



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 28

RELACIÓN DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y LA SEVERIDAD DEL ASMA  
EN ADULTOS ALÉRGICOS.  
CORRELACIÓN CON MARCADORES INFLAMATORIOS

T E S I S

QUE REALIZÓ PARA OBTENER EL TÍTULO DE POSGRADO EN LA ESPECIALIDAD DE:  
MEDICINA FAMILIAR.

P R E S E N T A:

DRA. ERIKA MURILLO GÓMEZ

ASESOR:

DRA. NORA HILDA SEGURA MENDEZ



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.

# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**RELACIÓN DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y LA SEVERIDAD DEL ASMA  
EN ADULTOS ALÉRGICOS.  
CORRELACIÓN CON MARCADORES INFLAMATORIOS**

**T E S I S**

**QUE REALIZÓ PARA OBTENER EL TÍTULO DE POSGRADO EN LA ESPECIALIDAD DE:  
MEDICINA FAMILIAR.**

**P R E S E N T A:**

**DRA. ERIKA MURILLO GÓMEZ**

**ASESOR:**

**DRA. NORA HILDA SEGURA MENDEZ**

**No. de Registro: 3601-059\_2005  
2007**

**MÉXICO D.F. ABRIL**

# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**RELACIÓN DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y LA SEVERIDAD DEL ASMA EN  
ADULTOS ALÉRGICOS.  
CORRELACIÓN CON MARCADORES INFLAMATORIOS**

**T E S I S**

**QUE REALIZÓ PARA OBTENER EL TÍTULO DE POSGRADO EN LA ESPECIALIDAD DE:  
MEDICINA FAMILIAR.**

**P R E S E N T A:**

**DRA. ERIKA MURILLO GÓMEZ**

**ASESOR:**

**DRA. NORA HILDA SEGURA MENDEZ**

**COASESORES:**

Dra. María Guadalupe Rico R.

Dra. Sara Rojas Dotor

Dr. Augusto Bernardo Torres Salazar.

M.C. Gloria Carolina Sandoval Sánchez

**MÉXICO D.F. ABRIL, 2007**

**AUTORIZACIONES INSTITUCIONALES  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**



---

**DR. JAVIER VILLALBA MENDOZA**  
DIRECTOR DE LA UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 28  
"GABRIEL MANCERA".

---

**DR. AUGUSTO BERNARDO TORRES SALAZAR**  
COORDINADOR CLÍNICO DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD Y TITULAR DE  
LA RESIDENCIA DE MEDICINA FAMILIAR DE LA UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 28  
"GABRIEL MANCERA".

---

**DRA. LOURDES GABRIELA NAVARRO SUSANO**  
PROFESOR ADJUNTO DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA FAMILIAR Y  
MÉDICO FAMILIAR ADSCRITO A LA UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR  
No. 28 "GABRIEL MANCERA".

**RELACIÓN DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y LA SEVERIDAD DEL ASMA  
EN ADULTOS ALÉRGICOS.  
CORRELACIÓN CON MARCADORES INFLAMATORIOS**



**ASESORES Y COASESORES DE TESIS**

---

**DRA. NORA SEGURA MENDEZ**  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL  
SIGLO XXI IMSS.

---

**DR. AUGUSTO BERNARDO TORRES SALAZAR**  
COORDINADOR CLÍNICO DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD Y TITULAR DE  
LA RESIDENCIA DE MEDICINA FAMILIAR DE LA UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 28  
"GABRIEL MANCERA". IMSS.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, por sus bendiciones, por darnos Salud para lograr nuestras metas, por que sin él no hay nada.

A mi padre, por apoyarme en todo momento para mi realización profesional y por ser el mejor ejemplo de fortaleza, constancia y responsabilidad.

A mi madre, por su amor incondicional, por enseñarme a ser paciente y por estar a mi lado en todo momento.

A mi hermano Raúl, por su cariño y su nobleza, al continuar unidos y no dejarnos vencer tenemos un vínculo con una gran fortaleza y bases sólidas.

A mi esposo, porque cada día con sus palabras de apoyo y amor a logrado que continúe mi crecimiento como profesionista, como persona, como pareja y como madre. Te amo.

A mi hija, desde que supe de tu llegada a nuestras vidas has sido el más maravilloso motivo para dar todo por nuestro hogar y lograr que seas feliz.

A mis amigos, por su paciencia y apoyo en los momentos difíciles, por festejar mis triunfos y a través de los años permanecer juntos compartiendo momentos inolvidables.

A mi asesora, la Dra. Nora Segura por la confianza que ha tenido en mí y en mi trabajo, por la oportunidad de trabajar con ella y conocerla como profesionista y como persona, la admiro mucho.

A mis coasesores por su apoyo en la realización de esta tesis y por compartir sus enormes conocimientos con compromiso y entrega.

## ÍNDICE

• RESUMEN .....	3
• INTRODUCCIÓN.....	4
• PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
• HIPÓTESIS.....	16
• OBJETIVOS.....	17
• DISEÑO DEL ESTUDIO.....	18
• DESCRIPCION DE VARIABLES.....	19
• MUESTRA.....	22
• CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	23
• PROCEDIMIENTO.....	24
• CONSIDERACIONES ETICAS.....	26
• RESULTADOS.....	27
• ANALISIS DE RESULTADOS.....	31
• CONCLUSIONES.....	34
• ANEXOS.....	35
• BIBLIOGRAFÍA.....	39

# **RELACIÓN DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y LA SEVERIDAD DEL ASMA EN ADULTOS ALÉRGICOS CORRELACION CON MARCADORES INFLAMATORIOS**

SEGURA MN<sup>1</sup>, MURILLO GE<sup>2</sup>, ROJAS-DOTOR S<sup>3</sup>, RICO G<sup>3</sup>, SANDOVAL SC<sup>4</sup>, TORRES SA<sup>2</sup>.

## **INTRODUCCIÓN**

La relación entre el asma y la obesidad es particularmente relevante dada la transición epidemiológica ocurrida en nuestro país

La obesidad es considerada un proceso inflamatorio crónico, que altera el patrón de mecánica pulmonar, induce la producción de leptina y citocinas, en pacientes asmáticos. La asociación entre el índice de masa corporal (IMC) y la severidad del asma, es un fenómeno poco explorado.

## **OBJETIVO**

Determinar la relación entre el IMC, la severidad del asma, y su correlación con la concentración sérica de leptina, IL 1 beta e IL 4.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Participaron 37 pacientes asmáticos alérgicos adultos con diferentes grados de severidad de la enfermedad, 23 mujeres y 14 hombres, con edad promedio de 32 años. A todos los pacientes que aceptaron participar se les determino su IMC y los niveles de IL 1 beta, IL 4 y leptina en suero.

## **RESULTADOS**

El IMC y la severidad del asma mostraron una correlación moderada con  $r=0.528$ , de acuerdo a los criterios de Colton. La correlación del IMC y los niveles de leptina fue de  $r=0.425$  con una  $p<0.025$ . Así como de los niveles de leptina con el grado de severidad del asma mostró una diferencia significativa en los subgrupos de asma leve intermitente y asma severo persistente ( $p<0.02$ ). La correlación entre IMC y severidad de asma con IL 4 fue de  $p<0.020$  que resulto NS, con IL 1 beta no hubo correlación.

## **CONCLUSIONES**

Los resultados nos permiten sugerir que los pacientes asmáticos con IMC  $>$  de 30 presentan mayor concentración de leptina y mayor severidad de la enfermedad en estos pacientes, principalmente en el sexo femenino.

Palabras clave: Inflamación, asma, alergia, leptina, índice de masa corporal, citocinas

## INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad pulmonar crónica inflamatoria que afecta las vías respiratorias, se acompaña de obstrucción reversible del flujo aéreo y de hiperreactividad bronquial, puede generar remodelación de las mismas, su diagnóstico se realiza de acuerdo a un consenso internacional llamado Iniciativa Global para el Asma (GINA). (1)

El asma es un problema mundial de Salud Pública, el número de casos ha incrementado en los últimos años, su incidencia varía por región y grupo de edad. Se estima que al menos 5 a 10% de la población mundial puede reunir criterios para ser clasificados como asmáticos. En Estados Unidos, se calcula que el 10.5% de la población mayor de 18 años ha tenido asma alguna vez en su vida y 7.2% tiene asma actualmente. (2-5)

El asma tiene impacto sobre los aspectos psicológicos, sociales y económicos del paciente, la enfermedad genera costos directos económicos y sociales. (6)

La Organización Mundial de Salud (OMS) estimó que durante el año 2001, el asma fue responsable de 1 de cada 250 muertes en el mundo. (7)

Nuestro país tiene las tasas más altas de mortalidad por asma en América Latina con 5.63 por cada 100, 000 habitantes.

Esta tasa de mortalidad se ha incrementado y se calcula en 12.76/100,000 derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social durante 1990, y la tasa de mortalidad general para 1997 se calculó en 20/100,000 habitantes. Estudios recientes muestran una disminución en la cantidad de pacientes asmáticos, sin embargo el incremento se mantiene en pacientes de 15 a 64 años. (8-10)

El Sistema de Información Médica Oportuna, reporta que la demanda de consulta para pacientes adultos con diagnóstico de asma en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS fue de 1,904 durante el 2003 y de 2,053 en el pasado 2004.

La severidad del asma es el mejor determinante de la morbilidad y de los efectos que tiene la enfermedad sobre la salud, tanto en el aspecto físico, como psicológico y social.

La definición de severidad de asma se determina de acuerdo a la percepción de los síntomas, la frecuencia de uso de medicamentos y el funcionamiento pulmonar. La guía de Iniciativa Global para Asma (GINA) clasifica la severidad del asma en cuatro grados: leve intermitente, leve persistente, moderado persistente y severo persistente.

Los factores que determinan la severidad del asma, son entre otros la hipersecreción de moco, la elevación total de IgE sérica, así como también se ha reportado una mejora en la severidad de asma cuando se disminuye el Índice de Masa Corporal (IMC). (1,11)

La relación entre el asma y la obesidad adquiere mayor relevancia a partir de la transición epidemiológica ocurrida en nuestro país, que ha colocado los problemas crónicos y degenerativos en un lugar preponderante dentro del perfil de Salud de la población mexicana, indistintamente de las regiones geográficas y las condiciones económicas. (12)

El diagnóstico de obesidad a través de la determinación del Índice de Masa Corporal (IMC) es una medición confiable y simple para establecer su diagnóstico y es considerada como válida para identificar adultos en riesgo elevado de mortalidad y morbilidad debida a sobrepeso y obesidad.

El IMC, se calcula al dividir el peso en kilogramos, entre la estatura en metros elevada al cuadrado. La OMS sugiere la siguiente clasificación de IMC:

- Bien nutridos: 18.5-24.5
- Sobrepeso: IMC 25-29.9
- Obesidad : IMC mayor de 30 (13)

La prevalencia de obesidad se ha incrementado a nivel mundial a partir de la década de los 70s, lo cual se ha atribuido a los cambios en los estilos de vida, a la mayor ingesta de comida rápida y la menor actividad física. (14-16)

La prevalencia de la obesidad en el adulto en Estados Unidos, ha incrementado de 10.4% en 1960-62, a 19.5 reportada en el periodo de 1988-94 para hombres y en mujeres hasta en un 25%. (17)

En nuestro país, la Encuesta Nacional de Nutrición (ENSA) del 2000 reporta una prevalencia de obesidad del 26.1% de la población en México, las mujeres presentan mayor frecuencia de obesidad (30.9%) que los hombres (21.2%). Los estados más afectados por obesidad son: Baja California, Tamaulipas, Colima, Coahuila y Campeche; esto puede ser atribuido a los cambios en los estilos de vida y adaptación a costumbres estadounidenses. (12)

A partir de 1998 a 2002 se publicaron diversos estudios epidemiológicos que muestran una asociación entre obesidad y asma. La mayor parte de estos estudios fueron realizados en niños y los resultados sugieren que los niños obesos tienen un riesgo mayor de asma, otros autores muestran que los niños asmáticos obesos presentan mayor frecuencia de síntomas, exacerbaciones o más requerimientos de medicación. (18)

Se ha descrito mayor prevalencia de obesidad en asmáticos del 31% comparado con el 12% de los controles sanos en niños y el riesgo de asma en niños obesos es del 24% e incluso 220 % mayor el riesgo en niñas obesas. (19-22)

Algunos autores han propuesto que existe mayor riesgo de asma en pacientes obesos en relación directamente proporcional con el IMC. (23-24)

La asociación entre obesidad y asma en adultos tiene probablemente como causa, la presencia de inflamación presente en la obesidad, aunque se desconoce su contribución a la fisiopatología del asma y no está relacionado con la presencia de rinitis alérgica, concentración de IgE, ni alergia contra gatos, pastos ni ácaros.(25,26)

Stefano y colaboradores estudiaron la asociación entre el IMC con enfermedades obstructivas respiratorias, encontraron que el 30.8% de los pacientes asmáticos y 23.8% de los pacientes con bronquitis crónica tenían sobrepeso u obesidad.

La asociación entre  $IMC \geq 28$  y asma fue 30.4% mayor, en comparación con los que tenían un  $IMC \leq 28$ . El IMC está relacionado con un descenso longitudinal del volumen espiratorio forzado al primer segundo (VEF1) y de la capacidad vital forzada (CVF) tanto en adultos de la población general como en estudios de cohorte siendo estos efectos independientes del sexo. (27)

Estudios recientes han demostrado que la asociación entre asma y obesidad modifica con la disminución de peso con mejoría de la sintomatología del asma.

Hakala y cols mostraron que los pacientes asmáticos adultos obesos disminuyen la severidad del asma, al bajar de peso, otros investigadores sugieren que la disminución en promedio 15% respecto al basal muestra resultados similares. (28)

Se ha demostrado una mejoría en la función pulmonar, los síntomas de asma, la morbilidad y el estado de salud después de una pérdida de peso promedio de 14.5%.

Dixon y colaboradores mostraron que los pacientes asmáticos con obesidad mórbida tratados con la colocación de banda gástrica por laparoscopia presentan una mejoría significativa en la severidad del asma, evaluada por impacto diario de los síntomas, la medicación requerida, número de hospitalizaciones, la calidad de sueño referida y la capacidad de tolerar ejercicio. (29-32)

Estudios sobre la relación directa entre asma y obesidad realizados han escrito un riesgo mayor de asma (84 al 170%) exclusivamente en mujeres obesas (33-35)

Camargo y colaboradores demostraron aquellas mujeres que aumentan de peso después de los 18 años de edad tienen un riesgo mayor de desarrollar asma, además las mujeres con un IMC > 30 presentan 179% más de riesgo de desarrollar asma. (36)

Estudios de seguimiento de 10 años en adultos jóvenes encontraron mayor incidencia de asma hasta en un 20% de las mujeres con un IMC elevado (37).

La asociación entre obesidad, asma y sexo femenino se torna clara y convincente después de la pubertad, la prevalencia de asma aumenta entre las mujeres durante la adolescencia y se duplica en relación a los hombres en la vida adulta. (38-40)

Se ha sugerido que las hormonas femeninas pueden estar involucradas en la relación causal de obesidad y asma.

Castro y colaboradores realizaron el seguimiento de una cohorte de 1,246 niños de Tucson, Arizona, nacidos entre 1980 y 1984, quienes fueron seguidos hasta los 13 años de edad. Las niñas que desarrollaron obesidad entre los seis y los 11 años de edad tuvieron siete veces más riesgo de desarrollar por primera vez síntomas de asma entre los 11 y los 13 años comparadas con las niñas de la misma cohorte que no desarrollaron obesidad (40).

Hasta ahora se sabe que los estrógenos pueden alterar la respuesta de los receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos favoreciendo la broncoconstricción.

Por otro lado se conoce que las hormonas femeninas favorecen la producción de interleucinas 4 y 13, dos mensajeros relacionados con la producción de IgE por los linfocitos, incrementando probablemente la susceptibilidad a alergia.

La mayor frecuencia de asma en mujeres se ha tratado de explicar como efecto primario de una vía aérea más pequeña o por mayor hiperreactividad bronquial. (40-41)

Se ha propuesto la presencia de múltiples variables que influyen en el control del asma en mujeres, de acuerdo a su ciclo de vida, y se han dividido en variables fisiológicas y no fisiológicas; dentro de las primeras se encuentra el sexo, las hormonas, la obesidad, el embarazo, la depresión y dentro de las segundas se incluyen el tabaquismo y la no adherencia terapéutica. (42)

La asociación entre asma y obesidad, por lo tanto también involucra factores ambientales (dieta y ejercicio), hormonas femeninas, factores inflamatorios y de respuesta inmune, aspectos genéticos, efectos mecánicos de la obesidad sobre la función respiratoria y por supuesto la combinación de varios de estos factores.

La distribución del tejido graso se considera un factor importante; la grasa abdominal es la que se encuentra relacionada con mayor riesgo de distintas enfermedades, debido a la mayor cantidad de tejido adiposo blando con mayor función endocrina.

El tejido adiposo es responsable de la secreción de péptidos bioactivos llamados: adiponectinas, adipocinas u hormonas del tejido adiposo. Las cuales muestran una acción local y sistémica. Estas adipocinas incluyen: leptina, adiponectina, resistina, proteína estimuladora de acilación (ASP), inhibidor de plasminogeno 1 (PAI-1), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), interleucina 6 (IL6) y angiotensinogeno. (43)

La obesidad se caracteriza por un aumento en los niveles de leptina, resistencia a la insulina o menor producción de la misma, además de un bloqueo de la hormona de crecimiento característico de la obesidad. (44-45)

La leptina es una proteína que regula la ingesta alimenticia, funciona como mensajero al SNC informando sobre la cantidad de grasa corporal almacenada, se encuentra aumentada en obesos. Es producida por los adipocitos, influye en la liberación y formación de energía, se incrementa durante la pubertad. La exposición al estradiol la incrementa, la distribución de grasa afecta los niveles de leptina, especialmente la grasa visceral y se asocia positivamente con la concentración de insulina. (46)

Estudios in vitro sugieren que el estradiol incrementa la producción de leptina y que los estrógenos exógenos afectan su concentración in vivo.

La obesidad se asocia con mayores niveles de leptina y participa también en la secreción de la hormona de crecimiento, en general valores paralelos entre leptina y obesidad, salvo los raros casos en los cuales existe mutación del gene de leptina. (47)

La leptina se relaciona con el IMC y el % de grasa en el cuerpo, la disminución de al menos 10% del peso corporal induce su disminución. (44)

La obesidad se considera un estado inflamatorio sistémico y las citocinas secretadas por el tejido adiposo en los sujetos obesos juegan un papel importante en el incremento de la secreción de proteínas inflamatorias.

Lo anterior explica la correlación positiva entre los niveles circulantes de IL-6, IFN alfa, leptina, y de proteína C reactiva presente en pacientes obesas no diabéticas. (48)

El interferón alfa y leptina pueden inducir la producción de IL-6 y proteína C reactiva además de otros reactantes de fase aguda que contribuyen a mantener un estado inflamatorio crónico presente en la obesidad. (49).

La interleucina 6 es una citocina que incrementa la producción de leptina. Es secretada por muchos tejidos entre ellos el adiposo, sus niveles circulantes se elevan en los sujetos obesos y correlacionan con el incremento en los ácidos grasos y triglicéridos. Su administración induce un decremento en la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL) e interfiere con la señalización para insulina en los adipocitos humanos.

La elevación crónica de niveles de IL-6 altera la función adipocitaria, incrementando la lipólisis basal e induciendo mayor producción de leptina, un incremento en el IMC genera mayor expresión de IL-6 por parte de los adipocitos. (50)

La relación existente entre inflamación de las vías aéreas superiores e inferiores en el asma y la rinitis propone que existe solo una vía que lleva al proceso inflamatorio. El epitelio del bronquio y sus células juegan un papel importante en la patogénesis del asma a través de la secreción de mediadores inmunológicos de predominio Th2. La pérdida de balance entre células Th1 y Th2 induce la expresión clínica de alergia.

Estudios recientes acumulan datos a favor de la identificación de marcadores de inflamación como citocinas, Th2 (IL-4, IL-13, IL-9 e IL-5), estas contribuyen de manera notable al proceso de inflamación que en la práctica clínica se expresa como rinitis y asma. (51-55)

Existen además efectos mecánicos de la obesidad sobre la función respiratoria, que participan en la génesis del asma; menor volumen pulmonar, menores flujos respiratorios, mayor congestión vascular pulmonar y mayor hiperreactividad bronquial al ejercicio, factores que exacerban la severidad del asma. (18)

El descenso en el volumen pulmonar causado por la obesidad reduce el calibre de la vía aérea y aumenta la resistencia al flujo aéreo.

Recientemente, también se ha descrito que la apnea obstructiva del sueño, frecuente en personas obesas, es un predictor independiente de asma, al menos en niños. Esta asociación ha sido corroborada preliminarmente en niños mexicanos.

Además, el tratamiento con presión positiva continua (CPAP) corrige la apnea del sueño y mejora el asma bronquial.

Los obesos sufren más frecuentemente de reflujo gastroesofágico, un factor conocido de exacerbación en asma. El reflujo es disminuido también por CPAP en los pacientes con apnea del sueño. (56-62)

Factores genéticos comunes para obesidad y asma pueden explicar también la asociación de estos trastornos. Investigaciones recientes sobre las bases genéticas de estas dos enfermedades tiene identificados dos desordenes de polimorfismo en regiones específicas de los cromosomas 5q, 6p, 11q13 y 12q; estos genes contienen información importante relevante para receptores de inflamación, involucrados en asma y en algunas enfermedades metabólicas, por ejemplo el gen ADRB2 para receptor beta 2 adrenérgico o el gen NR3C1 para receptor de glucocorticoide. (63-64)

Sin duda el asma y la obesidad constituyen problemas de salud pública su asociación es importante, y se encuentran involucradas hormonas y marcadores inflamatorios.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La asociación entre asma y obesidad ha sido estudiada en los últimos años en diferentes países, encontrando una relación lineal en ambas patologías, constituyen problemas de salud pública, y por otra parte los costos de atención médica en pacientes obesos duplican el costo de aquellos no obesos.

La obesidad se caracteriza por una inflamación persistente, que puede ser detectada a través del índice de masa corporal. Este estado inflamatorio en pacientes obesos constituye un factor de riesgo para la presencia y la severidad del asma, aunque se conoce poco sobre la contribución de esta asociación a la fisiopatología del asma.

Las citocinas liberadas por el tejido adiposo en los sujetos obesos juegan un papel importante en el incremento de la secreción de proteínas inflamatorias. Existe una correlación positiva entre los niveles circulantes de IL-6, IFN alfa, leptina, y de proteína C reactiva en pacientes obesos, lo que contribuye al estado inflamatorio crónico presente en la obesidad y en asociación directa con el IMC.

Estos antecedentes nos permiten sugerir que la obesidad evaluada a través del IMC se asocia con un incremento en la severidad del asma, involucra además la presencia de leptina, citocinas y reactores de fase aguda. Aunado a que la obesidad por si misma ejerce un efecto mecánico que genera menor volumen, menores flujos y mayor hiperreactividad bronquial.

## **HIPOTESIS**

Existe una relación directamente proporcional entre el Índice de Masa Corporal y la severidad del asma en pacientes adultos con asma.

Existe una relación entre las concentraciones séricas de Leptina, IL-1 $\beta$  e IL-4 en los pacientes asmáticos obesos y no obesos y una correlación con la severidad del asma.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la relación que existe entre el IMC y la severidad del asma en una cohorte de pacientes adultos asmáticos, diagnosticados de primera vez.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS.**

Determinar las concentraciones de leptina, IL- 1  $\beta$ , e IL- 4, en esta misma cohorte y conocer su relación con el IMC y la severidad del asma.

## DISEÑO DEL ESTUDIO

### **TIPO DE ESTUDIO**

Es un estudio realizado se determina de cohorte, descriptivo y observacional.

### **UNIVERSO DE TRABAJO**

Participaron pacientes que acudieron al servicio de consulta externa de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional Siglo XXI, que acudieron a consulta de primera vez con diagnostico de referencia: asma alérgico.

## VARIABLES

**Variable Independiente:** Índice de Masa Corporal

**Variables Dependientes:** Severidad de asma

Niveles séricos de leptina, IL 1 $\beta$  e IL-4.

### **Definición Operativa de variables.**

**Obesidad.** Se define como el exceso de grasa corporal y se mide a través del IMC, su clasificación según la OMS es:

IMC de 18.5 – 24.9 Son bien nutridos

IMC de 25- 29.9 es sobrepeso

IMC  $\geq$  30 se considera obesidad.

Variable: Cuantitativa, continua, de intervalo.

**Severidad de asma** se clasifico de acuerdo a los criterios de **GINA**

## CLASIFICACION DE LA SEVERIDAD

Nivel	Síntomas	Síntomas Nocturnos	PFE
Nivel 4 Persistente severa	Continuos Actividad Física Limitada	Frecuentes	Menor o igual al 60% estimado Variabilidad mayor al 30%
Nivel 3 Persistente moderada	Diario Uso diario de beta 2 agonistas Ataques afectan actividad	Mayores de una vez por semana	Mayor del 60% Y Menor del 80%
Nivel 2 Persistente Leve	Mayores o iguales a una vez por semana , pero menores de una al día	Más de dos veces al mes	Mayor del 80% estimado Variabilidad del 20 al 30%
Nivel 1 Intermitente	Menores de una vez por semana Asintomático con PFE normal entre ataques	Menor o igual de dos veces al mes	Mayor o igual a 80% estimado. Variabilidad menor al 20%

Variable cuantitativa, nominal, ordinal.

## NIVELES DE LEPTINA

Es una proteína, producida por los adipocitos, que regula la ingesta alimenticia, se encuentra aumentada en obesos.

Los niveles séricos de leptina se miden con el método Radioinmunoanálisis (RIA), en ng de leptina por cada millón de células en un cultivo a las 24 horas.

Es una variable cuantitativa continua de razón.

## **NIVELES DE IL 1- $\beta$ e IL- 4.**

Son algunas de las citocinas principalmente relacionadas con el estado inflamatorio de los diferentes tejidos de organismo.

Los niveles séricos se midieron por el método de ELISA con estuches LINCO research (LINCO, ST Charles, Missouri, USA).

Es una variable cuantitativa continua de razón.

## TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se calculo el tamaño de muestra de acuerdo a los siguientes parámetros.

Muestras mayores de 30 sujetos

Con un poder de 0.80

Grado de significancia de 0.05

E/S tamaño de efecto estandarizado 0.5

$$n = 16 \div (E/S)$$

$$n = 64 / 0.25$$

$$n = 64 \text{ pacientes.}$$

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **Criterios de inclusión**

Pacientes adultos con edad de 18 - 60 años de edad

Ambos sexos

Pacientes con diagnóstico de asma según los criterios de GINA.

Pacientes que acepten formar parte del estudio.

### **Criterios de exclusión.**

Pacientes con otra patología respiratoria que no sea asma alérgico.

Paciente que cumpliendo los criterios de inclusión no acepten participar en el estudio

Pacientes que por prescripción médica no esta indicada la espirometría

## **VARIABLES DE CONFUSIÓN**

Mujeres con terapia reemplazo hormonal

Se considera como tal aquella mujeres que reciben estrógenos exógenos y para su control serán analizadas al final del estudio un análisis por separado.

## PROCEDIMIENTO

1. En el estudio participaron pacientes que acudieron a la Consulta Externa de Alergia del Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional Siglo XXI, a su consulta de primera vez enviada de unidades de primer nivel de atención con diagnóstico de probable asma alérgico.

2. Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión fueron invitados de forma verbal a participar en el proyecto de investigación. Los pacientes que aceptaron participar firmaron la carta de consentimiento informado (anexo 1).

3. El día de la consulta en el servicio de Alergia e inmunología clínica, se realizó un interrogatorio directo acerca de la ficha de identificación y otros datos personales para llenado de una hoja de captura. Se interrogó entre otros: edad, sexo y en el caso de las mujeres presencia de menopausia y tratamiento.

También se realizó una historia clínica completa, que se anexó al expediente clínico del paciente.

4. Se realizaron determinación de talla y peso sin zapatos con una báscula previamente calibrada. Con estos datos se calculó el IMC para cada paciente.

5. Posteriormente se realizó a cada paciente un estudio de espirometría con personal calificado, con una explicación del procedimiento y un breve adiestramiento previo del paciente para realizar la prueba.

Esta prueba fue segura y no invasiva para el paciente.

6. Por ultimo se realizó una toma de muestra sanguínea por personal calificado, con materiales estériles y desechables, para medir los niveles séricos de leptina, IL-1 $\beta$  e IL- 4.

## **CONSIDERACIONES ETICAS**

El estudio no represento riesgo alguno para el paciente, y se conservan los principios de respeto a la persona, beneficencia y justicia. Los resultados permitieron conocer mejor la relación entre asma y obesidad, ampliar el conocimiento sobre la fisiopatología del asma y permitirán además establecer sugerencias y medidas para disminuir los riesgos para el paciente y mejorar su calidad de vida.

El proyecto respeta los códigos de ética en la investigación con seres humanos de Helsinki, de la Secretaría de Salud y de nuestra institución.

## RESULTADOS

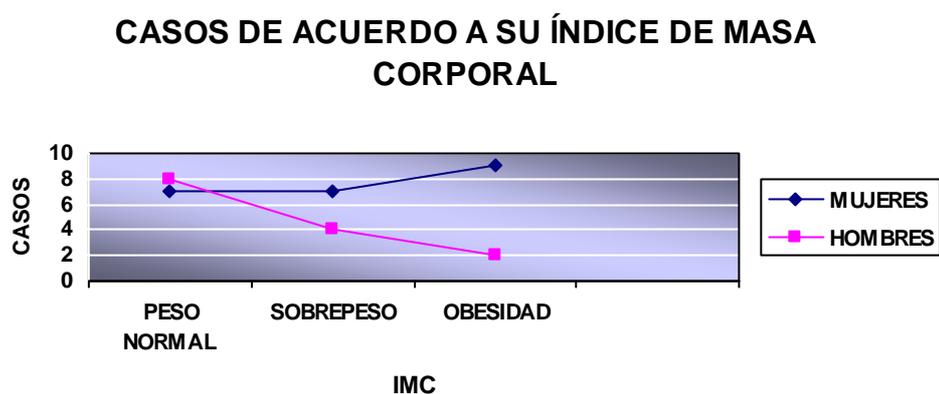
Se obtuvo una muestra de 37 pacientes adultos de primera vez, citados a la Consulta Externa del Servicio de Alergia del Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional Siglo XXI, de los cuales 23 (62.16%) pertenecen al sexo femenino y 14 (37.83%) al sexo masculino, con edades entre los 18 a los 55 años, con un promedio de 32 años. Posterior a la realización de historia clínica completa, aplicación de pruebas cutáneas y realización de espirometría, se confirmó el diagnóstico de asma alérgico y se formaron subgrupos de acuerdo a su Índice de Masa Corporal (IMC) y la severidad de asma según GINA.(1)

Se clasificaron en 3 grupos de acuerdo a su Índice de Masa Corporal (IMC). De esta forma el total de pacientes con peso normal fue de 15 (40.54%), de estos 7 fueron mujeres y 8 hombres, con sobrepeso el total fue de 11(29.72%) pacientes, 7 mujeres y 4 hombres y en el grupo con obesidad quedaron 11(29.72%) pacientes de los cuales 9 fueron mujeres y 2 hombres. (Tabla. 1 y Grafica1).

GRUPO	IMC	MUJERES	HOMBRES	TOTAL %
1 PESO NORMAL	< 25	7	8	15 (40.54)
2 SOBREPESO	25- 29.9	7	4	11 (29.72)
3 OBESIDAD	> 30	9	2	11 (29.72)
		23	14	37 (100)

Tabla 1. Grupos de acuerdo al Índice de Masa Corporal en hombres y mujeres

Grafica 1



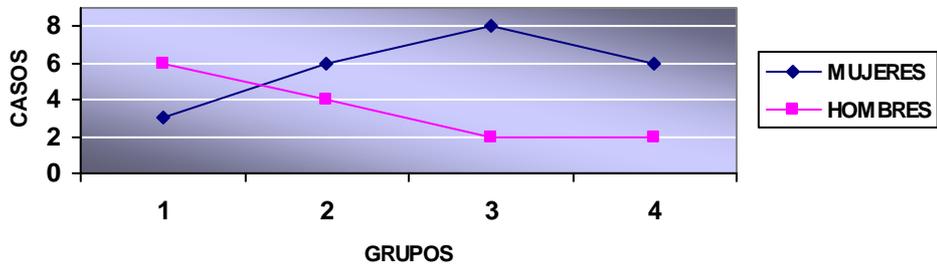
De acuerdo al grado de severidad de asma se formaron los 4 grupos correspondientes tanto para mujeres como para hombres. El grupo de asma leve intermitente fue de 9 (24.32%) paciente de los cuales 3 eran mujeres y 6 hombres, con asma leve persistente fueron 10 (27.02%) pacientes 6 mujeres y 4 hombres, con asma moderado persistente fueron 10 (27.02%) pacientes, 8 mujeres y 2 hombres y por ultimo en el grupo con asma severo persistente hubieron 8 (21.62%) pacientes, 6 mujeres y 2 hombres. (Tabla 2, grafica 2).

GRUPO	SEVERIDAD DE ASMA	MUJERES	HOMBRES	TOTAL
1	LEVE INTERMITENTE	3	6	9 (24.32)
2	LEVE PERSISTENTE	6	4	10 (27.02)
3	MODERADO PERSISTENTE	8	2	10 (27.02)
4	SEVERO PERSISTENTE	6	2	8 (21.62)
		23	14	37 (100)

Tabla 2. Grupos de pacientes de acuerdo a severidad del asma en ambos sexos.

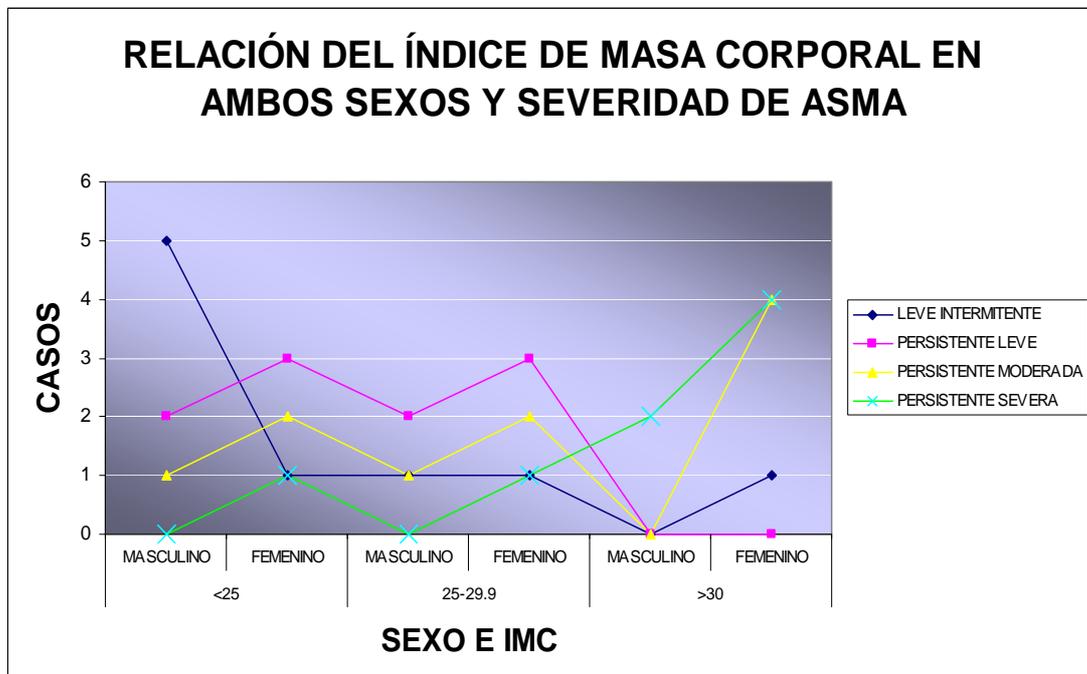
Grafica 2

### CASOS AGRUPADOS DE ACUERDO A SU SEVERIDAD DE ASMA



Para correlacionar el IMC con la Severidad del asma en estos pacientes se realizo el análisis estadístico con prueba estadística rho Spermán obteniendo valor de  $p \leq 0.528$ . Encontrando una correlación moderada según los criterios de Colton. ( Grafica 3).

Grafica 3



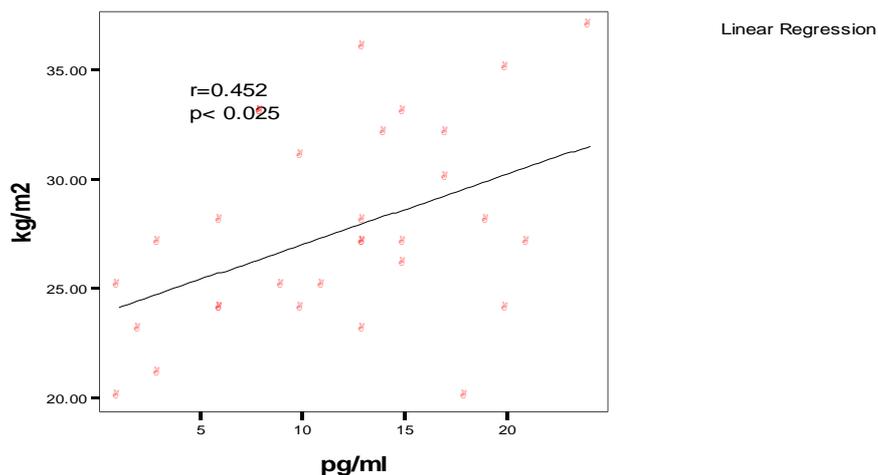
A todos los pacientes que aceptaron participar se les tomo muestra de sangre para determinación de IL 1 beta IL-4, por el método de ELISA así como el nivel leptina medido por quimioluminiscencia. Los resultados se analizaron con la prueba rho de Serman para análisis de varianza y con la prueba no paramétrica U de Mann Whitney usando un programa SPSS versión 12.

De acuerdo a los niveles de IL 1 beta que se determinaron en los subgrupos de pacientes y su relación con la severidad de asma, se demostró una diferencia significativa entre los subgrupos de leve intermitente y severo persistente con un valor de  $P= 0.008$  con la prueba estadística U Mann Whitney.

Los niveles de IL-4 en todos los pacientes fueron menores de 7.8pg/mL en todos los pacientes de los diferentes subgrupos.

La correlación del IMC y los niveles de leptina fue de  $r = 0.425$  con una  $p < 0.025$ . (Grafica 5).

Grafica 5. Correlación lineal del los niveles de leptina y el IMC



## ANALISIS DE RESULTADOS

De nuestra muestra de pacientes 37 pacientes estudiados, se observó un predominio del sexo femenino relación 1.8 :1 en comparación con el masculino, además el 81% (9/11) de mujeres participantes presentaron IMC > 30, lo que concuerda con lo publicado por ENSA 2000, que reporta mayor prevalencia de obesidad en nuestro país, especialmente en el sexo femenino.

Los resultados de nuestro estudio mostraron que el 66.6% de los pacientes masculinos presentan asma leve intermitente, hubo sin embargo mayor cantidad de mujeres en los grupos con asma moderado persistente y asma severo persistente, 80% y 75% respectivamente, los estudios publicados anteriormente mostraron una relación directa entre mujeres obesas y el mayor riesgo de presentar asma, que algunos autores situaban hasta en 170%. Camargo y colaboradores demostraron que aquellas pacientes que incrementan su peso después de los 18 años, tienen mayor riesgo de presentar asma, cuando su IMC es mayor de 30, sin embargo pocos estudios hacen referencia en cuanto a la relación con la severidad del asma. .

En contraste a los estudios publicados nuestros resultados muestran que existe una correlación entre el IMC y la severidad del asma, dado que el 87% de los pacientes con asma severo presentaron IMC >30 ,  $p < 0.528$ .

Al analizar la correlación entre el IMC y la severidad del asma encontramos que los casos con severidad moderado persistente y persistente severo tenían un IMC mayor

de 30, en contraste con el grupo de asma leve intermitente donde predominan los pacientes con IMC menor de 25, esta correlación puede explicarse por el hecho de que el tejido adiposo como órgano endocrino induce la liberación de adiponectinas, adipocinas y hormonas proinflamatorias, como leptina, resistina y adipocina entre otros.

El asma como enfermedad inflamatoria crónica, resultado de una variedad de reacciones inmunológicas adversas en las que participan mastocitos, basófilos, linfocitos T, eosinófilos, y citocinas liberadas que conforman el microambiente que producen la enfermedad, así como cambios influidos por factores genéticos y ambientales. Debido a que células Th2 han sido identificadas en las vías aéreas de pacientes con asma y porque las citocinas son requeridas para el desarrollo de eosinofilia y producción de IgE se ha propuesto que las células Th2 disparan una respuesta inflamatoria que resulta en asma

Las células Th2 orquestan la inflamación asmática a través de secreción de citocinas particularmente IL-4, IL-13, IL-5 e IL-9. La IL-4 es el principal factor regulador de la producción de IgE por células B y es requerido para una óptima diferenciación a células Th2, sin embargo bloquear la IL-4 no es suficiente para inhibir el desarrollo del asma en modelos experimentales. En este trabajo encontramos niveles mínimos detectables de IL-4 que sin embargo pudieron ser suficientes para disparar la expresión de IL-13 (su camino de señalización se traslapa con el de IL-4) la cual completamente bloquea la hiperactividad aérea en modelos de asma de ratón.

IL-1 $\beta$  es una citocina Th1 pro-inflamatoria implicada en la patogénesis del asma, se ha visto que la producción de IL-1 disminuye en la remisión de esta enfermedad.

Los niveles de IL-1 beta se encuentran aumentados en lavados broncoalveolares en pacientes asmáticos y estos niveles correlacionan con la severidad de la disfunción aérea. En este trabajo la IL-1 $\beta$  se expresó en todos los grupos de severidad del asma, los pacientes persistentes leves muestran una concentración promedio de 24  $\mu\text{g/ml}$ , y una concentración mayor de 50  $\mu\text{g/ml}$  en pacientes moderados y severo persistentes, sin embargo esta correlación no fue estadísticamente significativa. Sin embargo nuestros resultados muestran una correlación directamente proporcional entre la concentración sérica de leptina y el IMC, con una  $p < 0.025$ , lo que se explica por la relación entre ambas, ya que la leptina puede inducir la producción de IL-6, proteínas C reactiva y otros reactantes de fase aguda que contribuyen a mantener un estado inflamatorio crónico que exacerba el asma en los pacientes obesos.

## CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos nos permiten sugerir que los pacientes asmáticos con IMC > de 30 presentan mayor concentración de leptina y IL- 1b y esto puede explicar en parte la mayor severidad de la enfermedad en estos pacientes, en nuestra población este fenómeno se presenta principalmente en el sexo femenino.

Sin embargo dado el tamaño de muestra estudiada, será necesario realizar mayores estudios al respecto, que incluyan además la determinación de estrógenos ya que estos alteran la respuesta de los receptores beta 2 adrenérgicos favoreciendo la broncoconstricción del músculo liso, por otra es importante determinar la participación de la hormona de crecimiento que tiene valores paralelos con la concentración de leptina en los pacientes obesos.

Existen factores presentes en las mujeres, como es la presencia de obesidad después de la pubertad, y la distribución de la grasa corporal que explican en parte el incremento de la presencia y severidad del asma en esta población en comparación con los hombres.

Las líneas de investigación actuales, están dirigidas a los aspectos genéticos comunes que relacionan la presencia de obesidad y asma como polimorfismos en cromosomas involucrados en la síntesis de receptores de inflamación involucrados en ambas patologías.

Los resultados obtenidos en nuestro trabajo apoyan los resultados de investigadores como Akala y Dickson que muestran que la reducción de peso en los pacientes asmáticos obesos, disminuye la severidad del asma, uso de fármacos, hospitalizaciones, mejorando la calidad de vida de los pacientes.

## **ANEXOS**

### **HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Lugar y fecha: \_\_\_\_\_

Por medio de la presente, yo: \_\_\_\_\_

Acepto participar en el proyecto de investigación titulado

**Relación del IMC y la severidad del asma en adultos y su correlación con marcadores inflamatorios.**

Registrado ante el Comité Local de Investigación con el número: \_\_\_\_\_

El objetivo de este estudio es determinar la asociación entre el IMC y la severidad del asma en pacientes asmáticos obesos en comparación con asmáticos no obesos.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en:

**1.- Acudir al servicio de Consulta Externa de Alergia, en donde se me tomaran medidas de peso y talla, así como se preguntaran datos personales generales. Y se me realizara un estudio de espirometría, no invasivo y no doloroso para determinar la severidad del asma.**

**2.- Se me solicitará una muestra de sangre para medir niveles séricos de leptina, IL- 4, IL 5 y IL6, INF gamma y proteína C reactiva, por personal capacitado y con materiales estériles y desechables.**

Declaró que se ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos e inconvenientes y molestias, al igual que los beneficios derivados de mi participación en el estudio.

El Investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento que se me realizará, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que plantee acerca de los procedimientos que llevaran a cabo, así como los riesgos, los beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

**Entiendo que conservo el derecho de retirarme en el momento que yo decida sin que ello afecte la atención médica que he recibido del Instituto.**

El Investigador principal me ha dado seguridades que no se me identificara en las presentaciones o publicaciones que se deriven de este estudio y que los datos obtenidos serán manejados en forma confidencial, también se ha comprometido a proporcionarme información actualizada que obtenga durante el estudio, aunque pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a la permanencia en el mismo.

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del Paciente

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del Testigo

\_\_\_\_\_  
Nombre, Firma y matricula del Investigador principal.

## HOJA DE REGISTRO

Diseñaremos una hoja en Excel para la recopilación de datos de nuestros participantes en el estudio, que incluyan los siguientes datos:

1. Nombre
2. Número de afiliación
3. Sexo
4. Edad
5. Peso
6. IMC
7. Menopausia
8. Severidad de asma
9. Resultado de espirometría
10. Niveles séricos de leptina
11. Niveles séricos de IL- 4
12. Niveles séricos de IL- 1 beta

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Diseño del estudio	X											
Registro del estudio	X											
Captación de pacientes		X	X	X								
Realización de espirometrías y toma de muestras					X	X						
Análisis de resultados							X	X	X			
Publicación										X	X	X

## BIBLIOGRAFIA

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2006. The GINA reports are available on [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
2. Chinn S, Rana RS. Has prevalence of asthma increased in children? Evidence from national study of health and grown 1973 – 1986. *BMJ* 1990; 300: 1306 – 10.
3. Flemming DM, Crumbie DL,. Prevalence of asthma and fever in England and Wales. *BMJ* 1987; 294: 279 – 83.
4. Mannino DM, Huma DM, Akinbami LJ, Mourman JE, Gwynn C, Redd SC. Surverllance for asthma: Unitede States, 1980 – 1999. *MMW* 2002; 51: 1-13.
5. World Health Organization. The world health report 1996. Finhting desase fustering development. World Health Organization Genova, France, 1996.
6. Adams DF, Marano MA. Current stimates from health national interview survey, 1994. *Vital Health Stat* 1995; 193: 82.
7. Matthew Masoli The global burden of asthma; executive summary of the GINA dissemination committee report. *Allergy* 2004; 59: 469-478.
8. Neffern H, Baena-Cagnani CE, Malka S, et. al. Asthma mortality in Latin America. *J Investig Allergol Clin Inmuno* 1997 Jul-Aug; 7(4): 249-53.
9. Salas Ramírez M, et al. Tendencia de la Mortalidad por asma en México. *Bol Oficina Sanit Panam*; 1994; 116(4):298-306.
10. Segura Méndez NH, Salas RM: Estudio descriptivo de la morbilidad y mortalidad por asma en una institución de salud. *Alergia México* 1994, 41(2):42-45.
11. De Marco PhD, Marcon MS, et al. Prognostic factors of asthma severity: A 9 year internacional prospective cohort study. *J Allergy Clín Immunol* 2006; 117: 1249-56).

12. Gómez DH, Vázquez M, Fernández C. Obesidad en adultos derechohabientes del IMSS Encuesta Nacional de Salud 2000. Rev. Med IMSS 2004; 43 (3): 239 – 345.
13. Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. Obesidad, Diagnóstico y tratamiento. Revista de Endocrinología y nutrición 2004; 12 (4) Supl. 3:S91-S95.
14. Hunninghake GM, Weiss ST, Zeledón JC. Asthma in Hispanics. Respire Med 2006 Apri: 100(4):648-657.
15. Schaub B, Von Mutius E. Obesity and asthma, what are links? Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005 Apr;5(2):185-193.
16. Perez R, Rojas R, Torres V, et.al. Obesity among children residing in Mexico City and its impact on lung fuction: a comparison whit Mexicans-Americans. Arch Med Res 2006 Jan; 37(1):165-71.
17. Sanchez RL, Berber A, Fnghanel G. Incidencia de obesidad en población mexicana. Revista de Endocrinología y Nutrición 2001; 9(2): 60-66.
18. Vázquez GJ. Obesidad y asma. Revista de Investigación Clínica 2002; 54 (5): 453-461.
19. Gennuso J, Epstein LH, Paluch RA. The relationship between asthma and obesity in urban minority childres and adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med 1998; 158: 197 – 200.
20. Figueroa – Muñoz JL, Chinn S, Ran RS .Association between obesity and asthma in 4 – 11 year old children the UIC. Thorax 2001; 56: 133 – 137.
21. Mutius E, Schwartz J, Neam LM, Duckey D, Weiss ST. Relation of body mass index to asthma in children. The national health and nutrition examination study III. Thorax 2001; 56: 835-8.

22. Castro – Rodriguez JA, Holberg J, Morgan WL, Wright AL, Martinez FD. Increased incidence of asthma like symptoms in girls who become overweight obese during school year. *Am J Resp Cri Care Med* 200; 163: 1344 -49.
23. Young SY, Gunzenhauser JD, Malone KE, Mc Turnan A. Body Mass index in the military population of the Nothwestern United States. *Arch Int Med* 2001; 161: 1605 – 11.
24. Schchter LM, Salome CM, Woolcock AS. Obesity as a risk for asthma and wheeze but not aiway hipercrepsiveness. *Thorax* 2001; 56: 4-8.
25. Ford ES. Asthma body index and C reactive protein among US adults. *J Asthma* 2003, 40(7):733-9
26. Jarvis D, Chinn S, Potts J. Association of body mass index with respiratory symptoms and atopy: results from the European Community Respiratory heath survey. *Clin Exp Allergy* 32(6):831-7, 2002.
27. Stefano GM, Duane L, Sherrill PhD, The relation of body mass index to asthma, chronic bronchitis and emphysema. *Chest* 2002; 122(4)1256-1263.
28. Hakala K, Steinus- Aarnalia B, Sovijarvi A. effects of weight loss on peak flow variability, airways obstruction and lung volumen in obese patients with asthma. *Chest* 2000: 118: 1325 – 21.
29. Hakala K, Steinus-Aarnalia B, Sövijarvi A. Effects of weight loss on peak flow variability, airways obstruction and lung volumes in obese patients with asthma. *Chest* 2000; 118: 1315-21.
30. Steinus-Aarnalia B, Poussa T, Kvarnström J, Grönlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma. *Bri Med J* 2000; 320: 827-32.
31. Murr MM, Siadati MR, Sarr MG. Results of bariatric surgery for morbid obesity in patients older than 50 years. *Obes Surg* 1995; 5: 399-402.

32. Dixon JB, Chapman L, O'Brien P. Marked improvement in asthma after lap-band surgery for morbid obesity. *Obes Surg* 1999; 9: 385-9.
33. Shaheen SO, Sterne AC, Montgomery SM, Azima Hossain. Birth weight, body mass index and asthma in young adults. *Thorax* 1999; 54: 396- 402
34. Chen Y, Dales R, Krewski A, Brerthaupt K. Increased effects of smoking, obesity on asthma among female Canadians. The national population survey 1994 .- 1995.
35. Zeledón JC, palmer JL, Litonjoa AA, Weiss TS, Wang B. Body Mass Index and asthma in adults in families of subject with asthma in Anging China. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1835- 1840.
36. Camargo CA, Weiss ST, Zharg S, Willet WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index weight change and risk of adult onset asthma in women. *Arch Int Med* 1999; 159: 2582 – 9.
37. Beckett WS, Jacons DR, Yu X, Imbarren C, Willians Cd. Asthma is associated with weight gain in females but no males, independent of physical activity. *Am J Respi Cri Care Med* 2001; 164: 2045 – 50.
38. Norman E, Rosenhall L, Nystrom L, Bergstrom E, Stjernberg N. High prevalence of asthma and related symptoms in teenagers in Northern Sweden. *Eur Respir J* 1993; 6: 834-9.

39. Martin AJ, McLennan LA, Landau LI, Phelan PD. The natural history of childhood asthma to adult life. *Br Med J* 1980; 280: 1397-400.
40. Anderson HR, Pottier AC, Strachan DP. Asthma from birth to age 23: Incidence and relation to prior and concurrent atopic disease. *Thorax* 1992; 47: 537-42.
41. Castro-Rodríguez JA, Holberg J, Morgan WJ, Wright AL, Martínez FD. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during school years. *Am J Respir Cri Care Med* 2001; 163: 1344-9.
42. Nancy K, Ostrom MD. Women with asthma: a review of potencial variables and preferred medical management. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96:655-665.
43. Fuantuzzi G. Tejido adiposo, Adipocinas e Inflamación. *JACI* 2005; 115:911-919.
44. Marinis A, Bianchi A, Manzini R, Gentilella et al. Growth hormone secretion and leptin in morbid obesity before and after niopancreatica diversion; relationships with insulin and body composition. *Endocrinol Metab* 89(1); 174-180, 2004.
45. Metiz Ozata, carlos Dieguéz , Felipe Casanueva. The inhibition of growth hormone secretion present in obesity is not mediated by the high leptin levels; a study leptin deficiency patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88 (3): 312-316..
46. BA Gower TR Nancy MI Goran et al. Leptin in postmenopausal woman: influence of hormone therapy, insulin and fat distribution *J Clin Endocrinol Metab* 85( 1770-1775 2000.
47. Metiz Ozata, carlos Dieguéz , Felipe Casanueva The inhibition of growth hormone secretion present in obesity is not mediated by the high leptin levels; a study leptin deficiency patients. *J Clin Endocrinol Metab* 88(3) ; 312-316, 2003

48. Maachi M, Pieroni L, Bruckert E. Systemic low-grade inflammation is related to both circ and adipose tissue TNF alpha, leptin and IL-6. *Obes Retat Metab Disor* 2004 , 28(8):993-7
49. Bullo M, García Lorda P, Megias I, Salas S. *Obes Res* 2003; 11(4) 525-31
50. María E. Trujillo Sean, Sullivan Ingrid Harten. Interleukin -6 regulates human adipose tissue lipid metabolism and leptin production in vitro. *Journal Clin Endocrin Metab* 89 (11) :5557-5582 .
51. Bioxell S. Ambrosio D. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 2005 abril; 4(2):163-7.
52. Blassis MS. *Allergy Asthma Proc* 2005 Jan-Feb; 26 (1):35-40.
53. Tillie-Leblond I. Illiescu C. *Arch Pediatric* 2004 Jun Suppl 2:58s-64s.
54. Ngoc LP. Gold DR. Zeledón JC. *Curr Opin Alergy Clin Immunol* 2005 Apr; 5(2):161-6.
55. Freiri M. Airway epithelial cell release of citokynes. *Allergy Asthma Proc* 2004 Nov-Dec; 25 (6): 387-93.
56. Rubinstein I, Zamel N, DuBarry L, Hoffstein V. Airflow limitation in morbidly obese, nonsmoking men. *Ann Int Med* 1990; 112: 828-32.
57. Kaplan TA, Montana E. Exercise induced bronchoesasm in nonasthmatic obese children. *Clin Pediatr* 1993; 32: 220-5.
58. Redline S, Tishler PV, Schluchter M, Aylor J, Clark F, Graham G. Risk factors for sleep disordered breathing in children. *Am J Cri Care Med* 1999; 159: 1527-32.

59. Vázquez JC, Regalado J, Meza MS, Borja V, Rojas R, Olaiz G, Catalán M, Chapela R, Villalba J, Pérez-Padilla JR. Snoring and respiratory symptoms in children and adolescents. An association with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: A679.
60. Chan CS, Woolcock AJ, Sullivan CE. Nocturnal asthma: Role of snoring and obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1502-4.
61. Guilleminault C, Quera-Salva MA, Powell N, Riley R, Romaker A, Partinen M, Nino-Murcia G. Nocturnal asthma: Snoring, small pharynx and nasal CPAP. *Eur Respir J*, 1988; 1: 902-7.
62. Harding SM. Gastroesophageal reflux, asthma, and mechanisms of interaction. *Am J Med* 2001; 11(8A): 8-S-12S.
63. Tantisira KG, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: Obesity and asthma. *Thorax* 2001; 56 (Suppl II): ii62: ii74.
64. Beuther DA, Weiss ST. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174 (2): 112-9.