syndrome in later life.<sup>6</sup> Malnutrition is also associated with physiological, psychological, and social short- and long-term implications. Among these implications, cognitive deficits have been recently issued as topics of growing interest.<sup>7</sup> From epidemiologically approaches, undernutrition is responsible for 45% of mortality during childhood, while noncommunicable diseases (NCDs) related to overweight and obesity stand out as the leading causes of death (72%) when reaching adulthood.<sup>3,4</sup>

For children <5 years old, nutritional status cannot be determined only by considering the BMI. Instead, it must be clinically evaluated according to the weight-for-age (w/a), weight-for-height (w/h), and pediatric BMI percentiles.<sup>8,9</sup> According to Sampaio et al., anthropometry has been considered the most appropriate approach to assess collective nutritional status, especially in childhood and adolescence, because it is innocuous, easy to perform, and at a low cost.<sup>10</sup> Anthropometric measurements are also highly sensitive to the broad spectrum of the nutritional status.<sup>11</sup> Moreover, population-based reference data have been used to compare anthropometric measurements among children of different ages.<sup>12</sup>

In the case of adults, malnutrition has been associated with oxidative stress (OS) generation,<sup>13,14</sup> which is defined as the biochemical imbalance between pro-oxidants [free radicals (FRs) and reactive species (RS)] overproduction and antioxidant systems deficiency, causing homeostatic intracellular oxidation–reduction alterations. Chronic OS causes macromolecule damage (lipids, carbohydrates, proteins, and nucleic acids) and thus, eventual cellular deterioration and death.<sup>13</sup> Furthermore, some studies have proposed OS as the link between malnutrition and the premature onset of particular co-morbidities, such as insulin resistance (IR), metabolic and cardiovascular diseases, and certain neoplasms.<sup>14–16</sup> As mentioned above, obesity and undernutrition are risk factors for OS in adulthood, but only a few studies have been conducted in the preschool populations.<sup>17–19</sup>

Although some studies have reported a relationship between nutritional status and OS markers in preschool children,<sup>20–23</sup> these authors included only one side of the spectrum of malnutrition, either underweight or obesity.

As malnutrition in children is a global severe health problem, we aimed to examine the effects of the nutritional status on metabolic and OS markers in preschool children (3–6 years) including four different anthropometric groups: underweight, normal weight, overweight, and obesity.

## Materials and Methods

### Participants selection

A sample of 100 children from 3 to 6 years of age (54 males and 46 females) was recruited from public preschool institutions in Chiconcuac de Juárez, a semiurban municipality of the State of Mexico. Information about children's medical history was collected. A fast of ~8 hr was requested from each participant. Exclusion criteria included secondary obesity, malignancies, immunodeficiency, collagen vascular diseases, congenital abnormalities, neurological alterations, as well as drugs used for chronic diseases or antibiotics prescribed over the last 3 months.

Our research was approved by the Research and Ethics Committees of the Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca (HRAEI) (NR-027-2017) and was carried out following the Helsinki Declaration. Signed informed consent form was obtained from each child's parents or guardians.

### Anthropometric determination

Trained personnel performed standardized anthropometric measurements, always in the presence of the child's parents or guardians. Weight (kg) and height (cm) were obtained for each participant by using a stadiometer (Seca 700; Hamburg, Deutschland); then, w/a, w/h, and BMI values were calculated. These values were transformed into Z-scores and percentiles, and subsequently placed in the AnthroPlus software (version 3.2.2, 2011, Geneva, Switzerland) based on WHO standards and reference tables of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC; 2000). Participants were divided into four groups according to the Z-scores and percentiles ( $n=25$  per group): underweight (<5th percentile and Z-score < -2), normal weight (5th–85th percentiles and Z-score -1 to 1), overweight (85th–95th percentiles and Z-score < 2), and obesity (>95th percentile and Z-score  $\geq 3$ ).

### Blood sample

Blood samples were collected by venipuncture in ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) tubes (BD Vacutainer, K2 EDTA, REF 368171, 4 mL) and then centrifuged at 2500–3000 rpm during 15 min at 4°C. Plasma aliquots were identified by the folio number given for each participant and stored at -80°C until further analysis.

### Determination of metabolic and OS markers

Samples were prepared and processed for OS and metabolic markers quantification according to the manufacturer's instructions (Teco Diagnostics, CA). The following metabolic and OS markers were analyzed: glucose (Glu), cholesterol (Chol), high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, triacylglycerols (TG), insulin (INS), malondialdehyde (MDA), 3-nitrotyrosine (3-NT), superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), and the total reduced glutathione (GSH)/oxidized glutathione (GSSG) ratio. For each sample, markers were quantified in duplicate by spectrophotometry.

### Triacylglycerols/glucose index

According to Rodríguez-Morán et al., the triacylglycerols/glucose (TyG) index is calculated by using triacylglycerol and glucose values.<sup>24</sup> This standard estimation has been used as a homeostasis model assessment analog of insulin resistance. The index was determined using the following equations:

$$\text{TyG1} = \text{Ln}[\text{fasting triacylglycerols (mg/dL)} \\ * \text{fasting glucose (mg/dL)} / 2]$$

$$\text{TyG2} = \text{Ln}[\text{fasting triacylglycerols (mg/dL)} \\ * \text{fasting glucose (mg/dL)}] / 2$$

### Homeostatic model assessment for insulin resistance

The homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) index was calculated to determine IR using fasting glucose and insulin values with the formula:

$$\text{HOMA-IR} = [\text{glucose (nM)} * \text{insulin (}\mu\text{U/mL)}] / 22.5]$$

The HOMA- $\beta$  index, an estimation for insulin secretory function, is derived from fasting plasma glucose and insulin concentrations by the following formula:

$$20 * \text{fasting insulin (}\mu\text{U/mL)} / \\ \text{fasting glucose (mmol/mL)} - 3.5$$

### Malondialdehyde

As a lipid peroxidation marker, MDA was quantified by the thiobarbituric acid (TBARS) method.<sup>25</sup> Values were adjusted with the dilution factor, and extrapolated for subsequent analysis and interpretation. Spectrophotometric measurements at 532 nm were performed in an EPOCH Biotek spectrophotometer (Winooski), and values were expressed as micromolar concentration ( $\mu\text{M}$ ).

### 3-Nitrotyrosine

Protein concentration was determined with a Nanodrop<sup>®</sup> spectrophotometer (ThermoFisher Scientific, Waltham, CA). As previously described by Pinto-Almazán et al., we performed Western blot using a mouse monoclonal antibody against 3-NT (diluted 1:1500, sc-101358; Santa Cruz, Santa Cruz, CA) and horseradish peroxidase-coupled secondary antibody (diluted 1:10,000; Santa Cruz) to determine protein oxidation.<sup>26</sup> Immunoreactive bands were detected by using an enhanced chemiluminescence system (Merck Millipore, Burlington, MA). Intensity of protein bands was analyzed with the C-DiGit<sup>®</sup> Blot Scanner and Image Studio<sup>™</sup> Lite Quantification Software (Li-Cor Biosciences, Lincoln, NE).

### Activity of SOD

SOD enzymatic activity in plasma was evaluated using the 19160 SOD determination kit (Sigma-Aldrich, Saint

Louis, MO) following the manufacturer's instructions. SOD activity was quantified by measuring the dye's color decrease at 440 nm, while activity rate was calculated with the following equation expressed as inhibition rate percentage:

$$\% \text{SOD activity} = \\ \frac{(\text{Absblank1} - \text{Absblank3}) - (\text{Abssample} - \text{Absblank2})}{(\text{Absblank1} - \text{Absblank3})} * 100$$

### GSH/GSSG ratio and catalase

GSH/GSSG ratio and catalase concentrations were quantified according to the manufacturer's instructions using the *in vitro* GSH/GSSG (EGTT-100) and EnzyChrom<sup>™</sup> Catalase (ECAT-100) assay kits (Bioassay Systems, Hayward).

### Statistical analysis

For data analysis, Prism 8.0 software (GraphPad, CA) was used. The Kolmogorov-Smirnov test was first executed to verify homogeneity of variance. Since data presented a normal distribution, one-way ANOVA followed by *post hoc* Tukey's test was executed to identify differences between groups. Spearman's correlation coefficients were executed to identify relations between anthropometric measurements and metabolic/oxidative biomarkers. *P* values <0.05 were considered statistically significant.

## Results

Clinical characteristics of children by group are shown in Table 1. Regarding metabolic markers, we first analyzed glucose plasmatic levels. The group with underweight presented significantly higher glucose levels ( $88.82 \pm 18.39$  mg/dL) than the overweight ( $78.96 \pm 9.52$  mg/dL) and obesity ( $78.72 \pm 7.86$  mg/dL) ( $P < 0.05$ ) groups. No statistical differences were observed when comparing the overweight and obesity groups with the normal weight group ( $84.42 \pm 12.82$  mg/dL) (Fig. 1A). Higher concentrations of cholesterol were observed in the underweight ( $158.3 \pm 23.84$  mg/dL) and obesity ( $156.1 \pm 28.26$  mg/dL) groups in comparison with the normal weight group ( $141.8 \pm 12.83$  mg/dL) ( $P < 0.05$ ). Significant differences were also found when comparing the underweight and obesity groups with the overweight group ( $135.3 \pm 17.74$  mg/dL) ( $P < 0.05$ ) (Fig. 1B). For HDL cholesterol, lower values were observed in the obesity group ( $40.56 \pm 3.60$  mg/dL) than in the normal weight group ( $45.64 \pm 4.11$  mg/dL) ( $P < 0.05$ ). No other differences between groups were observed (Fig. 1C). Concerning TG levels, higher concentrations were observed in the obesity group ( $84.61 \pm 24.85$  mg/dL) in contrast to the normal weight group ( $61.31 \pm 7.48$  mg/dL) ( $P < 0.05$ ). Although high concentrations were also observed in the underweight and overweight groups, differences were not statistically significant when compared with the normal weight group (Fig. 1D). In addition, higher values of INS were observed in the underweight ( $10.01 \pm 3.46$   $\mu\text{U/mL}$ ) and obesity groups ( $11.96 \pm 3.41$   $\mu\text{U/mL}$ ) compared with the normal weight group ( $7.36 \pm 0.68$   $\mu\text{U/mL}$ ) ( $P < 0.05$ ) (Fig. 1E).



TABLE 1. CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE CHILDREN FROM THE STUDY GROUPS

Variable	Study groups			
	UW (n=25)	NW (n=25)	OW (n=25)	OB (n=25)
Age, months	62.24 ± 8.28	58.92 ± 8.92	61.35 ± 8.54	63.6 ± 7.89
Weight, kg	15.09 ± 1.375	17.52 ± 2.42	20.50 ± 3.30	24.52 ± 5.20
Height, cm	105.80 ± 7.00	105.77 ± 7.00	107.92 ± 8.68	109.74 ± 8.15
Glu, mg/dL	88.82 ± 18.39	84.42 ± 12.82	78.96 ± 9.52	78.72 ± 7.86
Chol, mg/dL	158.3 ± 23.84	141.8 ± 12.83	135.3 ± 17.74	156.1 ± 28.26
HDL, mg/dL	42.76 ± 5.60	45.64 ± 4.11	42.44 ± 5.12	40.56 ± 3.60
TG, mg/dL	71.82 ± 14.56	61.31 ± 7.48	70.99 ± 18.69	84.61 ± 24.85
Insulin, $\mu$ U/mL	10.01 ± 3.46	7.36 ± 0.68	9.85 ± 1.83	11.96 ± 3.41
TyG index 1	8.08 ± 0.32	7.85 ± 0.17	7.94 ± 0.27	8.07 ± 0.29
TyG index 2	4.39 ± 0.16	4.25 ± 0.09	4.34 ± 0.17	4.42 ± 0.16
HOMA-IR	2.29 ± 1.00	1.52 ± 0.26	1.93 ± 0.47	2.32 ± 0.78
Prot, g/L	57.31 ± 3.84	57.27 ± 4.49	59.25 ± 5.52	57.12 ± 10.52

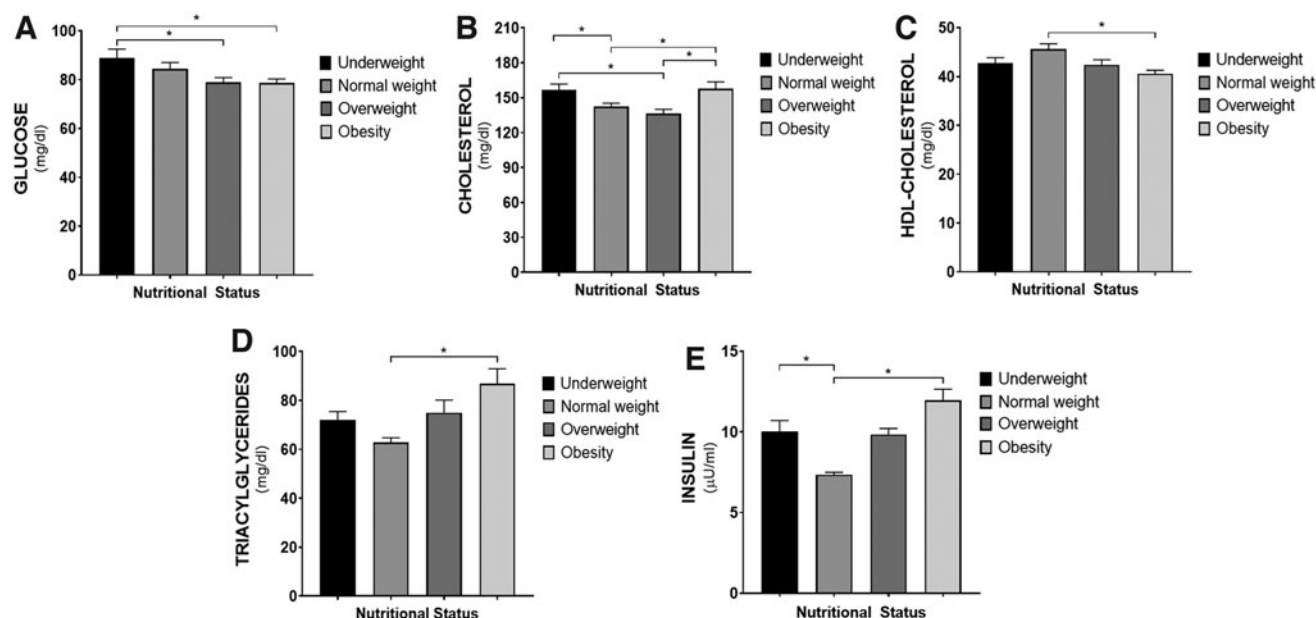
Data are presented as means  $\pm$  SD.

Chol, cholesterol; Glu, glucose; HDL, high-density lipoprotein; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; NW, normal weight; OB, obesity; OW, overweight; SD, standard deviation; TG, triacylglycerols; TyG, triacylglycerols/glucose; UW, underweight.

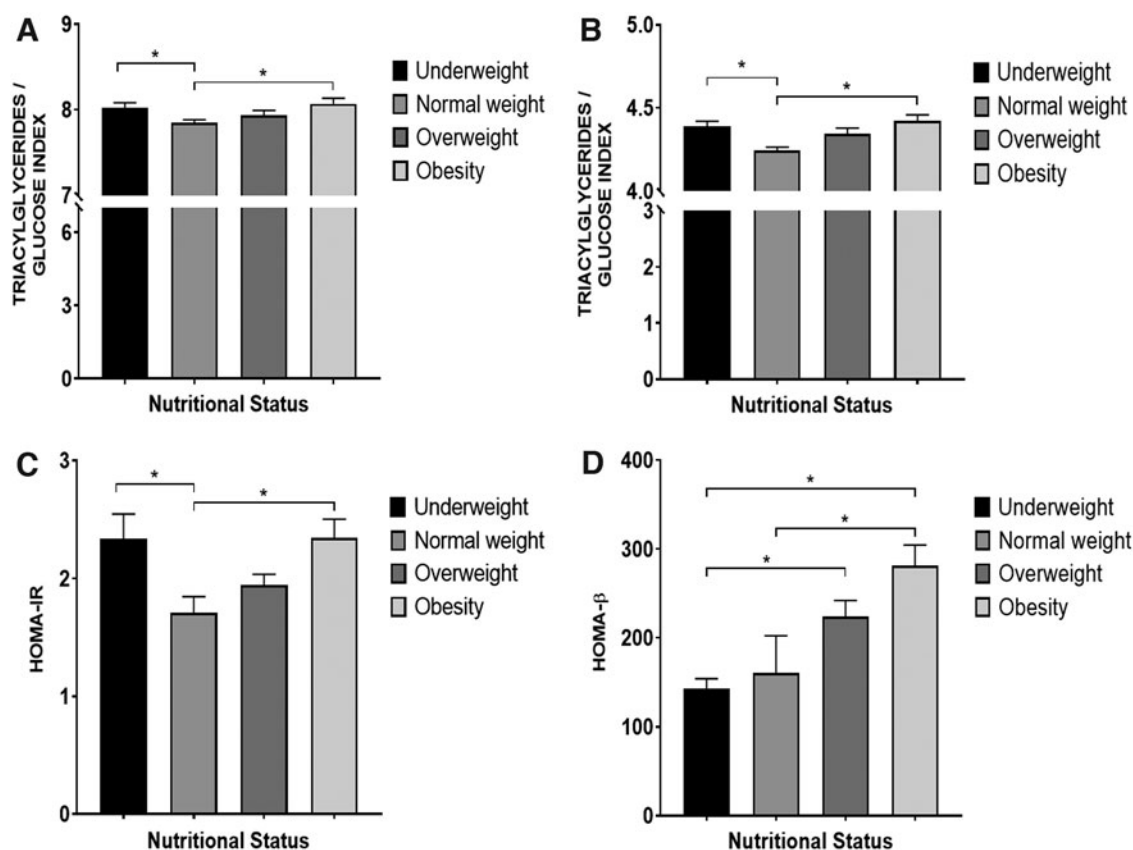
Regarding IR, we analyzed the TyG indexes and HOMA-IR. Higher values of TyG indexes 1 and 2 ( $P < 0.05$ ) were observed in both limits of malnutrition, underweight ( $8.08 \pm 0.32$ ;  $4.39 \pm 0.16$ ) and obesity ( $8.07 \pm 0.29$ ;  $4.42 \pm 0.16$ ) groups when compared with the normal weight group ( $7.85 \pm 0.17$ ;  $4.25 \pm 0.09$ ) (Fig. 2A, B). For HOMA-IR, higher values were observed for the underweight ( $2.29 \pm 1$ ) and obesity ( $2.32 \pm 0.78$ ) groups when compared with the normal weight group ( $1.52 \pm 0.26$ ) ( $P < 0.05$ ) (Fig. 2C). For HOMA- $\beta$  analysis, higher values were found in the obesity group ( $281.4 \pm 105.3$ ) than in the underweight ( $143.1 \pm 51.05$ ) and normal weight groups ( $160 \pm 209.5$ ) ( $P < 0.05$ ). Also, statistical differences were identified between the children with overweight ( $223.7 \pm 86.01$ ) and underweight ( $P < 0.05$ ) (Fig. 2D).

For oxidation markers, the obesity group presented significantly higher MDA levels ( $1.24 \pm 0.09 \mu\text{M}$ ) than the normal weight ( $1.1 \pm 0.22 \mu\text{M}$ ) and underweight ( $1.04 \pm 0.25 \mu\text{M}$ ) groups ( $P < 0.05$ ) (Fig. 3A). 3-NT concentrations presented a similar trend to the MDA; the obesity group showed higher concentrations ( $1.23 \pm 0.2$ ) than the normal weight ( $0.92 \pm 0.15$ ) and underweight ( $0.83 \pm 0.13$ ) groups ( $P < 0.05$ ). Also, the overweight group showed higher concentrations ( $1.06 \pm 0.34$ ) than the underweight group ( $P < 0.05$ ) (Fig. 3B).

Concerning endogenous antioxidants, the obesity group exhibited a significantly lower percentage of SOD activity ( $1.73 \pm 0.22\%$ ) in comparison with the rest of the groups [underweight ( $1.88 \pm 0.13\%$ ;  $P < 0.05$ ), normal weight ( $1.83 \pm$



**FIG. 1.** Effect of nutritional status in children aged 3–6 years on metabolic parameters. (A) Glu, (B) Chol, (C) HDL-cholesterol, (D) TG, (E) insulin. There is an increase in Chol, TG, and insulin and reduction of HDL in children with obesity compared with children with normal weight. Children with overweight showed significant low differences in glucose and cholesterol compared with children with underweight. Data are presented as means  $\pm$  SE, (\*) represents statistically significant differences between groups ( $P < 0.05$ ). Chol, cholesterol; Glu, glucose; HDL, high-density lipoprotein; SE, standard error; TG, triacylglycerols.

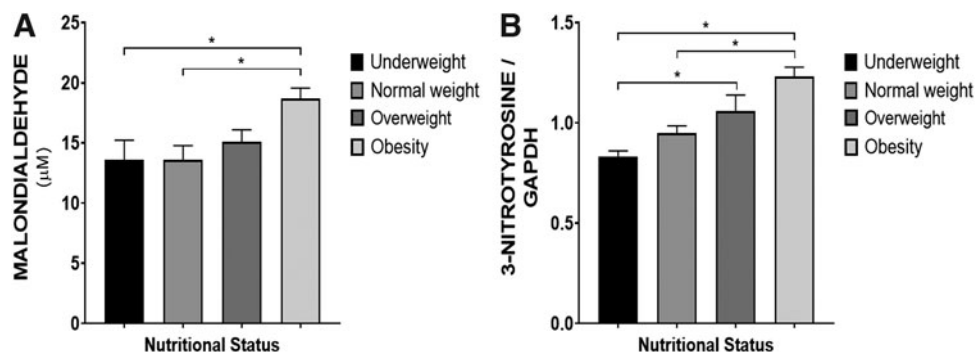


**FIG. 2.** Effect of nutritional status in children aged 3–6 years on insulin resistance. (A) TyG1, (B) TyG2, (C) HOMA-IR, (D) HOMA-β cell function (HOMA-β). Increase of insulin resistance as indicated by TyG1 and TyG2 indexes, and HOMA-IR was observed in children with obesity and underweight. HOMA-β demonstrated an increase in β cells insulin secretory capacity in children with obesity compared with children with underweight and normal weight, and in normal weight compared with underweight preschoolers. Data are presented as means  $\pm$  SE, (\*) represents statistically significant differences between groups ( $P < 0.05$ ). HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; TyG1, triacylglycerides/glucose index 1; TyG2, triacylglycerides/glucose index 2.

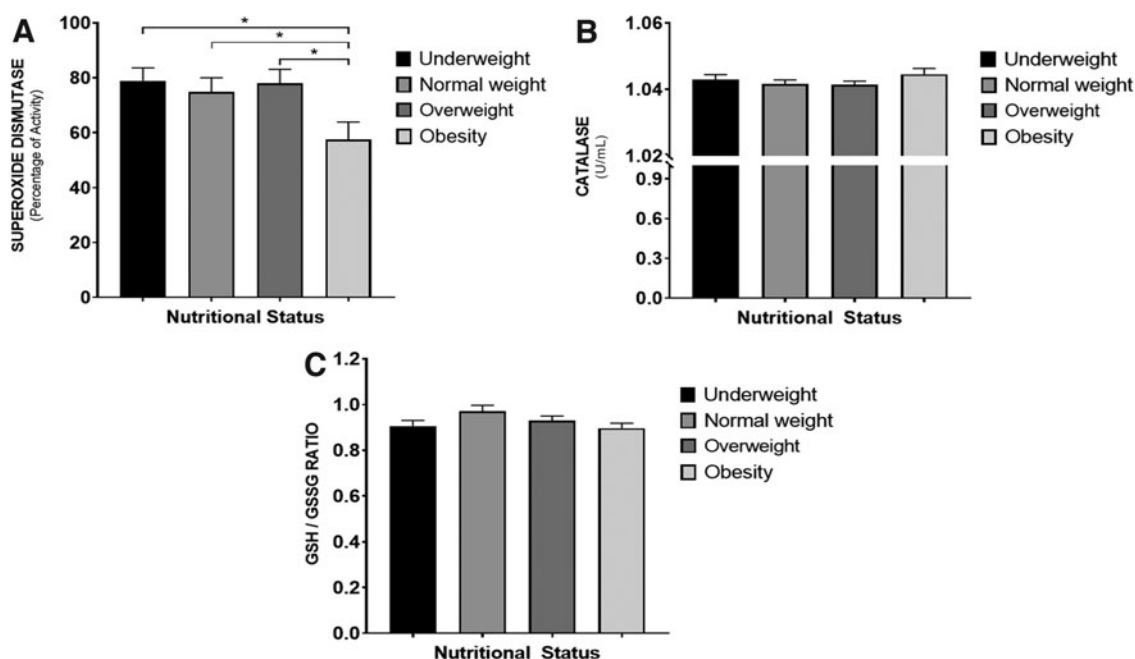
0.15%;  $P < 0.05$ ), and overweight ( $1.89 \pm 0.12\%$ ;  $P < 0.05$ ) (Fig. 4A). As for GSH/GSSG ratio and catalase concentrations, no significant differences were found among the studied groups (Fig. 4B, C).

We also conducted Spearman's correlation analysis. Glu, Chol, HDL, INS, TG levels, TyG1 index, TyG2 index, HOMA-IR, Prot, OS, and antioxidant enzyme markers showed significant correlations with the nutritional status (Table 2).

For the underweight group, BMI values were positively correlated with TG ( $r = 0.47$ ;  $P = 0.04$ ), TyG1 index ( $r = 0.59$ ;  $P = 0.01$ ), TyG2 index ( $r = 0.53$ ;  $P = 0.02$ ), HOMA-IR ( $r = 0.56$ ;  $P = 0.02$ ), MDA ( $r = -0.52$ ;  $P = 0.02$ ), and CAT ( $r = 0.49$ ;  $P = 0.03$ ) values. For the overweight group, two nutritional status indicators (CDC percentiles [PC] and BMI) presented significant correlation with TG, TyG1 index, TyG2 index, MDA, SOD activity, CAT, and



**FIG. 3.** Effect of nutritional status in children aged 3–6 years on oxidative/nitrosative stress products. (A) MDA, (B) 3-NT. Children with obesity showed a significant increase of oxidative status when compared with children with underweight and normal weight. Regarding protein oxidation, children with overweight have higher concentrations of 3-NT when compared with individuals with underweight. Data are presented as means  $\pm$  SE, (\*) represents statistically significant differences between groups ( $P < 0.05$ ). 3-NT, 3-nitrotyrosine; MDA, malondialdehyde.



**FIG. 4.** Effect of nutritional status in children aged 3–6 years on endogenous antioxidants. **(A)** SOD, **(B)** CAT, **(C)** ratio of GSH/GSSG. Children with obesity showed the lowest SOD activity in comparison with the children with underweight, normal weight, and overweight. Both CAT concentrations and GSH/GSSG ratio remained with no change among all the study groups. Data are presented as means  $\pm$  SE, (\*) represents statistically significant differences between groups ( $P < 0.05$ ). CAT, catalase; GSH/GSSG, reduced/oxidized glutathione; SOD, superoxide dismutase.

GSH/GSSG values. For the obesity group, nutritional status indicators showed significant correlations with OS and antioxidant enzyme markers. Strong correlations were also observed with Glu, Chol, TG concentrations, TyG1 index, TyG2 index, HOMA-IR, MDA and 3-NT levels, SOD activity, CAT and the GSH/GSSG ratio (Table 2).

## Discussion

Biochemical plasma markers, such as glucose concentration, lipid profile, and insulin levels, are quantified to perform a comprehensive assessment of nutritional status and metabolic alterations.<sup>27</sup> In this study, we quantified glucose, total and HDL cholesterol, insulin, and TG as metabolic markers, and calculated the HOMA-IR and TyG index to determine the IR.

Concerning glucose, higher levels were found in the group of children with underweight in comparison with the overweight and obesity groups. No glucose concentration differences were observed between the underweight and the normal weight groups. Previous studies have reported dysglycemia (either hypoglycemia or hyperglycemia) in children with moderate or severe undernutrition.<sup>28–30</sup> According to our findings, we suggest that our underweight group presents mild and not moderate or severe undernutrition.

Based on other reports that have found high glucose levels in children with overweight or obesity,<sup>4,31</sup> we expected to observe a similar trend in these groups. However, our results were different probably because children with obesity show low INS sensitivity, causing impaired glucose absorption.<sup>32,33</sup> Consistent with our results, Sfar et al. and Chiavaroli et al. reported no significant differences in glucose values between children with obesity and children with normal weight.<sup>34,35</sup>

Dyslipidemia is a metabolic disorder characterized by high plasma TG levels attributed to the increase in very low- and low-density lipoproteins (VLDL, LDL) and the decrease in high-density lipoproteins (HDL).<sup>36</sup> As in adults, dyslipidemia is also observed in children with overweight or obesity, although discrepancies regarding total cholesterol and TG concentrations have been reported in the pediatric population.<sup>37–39</sup>

In this study, children with obesity showed high cholesterol and TG concentrations, thus lower values of HDL cholesterol in comparison with the normal weight and overweight groups. These results are similar to those reported by Kilic et al., where children with obesity showed significant differences in lipid profiles with respect to normal weight children.<sup>37</sup> On the contrary, though Shashaj et al. reported an increase in TG levels and a reduction in HDL cholesterol,<sup>38</sup> we found no significant differences in cholesterol levels between children with normal weight and children with obesity. In addition, Rijks et al. reported high TG and cholesterol levels in children with either overweight or obesity, although no statistical differences were found between both groups.<sup>39</sup> Possible variables explaining the contrast between our results and those reported by other authors may involve ethnicity and/or the time that children from those studies had presented obesity.

Furthermore, several studies found no differences in cholesterol and TG concentrations between normal weight and moderate undernourished children, while a decrease in cholesterol and TG concentrations has been observed in children with severe undernutrition.<sup>40,41</sup> In contrast, we did not observe differences in cholesterol, HDL cholesterol, and TG concentrations between underweight children and normal weight children, probably because our underweight group only presented mild undernutrition.

TABLE 2. CORRELATION OF NUTRITIONAL STATUS AND METABOLIC/OXIDATIVE BIOMARKERS

Biomarker	Indicator	Nutritional status							
		Underweight		Normal weight		Overweight		Obesity	
		Spearman's rho	P	Spearman's rho	P	Spearman's rho	P	Spearman's rho	P
Glu, mg/dL	CDC PC	0.49	0.06	0.79	0.04*	-0.17	0.60	0.94	0.02*
	BMI	0.26	0.29	0.83	0.01*	0.25	0.33	0.66	0.003*
Chol, mg/dL	CDC PC	-0.21	0.43	0.68	0.11	-0.43	0.16	0.94	0.02*
	BMI	-0.29	0.23	-0.57	0.15	-0.13	0.62	0.47	0.04*
HDL, mg/dL	CDC PC	-0.15	0.57	-0.38	0.36	-0.04	0.90	-0.77	0.10
	BMI	-0.20	0.39	-0.02	0.94	-0.14	0.59	-0.27	0.25
TG, mg/dL	CDC PC	-0.09	0.74	-0.75	0.07	0.77	0.01*	0.89	0.03*
	BMI	0.47	0.04*	-0.76	0.03*	0.52	0.03*	0.69	0.03*
INS, mg/dL	CDC PC	0.09	0.74	0.71	0.09	-0.01	0.97	0.39	0.40
	BMI	0.23	0.32	0.74	0.02*	0.58	0.03*	-0.16	0.52
TyG1	CDC PC	0.20	0.45	-0.31	0.56	0.65	0.04*	0.89	0.03*
	BMI	0.59	0.01*	-0.32	0.38	0.57	0.02*	0.67	0.01*
TyG2	CDC PC	0.19	0.47	0.74	0.04*	0.65	0.04*	0.95	0.02*
	BMI	0.53	0.02*	0.27	0.45	0.58	0.02*	0.57	0.02*
HOMA-IR	CDC PC	0.20	0.46	0.81	0.02*	-0.15	0.67	0.79	0.04*
	BMI	0.56	0.02*	0.13	0.71	0.24	0.36	0.52	0.04*
Prot, g/L	CDC PC	-0.27	0.31	-0.93	0.01*	0.52	0.09	0.19	0.66
	BMI	-0.18	0.45	-0.63	0.04*	0.44	0.08	-0.51	0.04*
MDA, $\mu$ M	CDC PC	-0.24	0.38	-0.77	0.03*	0.65	0.04*	0.99	0.01*
	BMI	-0.52	0.02*	-0.69	0.04*	0.59	0.04*	0.70	0.002*
3-NT	CDC PC	0.13	0.65	-0.79	0.04*	0.12	0.79	0.86	0.02*
	BMI	0.43	0.16	-0.73	0.02*	-0.15	0.58	0.71	0.02*
SOD, %	CDC PC	0.02	0.93	-0.89	0.03*	-0.78	0.003*	0.82	0.03*
	BMI	0.31	0.20	-0.73	0.04*	-0.69	0.01*	0.47	0.05*
CAT, U/mL	CDC PC	-0.30	0.25	-0.33	0.43	-0.76	0.01*	-0.94	0.02*
	BMI	0.49	0.03*	-0.70	0.04*	-0.54	0.03*	-0.55	0.02*
GSH/GSSG ratio	CDC PC	-0.24	0.41	-0.78	0.01*	-0.71	0.03*	-0.79	0.04*
	BMI	-0.01	0.96	-0.77	0.01*	-0.65	0.03*	-0.47	0.04*

Growth standards used were the CDC PC and the BMI.

\*Represents statistically significant difference ( $P < 0.05$ ).

3-NT, 3-nitrotyrosine; BMI, body mass pediatric index; CAT, catalase; CDC PC, Centers for Disease Control and Prevention percentiles; GSH, reduced glutathione; GSSG, oxidized glutathione; INS, insulin; MDA, malondialdehyde; SOD, superoxide dismutase.

Two important factors to be considered in nutritional status are INS and IR. Insulin is a key hormone for glucose uptake in cells and inhibits lipolysis,<sup>42</sup> while IR is related with lipid accumulation in the intramuscular and visceral compartments.<sup>43</sup> Also, IR alterations may cause metabolic disorders, such as diabetes, systemic high blood pressure, and heart disease.<sup>44</sup> In general, IR is a state in which INS exerts a suboptimal biological action. This suboptimal action leads to increased serum glucose concentrations due to the inability to regulate hepatic glucose production and glycogen degradation.<sup>36,45</sup> As the euglycemic-hyperinsulinemic clamp is a very sensitive but high-cost test, high-sensitivity alternatives for this analysis are the TyG indexes and HOMA-IR. Both have reported high diagnostic concordance in Mexican children.<sup>24,45</sup>

Some studies have analyzed insulin concentration and IR in children and adolescents.<sup>5,38,46-52</sup> In our study, the groups with malnutrition (underweight and obesity) showed significant higher values of insulin, TyG indexes, and HOMA-IR. In underweight children, IR could be explained as a "compensatory mechanism" to switch from an anabolic state to a catabolic state (underweight), and spend energy in the form of glucose released from the liver and free fatty

acids released from adipocytes.<sup>53</sup> Our results concerning glucose, cholesterol, and TG concentrations in underweight children support those vital adaptations.

Some discrepancies have been reported in the formula used to calculate triacylglycerol/glucose index and the values to determine IR in preschool populations.<sup>24,46,48,54-61</sup> Although only another study was conducted with children of the same age range as our sample, here we calculated the TyG index with two formulas.<sup>48</sup> Consistent with our results, Vieira-Ribeiro et al. reported positive associations between the total corporal adiposity, insulin concentration, and IR in children between 4 and 7 years old.<sup>48</sup> As far as the authors know, this is the first report of the TyG index among underweight children.

Concerning HOMA-IR, Golden et al. reported higher fasting blood glucose levels and INS deficiency in children with severe undernutrition (marasmus or kwashiorkor-marasmus) compared with healthy children. Consequently, these values caused alterations in the insulin:glucose ratio, which was constantly low in children with undernutrition.<sup>62</sup> In addition, Martins and Sawaya reported lower INS and HOMA- $\beta$  values in chronic undernourished children than in the control group.<sup>49</sup>

Some authors have reported high HOMA-IR and HOMA- $\beta$  indexes in children with obesity.<sup>5,38,50–52</sup> However, only Carmona-Montesinos et al. studied children of the same age as our sample.<sup>5</sup> Taken together, these data suggest that malnutrition (underweight and obesity) can cause IR since an early age (3–6 years).

OS is a widely studied health indicator.<sup>63</sup> Although the relationship between OS and nutritional status has been extensively studied in adults, not many studies have focused on children, and even less observed in preschool-age children.<sup>17–23</sup>

According to our findings, children with obesity showed higher OS markers (MDA and 3-NT) concentrations in comparison with underweight and normal weight children. Consistent with these results, Carmona-Montesinos et al. reported higher MDA values in preschool children with obesity as compared with children with normal weight.<sup>5</sup> Although other reports have described high levels of other OS markers (isoprostanes,<sup>19,35,64</sup> advanced glycation products,<sup>65</sup> uric acid,<sup>66</sup> oxidized LDL<sup>5,67</sup>) and relations between total oxidant and antioxidant levels,<sup>22</sup> most of them were conducted in school-age children.

OS is one of the main mechanisms that develop complications in people with obesity.<sup>16</sup> As adipocytes can accelerate the production of reactive oxygen species,<sup>68</sup> the chronic high concentration of free fatty acids can worsen IR by reducing insulin-dependent glucose capture. Therefore, hypercholesterolemia *per se* is associated with an alteration in the redox balance.<sup>69</sup> In adults with obesity, OS has been characterized by increased lipid peroxidation and GSSG, and decreased GSH.<sup>5</sup> In addition, the activity of antioxidant enzymes is suppressed in the situation of chronic or acute OS.<sup>68,69</sup>

One of the antioxidant enzymes, SOD, catalyzes the dismutation of superoxide radical into hydrogen peroxide and prevents the formation of new FR.<sup>16,34,37,70</sup> In this study, SOD activity was significantly lower in children with obesity as compared with the other groups. In contrast, Erdevé et al. and Sfar et al. reported higher SOD antioxidant activity in the group with obesity as compared with children with normal weight.<sup>34,71</sup> A possible explanation for this contrast could be that SOD activity and the expression of its isoforms decrease once the obesity condition is established.<sup>72</sup>

Catalase and glutathione are also endogenous antioxidants that detoxify RS by catalyzing H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> formation to H<sub>2</sub>O.<sup>16,37</sup> In our study, no differences were observed in either the GSH/GSSG ratio or CAT concentrations in the studied groups. Sfar et al. reported that the mean of glutathione peroxidase and CAT activities was not affected by the increase of BMI as well.<sup>34</sup> In contrast, other authors have reported changes in the thiol/disulfide antioxidant homeostasis displaced toward the oxidizing parameters in children with obesity. As glutathione is one of the main antioxidant mechanisms for the thiol/disulfide relation, GSH/GSSG ratio would present higher values in children with obesity compared with normal weight children.<sup>22,37,73</sup>

In our research, the reason no differences were observed in either the GSH/GSSG ratio or CAT concentrations could be because children's antioxidant systems are not as impaired as in adults, and that other endogenous and exogenous antioxidants participate in eliminating FR and RS. Vehapoglu et al. reported that total antioxidant status

and thiol levels were negatively correlated with age in children with obesity.<sup>22</sup> In addition, Leo et al. analyzed the total antioxidant plasma capacity in pediatric patients with obesity, and found that children presented lower total antioxidant capacity than the adult population with obesity.<sup>69</sup> Therefore, children may be more susceptible to OS than adults due to an incomplete development of the antioxidant system.

Although no significant differences were observed, a high trend in SOD activity was identified in underweight and overweight children. When superoxide anions increase, SOD activity increases to neutralize FR and prevent oxidative damage. Therefore, our results could be explained as a compensatory stage in which elevated SOD activity could prevent the increase in MDA and 3-NT levels for underweight and overweight children. However, when antioxidant systems run out, these children may be at risk of increasing the levels of OS markers.

Some studies have reported increased OS markers associated with depletion of antioxidant elements in children with undernutrition.<sup>23,74</sup> However, these studies were conducted in children with severe undernutrition (kwashiorkor, marasmic kwashiorkor, and marasmus).<sup>23,33,74–76</sup> In such pathologies, the antioxidant system deterioration has been associated with the deficiency of various essential nutrients for protein synthesis that are related to the integrity, repair, and protection of DNA.<sup>23</sup> Our study was performed in underweight children but not with severe nutritional impairment as in these studies. Therefore, this could be another reason why no significant differences in OS marker concentrations were found in this group.

When correlating anthropometric indicators with metabolic and OS parameters, we observed that high CDC percentiles or high BMI in children with obesity could reflect a more positive association with quantified metabolic parameters and oxidation by-products, while a negative association was observed with the antioxidant system. For children with obesity, a more positive correlation was found between nutritional indicators, mainly CDC percentiles, and metabolic and OS biomarkers, such as Glu, Chol, TG, and TyG indexes, MDA and 3-NT, SOD, CAT, and the GSH/GSSG ratio. Conversely, in underweight children, the BMI indicator showed positive correlations only with TG, TyG indexes, and HOMA-IR, whereas negative correlations were observed with MDA and GSH/GSSG (Table 2). Consistent with our results, Kilic et al. and Elmas et al. reported a positive correlation between high BMI and total antioxidant status, while a negative correlation with the total thiol groups concentration in children with obesity.<sup>37,73</sup> In contrast, an inverse correlation between SOD activity, CAT values, and BMI was reported in older children with obesity,<sup>17,34</sup> which might also decrease the GSH/GSSG ratio and increase IR.<sup>5</sup> In addition, as lipid peroxidation is the most significant OS phenomenon associated with the BMI increase, higher BMI values result in higher MDA concentrations.<sup>5,17</sup>

One of the strengths of our study is that we included four different anthropometric groups. To the best of our knowledge, this is the first study that examines the effect of nutritional status on OS in children aged 3–6 years in both sides of the spectrum of malnutrition (underweight and obesity), and overweight and normal weight categories.

Conversely, we consider that one limitation of the study is the sample size. In addition, important information for the analysis we performed was not available, such as the children's birth weight, the quality of the children's diet, the physical activity of the children, and the screen time to which they were exposed.

## Conclusions

In preschool children, malnutrition, especially obesity, is associated with metabolic and OS disturbances. The design of strategies to promote the prevention of obesity is urgent, since these developmental stages are crucial to avoid potential future co-morbidities. Our results suggest high metabolic risk for future NCDs in children with malnutrition. Furthermore, children with obesity are more likely to develop adulthood obesity in comparison with normal weight children. Prevention and treatment of poor nutrition in childhood are imperative to prevent adulthood disorders, such as IR, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases.

## Authors' Contributions

C.E.F.-V., V.M.E.-H., and E.M.-H. collected samples from patients, conceived literature search, and carried out experiments. G.T.-P., J.J.S.-U., and R.E.M. conceived literature search, analyzed and interpreted data. R.P.-A. and C.G.-A. conceived the study design, analyzed and interpreted data. All authors were involved in writing the article, and had final approval of the submitted and published versions.

## Acknowledgments

This work was submitted in partial fulfillment of the requirements for the PhD degree of Claudia Erika Fuentes-Venado at the Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud Program (Universidad Autónoma Metropolitana). Claudia Erika Fuentes-Venado received financial support from CONACyT (429750) and CIS/IMSS/scholarships.

The authors would like to thank the municipality of Chiconcuac, Estado de Mexico, especially Dr. Georgina Castillo Gálvez; the Hospital General de Zona No. 197 IMSS, especially to Dr. Alfonso Cruz Hernández; the Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, especially to Dr. Heberto Arboleya Casanova; and the Universidad del Valle de México Campus Texcoco for the support provided to conduct this study.

## Author Disclosure Statement

No conflicting financial interests exist. The data that support the findings of this study are available from the corresponding authors, C.G.-A. and R.P.-A., upon reasonable request.

## Funding Information

No funding was received for this work.

## References

- World Health Organization. Malnutrition [Internet]. Fact Sheets. 2020. Accessed at <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition> May 17, 2021.
- Ramachandran P. Combating triple burden of malnutrition in children. *Indian Pediatr* 2019;56:821–822.
- Pradeilles R, Baye K, Holdsworth M. Addressing malnutrition in low- and middle-income countries with double-duty actions. *Proc Nutr Soc* 2019;78:388–397.
- Shamah-Levy T, Cuevas-Nasu L, Gaona-Pineda EB, et al. Overweight and obesity in children and adolescents, 2016 Halfway National Health and Nutrition Survey update [in Spanish]. *Salud Publica Mex* 2018;60:244–253.
- Carmona-Montesinos E, Velazquez-Perez R, Pichardo Aguirre E, et al. Obesity, oxidative stress, and their effect on serum heme oxygenase-1 concentrations and insulin in children aged 3 to 5 years in a pediatric hospital of the Ministry of Health CDMX. *Child Obes* 2016;12:474–481.
- Koivuaho E, Laru J, Ojaniemi M, et al. Age at adiposity rebound in childhood is associated with PCOS diagnosis and obesity in adulthood-longitudinal analysis of BMI data from birth to age 46 in cases of PCOS. *Int J Obes (Lond)* 2019;43:1370–1379.
- Noble EE, Olson CA, Davis E, et al. Gut microbial taxa elevated by dietary sugar disrupt memory function. *Transl Psychiatry* 2021;11:194.
- Green-Corkins K, Teague EE. Pediatric nutrition assessment: Anthropometrics to zinc. *Nutr Clin Pract* 2017;32:40–51.
- Dehghan M, Akhtar-Danesh N, Merchant AT. Childhood obesity, prevalence and prevention. *Nutr J* 2005;4:24.
- Sampaio ADS, Epifanio M, Costa CAD, et al. Evidence on nutritional assessment techniques and parameters used to determine the nutritional status of children and adolescents: Systematic review. *Cien Saude Colet* 2018;23:4209–4219.
- Bhattacharya A, Pal B, Mukherjee S, et al. Assessment of nutritional status using anthropometric variables by multivariate analysis. *BMC Public Health* 2019;19:1045.
- Słowik J, Grochowska-Niedworok E, Maciejewska-Paszek I, et al. Nutritional status assessment in children and adolescents with various levels of physical activity in aspect of obesity. *Obes Facts* 2019;12:554–563.
- Vetrani C, Costabile G, Di Marino L, et al. Nutrition and oxidative stress: A systematic review of human studies. *Int J Food Sci Nutr* 2013;64:312–326.
- Ghone RA, Suryakar AN, Kulhali PM, et al. A study of oxidative stress biomarkers and effect of oral antioxidant supplementation in severe acute malnutrition. *J Clin Diagn Res* 2013;7:2146–2148.
- Luo J, Mills K, le Cessie S, et al. Ageing, age-related diseases and oxidative stress. What to do next? *Ageing Res Rev* 2020;57:100982.
- Rao PS, Kalva S, Yerramilli A, et al. Free radicals and tissue damage: Role of antioxidants. *Free Radic Antioxid* 2011;1:2–7.
- Zhu Y-G, Zhang S-M, Wang J-Y, et al. Overweight and obesity induced oxidative stress in children. *Biomed Environ Sci* 2006;359:353–359.
- Ustundag B, Gungor S, Aygun AD, et al. Oxidative status and serum leptin levels in obese prepubertal children. *Cell Biochem Funct* 2007;25:479–483.
- Oliver SR, Rosa JS, Milne GL, et al. Increased oxidative stress and altered substrate metabolism in obese children. *Int J Pediatr Obes* 2010;5:436–444.
- Codoñer-Franch P, Boix-García L, Simó-Jordá R, et al. Is obesity associated with oxidative stress in children? *Int J Pediatr Obes* 2010;5:56–63.

21. Habib SA, Saad EA, Elsharkawy AA, et al. Pro-inflammatory adipocytokines, oxidative stress, insulin, Zn and Cu: Interrelations with obesity in Egyptian non-diabetic obese children and adolescents. *Adv Med Sci* 2015; 60:179–185.
22. Vehapoglu A, Turkmen S, Goknar N, et al. Reduced antioxidant capacity and increased subclinical inflammation markers in prepubescent obese children and their relationship with nutritional markers and metabolic parameters. *Redox Rep* 2016;21:271–280.
23. Cervantes-Ríos E, Ortiz-Muñiz R, Konigsberg-Fainstein M, et al. Assessment of micronucleus and oxidative stress in peripheral blood from malnourished children. *Nutr Hosp* 2018;35:519–526.
24. Rodríguez-Morán M, Simental-Mendía L, Guerrero-Romero F. The triglyceride and glucose index is useful for recognising insulin resistance in children. *Acta Paediatr* 2017;106:979–983.
25. Kei S. Serum lipid peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method. *Clin Chim Acta* 1978;90:37–43.
26. Pinto-Almazán R, Rivas-Arancibia S, Farfán-García ED, et al. Neuroprotective effects of tibolone against oxidative stress induced by ozone exposure. *Rev Neurol* 2014;58:441–448.
27. Bernabé García J, Zafrilla Rentero P, Mulero Cánovas J, et al. Biochemical and nutritional markers and antioxidant activity in metabolic syndrome [in Spanish]. *Endocrinol Nutr* 2014;61:302–308.
28. Ashworth A. Treatment of severe malnutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:516–518.
29. Bandsma RH, Mendel M, Spoelstra MN, et al. Mechanisms behind decreased endogenous glucose production in malnourished children. *Pediatr Res* 2010;68:423–428.
30. Ledger E, Harawa PP, Daniel AI, et al. Dysglycemia in children with severe acute malnutrition: A systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr* 2021;12:959–968.
31. Carmona-Montesinos E, Ruiz-Fragoso Z, Hinojosa GP, et al. Changes in C-reactive protein and biochemical profile in preschoolchildren with obesity. *Nutr Hosp* 2015;32: 1548–1553.
32. Becker DJ, Pimstone BL, Hansen JD, et al. Patterns of insulin response to glucose in protein-calorie malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1972;25:499–505.
33. Bandsma RHJ, Spoelstra MN, Mari A, et al. Impaired glucose absorption in children with severe malnutrition. *J Pediatr* 2011;158:282–287.e1.
34. Sfar S, Boussoffara R, Sfar MT, et al. Antioxidant enzymes activities in obese Tunisian children. *Nutr J* 2013;12:18.
35. Chiavaroli V, Giannini C, D'Adamo E, et al. Insulin resistance and oxidative stress in children born small and large for gestational age. *Pediatrics* 2009;124:695–702.
36. Spahis S, Borys JM, Levy E. Metabolic syndrome as a multifaceted risk factor for oxidative stress. *Antioxid Redox Signal* 2017;26:445–461.
37. Kilic E, Özer ÖF, Toprak EA, et al. Oxidative stress status in childhood obesity: A potential risk predictor. *Med Sci Monit* 2016;22:3673–3679.
38. Shashaj B, Luciano R, Contoli B, et al. Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians. *Acta Diabetol* 2016;53:251–260.
39. Rijks J, Vreugdenhil A, Dorenbos E, et al. Characteristics of the retinal microvasculature in association with cardiovascular risk markers in children with overweight, obesity and morbid obesity. *Sci Rep* 2018;8:16952.
40. Verma GK, Yadav YS, Yadav RK, et al. Study of lipid profile levels in malnourished and healthy children: A case control study. *Pediatr Rev Int J Pediatr Rev* 2018;5:156–161.
41. Veiga GR, Ferreira HS, Sawaya AL, et al. Dyslipidaemia and undernutrition in children from impoverished areas of Maceió, state of Alagoas, Brazil. *Int J Environ Res Public Health* 2010;7:4139–4151.
42. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev* 2005;26:19–39.
43. Jung MK, Yoo EG. Hypertriglyceridemia in obese children and adolescents. *J Obes Metab Syndr* 2018;27:143–149.
44. Rupérez AI, Olza J, Gil-Campos M, et al. Cardiovascular risk biomarkers and metabolically unhealthy status in pre-pubertal children: Comparison of definitions. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018;28:524–530.
45. Unger G, Benozzi SF, Perruzza F, et al. Triglycerides and glucose index: a useful indicator of insulin resistance [in Spanish]. *Endocrinol Nutr* 2014;61:533–540.
46. Kang B, Yang Y, Lee EY, et al. Triglycerides/glucose index is a useful surrogate marker of insulin resistance among adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2017;41:789–792.
47. Marín-Echeverri C, Aristizábal JC, Gallego-Lopera N, et al. Cardiometabolic risk factors in preschool children with abdominal obesity from Medellín, Colombia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2018;31:1179–1189.
48. Vieira-Ribeiro SA, Fonseca PCA, Andreoli CS, et al. The TyG index cutoff point and its association with body adiposity and lifestyle in children. *J Pediatr (Rio J)* 2019;95: 217–223.
49. Martins PA, Sawaya AL. Evidence for impaired insulin production and higher sensitivity in stunted children living in slums. *Br J Nutr* 2006;95:996–1001.
50. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362–2374.
51. Di Bonito P, Pacifico L, Chiesa C, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in children and adolescents with overweight/obesity. *J Endocrinol Invest* 2017;40:409–416.
52. García Cuartero B, García Lacalle C, Jiménez Lobo C, et al. The HOMA and QUICKI indexes, and insulin and C-peptide levels in healthy children. Cut off points to identify metabolic syndrome in healthy children [in Spanish]. *An Pediatr (Barc)* 2007;66:481–490.
53. Pelizzo G, Calcaterra V, Carlini V, et al. Nutritional status and metabolic profile in neurologically impaired pediatric surgical patients. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017;30: 289–300.
54. Aslan Çin NN, Yardımcı H, Koç N, et al. Triglycerides/high-density lipoprotein cholesterol is a predictor similar to the triglyceride-glucose index for the diagnosis of metabolic syndrome using International Diabetes Federation criteria of insulin resistance in obese adolescents: A cross-sectional study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020;33:777–784.
55. Angoorani P, Heshmat R, Ejtahed HS, et al. Validity of triglyceride–glucose index as an indicator for metabolic syndrome in children and adolescents: The CASPIAN-V study. *Eat Weight Disord* 2018;23:877–883.
56. Locateli JC, Lopes WA, Simões CF, et al. Triglyceride/–glucose index is a reliable alternative marker for insulin resistance in South American overweight and obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2019;32: 1163–1170.

57. Mohd Nor NS, Lee SJ, Bacha F, et al. Triglyceride glucose index as a surrogate measure of insulin sensitivity in obese adolescents with normoglycemia, prediabetes, and type 2 diabetes mellitus: Comparison with the hyperinsulinemic–euglycemic clamp. *Pediatr Diabetes* 2016;17:458–465.
58. Simental-Mendía LE, Hernández-Ronquillo G, Gómez-Díaz R, et al. The triglycerides and glucose index is associated with cardiovascular risk factors in normal-weight children and adolescents. *Pediatr Res* 2017;82:920–925.
59. Simental-Mendía LE, Gamboa-Gómez CI, Aradillas-García C, et al. The triglyceride and glucose index is a useful biomarker to recognize glucose disorders in apparently healthy children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2020;179:953–958.
60. Simental-Mendía LE, Guerrero-Romero F. The correct formula for the triglycerides and glucose index. *Eur J Pediatr* 2020;179:1171.
61. Simental-Mendía LE, Hernández-Ronquillo G, Gamboa-Gómez CI, et al. The triglycerides and glucose index is associated with elevated blood pressure in apparently healthy children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2019;178:1069–1074.
62. Golden MH. Marasmus and kwashiorkor. In: Dickerson JWT, Lee AM (eds). *Nutrition in the Clinical Management of Disease*. London: Edward Arnold; 1988: 88–109.
63. Martínez-Moral MP, Kannan K. How stable is oxidative stress level? An observational study of intra- and inter-individual variability in urinary oxidative stress biomarkers of DNA, proteins, and lipids in healthy individuals. *Environ Int* 2019;123:382–389.
64. Araki S, Dobashi K, Yamamoto Y, et al. Increased plasma isoprostane is associated with visceral fat, high molecular weight adiponectin, and metabolic complications in obese children. *Eur J Pediatr* 2010;169:965–970.
65. Šebeková K, Somoza V, Jarčušková M, et al. Plasma advanced glycation end products are decreased in obese children compared with lean controls. *Int J Pediatr Obes* 2009;4:112–118.
66. Verhulst SL, Van Hoeck K, Schrauwen N, et al. Sleep-disordered breathing and uric acid in overweight and obese children and adolescents. *Chest* 2007;132:76–80.
67. Kelly AS, Jacobs DR, Sinaiko AR, et al. Relation of circulating oxidized LDL to obesity and insulin resistance in children. *Pediatr Diabetes* 2010;11:552–555.
68. Manna P, Jain SK. Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction, and the associated health risks: Causes and therapeutic strategies. *Metab Syndr Relat Disord* 2015;13:423–444.
69. Leo F, Rossodivita AN, Segni CD, et al. Frailty of obese children: Evaluation of plasma antioxidant capacity in pediatric obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2016;124:481–486.
70. González-Mayo G, Triana L, Smith M, et al. Antioxidant enzymes and lipidic peroxidation markers in patients with diabetes mellitus type 2 [in Spanish]. *Comun Salud* 2017;15:1–13.
71. Erdeve O, Siklar Z, Kocaturk PA, et al. Antioxidant superoxide dismutase activity in obese children. *Biol Trace Elem Res* 2004;98:219–228.
72. Valdecantos MP, Pérez-Matute P, Martínez JA. Obesity and oxidative stress: role of antioxidant supplementation [in Spanish]. *Rev Inv Clin* 2009;61:127–139.
73. Elmas B, Karacan M, Dervişoğlu P, et al. Dynamic thiol/disulphide homeostasis as a novel indicator of oxidative stress in obese children and its relationship with inflammatory-cardiovascular markers. *Anatol J Cardiol* 2017;18:361–369.
74. Khare M, Mohanty C, Das BK, et al. Free radicals and antioxidant status in protein energy malnutrition. *Int J Pediatr* 2014;2014:1–6.
75. Becker K, Leichsenring M, Gana L, et al. Glutathione and associated antioxidant systems in protein energy malnutrition: Results of a study in Nigeria. *Free Radic Biol Med* 1995;18:257–263.
76. Jain KK. Neuroprotective agents. In: *The Handbook of Neuroprotection*. Totowa, NJ: Humana Press; 2011: 25–139.

Address correspondence to:

Christian Guerra-Araiza, PhD  
 Unidad de Investigación Médica en Farmacología  
 Hospital de Especialidades  
 Centro Médico Nacional Siglo XXI  
 Instituto Mexicano del Seguro Social  
 Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores  
 Mexico City CP 06720  
 Mexico

E-mail: christianguerra2001@gmail.com

Rodolfo Pinto-Almazán, PhD  
 Unidad de Investigación  
 Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca  
 Carretera Federal México-Puebla Km. 34.5  
 Pueblo de Zoquiapan  
 Ixtapaluca, State of Mexico CP 56530  
 Mexico

E-mail: pinto.rodolfo@gmail.com;  
 rodolfopintoalmazan@gmail.com





Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

# ACTA DE DISERTACIÓN PÚBLICA

No. 00118

Matrícula: 2173801728

Efectos de la obesidad infantil sobre procesos cognitivos en población mexicana: Posible participación del estrés oxidativo.



Con base en la Legislación de la Universidad Autónoma Metropolitana, en la Ciudad de México se presentaron a las 10:00 horas del día 11 del mes de octubre del año 2021 POR VÍA REMOTA ELECTRÓNICA, los suscritos miembros del jurado designado por la Comisión del Posgrado:

- DR. JORGE ISMAEL CASTAÑEDA SANCHEZ
- DR. ROBERTO EMMANUELE MERCADILLO CABALLERO
- DR. JAVIER VELAZQUEZ MOCTEZUMA
- DR. CARLOS ALFONSO LARQUE VELAZQUEZ
- DR. CHRISTIAN HUMBERTO GUERRA ARAIZA

Bajo la Presidencia del primero y con carácter de Secretario el último, se reunieron a la presentación de la Disertación Pública cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

DOCTORA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DE: CLAUDIA ERIKA FUENTES VENADO

y de acuerdo con el artículo 78 fracción IV del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

## APROBAR

Acto continuo, el presidente del jurado comunicó a la interesada el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.

CLAUDIA ERIKA FUENTES VENADO  
ALUMNA

REVISÓ

MTRA. ROSALIA SERRANO DE LA PAZ  
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTORA DE LA DIVISIÓN DE CBS

DRA. SARA LUCÍA CAMARGO RICALDE

PRESIDENTE

DR. JORGE ISMAEL CASTAÑEDA SANCHEZ

VOCAL

DR. ROBERTO EMMANUELE MERCADILLO  
CABALLERO

VOCAL

DR. JAVIER VELAZQUEZ MOCTEZUMA

VOCAL

DR. CARLOS ALFONSO LARQUE VELAZQUEZ

SECRETARIO

DR. CHRISTIAN HUMBERTO GUERRA ARAIZA

El presente documento cuenta con la firma –autógrafa, escaneada o digital, según corresponda- del funcionario universitario competente, que certifica que las firmas que aparecen en esta acta – Temporal, digital o dictamen- son auténticas y las mismas que usan los c.c. profesores mencionados en ella