



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
DELEGACION NORTE DEL DF

“Relación del sobrepeso con la concentración
urinaria de LTE_4 e hiperreactividad bronquial
en niños asmáticos y no asmáticos en edad
escolar”

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA:

DR. MIGUEL ANGEL GUAGNELLI MARTINEZ

ASESOR DE TESIS:

DRA. ELIZABETH HERNANDEZ ALVIDREZ

MEXICO, D.F. FEBRERO 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. José Luis Matamoros Tapia
Director de Educación e Investigación en Salud
UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional La Raza

Dr. Jorge E. Menabrito Trejo
Jefe de División de Pediatría
UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional La Raza

Dr. Mario González Vite
Coordinador General del Curso de Especialización en Pediatría
UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional La Raza

Dra. Elizabeth Hernández Alvidrez
Jefe del Servicio de Neumología Pediátrica
UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional La Raza

Dr. Miguel Ángel Guagnelli Martínez
Medico Residente de 4to año de la Especialidad en Pediatría Médica
UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional La Raza

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dra. Elizabeth Hernández Alvidrez
Médico Neumólogo Pediatra
Jefe de Servicio de Neumología Pediátrica
Titular del curso de especialización en Neumología Pediátrica

COLABORADORES

Dr. Mario H. Vargas Becerra
Médico Neumólogo
Maestro en Ciencias
Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades
Respiratorias
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI

LUGAR

Servicio de Neumología Pediátrica
UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional La Raza

Gracias:

A Dios, porque me ha permitido cumplir todos mis sueños. También porque sé que aprieta pero no ahorca y me da mis jalones de orejas para no perder el camino.

A mi Papá, por su ejemplo e inspiración durante toda la vida, por su enorme apoyo y porque me hizo las preguntas correctas en el momento justo.

A mi Mamá, porque siempre creyó en mí, aún en los momentos en que ni siquiera yo creía, por aguantarme siempre y darme cariño pese a todo.

A Moni, Malú, Wawis, Lupita, Mario y Beto, mis increíbles hermanas y hermanos que me han hecho sentir que nunca estoy solo y que a pesar de lo que pueda suceder, no me dejarán caer. Y además de todo porque me dieron el regalo de contar con sus maravillosos hijos.

A Daisy, por su (casi) inagotable paciencia, su incondicional amor y porque aún en los peores momentos ha sido mi mejor compañera en esta aventura.

A mis sobrinos, porque siempre encuentran la manera de hacerme sentir mejor y reír. Porque nunca me han dejado olvidar lo que es ser niño y en buena medida gracias a ellos tomé este camino.

A Perla, Sandra, Miriam, Ariadna, Santiago, Rubén y Saúl, quienes saben muy bien por todo lo que pasamos y han sido extraordinarios compañeros en este ciclo que ahora termina.

A la Dra. Elizabeth por apoyarme en esta locura y porque siempre me dio una palabra de aliento.

A todas las personas que, aún cuando nuestros caminos se cruzaran poco a lo largo de estos 4 años, con esos pequeños detalles que hacen la vida significativa, me hicieron sentir mejor y dejaron un rastro perdurable en mi vida.

Y finalmente a todos los niños que se pusieron en mis manos, porque gracias a ellos aprendí, valoré, reí, lloré y al final del día terminé la residencia siendo una mejor persona gracias a ellos.

INDICE

RESUMEN	5
INTRODUCCION.....	¡Error! Marcador no definido.
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA....	¡Error! Marcador no definido.
DISEÑO EXPERIMENTAL...	¡Error! Marcador no definido.
RESULTADOS	¡Error! Marcador no definido.
DISCUSIÓN.....	¡Error! Marcador no definido.
CONCLUSIONES.....	¡Error! Marcador no definido.
REFERENCIAS.....	30
APENDICE A	32
ANEXOS.....	33

RESUMEN

INTRODUCCION

El asma es una enfermedad inflamatoria en la que intervienen múltiples e importantes mediadores inflamatorios, entre ellos los leucotrienos. Por su parte, actualmente también se considera que el sobrepeso y la obesidad cursan con un estado proinflamatorio. Aunque existen reportes que demuestran que el sobrepeso/obesidad se asocia a una mayor frecuencia y gravedad del asma, hasta la fecha se desconoce el mecanismo etiopatogénico de esta asociación.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Se sabe que los leucotrienos son derivados lipídicos que producen broncoconstricción, edema de la vía aérea e hipersecreción de moco, por lo que estos mediadores químicos proinflamatorios podrían estar involucrados en la mayor intensidad del asma que se observa en pacientes asmáticos con sobrepeso/obesidad, en comparación con asmáticos sin sobrepeso/obesidad. Para comenzar a estudiar esta posibilidad, en el presente estudio se pretendió buscar si en niños asmáticos el índice de masa corporal (IMC) tiene una asociación con la concentración urinaria de leucotrieno E₄ (LTE₄), y con la presencia de hiperreactividad al ejercicio. Secundariamente se exploró también una posible asociación entre IMC y con la concentración sérica de marcadores de inflamación como la proteína C reactiva (PCR) y atopia (IgE).

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN:

- ¿Cuál es la relación entre el IMC y la concentración urinaria de LTE₄ en niños asmáticos y no asmáticos en edad escolar?
- ¿Cuál es la relación entre el IMC y la presencia de hiperreactividad al ejercicio, la concentraciones sérica de PCR y la concentración sérica de IgE?

HIPÓTESIS:

- Existe una relación directamente proporcional entre el IMC y la concentración urinaria de LTE₄ en niños asmáticos y no asmáticos en edad escolar.
- Existe una asociación directa entre el IMC y la hiperreactividad al ejercicio, la concentración sérica de PCR y la concentración sérica de IgE, en niños asmáticos y no asmáticos en edad escolar.
- La asociación del IMC con las otras variables será más intensa en los niños asmáticos, en comparación con los no asmáticos

OBJETIVOS:

Principal: Medir la relación que guarda el IMC con la concentración urinaria de LTE₄, la hiperreactividad al ejercicio y las concentraciones séricas de PCR e IgE en niños asmáticos y no asmáticos en edad escolar.

Específicos: En niños asmáticos y no asmáticos en edad escolar, determinar el tipo e intensidad de las siguientes asociaciones:

- a. IMC y concentración urinaria de LTE₄.
- b. IMC y presencia de hiperreactividad al ejercicio
- c. IMC y concentración sérica de PCR
- d. IMC y concentración sérica de IgE

Evaluar si en cada una de las asociaciones anteriores hay diferencias entre los niños asmáticos y los no asmáticos.

METODOLOGÍA:

Se trató de un estudio clínico, transversal, observacional, analítico, comparativo. Muestreo consecutivo. Universo de trabajo, escolares residentes en la región norte del área metropolitana del valle de México. Realizado en niños asmáticos con y sin

sobrepeso pacientes del Centro Médico Nacional La Raza del IMSS, y niños no asmáticos con y sin sobrepeso, de 6 a 12 años. Se citó a los niños asmáticos registrados en la clínica de asma y a niños no asmáticos de escuelas cercanas al Centro Médico Nacional La Raza, que cumplieron con los criterios de selección y se obtuvieron los consentimientos informados. A cada niño se le realizó exploración física con medición de peso y talla, así como espirometría para determinar el FEV₁ basal. Se tomó muestra de sangre para análisis de IgE y de PCR. Se colectaron 10 ml de orina que se congelaron inmediatamente para la medición de LTE₄ basal. Se realizó prueba de caminata de 6 minutos y nueva espirometría después del ejercicio para determinar si el niño cursaba con hiperreactividad bronquial. Se colectó una segunda muestra de orina a los 90 min para medir LTE₄ post-ejercicio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se determinaron medidas de tendencia central y dispersión de las variables para el análisis descriptivo de los grupos por medio de SPSS v14. La asociación del IMC con las concentraciones de LTE₄, PCR e IgE se analizó inicialmente mediante correlación de Pearson en cada uno de los grupos. Posteriormente, se realizó análisis de medias con la prueba de Tukey para investigar las relaciones entre los distintos grupos. Para la comparación de dos factores entre grupos se utilizó la corrección de Bonferroni.

CONSIDERACIONES ETICAS:

Se trató de un estudio de riesgo mínimo por la toma de muestras sanguíneas, urinarias y realización de espirometría. Se consideró el riesgo de una crisis asmática posterior a la prueba de caminata, mismo que se hizo explícito a los familiares y al paciente en la carta de consentimiento informado. El protocolo fue autorizado por la Comisión Nacional de Investigación.

Se solicitó por escrito la autorización del paciente para ser incluido en el estudio, en la carta de consentimiento informado se indicó con lenguaje entendible a los pacientes y familiares el objetivo del estudio, los procedimientos realizados, los beneficios esperados y posibles riesgos del mismo, así como la libertad de salir del estudio si lo desean, sin que se perjudique su atención médica. Se conservó la confidencialidad de la información obtenida y se respetó la privacidad de los participantes.

RECURSOS

Recursos humanos: Se contó con los investigadores para realizar el estudio.

Se contó con apoyo de laboratorio central del Hospital General del CMN La Raza para la realización de pruebas.

Recursos materiales: Se contó con el equipo necesario para la determinación de PCR y creatinina, realización de las espirometrías, la prueba de caminata de 6 min. y la conservación y procesamiento de las muestras, incluyendo el lector de ELISA.

Recursos económicos:

Para la compra de reactivos para la medición de LTE₄, material de laboratorio y otros reactivos, se solicitó apoyo financiero a FOFI, a fundaciones farmacéuticas no lucrativas y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología

El presente estudio se pretende continuar como línea de investigación para llevar a cabo estudios de maestría por parte del alumno de posgrado.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El asma es una enfermedad inflamatoria en la que intervienen múltiples e importantes mediadores proinflamatorios, entre ellos los leucotrienos. Por su parte, actualmente se considera que el sobrepeso y la obesidad cursan también con un estado proinflamatorio. Aunque existen reportes que demuestran que el sobrepeso/obesidad se asocia a una mayor frecuencia y gravedad del asma, hasta la fecha se desconoce el mecanismo etiopatogénico de esta asociación. Se sabe que los leucotrienos son derivados lipídicos que producen broncoconstricción, edema de la vía aérea e hipersecreción de moco, por lo que estos mediadores químicos proinflamatorios podrían estar involucrados en la mayor intensidad del asma que se observa en pacientes asmáticos con sobrepeso/obesidad, en comparación con asmáticos sin sobrepeso/obesidad. Para comenzar a estudiar esta posibilidad, en el presente estudio se pretendió buscar si en niños asmáticos el índice de masa corporal tiene una asociación con la concentración urinaria de LTE₄, y con la presencia de hiperreactividad al ejercicio. Secundariamente se exploró también una posible asociación entre IMC y con la concentración sérica de marcadores de inflamación (PCR) y atopia (IgE).

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Cuál es la relación entre el IMC y la concentración urinaria de LTE₄ en niños asmáticos y no asmáticos en edad escolar?
2. ¿Cuál es la relación entre el IMC y la presencia de hiperreactividad al ejercicio, la concentración sérica de PCR y la concentración sérica de IgE?

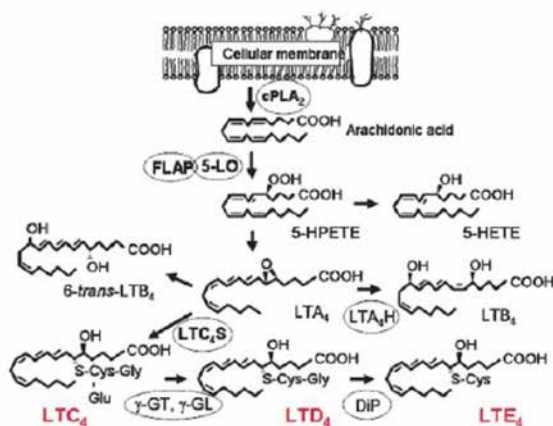
INTRODUCCION

De acuerdo con las guías de la Iniciativa Global del Asma (GINA), el asma puede definirse como: "Un padecimiento inflamatorio crónico de las vías aéreas en el que intervienen múltiples células y elementos celulares. La inflamación crónica causa de manera asociada un incremento en la hiperreactividad de las vías aéreas que lleva a episodios recurrentes de sibilancias, disnea, dificultad para respirar y tos, particularmente en la noche o temprano por la mañana. Estos episodios usualmente se asocian con obstrucción generalizada y variable de la vía aérea, reversible ya sea de manera espontánea o con tratamiento¹".

La clave en la patogénesis del asma es la inflamación de las vías aéreas, pero el origen de esta respuesta inflamatoria aún no se ha establecido por completo. Los factores de riesgo que se asocian son la exposición a alérgenos intra y extradomiciliarios, tabaquismo pasivo, contaminación atmosférica, infecciones respiratorias, estado socioeconómico, dieta y obesidad¹, sin que hasta el momento exista un modelo que explique en su totalidad la etiología de la enfermedad en todas las situaciones clínicas.

En los niños este fenómeno inflamatorio se ha relacionado primordialmente con atopia, sin embargo, ésta no explica la totalidad de los casos de asma, por lo que se ha descrito el llamado asma intrínseco o no alérgico². En los pacientes asmáticos se ha descrito el incremento de los niveles séricos de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR), fibrinógeno y amiloide sérico A, los cuales correlacionan con la severidad del asma y con la presencia o no de exacerbaciones³.

Como parte de los mediadores inflamatorios descritos en relación con el asma, los leucotrienos (LT) parecen ser los efectores más potentes dentro de la fisiopatología de la inflamación⁴. Los LT son una familia de eicosanoides, lípidos derivados del metabolismo del ácido araquidónico, inicialmente descritos como sustancias de reacción lenta de la anafilaxia, su síntesis se lleva a cabo rápidamente a partir del ácido araquidónico derivado de los fosfolípidos membranales y puede dividirse en dos vías principales, una para la síntesis de cisteinil leucotrienos LTC₄, LTD₄ y LTE₄, y otra para la formación del hidroxil-LTB₄, como se muestra en la siguiente figura:



La enzima responsable de la síntesis de estos compuestos es la 5-lipooxigenasa (5-LO), que se encuentra principalmente en las células de linaje mielóide derivadas de la médula ósea, incluyendo células cebadas, y en linfocitos B⁵. Dicha enzima cataliza la conversión del ácido araquidónico en LTA₄, un epóxido de corta vida que puede ser convertido en LTB₄ por una metaloenzima dependiente de zinc o puede conjugarse con glutatión para convertirse en LTC₄. Este puede transformarse en LTD₄ extracelularmente por una gamma glutamil transpeptidasa y esta a su vez puede ser convertida en LTE₄ por una dipeptidasa.

Los leucotrienos poseen fuertes efectos vasoactivos y de broncoconstricción.⁶ El LTB₄ principalmente actúa en la quimiotaxis de neutrófilos y no parece intervenir

en el proceso inflamatorio asmático. El LTE_4 es excretado en orina sin sufrir modificaciones químicas.

Recientemente se ha encontrado incremento simultáneo en la incidencia de asma y obesidad en distintas poblaciones del mundo^{7,8}, incluso en niños⁹.

En la norma oficial mexicana NOM-008-SSA2-1993 se considera sobrepeso en el niño cuando su índice de masa corporal (IMC) se encuentra entre 1 y 2 desviaciones estándar (DE) para la edad, mientras que se considera obesidad cuando éste se encuentra por arriba de dos desviaciones estándar¹⁰.

El punto de corte de 1 a 1.99 desviaciones estándar del IMC se ha considerado arbitrario, por lo que se han sugerido nuevos puntos de corte basados en estudios internacionales, donde se ajustan dichos puntos de corte a la edad y ofrecen un mejor parámetro de sobrepeso en niños, como se observa en el apéndice A¹¹.

En la última década se han realizado investigaciones que demuestran un papel importante del tejido adiposo en la regulación de energía a través de una serie de sustancias denominadas adipocinas, una de ellas la leptina¹². También dentro de las sustancias producidas por el tejido adiposo, se encuentran algunas que tienen un papel no sólo en la regulación energética, sino en la respuesta inmune como la IL-6, la PCR o el $\text{TNF}\alpha$ ¹³ y la misma leptina parece tener funciones diferentes al control energético¹⁴. Muchos de los mediadores que toman parte en el proceso inflamatorio actúan por medio de la acción del factor nuclear kappa B ($\text{NF}\kappa\text{B}$), que promueve la síntesis de numerosas sustancias incluyendo las lipooxigenasas, fomentando la producción de leucotrienos¹⁵.

Los niveles de dichas sustancias presentes en el tejido adiposo y liberados a la circulación parecen depender de la cantidad de adipocitos presentes, ya que se han descrito correlaciones positivas entre los niveles de leptina, PCR, IL-6 y $\text{TNF}\alpha$ con el IMC¹⁶. Estudios epidemiológicos en poblaciones amplias han corroborado la presencia de esta inflamación sistémica de bajo grado tanto en adultos¹⁷ como en niños¹⁸. De esta manera, es posible suponer que el grado de inflamación sistémica aumenta conforme lo hace la cantidad de tejido adiposo, lo que a su vez podría incrementar la respuesta inflamatoria a nivel de las vías aéreas. Una de las posibles vías por las que puede tener lugar, es al elevar la síntesis de leucotrienos.

Hasta el momento no se encuentran reportes en la literatura internacional en donde se estudie esta posible asociación entre obesidad y los niveles de leucotrienos.

En los reportes de investigaciones realizadas en este contexto, existe discordancia entre adultos y niños. La proporción más importante de estudios en que se relaciona el asma con la obesidad se ha llevado a cabo en población adulta, con hallazgo de una correlación positiva en la mayor parte de ellos. En cambio, en la población pediátrica los estudios transversales en poblaciones grandes se han llevado a cabo en menor cantidad y con resultados menos consistentes. Esta relación se ha observado de manera más importante en niñas¹⁹, aunque un estudio grande en población canadiense no encuentra dicha relación²⁰.

De esta manera, es importante determinar hasta qué punto contribuye la atopia en la aparición de asma y qué tanto puede aportar la obesidad en una enfermedad compleja en su fisiopatología.

Para ello se diseñó una prueba en la que se busca determinar la relación entre hiperreactividad bronquial, marcadores de atopia (IgE), de inflamación sistémica (PCR), y de inflamación relacionada a las vías aéreas (LTE_4) en pacientes con y sin sobrepeso, asmáticos y no asmáticos.

.

HIPÓTESIS

1. Existe una relación directamente proporcional entre el IMC y la concentración urinaria de LTE₄ en niños asmáticos y no asmáticos en edad escolar.
2. Existe una asociación directa entre el IMC y la hiperreactividad al ejercicio, la concentración sérica de PCR y la concentración sérica de IgE, en niños asmáticos y no asmáticos en edad escolar.
3. La asociación del IMC con las otras variables será más intensa en los niños asmáticos, en comparación con los no asmáticos

OBJETIVOS

Principal

1. Medir la relación que guarda el IMC con la concentración urinaria de LTE₄, la hiperreactividad al ejercicio y las concentraciones séricas de PCR e IgE en niños asmáticos y no asmáticos en edad escolar.

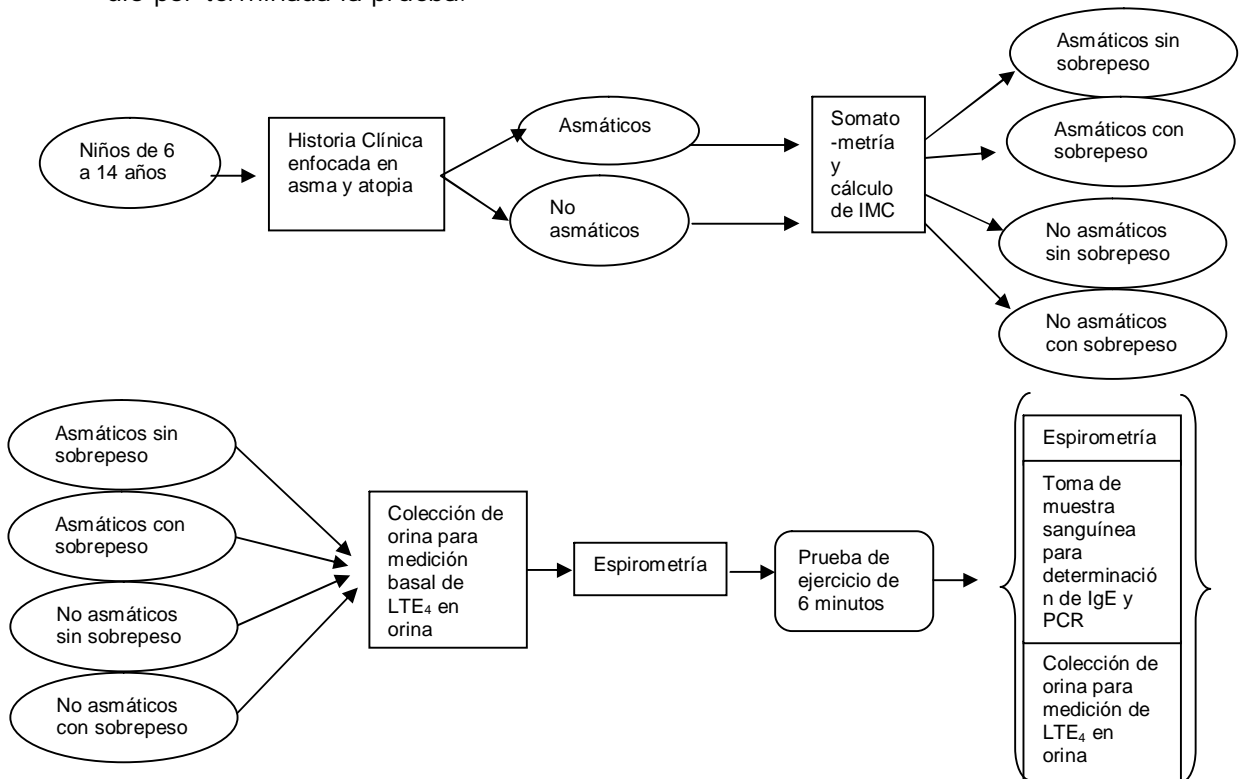
Específicos

1. En niños asmáticos y no asmáticos en edad escolar, determinar el tipo e intensidad de las siguientes asociaciones:
 - a. IMC y concentración urinaria de LTE₄.
 - b. IMC y presencia de hiperreactividad al ejercicio
 - c. IMC y concentración sérica de PCR
 - d. IMC y concentración sérica de IgE
2. Evaluar si en cada una de las asociaciones anteriores hay diferencias entre los niños asmáticos y los no asmáticos.

Descripción del estudio:

Métodos:

1. Se citó a los niños asmáticos registrados en la clínica de asma y a niños no asmáticos de escuelas cercanas al Centro Médico Nacional La Raza, que cumplan con los criterios de selección y con consentimiento informado.
2. Se realizó una breve historia clínica enfocada en historia de asma y atopía, con base en la cual se clasificó al niño como asmático o no asmático.
3. Se midió peso en báscula calibrada y talla en estadímetro de pared. Con estos datos se calculó el IMC y se clasificó al niño como peso normal o sobrepeso.
4. De acuerdo con los datos anteriores se clasificaron en alguno de los grupos descritos previamente.
5. Se colectaron 10 ml de orina que se congelaron inmediatamente para la medición de LTE₄ basal.
6. Se realizó espirometría para determinar el FEV₁ basal
7. Se colocó monitor de frecuencia cardíaca y se colocó al paciente en una banda sin fin movilizadora por motor eléctrico.
8. Se verificó que la humedad relativa en el cuarto se encontrara por debajo de 40% y la temperatura entre 22 y 25°C.
9. Cada niño comenzó a caminar sobre la banda a un paso suave. La velocidad y la inclinación se incrementaron progresivamente en el lapso de 1 a 2 minutos hasta llegar al 65% de su frecuencia cardíaca máxima predicha (220 – edad) la cual fue monitorizada por medio de un sensor. En ese momento se dejó la velocidad de la banda estable por seis minutos y al completarse esto se dio por completada la prueba. Esta pudo ser suspendida en cualquier momento por el paciente¹.
10. Tras un periodo de descanso de 10 a 15 minutos se realizó nueva espirometría después del ejercicio para determinar si el niño cursó con hiperreactividad bronquial.
11. Se tomó muestra de sangre para análisis de IgE y de PCR.
12. Se colectó una segunda muestra de orina a los 60 min para medir LTE₄ y analizar si el ejercicio induce mayor síntesis de leucotrienos en los niños del estudio.
13. Se verificó que el paciente no presentara datos de broncospasmo severo y se dio por terminada la prueba.



Toma de la muestra de orina

La muestra fue de 10 a 15 ml, obtenidos del chorro medio, colectados directamente en un envase estéril proporcionado al padre o tutor. Inmediatamente después de recibir las muestras de orina, se congelaron y mantuvieron así hasta su estudio. La determinación de LTE₄ se llevó a cabo mediante ensayo inmunoenzimático ligado a enzimas (ELISA) con un kit comercial. Para evitar diferencias debidas a variaciones en la uresis, se midió la excreción de creatinina en orina mediante espectrofotometría y se correlacionó con la excreción de LTE₄.

Toma de muestra sanguínea

Una vez obtenido el consentimiento informado, evaluación clínica del paciente y realizada la somatometría, posterior a la espirometría y a la caminata, se obtuvo una muestra sanguínea de 5ml con técnica aséptica habitual. Se centrifugó a 8000 rpm dentro de la hora siguiente a su toma, se separó el suero por pipeteo y se mantuvo en congelación a -80°C hasta su posterior análisis.

Somatometría

Se llevó a cabo por los investigadores con técnica estandarizada para disminuir la variabilidad interobservadores e intraobservador. Se utilizó báscula marca Ohmeda, con rango de 10 a 120 kg con precisión de 20 g, calibrada con peso de 20 kg estándar. Se utilizó estadímetro de pared marca Seca con precisión de 1 mm de acuerdo a técnica estandarizada.

Espirometría

Para valorar la hiperreactividad bronquial y verificar que el niño asmático no presente crisis, además del interrogatorio y exploración física se midió la función pulmonar.

La espirometría se realizó de acuerdo a las recomendaciones internacionales, con un espirómetro Marca MicroLab calibrado diariamente mediante una jeringa de 3 L. Estando el niño de pie, se le colocó una pinza nasal y se le pidió que ejecutara una espiración forzada después de una inspiración máxima. Se realizaron hasta 8 espiraciones o hasta que el espirómetro detectara automáticamente la satisfacción de los criterios de aceptabilidad y reproducibilidad. Los valores obtenidos se expresaron como porcentaje con respecto al valor ideal para su edad y sexo.

La espirometría se repitió después de la prueba de caminata de 6 minutos.

Medición de LTE₄

El procedimiento de medición de LTE₄ de la muestra se realizó por medio de la técnica ELISA. El kit comercial empleado usa la técnica de unión competitiva, donde el LTE₄ presente en la muestra compite con una cantidad predeterminada de LTE₄ por los anticuerpos policlonales anti-LTE₄. Durante la incubación los anticuerpos policlonales de conejo se unen a anticuerpos anticonejo hechos en cabras que cubren el fondo de la microplaca. Después de hacer un lavado para remover el exceso de conjugado y de muestra no unida, se añade un sustrato a la solución, que es convertido por la enzima provocando color, mismo que se lee en un espectrofotómetro a 405 nm. La intensidad del color está inversamente relacionada a la concentración de LTE₄.

Para la estandarización de las lecturas, el fabricante incluye medio estandarizado para llevar a cabo una curva con cantidades conocidas del compuesto, a partir del cual se determinará cuantitativamente la presencia de LTE₄ en una muestra problema.

El fabricante recomienda la medición de la muestra problema en tres pozos distintos para disminuir la variabilidad por pipeteo u otros factores dependientes del usuario.

Con dichas recomendaciones, la especificidad para la detección de LTE₄ es del 100% con mínima reactividad cruzada con LTC₄ y LTD₄. Los límites de detección

son de 25 a 1000 pg/ml de acuerdo a las recomendaciones del fabricante, aunque se menciona haberse utilizado hasta 3000 pg/ml de forma confiable.

Medición de proteína C reactiva

Se tomaron 5ml de sangre estando el paciente en ayuno, se separó el suero y se realizó la determinación de la PCR en el laboratorio central del hospital por medio de la técnica de quimioluminiscencia con un lector Axxsym fabricado por Abbot Laboratories.

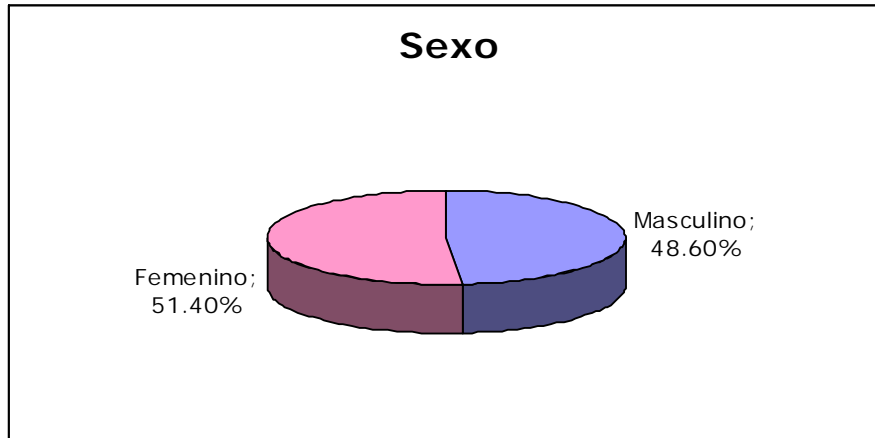
Medición de IgE

Con la intención de valorar la posibilidad de atopia en el paciente, se midió la IgE total en suero en el laboratorio central mediante el método habitual por medio de la técnica ELISA.

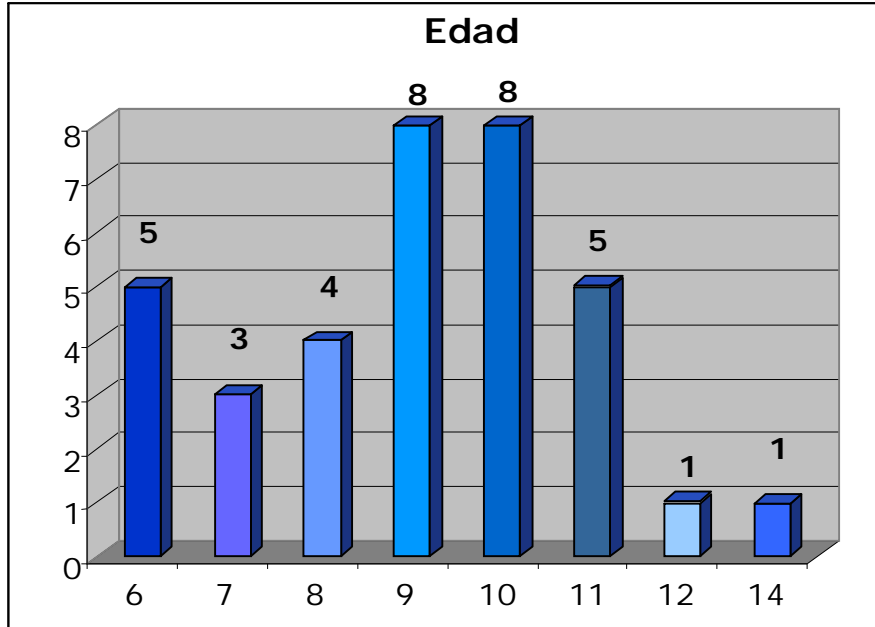
RESULTADOS

Se estudiaron 35 pacientes captados de la consulta externa del servicio de neumología pediátrica o por invitación directa en escuelas y que cumplieron con los criterios de selección.

La distribución por sexos fue la siguiente:



La edad promedio de pacientes fue 9.02 ± 1.46 años con la siguiente distribución:



El peso promedio de los pacientes fue 38.9 ± 12.4 kg, la talla promedio fue 134.0 ± 11.3 cm.

De acuerdo al diseño experimental, los pacientes fueron clasificados en 4 grupos:

1. Asmático con peso normal
2. Asmático con sobrepeso
3. No asmático con peso normal
4. No asmático con sobrepeso

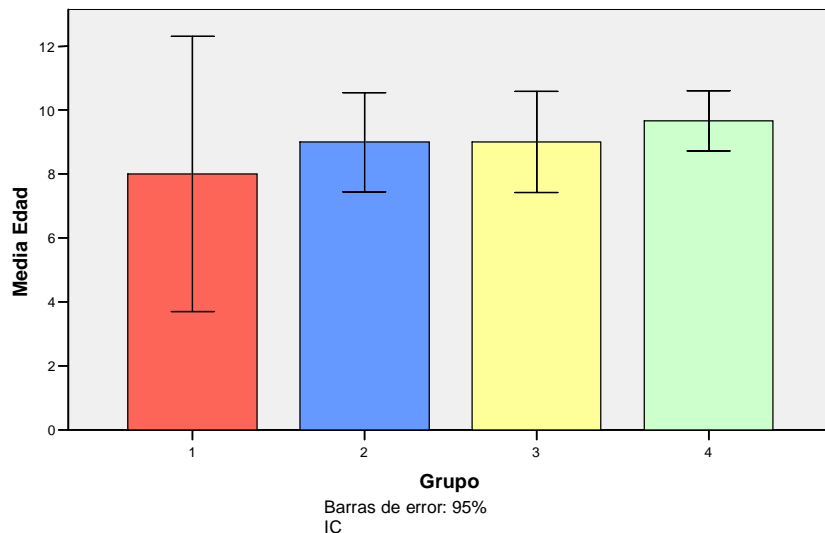
Las características de los grupos se resumen en la siguiente tabla:

Grupo (n)	Edad(años) media±SD Md	Fem/ Masc	Peso (kg) media±SD Md	Talla (cm) media±SD Md	IMC (kg/m ²) media±SD Md	% Variación de IMC ideal media±SD Md
1 (4)	7.75 ± 1.5 8	50% / 50%	27.4 ± 6.01 27	123.5 ± 8.14 124.65	17.8 ± 1.09 17.67	-4.66% ± 4.09 -3.67
2 (9)	8.88 ± 1.8 9	66% / 33%	46.8 ± 14.34 45.4	136.3 ± 13.2 136.5	24.5 ± 3.5 26.53	21.1% ± 7.72 21.85
3 (13)	9.07 ± 2.4 9	38% / 62%	29.6 ± 10.47 25.8	130.5 ± 2.4 127	17.0 ± 2.39 16.79	-15.36% ± 11.86 -10.54
4 (9)	9.6 ± 1.2 10	56% / 44%	49.5 ± 8.56 48.7	141.4 ± 6.8 142.8	24.6 ± 2.94 24.82	19.53% ± 7.12% 20.01

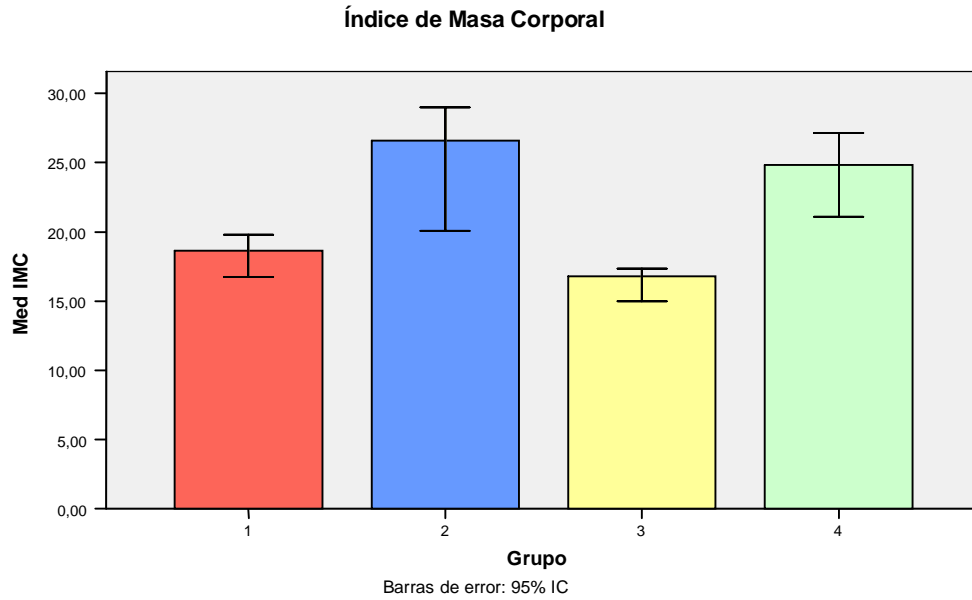
Tras la realización de las pruebas, tres pacientes de los grupos 1, 2 y 3 respectivamente, fueron eliminados debido a que el nivel de PCR rebasó los 5.0 mg/dl considerados sugerentes de patología inflamatoria subyacente.

Se realizó prueba de kolmogorov-smirnof para determinar la presencia de distribución normal de las variables en el total de los pacientes, con $p > 0.05$ en la mayoría de los casos. En las variables IgE Sérica y PCR no se encontró dicha distribución por lo que se calculó el logaritmo de dichas variables para obtenerla y permitir el análisis de multivariado entre grupos por medio de pruebas paramétricas.

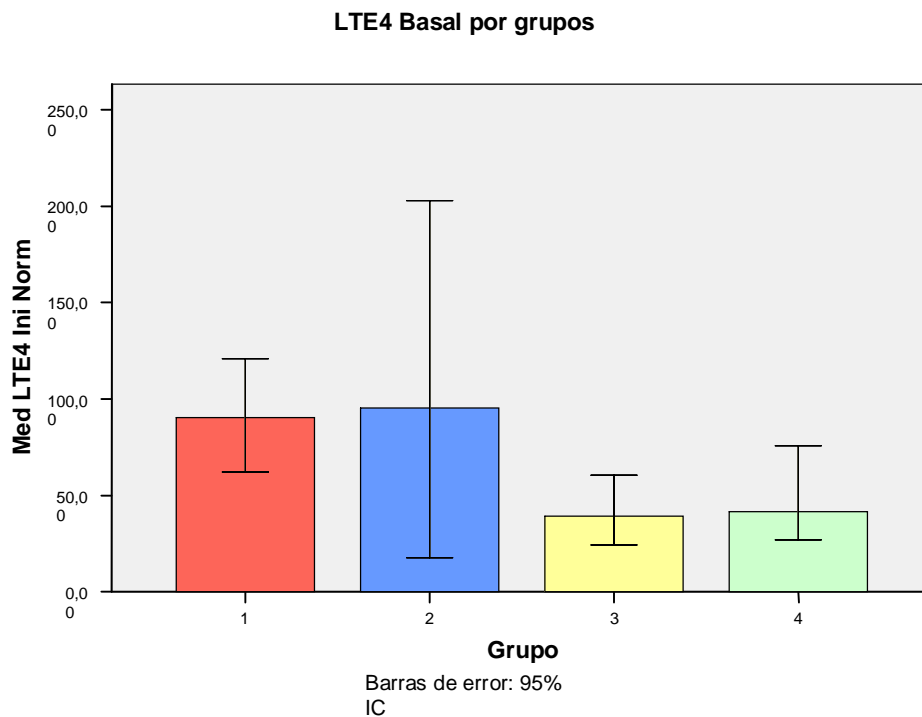
El análisis por grupos se llevó a cabo a través de la prueba de Tukey, la cual no mostró diferencias significativas entre edades.



El índice de masa corporal, tanto en términos absolutos como al expresarse en porcentaje de desviación respecto a su ideal, muestra diferencias estadísticamente significativas entre grupos con sobrepeso y entre grupos sin sobrepeso, pero no encuentra diferencias significativas entre los dos grupos con sobrepeso ni entre los otros dos grupos sin sobrepeso.

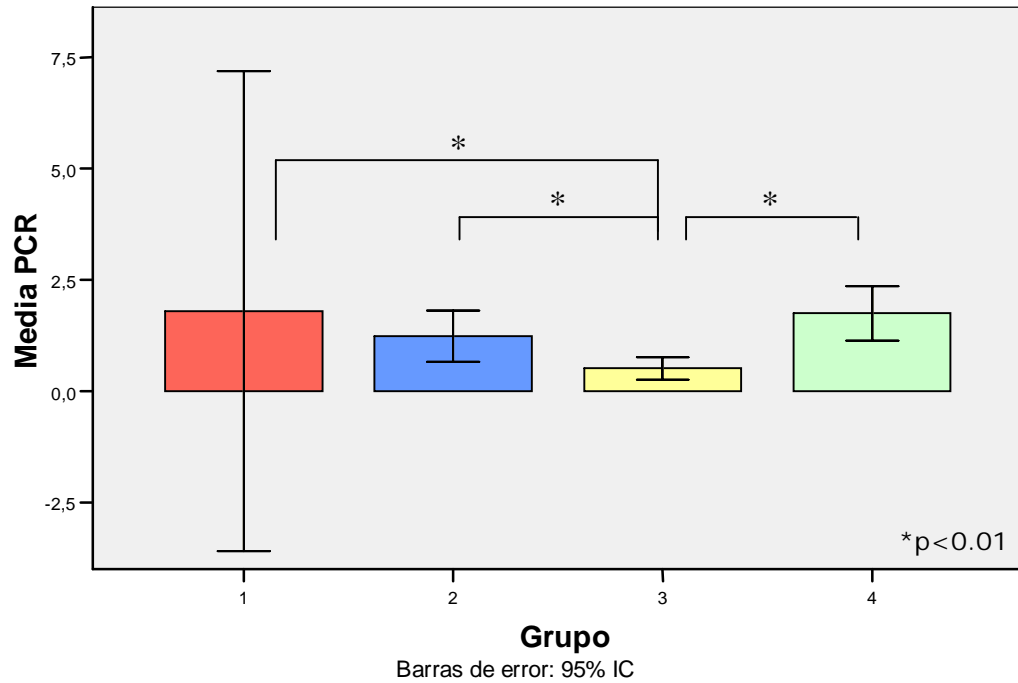


La concentración urinaria basal de LTE4 tuvo una diferencia estadísticamente significativa entre los asmáticos y los niños no asmáticos, de acuerdo al análisis de Tukey, con $p < 0.01$



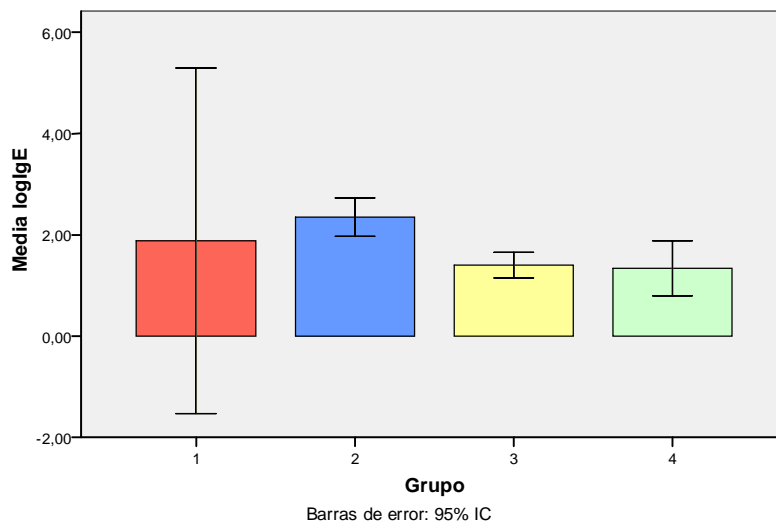
Con relación a la PCR de los grupos 1, 2 y 4, solo existen diferencias estadísticamente significativas al comparar cada uno de ellos con el grupo 3 (no asmáticos con peso normal).

Proteína C Reactiva



Entre los grupos de asmáticos no se observó diferencia estadísticamente significativa con relación a la IgE, pero sí existe esta diferencia al compararlos con los grupos de no asmáticos. Tampoco se encontró esta al hacer el análisis entre los grupos de no asmáticos.

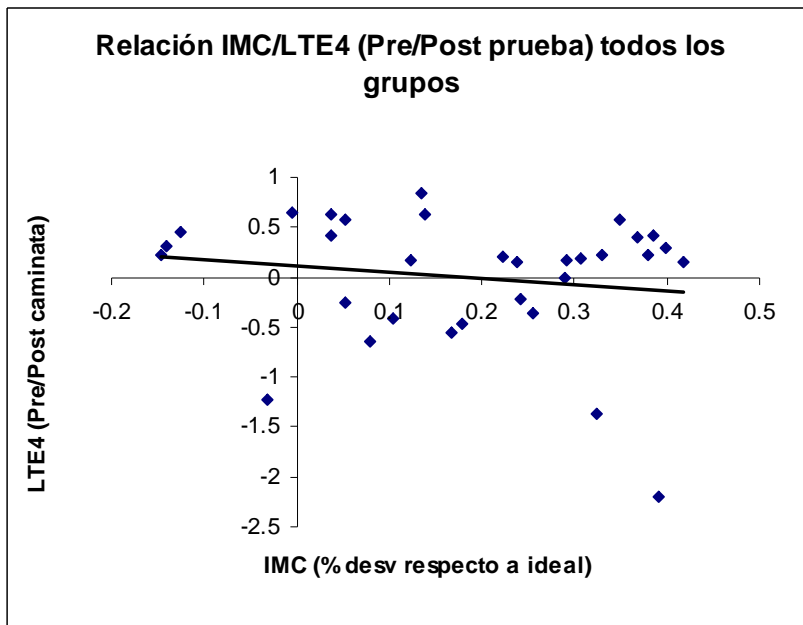
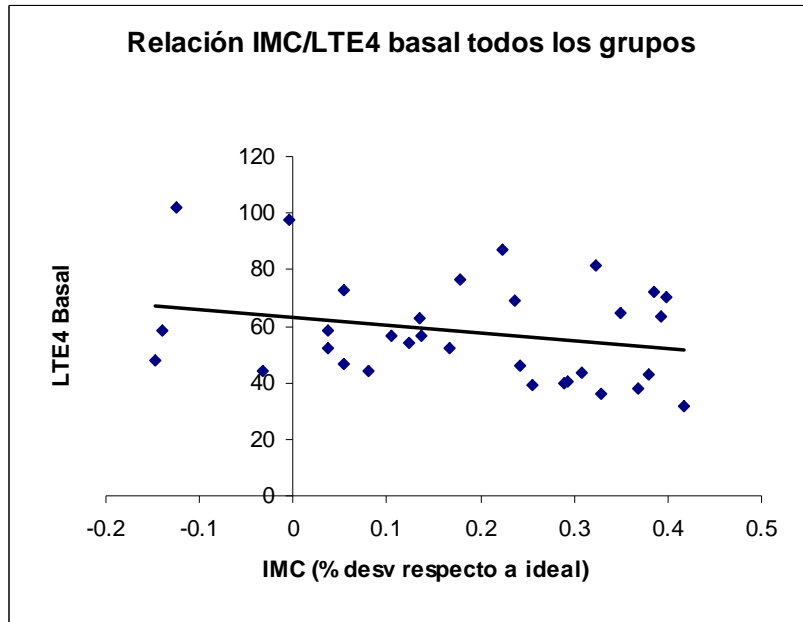
logIgE



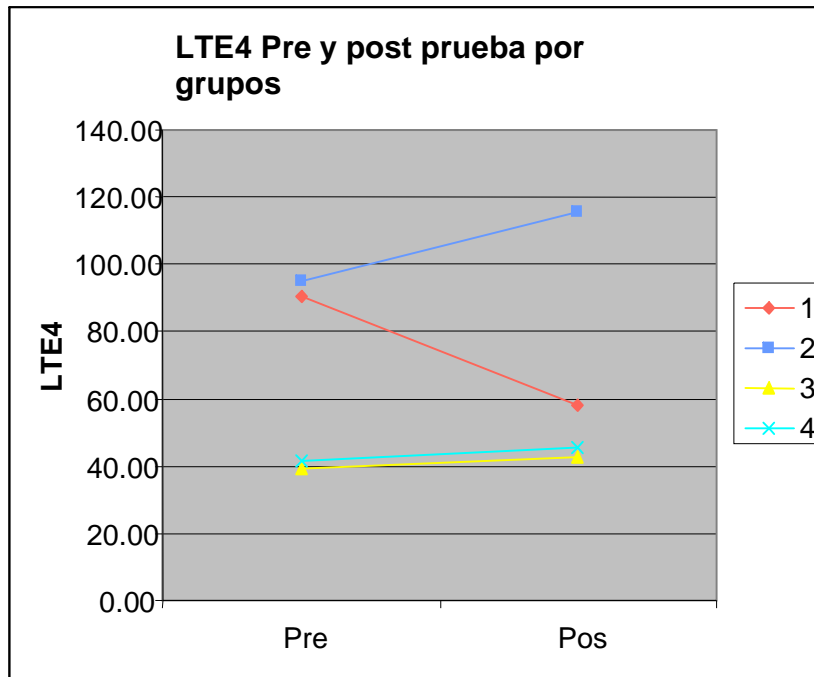
Para la interpretación de los resultados de LTE4, se obtuvieron las muestras de orina y se llevó a cabo normalización por medio de niveles de creatinina urinaria.

Se estudió de forma global la correlación entre distintas variables estudiadas por medio de la prueba de Pearson con significación unilateral.

Al comparar el IMC con los niveles de LTE4 tanto basales como la comparación pre y post prueba, se encuentra una tendencia negativa al graficar que sin embargo, no es significativa estadísticamente.

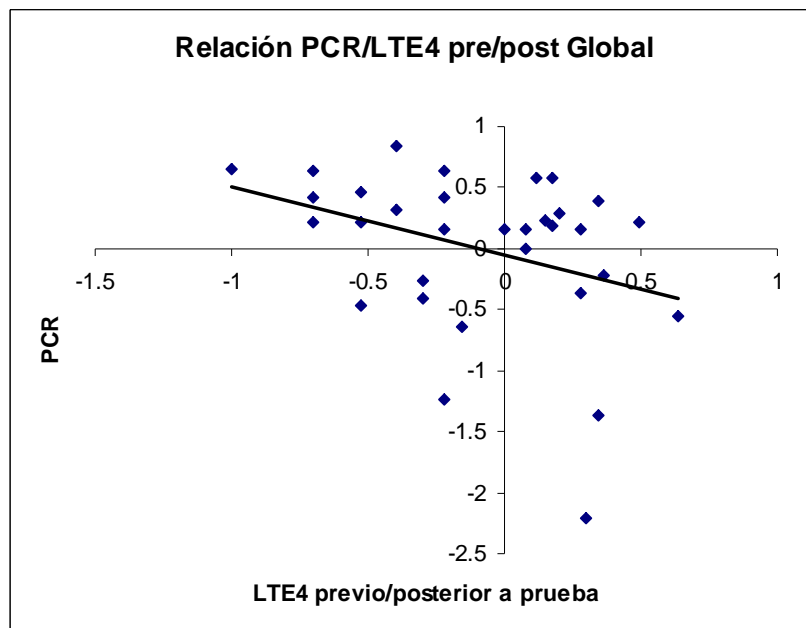


Dichos niveles de LTE4 posteriores a la prueba de caminata fueron mayores a los basales con diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de asmáticos con sobrepeso (grupo 2) y no asmáticos sin sobrepeso (grupo 3), de acuerdo a la corrección de Bonferroni.



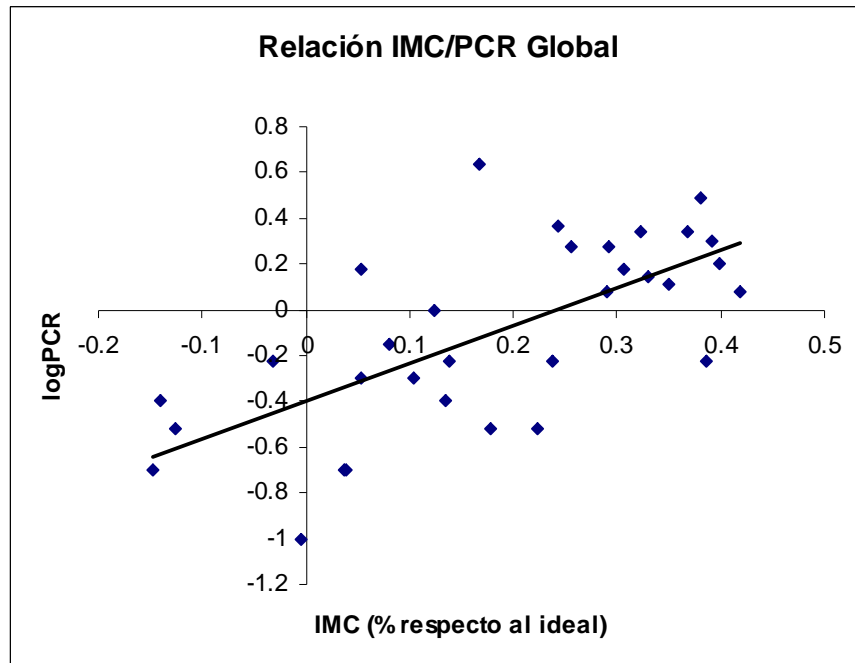
*correlación significativa a nivel de 0.05

Posteriormente se calculó la diferencia entre el LTE4 urinario previo y posterior a la prueba de caminata, con lo que se encontró que la variación en ambas mediciones correlacionó inversamente con la concentración de PCR en el total de pacientes.

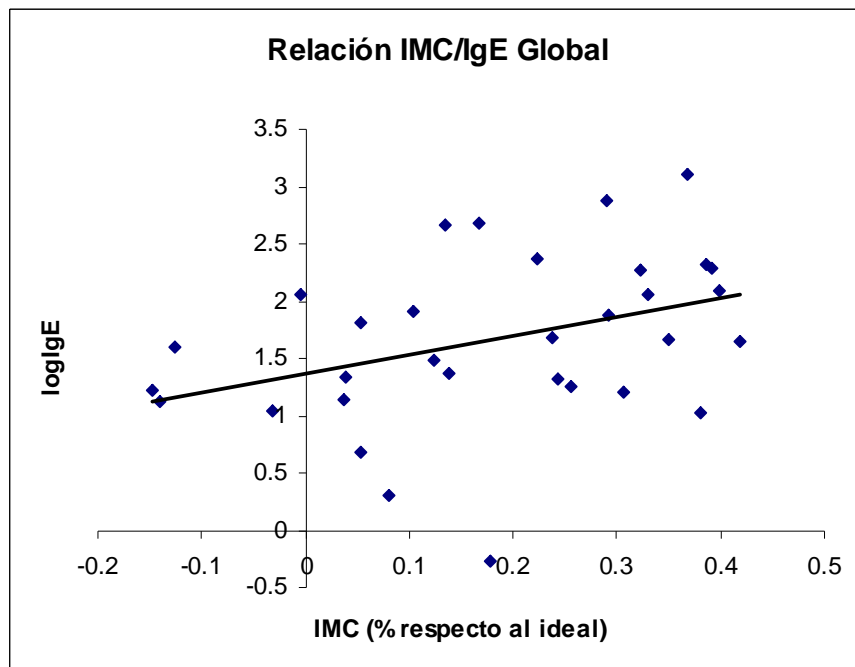


*correlación significativa a nivel de 0.05

De esta forma se encontró que el IMC expresado como porcentaje de desviación a partir del ideal para la edad del paciente, correlaciona con la PCR de forma significativa a nivel de 0.01. Asimismo se encontró correlación significativa del IMC con IgE a nivel de 0.05.

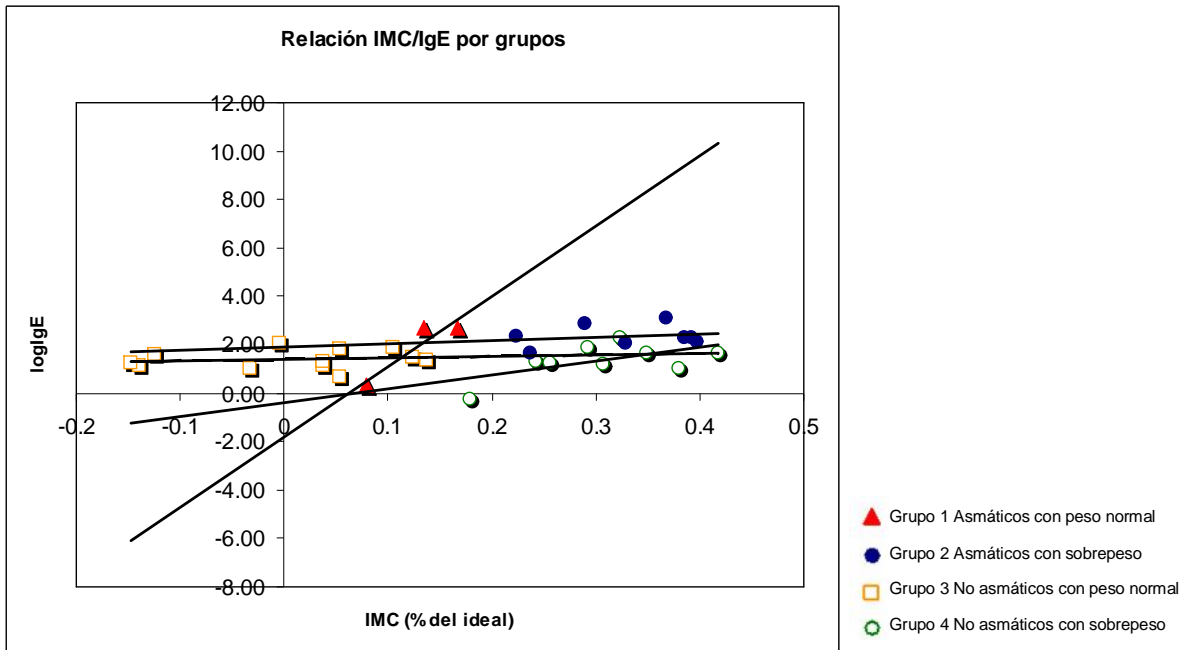


*correlación significativa a nivel de 0.01



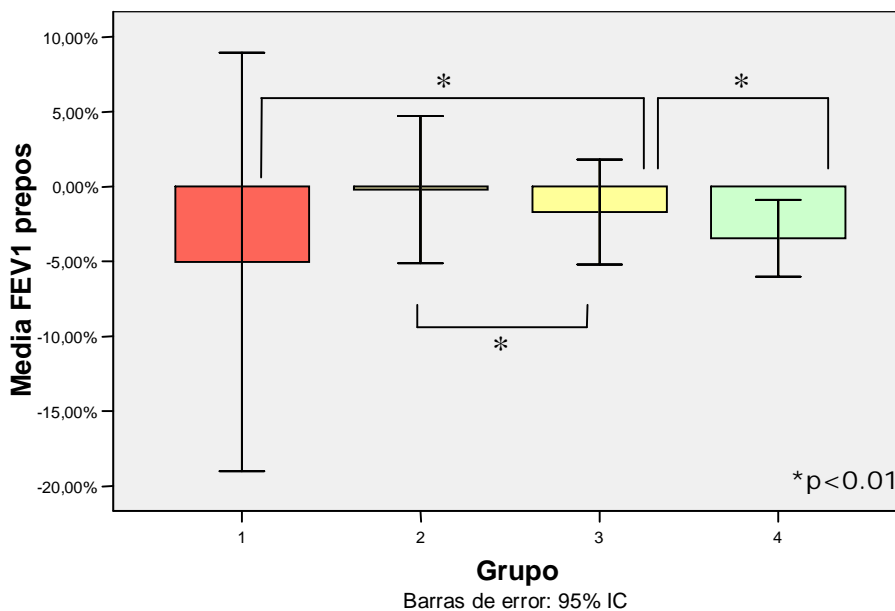
*correlación significativa a nivel de 0.05

Al realizar el análisis por grupos, se encuentra que aunque la tendencia es positiva en todos, en los grupos de asmáticos (1 y 2) existe una correlación estadísticamente significativa entre el IMC y la IgE.

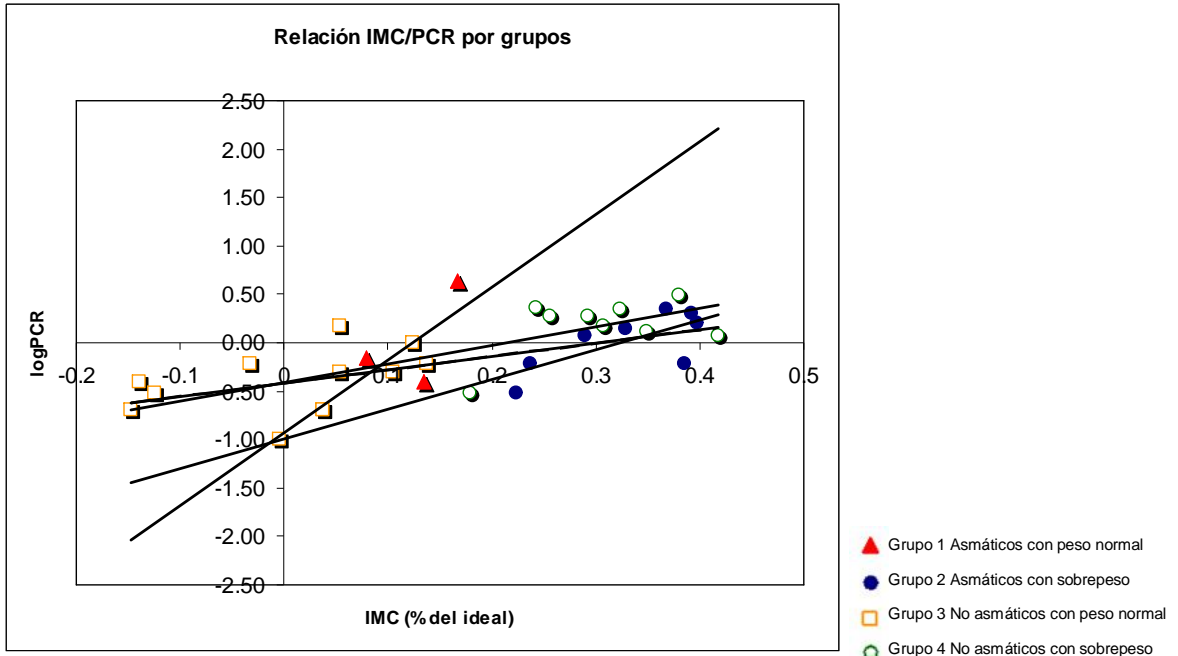


Dentro de las pruebas espirométricas al comparar el VEF1 pre y post prueba, se encontró que el grupo de no asmáticos con peso normal tuvo variaciones significativamente mayores al grupo de asmáticos con sobrepeso y a la vez significativamente menores a los grupos de asmáticos con peso normal y no asmáticos con sobrepeso.

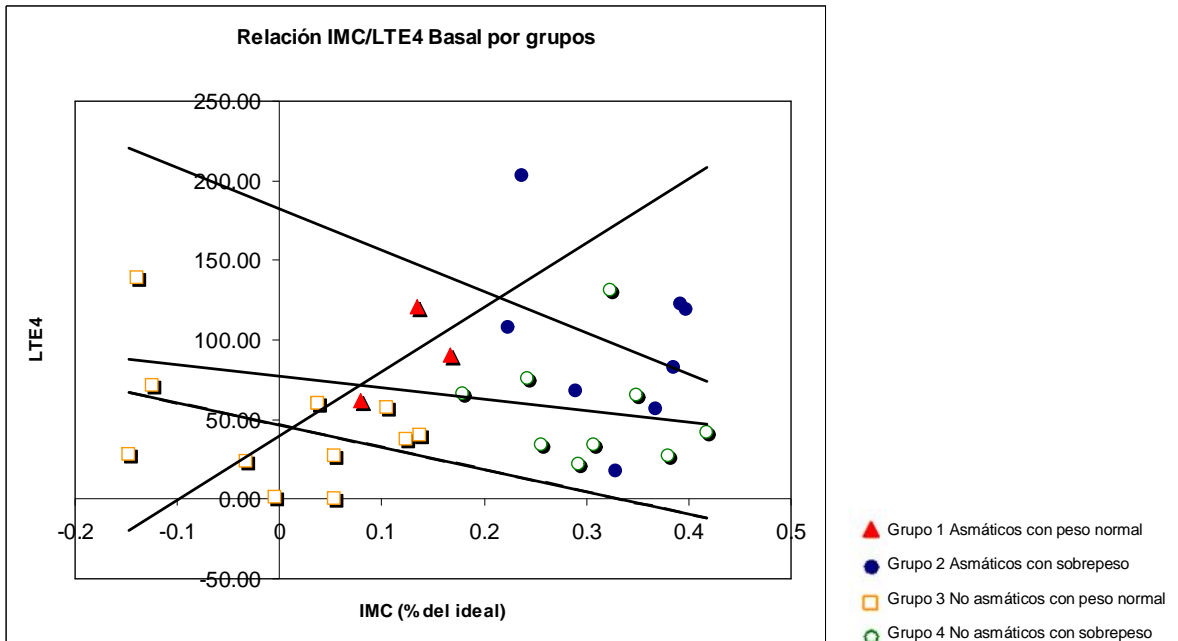
Cambio en FEV1 pre-post prueba



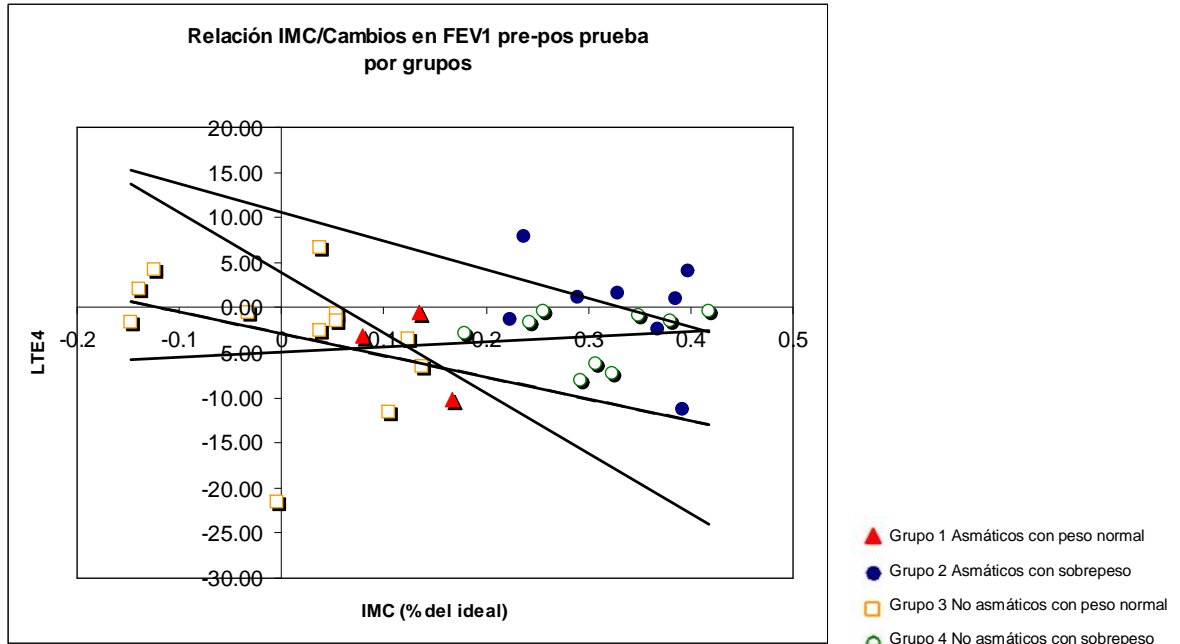
Por grupos, la PCR se correlaciona con el IMC en todos los casos de forma estadísticamente significativa.



El IMC en el análisis por grupo tiene una relación inversamente proporcional respecto al LTE4 basal en todos los grupos excepto el de Asmáticos con peso normal.



En el análisis por grupos el IMC no presenta una correlación significativa con los cambios en FEV1 en ninguno de los grupos.



DISCUSIÓN

Distintas observaciones realizadas durante los últimos años, sugieren una relación epidemiológica entre la obesidad y el asma,^{i,ii} incluso en niños.ⁱⁱⁱ La presencia de obesidad precede la aparición de asma, y la pérdida de peso se asocia con la mejoría en la sintomatología asmática.^{iv} Se han propuesto múltiples hipótesis para explicar esta relación. Una de ellas menciona los efectos mecánicos del tejido adiposo abdominal en exceso sobre la función pulmonar. De acuerdo con esta hipótesis, la obesidad, incluso leve, disminuye la capacidad vital forzada (CVF o FVC) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁ o FEV₁) mientras que en la obesidad severa puede haber una reducción en la relación VEF₁/FVC y en el porcentaje de flujo a la mitad de la espiración^v. Estos cambios dan como resultado una disminución en el estiramiento del músculo liso bronquiolar. Como consecuencia la capacidad de responder al estrés fisiológico se encuentra disminuida y se altera la contractilidad del músculo liso^{vi}. Otra hipótesis supone el origen genético de la coexistencia de ambas entidades al mencionar la activación de genes que se han relacionado como necesarios en distintos momentos tanto en la fisiopatología del asma como en la de la obesidad^{vii}. Una tercera hipótesis se basa en investigaciones recientes en las que se ha descrito la obesidad como un estado proinflamatorio en el cual se encuentran niveles moderadamente elevados de marcadores de inflamación generalizada tanto celulares como séricos, lo que podría explicar la relación entre ambas enfermedades^{viii}. Esta relación parece originarse en la capacidad del tejido adiposo para comportarse como un tejido con actividad endocrina.

El asma no alérgica es más frecuente en adultos, hasta en un 50% de los casos y sin embargo es la menos estudiada, especialmente en población pediátrica^{ix}. El aumento la PCR se ha relacionado más con el asma no alérgico o intrínseco que con el alérgico^x.

Una explicación probable puede atribuirse a la compleja fisiopatología del asma en la población pediátrica. Si bien, como se comentó previamente, se considera que la mayor proporción de casos de asma en esta población son debidos a atopia, existe una proporción importante de pacientes en quienes no parece ser la causa predominante. Esto explicaría la razón por la cual en pacientes adolescentes y adultos en quienes disminuyen o desaparecen las manifestaciones atópicas, persisten con asma en la edad adulta. Se ha descrito que entre los factores que pueden contribuir a la persistencia del asma en la edad adulta, se encuentra la obesidad^{xi}.

Los niveles de adipocinas presentes en el tejido adiposo y liberados a la circulación parecen depender de la cantidad de adipocitos presentes, ya que se han descrito correlaciones positivas entre los niveles de leptina, PCR, IL-6 y TNF α con el IMC^{xii}. Incluso se han descrito diferencias en la producción de adipocinas en diferentes tipos de tejido adiposo y provenientes de individuos distintos, encontrando producción diferencial de adipocinas conforme aumenta el IMC^{xiii}. Estudios epidemiológicos en poblaciones amplias han corroborado la presencia esta inflamación sistémica de bajo grado tanto en adultos^{xiv} como en niños^{xv}. Nuestras observaciones son congruentes con estos hallazgos en esta relación de PCR con IMC.

De esta manera, es posible suponer que el grado de inflamación sistémica aumenta conforme lo hace la cantidad de tejido adiposo, lo que a su vez podría incrementar la respuesta inflamatoria a nivel de las vías aéreas. Una de las posibles vías por las que puede tener lugar, es al elevar la síntesis de leucotrienos ya que observamos que el grupo de pacientes asmáticos con sobrepeso presentan niveles mayores de LTE₄ urinario que aquellos no asmáticos con peso normal.

Recientemente se ha determinado la relación entre los niveles urinarios de LTE₄ y la función pulmonar en niños, con el hallazgo de una asociación estrecha entre la elevación de LTE₄ y la disminución en VEF₁^{xvi}. Nuestras observaciones no correlacionan en este sentido al no encontrarse diferencias significativas globales ni entre los distintos grupos.

Se ha estudiado la relación de leucotrienos y otros eicosanoides con el asma inducido por ejercicio. Aparentemente el mecanismo por el cual el ejercicio causa broncoconstricción deriva de las consecuencias osmóticas y térmicas de la pérdida de agua por evaporación al humidificar el aire inspirado^{xvii}. Esto causa la liberación de mediadores inflamatorios -primordialmente de la célula cebada-, que incluyen prostaglandina D₂ y sus metabolitos derivados. En un estudio en adultos se realizaron mediciones a los 30 y 90 minutos después de la prueba de reto y se observó aumento de LTE₄ al compararlos con su medición basal^{xviii}. Estudios anteriores en niños no encontraron dicha diferencia^{xix}, pero dentro del diseño no se menciona si controlaron la humedad ni la temperatura ambiental, mismos que se han descrito como factores primordiales en la inducción del broncoespasmo inducido por ejercicio. Los presentes datos muestran una diferencia significativa en los niveles urinarios de LTE₄ pre y post ejercicio entre el grupo de no asmáticos sin sobrepeso y el de asmáticos con sobrepeso. Sin embargo, estos no correlacionan con la caída del VEF₁ probablemente por el tamaño de la muestra.

Hasta el momento no se encuentran reportes en la literatura internacional en donde se estudie esta posible asociación entre obesidad y los niveles de leucotrienos.

CONCLUSIONES

Se observó que la PCR encontró elevada en los grupos de riesgo, es decir los asmáticos y los niños con sobrepeso, en relación con los no asmáticos con peso normal.

La IgE se observó en cifras superiores estadísticamente significativas en los asmáticos, en concordancia con lo reportado en la literatura.

La concentración urinaria basal de LTE4 tuvo una diferencia estadísticamente significativa entre los asmáticos y los niños no asmáticos,

Aunque se aprecia una tendencia, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la relación entre IMC/LTE4 entre los diferentes grupos, tanto en cifras basales como en el análisis pre y post-prueba probablemente por el tamaño de la muestra.

Los niveles de LTE4 post- prueba de ejercicio fueron mayores en el grupo de mayor riesgo (asmáticos con sobrepeso)

En el análisis del total de los pacientes el IMC expresado como porcentaje de desviación a partir del peso ideal para la edad del paciente, correlaciona con la PCR y la IgE de forma estadísticamente significativa. Al analizar por grupos, se encuentra que no hay diferencias significativas entre el IMC y la IgE mientras que esta sí existe entre la IMC y la PCR en los diferentes grupos.

Se observó diferencia estadísticamente significativa de VEF1 entre los asmáticos y el grupo de niños no asmáticos con peso normal.

Se corroboró la asociación entre sobrepeso y proteína C reactiva.

La hipótesis del estudio relativa a la correlación entre IMC y LTE4 en orina fue rechazada por ahora al no encontrar relación, pero dado que existen otros indicadores de inflamación que sí se correlacionan, se cree conveniente ampliar el tamaño de la muestra para un comentario definitivo.

Este estudio servirá como referencia para analizar otros mediadores de la inflamación como posibles mecanismos fisiopatogénicos en la relación de asma y obesidad.

APÉNDICE

Puntos de corte internacionales del índice de masa corporal para sobrepeso y obesidad por sexo entre 2 y 18 años. Definición para llegar a índice de masa corporal de 25 y 30 respectivamente a los 18 años. De acuerdo con Cole y cols.

Edad (años)	Índice de masa corporal 25 kg/m ²		Índice de masa corporal 30 kg/m ²	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
2	18.41	18.02	20.09	19.81
2.5	18.13	17.76	19.80	19.55
3	17.89	17.56	19.57	19.36
3.5	17.69	17.40	19.39	19.23
4	17.55	17.28	19.29	19.15
4.5	17.47	17.19	19.26	19.12
5	17.42	17.15	19.30	19.17
5.5	17.45	17.20	19.47	19.34
6	17.55	17.34	19.78	19.65
6.5	17.71	17.53	20.23	20.08
7	17.92	17.75	20.63	20.51
7.5	18.16	18.03	21.09	21.01
8	18.44	18.35	21.60	21.57
8.5	18.76	18.69	22.17	22.18
9	19.10	19.07	22.77	22.81
9.5	19.46	19.45	23.39	23.46
10	19.84	19.86	24.00	24.11
10.5	20.20	20.29	24.57	24.77
11	20.55	20.74	25.10	25.42
11.5	20.89	21.20	25.58	26.05
12	21.22	21.68	26.02	26.67
12.5	21.56	22.14	26.43	27.24
13	21.91	22.58	26.84	27.76
13.5	22.27	22.98	27.25	28.20
14	22.62	23.34	27.63	28.57
14.5	22.96	23.66	27.98	28.87
15	23.29	23.94	28.30	29.11
15.5	23.60	24.17	28.60	29.29
16	23.90	24.37	28.88	29.43
16.5	24.19	24.54	29.14	29.56
17	24.46	24.70	29.41	29.69
17.5	24.73	24.85	29.70	29.84
18	25	25	30	30



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA
PARTICIPACIÓN EN PROYECTOS DE
INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Centro Médico Nacional La Raza, IMSS

México, D.F. a _____
Por medio del presente autorizo que mi (parentesco) _____
(nombre) _____ participe

e en el proyecto de investigación titulado **“Relación del sobrepeso con la concentración urinaria de LTE₄ e hiperreactividad bronquial en niños asmáticos y no asmáticos en edad escolar,”** registrado ante el Comité Local de Investigación de la UMAE Hospital General CMN La Raza, con el número
El objetivo de este estudio es medir la relación entre el sobrepeso, el asma y la producción de unas sustancias relacionadas con la inflamación llamadas leucotrieno E₄ y proteína C reactiva, ya que se piensa pueden estar involucradas en el mecanismo por el cual el sobrepeso favorece el desarrollo del asma. Los resultados de este estudio proporcionarán nuevos conocimientos sobre algunas posibles causas del asma.

Se me ha explicado que la participación de mi (parentesco) _____ en la investigación consiste en acudir a una cita en el Servicio de Neumología Pediátrica, donde se explorará al niño(a) y se le realizará una prueba de función pulmonar llamada espirometría, que consiste en que el niño(a) sople varias veces en un aparato que mide la velocidad con que sale el aire. En esa misma cita se le tomará una muestra de 5 ml de sangre y una muestra de orina, y enseguida realizará una caminata durante algunos minutos en un aparato llamado banda sin fin. Al final de ese ejercicio nuevamente se hará otra espirometría y se tomará otra muestra de orina, para que se midan las sustancias del estudio.

Declaro que se me ha informado ampliamente que el riesgo del estudio es mínimo por la toma de muestra sanguínea ya que se podría formar un moretón, la cantidad de sangre que se tomará no compromete la salud del niño(a), y que otros inconvenientes estarán relacionados con las molestias de recolectar las muestras de orina. Como beneficio derivado de su participación en este estudio tendrá la valoración del estado actual de su función pulmonar, sin que se requiera realizar algún pago. Durante el estudio podré preguntar a los investigadores (Dra. Hernández cel: 04455-54375737 o Dr. Guagnelli 044 55 17986098) cualquier duda acerca de la investigación.

Manifiesto que la participación es voluntaria, sin remuneración económica y entiendo que conservo el derecho de retirar a mi (parentesco) _____ del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibe del Instituto.

El investigador principal me ha dado seguridad de que no se identificará a mi (parentesco) _____ en las presentaciones o publicaciones de este estudio y que los datos relacionados con su privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio.

Nombre y firma del paciente

Dra. Elizabeth Hernández Alvírez
Investigadora

Nombre y firma del responsable
legal del paciente

Dr. Miguel Ángel Guagnelli Martínez.
Investigador

Nombre, firma y dirección del testigo

Nombre, firma y dirección del testigo



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

PROTOCOLO

“Relación del sobrepeso con la concentración urinaria de LTE₄ e hiperreactividad bronquial en niños asmáticos y no asmáticos en edad escolar”

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Folio: _____

Nombre: _____

No. de Seguridad Social: _____

Edad: ____ años Sexo: Masculino () Femenino () Peso: ____ kg Talla: ____ m

IMC: ____

Dx Asma: SI () NO ()

Ig E sérica: _____ UI/L Proteína C Reactiva sérica: _____ ng/ml

Fecha del estudio: _____

DATOS	Prueba de caminata de 6 minutos	
	Antes	Después
Frecuencia respiratoria (x min)		
Frecuencia cardiaca (x min)		
Saturación de oxígeno (%)		
VEF ₁		
Leucotrieno E ₄		
Creatinina en orina		

REFERENCIAS

- ¹ Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma 2004, www.ginasthma.com
- ¹ Pearce N, Pekkanen J and Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999;54:268-272
- ¹ Jousilahti P et al. The association of sensitive systemic inflammation markers with bronchial asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:381-385.
- ¹ Busse W and Kraft M. Cysteinyl leukotrienes in allergic inflammation. *Chest* 2005;127:1312-1326
- ¹ Yopp AC, Randolph GJ, Bromberg JS. Leukotrienes, sphingolipids and leukocyte trafficking. *J Immunol* 2003;171(1):5-10
- ¹ Rabinovitch N et al. Urine leukotriene E4 levels are associated with decreased pulmonary function in children with persistent airway obstruction. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:635-40
- ¹ Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:897-909
- ¹ Camargo CA et al. Prospective study of body mass index, weight change and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med* 1999;159:2582-2588
- ¹ Leung TF et al. The relation between obesity and asthmatic airway inflammation. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:344-350.
- ¹ Norma oficial mexicana NOM-008-SSA2-1993 para el control de la nutrición, crecimiento y desarrollo del niño y del adolescente. Secretaría de Salud. Publicada en el DOF el 28 de noviembre de 1994
- ¹ Cole TJ et al. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000;320:1240-1246
- ¹ Kim S, Moustaid-Moussa N. Secretory, endocrine and autocrine/paracrine function of the adipocyte. *J Nutr* 2000;130:3110S-3115S.
- ¹ Frühbeck G et al. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:E827-E847.
- ¹ Rajala MW and Scherer PE. The adipocyte – At the crossroads of energy homeostasis, inflammation and atherosclerosis. *Endocrinology* 2003;144(9):3765-73.
- ¹ Kanaoka Y and Boyce JA. Cysteinyl leukotrienes and their receptors: cellular distribution and function in immune and inflammatory responses. *J Immunol* 2004;173:1503-1510
- ¹ Rajala MW and Scherer PE. The adipocyte – At the crossroads of energy homeostasis, inflammation and atherosclerosis.
- ¹ Schalkwijk CG et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;282:2131-2135.
- ¹ Visser M et al. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics* 2001;107(1).
- ¹ Brisbon N et al. The asthma and obesity epidemics: The role placed by the built environment – a public health perspective. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1024-8
- ¹ To T et al. Is obesity associated with asthma in young children ? *J Pediatr* 2004;144:162-168
- ¹ Norma oficial mexicana NOM-009-SSA2-1993 para el fomento de la salud del escolar. <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/009ssa23.html>
- ¹ ATS committee proficiency standards for clinical pulmonary function. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(1):45-53.
- ¹ Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:897-909
- ¹ Camargo CA et al. Prospective study of body mass index, weight change and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med* 1999;159:2582-2588
- ¹ Leung TF et al. The relation between obesity and asthmatic airway inflammation. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:344-350.
- ¹ Weiss ST. Obesity: insight into the origins of asthma. *Nature Immunol* 2005;6:537-539.
- ¹ Beuther DA et al. Obesity and pulmonary function testing. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1100-1
- ¹ Shore SA and Fredberg JJ. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:925-927
- ¹ Hallstrand TS et al. Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community-based sample of twins. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1235-1241
- ¹ Schaub B and von Mutius E. Obesity and asthma, what are the links? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:185-193
- ¹ Douwes J et al. Non eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax* 2002;57:643-648
- ¹ Olafstottir J et al. C-reactive protein levels are increased in non allergic but not in allergic asthma. *Thorax* 2005;60:451-454
- ¹ Guerra S et al. Persistence of asthma symptoms during adolescence. *Am J Resp Crit Care Med* 2004;170:78-85

¹ Rajala MW and Scherer PE. The adipocyte – At the crossroads of energy homeostasis, inflammation and atherosclerosis.

¹ Fain JN et al. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004;145(5):2273-2282.

¹ Schalkwijk CG et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;282:2131-2135.

¹ Visser M et al. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics* 2001;107(1).

¹ Rabinovitch N et al. Urine leukotriene E4 levels are associated with decreased pulmonary function in children with persistent airway obstruction. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:635-40

¹ Anderson SD, Daviskas E. The mechanism of exercise induces asthma is... *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:453-459

¹ Reiss TF et al. Increased urinary excretion of LTE4 after exercise and attenuation of exercise induced bronchospasm by montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor antagonist. *Thorax* 1997;52:1030-1035

¹ Kikawa YT et al. Urinary leukotriene E4 after exercise challenge in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:1111-1119