

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA**



Proyecto de Investigación para optar el Título de Segunda  
Especialidad Profesional de Médico Especialista en PEDIATRIA  
Modalidad: Residentado Médico

**RELACIÓN ENTRE EL AVANCE DE LA EDAD ÓSEA Y LA  
HIPERINSULINEMIA EN NIÑOS PRE-PÚBERES OBESOS ATENDIDOS EN EL  
HOSPITAL DE ALTA COMPLEJIDAD VIRGEN DE LA PUERTA DE TRUJILLO.**

**AUTOR:**

Verónica Ofelia Morachimo García

**ASESOR:**

Dr. Luis Antonio Herrera Gutierrez

**TRUJILLO – PERÚ**

**2019**

# PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

## I. DATOS GENERALES:

### I.1. Título:

Relación entre el avance de la edad ósea y la hiperinsulinemia en niños pre-púberes obesos atendidos en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” de Trujillo.

### I.2. Escuela Profesional:

MEDICINA HUMANA

### I.3. Departamento Académico:

POST GRADO

### I.4. Línea de Investigación:

Enfermedades endocrinológicas pediátricas.

### I.5. Autor:

Morachimo García, Verónica Ofelia

### I.6. Asesor:

METODÓLOGICO : Dr. Exebio Cornetero Cristóbal

TÉCNICO : Dr. Herrera Gutierrez, Luis Antonio

### I.7. Tipo de investigación:

Aplicada, Descriptiva- correlacional, transversal.

### **I.8. Resumen de Proyecto:**

En este estudio se plantea determinar la relación entre el avance de la edad ósea y la hiperinsulinemia en niños pre-púberes obesos atendidos en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” de Trujillo.

La importancia de este proyecto es priorizar la detección temprana de hiperinsulinemia en paciente pre-púberes obesos, para orientar el manejo y tratamiento oportuno que permita disminuir la prevalencia de obesidad y sus consecuencias a corto mediano y largo plazo en la población infantil.

Los datos del presente proyecto serán registrados en hojas elaboradas por el autor en base a los objetivos propuestos.

### **I.9. Localidad:**

- Organización: EsSalud
- Lugar : Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta”
- Distrito : La Esperanza
- Provincia : Trujillo
- Región : La Libertad

### **I.10. Duración del proyecto: 4 meses**

FECHA DEL INICIO : Enero 2019

FECHA DEL TÉRMINO : Junio 2019

## II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

### II.1. Planteamiento del problema

El crecimiento y la maduración ósea encierran fenómenos orgánicos complejos por lo que los seres humanos, a la vez que aumentan su masa y maduran morfológicamente, adquieren plena capacidad funcional.

Este proceso está determinado genéticamente, y modulado por diversos factores externos, teniendo su inicio en la vida intrauterina y prolongándose a lo largo de toda la infancia. Dichos factores son los que determinarán la diversidad en los patrones de crecimiento y maduración que existe en la población infantil; pudiendo ser temprana, promedio y tardía. <sup>(1)</sup>

La estimación de la madurez ósea es sustancial en la determinación aproximada de la “edad biológica”, teniendo en cuenta que esta última se asocia mejor (incluso que la edad cronológica), permitiendo reconocer el ritmo de crecimiento. La secuencia de maduración esquelética podría definirse como una transición de estructuras cartilaginosas y fibrosas, en tejido calcificado. Este proceso tiene su inicio durante la sexta semana del desarrollo embrionario y finaliza al término de la adolescencia. <sup>(2)</sup> La maduración esquelética constituye el mejor indicador de maduración física; y de manera conveniente, puede evaluarse durante todo el ciclo evolutivo del niño; lo que presenta una superioridad en relación a la determinación de la maduración dental y sexual.

Para determinar la edad esquelética se cuenta con distintos métodos de estudio. El método que es mayormente usado, debido a su sencillez y bajo costo, es el Atlas de Greulich y Pyle, Este método se basa en el estudio de la placa radiográfica de la articulación de la

muñeca de la mano no dominantes , más frecuente la muñeca izquierda del niño. Luego se compara con los estándares de referencia. <sup>(3)</sup>

Cabe señalar que el tipo de maduración ósea y la velocidad de la misma, se encuentran condicionados por la interacción de diversos factores tanto genéticos como ambientales. <sup>(4)</sup>

Es así que los factores genéticos marcarán el orden y la pauta de la maduración esquelética, bajo el influjo del sexo, la etnia y el origen autosómico. Por ejemplo, en los niños de etnia negra, estos alcanzan mayor masa esquelética que sus símiles de etnia blanca.

Con relación a los determinantes ambientales como son, la nutrición y los procesos patológicos, estos también ejercen influencia sobre el ritmo de la maduración ósea, pudiendo llegar a modificarlo. En condiciones de vida inadecuadas, como las presentes en casos de desnutrición y enfermedades crónicas, pueden producirse ciertas adaptaciones biológicas para preservar la supervivencia del individuo; aunque finalmente pueden impactar la talla adulta y la proporcionalidad de los segmentos corporales en el niño. <sup>(5)</sup>

Por otro lado, la obesidad infantil está relacionada con una aceleración en el crecimiento lineal pre puberal. Actualmente se ha demostrado, que el avance de la edad ósea precedería a la aceleración del crecimiento lineal en individuos con sobrepeso, así como la posterior reducción de la talla final del individuo, debido a un menor crecimiento acelerado durante la pubertad. <sup>(6,7)</sup>

Está demostrado que la obesidad se encuentra asociada con el adelanto de la maduración esquelética en los niños y un incremento en la velocidad del crecimiento; este hecho debería tenerse en cuenta

para no caer en una falsa estimación en la talla final de estos niños, frecuentemente sobreestimada. <sup>(8)</sup>

Entonces, el adelanto de la maduración esquelética y el incremento de la talla, estarán en relación directamente proporcional con los índices de la masa corporal; se ha visto que la edad esquelética está más adelantada en niños de raza negra que en los niños de raza blanca y esto se relaciona de manera significativa con la masa corporal. <sup>(9)</sup>

La secreción de la hormona del crecimiento (GH) en los niños obesos se reduce, lo que sugiere que un mayor crecimiento es independiente de GH. <sup>(10)</sup>

Múltiples factores han sido implicados en el crecimiento acelerado pre puberal y la maduración acelerada de la placa de crecimiento epifisario en niños obesos, estos incluyen: aumento de niveles de insulina, incremento de leptina, estrógenos, andrógenos suprarrenales, factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) -1, proteína fijadora- IGF y 1 proteínas fijadoras GH. <sup>(11)</sup>

Recientes estudios indican que el aumento de la resistencia a la insulina y la secreción de insulina está asociada al avance de la edad ósea. <sup>(12)</sup>

Aunque el incremento de la secreción de insulina es una característica normal en la adolescencia y probablemente juega un rol en la activación de los receptores de insulina en el crecimiento plateau; se ha descubierto que la hiperinsulinemia está asociada con edad ósea avanzada y fue un fuerte predictor de edad ósea avanzada en niños obesos. <sup>(13)</sup>

Se debe tener en cuenta que, la hiperinsulinemia observada en pacientes obesos contribuye a supresión de GH en dichos pacientes.

(14). Los niños obesos tienen secreción de GH reducida con niveles normales de IGF-1.

Así mismo, la obesidad puede alterar no sólo la secreción de insulina, sino también la sensibilidad a la misma. La resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensatoria en adolescentes, puede representar contribuyentes comunes a los cambios puberales, interferir así a diferentes niveles en el proceso de desarrollo puberal en niños obesos.<sup>(15,16)</sup>

Por otro lado, en niños obesos pre púberes, los andrógenos suprarrenales como la dehidroepiandrosterona androstenediona se incrementaron, así como la leptina libre e IGF-1; asociándose con anormalidades endocrinas, como adrenaquia exagerada, hiperandrogenismo, y un mayor riesgo de síndrome de ovario poliquístico.<sup>(17,18)</sup>

Actualmente la obesidad y el sobrepeso en niños, han alcanzado un rol preponderante dentro de las patologías crónicas pediátricas, dejando en segundo plano el problema estético.

Los niños con sobrepeso u obesidad pueden tener hasta 79% más probabilidad de ser obesos en la adultez, además de adelantar la presentación de otras patologías graves como: la diabetes mellitus tipo dos, hipertensión arterial, problemas psicosociales, dislipidemias y enfermedad coronaria en etapas cada vez más tempranas.<sup>(19)</sup>

Por otro lado, en el caso particular de las niñas, el sobrepeso y la obesidad podrían adelantar los procesos biológicos de la maduración sexual resultando en pubertad precoz; así mismo aumentan el riesgo presentar síndrome de ovario poliquístico y cáncer de mama en la adultez. En los niños varones podría presentarse un cambio en el tiempo de aparición de la pubertad (aparición temprana o retrasada).

Dentro de los efectos sistémicos, pueden presentar: patologías respiratorias como apnea del sueño, asma; patologías ortopédicas; patologías gastrointestinales; patologías psicosociales como baja autoestima y depresión. La prevalencia de obesidad y sobrepeso en los niños y los adolescentes, se está incrementando en proporciones alarmantes, especialmente en los países industrializados.

La Organización Mundial de la Salud define la obesidad infantil como uno de los desafíos de salud pública más serios del siglo XXI debido a su creciente prevalencia en un ritmo alarmante. La obesidad está asociada con diversas complicaciones metabólicas y cardiovasculares, a corto y a largo plazo, que influyen negativamente en el pronóstico de los jóvenes. <sup>(20)</sup>

La diversidad de la situación socioeconómica en nuestro país se convierte en un determinante importante de las condiciones nutricionales de nuestros niños, de ahí que un grupo considerable de la población pediátrica peruana se encuentran en sobrepeso u obesidad. Es así que, el entendimiento de las condiciones particulares de nuestro medio permitirá alcanzar una mejor comprensión de desarrollo y crecimiento de nuestros niños y adolescentes.

Con la finalidad de aportar en esta línea de investigación es que se plantea este estudio a realizarse en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” de la ciudad de Trujillo , con la finalidad de conocer la situación actual, tanto nutricional, como del desarrollo de la población pediátrica de esta zona; así también se busca sentar un precedente sobre esta realidad problemática en nuestra población infantil, ya que actualmente no se cuenta con estudios similares en ésta institución debido a su corta trayectoria.

## **II.2. Formulación del problema**



¿Existe relación entre el avance de la edad ósea y la hiperinsulinemia en niños pre-púberes obesos atendidos en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” de Trujillo, durante el periodo setiembre enero – junio 2019?

### **II.3. Justificación**

La trascendencia de esta investigación radica en la ejecución de un análisis profundo de la situación nutricional de nuestra población pediátrica, tomando especial énfasis en la obesidad infantil, la cual está alcanzando cifras alarmantes no sólo en la población adulta, sino también en los niños, generando alteraciones metabólicas a corto, mediano y largo plazo. A corto plazo, el exceso de peso corporal durante la infancia no sólo se relaciona con el cierre temprano de la placa de crecimiento, también puede influir en el desarrollo temprano de la pubertad, a través de su efecto sobre los niveles de hormonales en los niños. Hay evidencia clara que indica que la obesidad conduce a la aparición temprana de signos puberales en niñas. La evidencia existente sobre la asociación entre la infancia y la obesidad en la adolescencia subraya una razón adicional para combatir las epidemias de obesidad infantil; eso evitaría el crecimiento anormal y el inicio temprano de los patrones puberales.

Es por este motivo que se considera oportuno la realización del estudio sobre el tema para que los datos encontrados sirvan como información actualizada que permita medir la magnitud actual y las consecuencias futuras de este fenómeno. Así mismo, el conocimiento de estos aspectos permitirá una mejor comprensión de los procesos de crecimiento y desarrollo de nuestros púberes, condición importante para diseñar programas epidemiológicos de diagnóstico y de terapia oportuna. Es así que las modificaciones del estilo de vida en los niños con sobrepeso son vitales para no entrar en la categoría de obesos,

ésto evitará graves consecuencias para la salud durante la adolescencia y en la edad adulta.

#### **II.4. Antecedentes del Problema**

Existen varios informes sobre los factores que afectan la maduración esquelética en niños y adolescentes obesos.

En 2007, en Venezuela, Camacho-Camargo y col. evaluaron la edad de maduración esquelética en niños obesos y compararon sus hallazgos con el atlas venezolano de la maduración ósea y el atlas internacional de Greulich-Pyle. En total se alcanzó una población de 30 niños, en condición nutricional de obesidad (según su IMC), cuyas edades se encontraban entre 1 y 12 años. Las variables de estudio comprendieron: el sexo, la talla, el peso, la edad cronológica, la edad esquelética y el nivel socio-económico. Se trató de un estudio de corte transversal. Como patrón internacional para la evaluación de la edad esquelética se empleó el atlas de Greulich-Pyle; y como patrón nacional, el atlas de maduración ósea del venezolano. En los niños evaluados se encontró prevalencia del sexo masculino en 56,7% (n=17). Así mismo se determinó que la mayor parte de los niños tenían una maduración esquelética adelantada. Al evaluar los resultados obtenidos con el patrón nacional, el 60% (n=18) de los niños presentaban maduración esquelética avanzada, por otro lado con el patrón internacional, sólo el 23,3% (n=7) tenían aceleración en el desarrollo óseo, obteniéndose una diferencia significativa estadísticamente ( $p=0,0001$ ). Cabe resaltar que no se encontró relación significativa ni con el sexo, edad o nivel socioeconómico. <sup>(21)</sup>

En nuestra región, en la ciudad de Huancayo, Roque-Torres y col. en 2010 buscaron establecer si existía diferencia entre los diferentes estadios de

maduración ósea según Fishman en los púberes que presentaban sobrepeso en comparación con púberes que presentaban un estado nutricional adecuado. Ellos encontraron que los varones púberes con sobrepeso, mayormente se encontraban en los estadios Fishman 7 (22,1%) y 10 (22,1%). Por otro lado, sus resultados arrojaron que, en el caso particular de las mujeres púberes, en estado nutricional adecuado, un 29,4% se encontraban en estadio de Fishman 7; mientras que, en las que presentaban sobrepeso, un alto porcentaje se encontraban en el estadio de Fishman 10 (58,8%). Finalmente se concluyó que, en las púberes de sexo femenino el sobrepeso ciertamente acelera la maduración esquelética. <sup>(22)</sup>

En Lima- Perú, Valverde-Velásquez y col, en el año 2011 realizaron un estudio basado en la comparación de los grados de maduración ósea en púberes con diagnóstico de sobrepeso y otros en estado normal de nutrición. En este estudio se incluyó 204 escolares, cuyas edades oscilaban entre 10 y 15 años. La población total fue dividida en dos grupos: 84 se encontraban con sobrepeso y 120 se encontraban en estado de nutrición normal. Así mismo se subdividió en seis grupos de acuerdo al sexo y la edad. La valoración de la edad ósea se realizó a través de las radiografías de mano y de muñeca, las que posteriormente fueron analizadas con el método de Fishman. Los resultados arrojaron una discreta aparición temprana de los estadios de maduración ósea en los escolares varones que presentaban sobrepeso, por otro lado en las escolares de sexo femenino con sobrepeso se observó un notable adelanto en su maduración ósea (aproximadamente un año con respecto a las niñas con estado nutricional normal). Finalmente se concluyó que presentar sobrepeso influye sobre la maduración esquelética, adelantando el momento de aparición de los estadios de maduración ósea principalmente en el sexo femenino. <sup>(23)</sup>

Durante el 2014, en Israel Pinhas-Hamiel y col. analizaron una cohorte de estudio formada por 74 niños con sobrepeso y obesidad, 50 mujeres y 24 hombres. Los participantes fueron clasificados en terciles según su relación

edad ósea: edad cronológica. Además, se midieron los componentes del síndrome metabólico, incluidos los niveles de insulina en ayunas, glucosa en ayunas, triglicéridos y lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Dentro de sus hallazgos, encontraron que los niños con edad ósea avanzada eran significativamente más jóvenes cronológicamente, y tenían un índice de masa corporal (IMC) -Z más alto, que los niños con avance óseo en los terciles inferiores. Las mujeres tenían un riesgo 4,7 veces mayor de presentar edad ósea avanzada en comparación con los hombres (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,29-17,1; P = 0,02). Los niños con un IMC-Z  $\geq 1.96$  y una insulina en ayunas  $\leq 30 \mu\text{U} / \text{L}$  tenían un riesgo 3.6 veces mayor de presenta edad ósea avanzada (IC 95%, 1.00-12.8; P = 0.05). Además, la hiperinsulinemia (insulina en ayunas  $> 30 \mu\text{U} / \text{L}$ ) se asoció con un riesgo 6.8 veces mayor de edad ósea avanzada, independientemente del grado de obesidad (IC 95%, 1.45-32.1; P = .01). El estudio concluyó que la hiperinsulinemia marcada se asocia con edad ósea avanzada en niños obesos. La insulina parece modular el crecimiento esquelético en humanos. <sup>(13)</sup>

En 2015, Lee et col realizaron en Corea un estudio transversal retrospectivo, en 93 niños pre púberes obesos. El objetivo de este estudio, fue investigar la asociación entre maduración ósea y niveles de insulina en niños obesos. La población de estudio incluyó 39 (41.9%) hombres y 54 (58.1%) mujeres con una edad media de  $7.4 \pm 1.5$  años. El avance de edad ósea definida como edad ósea – edad cronológica  $> 1$  año (n = 44) tuvo significativamente mayor HOMA-IR y niveles de insulina sérica en ayuno. En el análisis de regresión múltiple, el índice de HOMA fue identificado como un importante predictor independiente de edad ósea avanzada (r = 0.417, P < 0.001). En conclusión, la edad ósea está más adelantada en niños obesos con hiperinsulinemia y resistencia a la insulina. Estos hallazgos sugieren que la insulina puede afectar la maduración esquelética. <sup>(24)</sup>

En 2015, Oerter y col., trataron de hallar la prevalencia y grado de edad ósea avanzada en niños en condiciones normales vs. niños con sobrepeso,

e identificar variables que afectan la edad ósea. Se estudiaron 167 niños (3-18 años) con peso normal (28 niñas, 28 niños), con sobrepeso (8 niñas, 12 niños) y con obesidad (63 niñas, 28 niños) en el Hospital A.L.Dupont de E.E.U.U.

Se evaluó la edad ósea, insulina, leptina, estradiol, DHEAS y los niveles de IGF-1. Casi el 25% de los niños con obesidad presentaron una edad ósea avanzada > 2 SDS, 33% > 2 años (rango 2–6.5 años avanzado). El mayor grado de se encontró combinando variables por terciles. El tercil superior de edad ósea / edad cronológica, tuvo la mayor valoración de insulina sérica e IGF-1. En conclusión, hallaron que múltiples factores influyen en la maduración esquelética, siendo el más prevalente un índice de masa corporal elevado asociado a la alteración de uno o más de los siguientes factores: insulina, leptina, DHEAS, IGF-1 y tasa de aumento de peso. <sup>(25)</sup>

En India, durante el 2016 Godfrey D. A. et col, realizaron un estudio transversal en 60 niños de 8 a 11 años de edad. Los niños fueron seleccionados en 2 grupos: con sobrepeso y obesos, según el índice de masa corporal IMC (30 niños obesos y 30 niños con sobrepeso). La edad ósea se calculó basándose en un examen radiológico del desarrollo esquelético de la muñeca izquierda, y luego comparado con la edad cronológica. El índice de edad ósea promedio de los niños obesos fue 1.08615 y en los niños con sobrepeso fue de 0.98097, estadísticamente significativo. Índice de edad ósea = 0.016 (IMC) +0.6742. Al usar esta fórmula, encontraron que un IMC de 19 o más se relacionaba con una aceleración significativa de la edad ósea. Concluyeron que la obesidad afecta la edad ósea significativamente, en relación que a los niños con sobrepeso. <sup>(26)</sup>

Por lo tanto, nuestro objetivo será evaluar la relación entre la hiperinsulinemia y la de edad ósea avanzada en niños obesos.

## II.5. Objetivos

### **II.5.1. General**

- Determinar la relación entre el avance de la edad ósea y la hiperinsulinemia en niños pre- púberes obesos atendido en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” de Trujillo, durante el periodo enero – junio 2019.

### **II.5.2. Específicos**

- Determinar el promedio de avance de la edad ósea en niños pre- púberes obesos atendido en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” de Trujillo, durante el periodo enero – junio 2019.
- Determinar la incidencia de hiperinsulinemia en niños pre- púberes obesos atendido en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” de Trujillo, durante el periodo enero – junio 2019.
- Determinar la incidencia de hiperinsulinemia por géneros, en niños pre- púberes obesos atendido en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” de Trujillo, durante el periodo enero – junio 2019.

### **II.6. Marco Teórico:**

Durante la infancia y adolescencia el desarrollo esquelético constituye un importante indicador de maduración en ambos sexos. La determinación del nivel de la maduración esquelética es de gran importancia para precisar de manera aproximada la “edad biológica”. Debe tenerse en cuenta que la edad ósea se relaciona más (incluso que con la edad cronológica) con algunas funciones biológicas determinadas, así también permite conocer la velocidad de crecimiento. De esta manera la edad esquelética constituye el único indicador del desarrollo que está disponible desde el inicio de la vida hasta que se alcanza la madurez. <sup>(21,27)</sup>

En relación a la edad esquelética determinada por la evaluación de la radiografía de la mano no dominante (más frecuentemente la izquierda), y su aplicación como un factor de predicción de la edad cronológica calculada, cabe recalcar que la medida que se obtiene por este y otros medios de evaluación de edad esquelética no corresponden precisamente con la edad cronológica, sino más bien se trata de un aproximado.

El proceso de maduración esquelética se define como la transformación de las estructuras cartilaginosas y fibrosas del esqueleto, en tejido calcificado.

(28)

La definición de edad ósea es principalmente un término estadístico, que resulta como producto de la experiencia clínica. Es especialmente útil en la determinación de la velocidad de maduración en particular de un individuo y en la predicción de procesos madurativos (por ejemplo: la talla final prevista). Al parecer el proceso de osificación de los huesos del carpo sigue una secuencia común en todas las series revisadas, indicando que probablemente existe una "ley natural" que pauta la secuencia de calcificación de nuestro esqueleto.

Sabemos que la maduración ósea, está determinada por diversos factores como: ambientales, genéticos y también por factores patológicos, sin embargo, no sabemos a ciencia cierta qué es lo que reflejan estos cambios realmente. A pesar de ello la maduración ósea sigue siendo considerada como una medida fisiológicamente estable, incluso más estable que la maduración dental. (29)

Existen esencialmente tres métodos de interpretación de la edad ósea. El atlas de Greulich y Pyle es un método gráfico que expresa los resultados como edad esquelética. El método de Tanner-Whitehouse, es un método numérico que arroja resultados numéricos que se comparan con tablas específicas para cada población, a fin de valorar indirectamente la edad

esquelética. Finalmente, los métodos mixtos, como el FELS (Foward Elementary Longitudinal Study), el cual interpreta datos gráficos que cuantifican numéricamente otros parámetros.

Si bien el método de Greulich y Pyle, es el más utilizado en general; cabe mencionar que el método de Tanner-Whitehouse, se considera el más empleado en Europa. Aunque en principio podría considerarse que un método numérico debería ser más fiable, sin embargo, en la práctica éste se halla sometido a errores intra e inter observadores similares a los del Greulich y Pyle. Por otro lado, el método de Tanner-Whitehouse, se ve influido de manera negativa por fallas técnicas consecuentes a una mala posición de la mano al momento de tomar la placa radiográfica, aunque este hecho se podría solucionar fácilmente con ayuda de los métodos gráficos.<sup>(3,30)</sup>

Para fines clínicos, autores como Van Rijn et al.,<sup>(31)</sup> recomiendan el empleo de Greulich y Pyle, en vez del método numérico de Tanner-Whitehouse, basándose en un criterio de economía, tras comprobar que el método de Tanner-Whitehouse es más costoso en tiempo y que finalmente sus resultados son similares a los obtenidos con el método de Greulich y Pyle. Para calcular el índice de edad ósea, se debe determinar la relación edad ósea y edad cronológica.

En niños, como en adultos, la mayor incidencia de obesidad en los últimos años es paralela a la mayor incidencia de hipertensión, hiperlipidemia, síndrome metabólico y diabetes tipo 2.<sup>(32)</sup> La hiperinsulinemia puede ser el denominador común en la obesidad y estas comorbilidades.<sup>(33)</sup>

Algunos estudios han demostrado una asociación entre el índice de masa corporal y el nivel de insulina. Así mismo, se postula que la hiperinsulinemia puede afectar el patrón de crecimiento de los niños obesos. Es probable que los niños obesos exhiban una ventaja de altura en



los años de preadolescencia, seguidos de una mayor desaceleración de la altura en la adolescencia. <sup>(34)</sup>

La hiperinsulinemia se considera un componente central en la fisiopatología de las comorbilidades relacionadas con la obesidad, como la hipertensión, la hiperlipidemia, la insuficiencia hepática, la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico. Los niños obesos tienen niveles de insulina en plasma significativamente más altos en comparación con los controles magros. <sup>(13)</sup>

Debido a que los niños con sobrepeso a menudo son resistentes a la insulina, también se ha planteado la hipótesis de que los niveles de insulina sérica elevados estarían vinculados al crecimiento esquelético.

Aunque la evidencia experimental y clínica apoya propiedades promotoras del crecimiento de la insulina, se busca determinar si la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia secundaria están causalmente relacionadas con el rápido crecimiento de la estatura y la maduración esquelética asociada con obesidad en niños.

Los estudios in vitro en ratones sugieren que la insulina puede modular directamente el crecimiento esquelético activando el receptor de insulina en la placa de crecimiento. <sup>(35)</sup>

Los ratones jóvenes alimentados con una dieta alta en grasas exhiben un aumento significativo en el crecimiento acumulativo tibial, un aumento en la placa de crecimiento tibial, la zona proliferativa e hipertrófica y niveles elevados de insulina sérica, IGF-1, leptina y ácido graso libre en comparación con los ratones que se alimentaron con una dieta estándar. Se ha encontrado que los niveles elevados de insulina en suero activan el receptor de insulina. Estos efectos desaparecen cuando los ratones son tratados con el sensibilizador de insulina pioglitazona. En otro estudio, se demostró que la suplementación con insulina en el medio de células óseas metatarsianas de rata cultivadas induce crecimiento lineal metatarsiano, aumentos en la altura de la placa de crecimiento metatarsiano y

estimulación de la proliferación y diferenciación de condrocitos cultivados.  
(35,36)

La insulina tiene un alto grado de homología con IGF-1 y, por lo tanto, puede promover el crecimiento. (37)

Es posible que la maduración ósea avanzada sea un marcador biológico temprano asociado con la hiperinsulinemia que aparece antes de las características del síndrome metabólico. Por otro lado, se ha demostrado que las concentraciones de factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) se asocian positivamente con el delta entre edad ósea y edad cronológica, independientemente del estadio puberal y el género. No se informó asociación entre edad ósea avanzada y aumento de peso rápido durante la infancia en niños con peso normal al nacer y edad gestacional.  
(38)

### **III. METODOLOGÍA**

#### **3.1. Tipo de estudio:**

Finalidad del estudio: Analítica, correlacional.

Secuencia temporal: Transversal, post-test.

Control de asignación de los factores de estudio: Observacional

Inicio del estudio en relación con la cronología de los hechos:

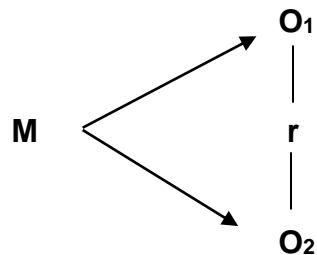
Retrospectivo

#### **3.2. Diseño de investigación:**

El diseño de estudio correlacional evalúa el grado de asociación entre dos o más variables. Además, mide cada una de las variables presuntamente relacionadas, cuantificando y analizando su vinculación.

El diseño del presente estudio será de tipo transeccional correlacional, ya que describirá las relaciones entre dos o más variables en un momento determinado, en este caso, únicamente en términos correlacionales.

Esto se representa en el siguiente gráfico:



Donde:

**M:** representa la muestra

**O<sub>1</sub>:** representa la medición de la variable hiperinsulinemia

**O<sub>2</sub>:** representa la valoración del grado de avance de la edad ósea

Ambas variables se medirán en un solo momento.

**r:** que sólo se buscará la correlación entre ambas variables, más no así la relación de causa y efecto.

### 3.3. Hipótesis:

- H1: Existe correlación positiva entre el avance de la edad ósea y la hiperinsulinemia en niños obesos pre-púberes atendidos en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” de Trujillo, durante el periodo enero – junio, 2019.
- H0: No existe correlación positiva entre el avance de la edad ósea y la hiperinsulinemia en niños obesos pre-púberes atendido en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” de Trujillo, durante el periodo enero – junio, 2019.

### **3.4. Identificación de variables:**

**Variable Independiente:**

Hiperinsulinemia en niños obesos pre-púberes

**Variable dependiente:**

Avance de la edad ósea en niños obesos pre-púberes

### Operacionalización de variables

| Variable                                     | Definición conceptual                                                                                                                                                             | Definición operacional                                                                                 | Tipo de variable | Escala de medición |                  |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------|------------------|
| Hiperinsulinemia<br>(Variable Independiente) | Dosaje de insulina sérica por encima de límite superior aceptado como estándar.                                                                                                   | Dosaje de insulina sérica en ayunas > 30 $\mu$ U / L                                                   | Cuantitativa     | Nominal            |                  |
|                                              |                                                                                                                                                                                   | > 30 $\mu$ U / L                                                                                       |                  |                    | Hiperinsulinemia |
|                                              |                                                                                                                                                                                   | < 30 $\mu$ U / L                                                                                       |                  |                    | Normal           |
| Edad ósea avanzada<br>(Dependiente)          | Edad de maduración esquelética mayor a la edad cronológica. Estudio radiológico de la mano izquierda interpretada con empleo del atlas de Greulich y Pyle. por el método gráfico. | EO: edad esquelética u ósea<br>EC: edad cronológica                                                    | Cuantitativa     | Nominal            |                  |
|                                              |                                                                                                                                                                                   | EO-EC >1 año                                                                                           |                  |                    | EO Avanzada      |
|                                              |                                                                                                                                                                                   | EO-EC < 1 año                                                                                          |                  |                    | EO Adecuada      |
| Obesidad<br>(Interviniente)                  | IMC igual o superior al percentil 95.                                                                                                                                             | IMC=Peso/Talla <sup>2</sup><br><br>>P95                                                                | Cuantitativa     | Nominal            |                  |
| Pre púber<br>(Interviniente)                 | Niño quien aún no presenta desarrollo mamario, genitales externos o vello genital.                                                                                                | Estadío Tanner: I<br><br>Niñas: ausencia de desarrollo mamario<br><br>Niños: volumen testicular < 3 cm | Cuantitativa     | Nominal            |                  |

### 3.5. Población, muestra y muestreo

- Población Objetivo:

Niños obesos pre-púberes atendidos en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” de Trujillo, durante el periodo enero – junio 2019.

- Población Muestral:

Niños obesos pre-púberes atendidos en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” de Trujillo, durante el periodo enero – junio 2019, que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

- Muestra:

La muestra del presente estudio será la misma que la población muestral por tratarse de un estudio de tipo censal.

- Criterios de Inclusión:

Niños obesos pre-púberes atendidos en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” de Trujillo, durante el periodo enero– junio 2019.

- Criterios de Exclusión:

- Pacientes con indicación de medicamentos que afectan metabolismo de la glucosa (corticoides, hormona de crecimiento, etc.).
- Pacientes con otros diagnósticos de trastornos endocrinológicos.

- Pacientes con anomalías cromosómicas tales como diabetes mellitus y síndrome de Prader-Willi.
- Pacientes con historias clínicas incompletas.

### **3.6. Método de Investigación**

El método de investigación para este estudio tipo analítico de corte transversal será observacional y retrospectivo.

### **3.7. Técnicas e instrumentos para recolectar datos**

En el presente estudio se elaborará un documento para presentar al director del HACVP, en el cual se solicitará permiso para tomar datos de los pacientes pre-púberes obesos con hiperinsulinemia atendidos en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” durante el periodo enero-junio 2019, según los objetivos específicos del proyecto.

Para obtener la información se utilizará una ficha de recolección de datos, que contendrá las características del paciente: la edad, sexo, peso, talla, IMC, edad ósea, dosaje de insulina sérica. (ver cuestionario anexo). La información será obtenida de las historias clínicas y de la base de datos de consulta externa, y de hospitalización.

### **3.8. Análisis de datos**

Para cuantificar la intensidad de la relación entre las variables dependiente e independiente, se empleará el Coeficiente de correlación de Pearson; en el cual si  $r$  es: + 1, se asumirá que la correlación es lineal perfecta positiva; si  $r$  es igual a - 1 será una correlación lineal negativa; y si  $r$  es igual a 0, indicará que no hay relación entre ambas variables.

Para determinar la significancia del coeficiente de correlación de Pearson se aplicará la prueba T students. Si  $p < 0.05$ , el coeficiente será significativo.

Además se utilizará el software Epi-info y el SPSS V. 25.0 para la creación y análisis de la base de datos.

Para el análisis de las variables continuas, se utilizarán medidas de frecuencia, así mismo se emplearán tablas y gráficos.

### **3.9. Consideraciones éticas**

Este proyecto se ejecutará basándose en la Declaración de Helsinki II y cumplirá a cabalidad las recomendaciones sobre la investigación biomédica en seres humanos. Inicialmente obtendremos el permiso del Departamento de Investigación y del Comité de Ética del Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” de Trujillo para su aprobación antes de ser realizado.

Cada participante del estudio participará voluntariamente, con conocimiento del carácter anónimo y confidencial de la encuesta aplicada. Aspectos del estudio que serán debidamente cuidados. Así mismo se asume el compromiso de realizar la recolección de datos de manera imparcial en todo momento de su ejecución.

## **IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Velásquez M, Correa P. Indicadores de crecimiento Físico. Rev CES Odontol. 2004; 17(1):75-9.
2. Albiach V. Regulación del crecimiento postnatal. En: Pombo M, editor. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 3era edición España: McGraw –Hill- Interamericana; 2002. p. 233-42.
3. Greulich W, Pyle S. Radiographic Atlas of skeletal development the hand and wrists. 2nd Ed Stanford University Press, 1959.



4. Pombo M, Castro-Feijóo L, Cabanas Rodríguez P. El niño de talla baja. *Protoc diagn ter pediatr*. 2011;1:236-54
5. Nuñez C, Gómez A. Hipocrecimiento de origen nutricional y por enfermedades crónicas. En: Pombo M, editor. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 3era edición. España: McGraw –Hill-Interamericana; 2002; p. 295-303.
6. Akaboshi I, Haraguchi Y, Mizumoto Y, Kitano A, Kan H. Taller stature after postnatal rapid weight gain in early infancy predicts overweight status at age 3. *Acta Paediatr* 2008; 97:1460- 4.
7. Sopher AB, Jean AM, Zwany SK, Winston DM, Pomeranz CB, Bell JJ, et al. Bone age advancement in prepubertal children with obesity and premature adrenarche: possible potentiating factors. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19:1259-64.
8. Coelho K, Sichieri R. Influencia de la maduración sexual en el índice de masa corporal en adolescentes de bajo nivel socioeconómico de Rio de Janeiro. *Rev Chil Nutr*. 2002; 29(1)33-9.
9. Russell DL, Keil MF, Bonat SH, et al. The relation between skeletal maturation and adiposity in African American and Caucasian children. *J Pediatr*. 2001; 139:844-848.
10. Shamir R, Turck D, Phillip M (eds): *Nutrition and Growth*. *World Rev Nutr Diet*. Basel, Karger, 2013, vol 106, pp 135–141 (DOI: 10.1159/000342545).
11. Chung S. Growth and Puberty in Obese Children and Implications of Body Composition. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome* 2017; 26:243-25.
12. Cornelis J. et col. Determinants of Advanced Bone Age in Childhood Obesity. *Horm Res Paediatr* 2017; 87:254–263 261. DOI: 10.1159/000467393.
13. Pinhas-Hamiel O, Benary D, Mazor-Aronovich K, Ben-Ami M, Levy-Shraga Y, Boyko V, et al. Advanced bone age and hyperinsulinemia in overweight and obese children. *Endocr Pract* 2014; 20:62-7.

14. Luque RM, Kineman RD. Impact of obesity on the growth hormone axis: evidence for a direct inhibitory effect of hyperinsulinemia on pituitary function. *Endocrinology* 2006;147: 2754-63.
15. Burt Solorzano CM, McCartney CR. Obesity and the pubertal transition in girls and boys. *Reproduction* 2010; 140:399- 410.
16. Pilia S, Casini MR, Foschini ML, Minerba L, Musiu MC, Marras V, et al. The effect of puberty on insulin resistance in obese children. *J Endocrinol Invest* 2009; 32:401-5.
17. Elias CF, Purohit D. Leptin signaling and circuits in puberty and fertility. *Cell Mol Life Sci* 2013; 70:841-62.
18. l'Allemand D, Schmidt S, Rousson V, Brabant G, Gasser T, Grüters A. Associations between body mass, leptin, IGF-1 and circulating adrenal androgens in children with obesity and premature adrenarche. *Eur J Endocrinol* 2002; 146:537-43.
19. Sahoo K, Sahoo B, Choudhury AK, Sofi NY, Kumar R, Bhadoria AS: Childhood obesity: causes and consequences. *J Family Med Prim Care* 2015;4: 187–192.
20. Han JC, Lawlor DA, Kimm SY: Childhood obesity. *Lancet* 2010; 375:1737–1748.
21. Camacho-Camargo N., Velásquez-Guillén, Janett. Maduración ósea en niños y adolescentes con obesidad *Rev. Venez. Endocrinol Metab* 2008; 6 (1): 7-12.
22. Roque-Torres GD, Bonilla-Cairo P, Meneses-López A. Influencia del sobrepeso corporal en los estadios de maduración esquelética en púberes de 12 y 13 años de edad en la ciudad de Huancayo. *Rev Estomatol Herediana*. 2010; 20(2):63-68.
23. Valverde-Velásquez AP, Arriola-Guillén LE. Aparición de los estadios de maduración esquelética en escolares con sobrepeso y nutrición adecuada. *Rev Estomatol Herediana*. 2011; 21(4):190-196.
24. Lee HS, Shim YS, Jeong HR, Kwon EB, Hwang JS: The Association between bone age advancement and insulin

- resistance in prepubertal obese children. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2015;123: 604–607.
25. Oerter Klein K., Newfield R. and Hassink S. Bone maturation along the spectrum from normal weight to obesity: a complex interplay of sex, growth factors and weight gain. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015; aop.
26. Godfrey DA et al. Association of bone age with overweight and obesity in children in the age group of 8 to 11 years. *Int J Contemp Pediatr.* 2016 Aug;3(3):788-794 <http://www.ijpediatrics.com>.
27. Cox LA. The biology of bone maturation and ageing. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway: 1992) Supplement 1997; 423: 107–108.
28. Hernández M. El patrón de crecimiento humano y su evaluación. En: Pombo M, editor. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 3era edición. España: McGraw –Hill-Interamericana; 2002. p. 265-72.
29. Díez López I., Sarasua Miranda A., Gamarra Cabrerizo A., Carranza Ferrer M. Valoraciones médico-legales sobre la determinación de la edad cronológica mediante pruebas radiológicas en torno a los 18 años. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2012. Volumen 3. Número 1.
30. Tanner JM, Oshman D, Lindgren G et al. Reliability and validity of computer assisted estimates of Tanner-Whitehouse skeletal maturity (CASAS): comparison with the manual method. *Horm Res*, 1994; 42: 288-294.
31. Van Rijn RR, Lequin MH, Robbens SG et al. Is the Greulich and Pyle atlas still valid for Dutch Caucasian children today? *Pediatr Radiol*, 2001; 31(10): 748-752.
32. Speiser PW, Rudolf MC, Anhalt H, et al. Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:1871-1887.
33. Abrams P, Levitt Katz LE. Metabolic effects of obesity causing disease in childhood. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011; 18:23-27.

34. Guerrero-Romero F, Aradillas-García C, Simental-Mendía LE, et al. Biochemical characteristics and risk factors for insulin resistance at different levels of obesity. *Pediatrics*. 2013;131: e1211-e1217.
35. Wu S, Aguilar AL, Ostrow V, De Luca F. Insulin resistance secondary to a high-fat diet stimulates longitudinal bone growth and growth plate chondrogenesis in mice. *Endocrinology*. 2011; 152:468-475.
36. Phornphutkul C, Wu KY, Gruppuso PA. The role of insulin in chondrogenesis. *Mol Cell Endocrinol*. 2006;249: 107-115.
37. Laron Z. Insulin--a growth hormone. *Arch Physiol Biochem*. 2008; 114:11-16.
38. Reinehr T, de Sousa G, Wabitsch M. Relationships of IGF-I and androgens to skeletal maturation in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006; 19:1133-1140.

## V. TÓPICOS ADMINISTRATIVOS

### 5.1. Presupuesto y recursos

#### Recursos Humanos

| <b>Profesionales</b>    | <b>Cantidad</b> |
|-------------------------|-----------------|
| Investigadores de campo | 01              |
| Asesor                  | 01              |

#### Materiales y Equipos

| <b>Materiales y equipos</b> | <b>Cantidad</b> |
|-----------------------------|-----------------|
| Papel                       | 500 unidades    |
| Memoria USB                 | 1 unidad        |

|           |             |
|-----------|-------------|
| Lapiceros | 20 unidades |
| Fólderes  | 5 unidades  |
| Corrector | 3 unidades  |

#### Servicios

- Uso de Internet.
- Escaneado y fotocopiado de libros y artículos.
- Transporte local público.
- Empaste y anillado de proyecto e Informe.

#### Presupuestos

| <b>MATERIALES</b>    | <b>CANTIDAD</b> | <b>COSTO<br/>UNIDAD</b> | <b>POR</b> | <b>COSTO TOTAL</b> |
|----------------------|-----------------|-------------------------|------------|--------------------|
| <b>DE ESCRITORIO</b> |                 |                         |            |                    |
| Papel Bond           | 650             | S/. 0.12                |            | S/. 78             |
| Bolígrafo            | 22              | S/. 0.80                |            | S/. 17.6           |
| Corrector            | 5               | S/. 3                   |            | S/. 15             |
| Tableros             | 5               | S/. 3.7                 |            | S/. 18.5           |
| Memoria USB          | 2               | S/. 40                  |            | S/. 80             |
| Subtotal             |                 |                         |            | S/. 209.1          |
| <b>SERVICIOS</b>     |                 |                         |            |                    |
| Transporte           |                 | S/. 20                  |            | S/. 500            |
| Copias               | 500             | S/. 0.10                |            | S/. 50             |
| Impresiones          | 500             | S/. 0.20                |            | S/. 100            |

|                     |           |                    |            |
|---------------------|-----------|--------------------|------------|
| Internet móvil      | 100 horas | S/. 1.00           | S/. 100    |
| Empaste y anillados | 3         | S/.2.00 x Anillado | S/. 6.00   |
| Subtotal            |           |                    | S/. 756.00 |
| TOTAL               |           |                    | S/. 965.1  |

## 5.2. Financiamiento

El financiamiento será por el mismo investigador.

## 5.3. Cronograma de la Ejecución del proyecto:

| ACTIVIDADES                                   | ENERO | FEBRERO | MARZO | ABRIL | MAYO |
|-----------------------------------------------|-------|---------|-------|-------|------|
| Elaboración del proyecto y su aprobación      | x     |         |       |       |      |
| Implementación y organización de los recursos | x     |         |       |       |      |
| Ejecución:                                    |       |         |       |       |      |
| • Reajuste                                    | x     |         |       |       |      |
| • Elaboración de instrumentos                 |       | x       | x     |       |      |
| • Procesamiento de los datos                  |       |         |       | x     |      |
| • Análisis e interpretación de                |       |         |       |       | x    |

|                                      |  |  |  |  |          |
|--------------------------------------|--|--|--|--|----------|
| los datos                            |  |  |  |  |          |
| Evaluación y control de los procesos |  |  |  |  | <b>x</b> |
| Elaboración del informe final        |  |  |  |  | <b>x</b> |

## VI. ANEXO

### ANEXO N° 01

#### FICHA DE RECOLECCIÓN DE LOS DATOS

- **Edad:**

- **Sexo:**

- **Peso:**

- **Talla:**

- **IMC (Peso/ (talla)<sup>2</sup>):**

- **Dosaje de insulina sérica:**

- 
- **Edad ósea:**
-