

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**MEDICIÓN Y COMPARACIÓN DE LOS MARCADORES
INFLAMATORIOS SISTÉMICOS EN ADOLESCENTES
OBESOS CON ASMA (OA) Y SIN ASMA (OnA)
ANTES Y DESPUÉS DE BAJAR DE PESO
(RESULTADOS PRELIMINARES)**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA**

P R E S E N T A :

DRA. PAOLA BEATRIZ CARPIO GALINDO

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JUAN JOSÉ LUIS SIENRA MONGE

ASESORA DE TESIS:

DRA. BLANCA ESTELA DEL RÍO NAVARRO



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO

FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F.

AGOSTO 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).

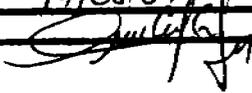
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Paola Beatriz

Carola Galindo

FECHA: 17/08/07

FIRMA: 

Palabras clave:

Marcadores Inflamatorios Sistémicos
en Adolescentes Obesos Asmáticos y
no Asmáticos.

Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado
Hospital Infantil de México
Federico Gómez.



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

**MEDICIÓN Y COMPARACIÓN DE LOS MARCADORES
INFLAMATORIOS SISTÉMICOS EN ADOLESCENTES OBESOS CON
ASMA (OA)
Y SIN ASMA (OnA) ANTES Y DESPUÉS DE BAJAR DE PESO
(RESULTADOS PRELIMINARES)**

Director de tesis:

Dr. Juan José Luís Sierra Monge

Coordinador del Centro de Enfermedades Respiratorias

Investigador del Sistema Nacional de Investigadores

Profesor del curso Universitario de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica

Dra. Blanca Del Río Navarro

Jefe del departamento de Alergia e Inmunología Clínica pediátrica.

Profesor titular del curso universitario de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica

Dra. Paola Beatriz Carpio Galindo

Residente, Segundo Año de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica

México, DF. 2007.

Director de tesis:

Dr. Juan José Luís Sierra Monge

Coordinador del Centro de Enfermedades Respiratorias

Investigador del Sistema Nacional de Investigadores

Profesor del curso Universitario de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica

Dra. Blanca Del Río Navarro

Jefe del departamento de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica.

Profesor titular del curso universitario de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica

Asesores:

Dr. Jaime Del Río Chivardi

Alergólogo Pediatra

Dra. Virginia Blandón

Alergóloga Pediatra

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**MEDICIÓN Y COMPARACIÓN DE LOS MARCADORES
INFLAMATORIOS SISTÉMICOS EN UN GRUPO DE ADOLESCENTES
OBESOS CON ASMA (OA) Y SIN ASMA (OnA) ANTES Y DESPUES DE
BAJAR DE PESO**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**MÉDICO SUB-ESPECIALISTA EN
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DRA. PAOLA BEATRIZ CARPIO GALINDO

Director:



Dr. Juan José Luis Sierra Monge

**Coordinador del Centro de Enfermedades Respiratorias
Investigador del Sistema Nacional de Investigadores
Profesor del curso Universitario de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica**

MÉXICO, D. F. 2007


Dra. Yolanda Rocio Peña Alonso



**“MEDICIÓN Y COMPARACIÓN DE LOS MARCADORES
INFLAMATORIOS SISTÉMICOS EN ADOLESCENTES
OBESOS CON ASMA (OA) Y SIN ASMA (OnA) ANTES
Y DESPUÉS DE BAJAR DE PESO”**

POR:

Dra. Paola Beatriz Carpio Galindo

Tesis propuesta para obtener el título de

Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica

Universidad Nacional Autónoma de México

2007

**Esta tesis corresponde a los estudios realizados
con una beca otorgada por la Secretaría de
Relaciones Exteriores del Gobierno de México**

AGRADECIMIENTOS

A Dios: Por permitirme vivir cada día en su amor y terminar con éxito la meta propuesta.

A Virgen María: Por interceder ante mi Dios por mi y ayudarme a lograr mi objetivo.

A mis padres: Por todo su amor y apoyo para ser mejor cada día, y por sus sabios consejos para permitirme terminar con éxito todos mis sueños de una mejor manera. Los quiero con todo mi corazón.

A mis hermanos: Porque a pesar de la distancia siempre hemos estado unidos y no me han dejado sola en los momentos difíciles. Los quiero mucho.

A Rudy: Por todo el amor que me ha brindado, por ser la luz de mi vida y por darme fuerza en los momentos difíciles. A ti dedico mi tesis.

A la familia Rodríguez: por permitirme entrar a su familia como parte de ella como a una hija.

A mis maestros: Al Dr. Sierra, por hacer posible este trabajo. Dra. Del Río, Dr. Rosas. Dra. Ávila, gracias por, por haber confiado en mí. Gracias por todas sus enseñanzas que fortalecieron las bases de mi aprendizaje.

A mis amigos: Gracias por su amistad, y todos esos momentos que compartimos juntos durante la residencia los cuales me llevare dentro de mi mente y mi corazón por siempre, con dedicatoria especial a Emilia Hidalgo y Georgina Ochoa por animarme a seguir día con día aunque se presentaran momentos difíciles.

A todo el personal del servicio de alergias: gracias por todo el apoyo brindado durante este tiempo.

Al Hospital Infantil de México: Cuna de la pediatría de México, gracias por permitirme ser parte de esta tan prestigiada institución.

ÍNDICE DE CONTENIDO

Introducción	1
Antecedentes	3
Marco teórico	6
Planteamiento del problema	12
Justificación	13
Objetivos	14
Hipótesis	15
Material y método	16
Criterios de inclusión y exclusión	17
Definición de variables	18
Análisis estadístico	19
Consideraciones éticas	19
Resultados	20
Discusión	22
Conclusiones	24
Anexo 1-6	25
Gráficas de resultados	32
Bibliografías	38

INTRODUCCIÓN

El asma y la obesidad representan un problema de salud pública, ambos padecimientos son crónicos y existen diversas evidencias que sostienen la su asociación¹. Se ha demostrado que los pacientes asmáticos que presentan sobrepeso, cursan con una evolución mas grave de ésta^{2,3}.

El asma, es la enfermedad pulmonar crónica más común en la edad pediátrica, la cual causa una importante limitación de la función y de ausentismo escolar⁴. En cuanto a su prevalencia, según datos del estudio internacional para asma y alergias en la infancia (ISAAC), provenientes de 155 centros en 56 países fue de 1.6 a 30.6%, en México fue alrededor del 5%⁵.

La obesidad es un desorden crónico, que se caracteriza por un exceso de peso a expensas del tejido adiposo (adiposidad)⁶. Se ha visto que la obesidad ha aumentado en los últimos 30 años en países industrializados. Este incremento se ha visto tanto en hombres como en mujeres así como en niños y en adultos⁷.

No solo es un problema estético, sino una enfermedad donde el exceso de grasa corporal se ha acumulado a un grado en el que la salud está afectada. Su importancia radica en las complicaciones que ocasiona, menarca temprana, alteraciones emocionales (depresión, autoestima), hiperlipidemia, hipertensión arterial, esteatosis hepática, problemas ortopédicos, aumento del gasto cardiaco, diabetes tipo II y alteraciones en la función pulmonar como apnea del sueño y empeoramiento del asma. Con respecto a esta última, su relación puede existir como una unidad, alterando de manera más grave la salud del individuo^{8,9} sin embargo, no se ha logrado establecer una relación precisa.

Un punto emergente de evidencia sugiere que la obesidad puede jugar un papel en el desarrollo de asma en la niñez a través de una vía no alérgica¹⁰. Se ha observado desde hace tiempo que la obesidad es más común en niños y en adultos con asma⁷. Y su evolución es más grave^{4,5}.

De esta manera el estado obeso está caracterizado por lo que se ha llamado una inflamación sistémica de bajo grado. De hecho, los marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva, la IL-6 y la Leptina están incrementados en los individuos obesos. El tejido adiposo es un órgano secretor, que envía y responde señales que modulan el apetito, el gasto energético, la sensibilidad a la insulina, a los sistemas reproductivos y endocrinos, metabolismo óseo, inflamación e inmunidad¹.

Parece ser un efector de hipersensibilidad de la vía aérea, así como para el asma. Hay reportes sobre asociación entre el aumento del índice de masa corporal (IMC), y el desarrollo de hiperreactividad de la vía aérea (HRVA)¹¹.

El músculo liso de la vía aérea es el efector del estrechamiento agudo de la misma, y pareciera lógico entender que la obesidad puede influir en su función y en la hiperreactividad bronquial por mecanismos en donde factores estáticos, como aumento en la masa de la pared abdominal y torácica causa una disminución de la capacidad vital forzada (CVF), y por consiguiente que los cambios observados en la CVF relacionados a la obesidad afecten el músculo liso y permitan un estrechamiento excesivo¹². Existen también factores dinámicos que involucra la respiración espontánea y volumen pulmonar total los cuales en pacientes obesos se encuentra incremento de la frecuencia respiratoria pero substancialmente con un menor volumen pulmonar total y como resultado compromiso de los mecanismos broncodilatadores y predisposición de HRVA¹⁰.

Sin embargo, aún queda por establecer la relación causal precisa entre estas dos entidades: si el exceso de peso incrementa el riesgo de desarrollar asma, y si la obesidad además de tener una relación con el asma, también afecta el curso de la enfermedad y como influye su prevención en el desarrollo del asma.

ANTECEDENTES

La prevalencia del asma ha aumentado en sujetos obesos, y esto suele provocar síntomas respiratorios caracterizados por disnea al esfuerzo, mayor esfuerzo respiratorio y disminución del calibre de la vía aérea⁷.

La obesidad infantil es considerada por la Organización Mundial de la Salud, al igual que por las autoridades sanitarias de nuestro país como uno de los problemas de salud pública más importantes.

Se encuentra entre las principales patologías de los adolescentes, (cerca del 30%)^{13, 14} (www.insp.mx/ensanut/ensanut2006.pdf). Además de que es un problema *per se*, son importante las co-morbilidades, que la acompañan.

Su prevalencia se ha incrementado a más del doble en los últimos 20 años, sin mostrar signos de disminución epidemiológica^{15, 16} y llama la atención que en la población infantil es donde se ha presentado el mayor porcentaje de incremento, al igual que las co-morbilidades y complicaciones, éstas se presentan a edades más tempranas. Entre ellas se encuentran los problemas cardiovasculares, metabólicos y respiratorios.

En la encuesta nacional de salud del año 2000, se determinó que el exceso de peso (obesidad más sobrepeso) en el grupo de adolescentes masculinos de 10 a 17 años en el área metropolitana de la ciudad de México fue de 28% y en mujeres de 30.1%¹⁴ (www.insp.mx/ensanut/ensanut2006.pdf).

Se determinó como un serio problema en el estudio sobre factores de riesgo de obesidad, dentro del ISAAC en la Ciudad de México, realizado en septiembre 2002 y enero 2003, donde se analizaron dos grupos de edades:

El primer grupo con niños de 6-7 años había 1.671 niños y 1.608 niñas, mientras que en segundo grupo de 13-14 años tenían 2.587 niños y 2.758 niñas. El predominio de la obesidad fue de 15.0 % en niños de 6-7 años y 13.4 % en las niñas, mientras que en los de 13-14 años fue de 6.1 % y 3.1 %⁵.

Estudios longitudinales indican que la obesidad antecede al asma y que el riesgo relativo de incidencia de asma es directamente proporcional al incremento de la obesidad. Parecería que el asma predispone hacia obesidad, y la obesidad empeora el asma.¹⁷

El comportamiento habitual del adolescente asmático es ignorar sus síntomas, restringir sus actividades físicas y desprestigiar el tratamiento (lo que provoca sedentarismo).

Los pacientes asmáticos que posteriormente desarrollan obesidad presentan una evolución más grave del asma. Se considera que la obesidad aumenta la prevalencia del diagnóstico de asma al hacer obvios los síntomas en individuos que de no ser por la obesidad tendrían enfermedad subclínica¹⁷.

La asociación entre asma y obesidad ha sido debidamente establecida, y aquellos que reducen de peso, mejoran el número y gravedad de sus síntomas. Litonjua y col.¹⁸ reportaron asociación positiva entre el IMC y la presencia de hiperreactividad bronquial (HRB). Otros investigadores han encontrado esta asociación con predominio en las mujeres¹⁹. Sin embargo To y col.²⁰ no demostró esta asociación en niños canadienses de 4 a 11 años con diagnóstico médico de asma y con IMC >85% para su edad. Una de las fallas del estudio es que consideraron al sobrepeso y a la obesidad dentro de la misma variable.

La etiología de ambas es compleja y multifactorial y la relación entre ambas sugiere que puede haber una asociación causal entre efectos mecánicos directos, incremento de la respuesta inmune a través de mecanismos genéticos y por influencia genética específica/ hormonas y factores ambientales que contribuyen a incrementar el riesgo.

Desde el punto de vista epidemiológico, los pacientes obesos tienen más riesgo de presentar síntomas respiratorios ligados al asma^{21, 22, 23, 24}.

Para tratar de responder la relación que existe entre obesidad y asma, se ha abordando de la siguiente manera:

1) Factor mecánico:

Estática:

- El incremento de la masa abdominal y torácica en el obeso disminuye la capacidad residual funcional²⁵. Debido a que el volumen pulmonar es el determinante mayor del diámetro de la vía aérea. El obeso tiene una frecuencia respiratoria mucho mayor que el sujeto no obeso, pero el volumen pulmonar total es sustancialmente menor¹⁰. En respuesta se compromete el mecanismo broncodilatador y predispone el desarrollo de HRB, comparado con los sujetos sanos.
- El efecto de la obesidad sobre el músculo liso produce cambios en la anatomía pulmonar.
- El crecimiento pulmonar en los niños, en donde la carga mecánica esta incrementada por la obesidad, se encuentra disminuido, alterando la función pulmonar y convirtiéndose en un factor de riesgo para el desarrollo futuro de asma.
- La obesidad puede acelerar el proceso de remodelación pulmonar en cada ataque de asma aguda. En los obesos que disminuyeron de peso se mejoró la función pulmonar pero no modificaron la HRB, lo cual puede estar relacionado con un proceso de remodelación²⁶.

2) Proceso inflamatorio:

- Los obesos sufren de un grado bajo de inflamación crónica sistémica, que se caracteriza por el incremento de los leucocitos, concentraciones séricas de citocinas, de sus receptores, quimiocinas y reactantes de fase aguda^{27, 28, 29}. El origen de esta inflamación parece ser en parte el tejido adiposo.
- Los marcadores inflamatorios sistémicos correlacionan de manera importante con la presencia de enfermedades asociadas a la obesidad como la diabetes tipo II, aterosclerosis.
- La obesidad se asocia con el incremento de TNF α en suero. También se ha visto que los receptores de TNF α en el músculo liso de la vía aérea están aumentados. Al agregar TNF α exógeno se incrementa la contractibilidad in Vitro del músculo liso en ratones³⁰.

Se ha documentado que en la obesidad existe un proceso inflamatorio sistémico, al igual que en el asma, y que existe una cierta su asociación entre ellas, con incremento de la gravedad. Dado que hay la participación de diversas sustancias pro-inflamatorias³¹.

La consecuencia de obesidad abarca una variedad de factores sociales, de salud y económicos los cuales afectan a los individuos y a la sociedad, conlleva a un riesgo aumentado de diabetes mellitus tipo II, enfermedad cardiovascular, algunos tipos de cáncer y osteoartritis, así como discriminación social y pobre imagen corporal, lo cual puede llevar a un estado de depresión³¹.

Dentro de los factores genéticos existen varios genes candidatos se han relacionado tanto con obesidad como con asma. Su proximidad podría indicar el potencial hereditario de estos dos rasgos de forma simultánea, y finalmente genes candidatos para obesidad podrían codificar para proteínas como citocinas que tendrían influencia en el desarrollo de asma como lo son IL-1, IL-6 y TNF α ³².

El estudio amplio del genoma en asma han notado algunas regiones vinculadas, estas incluyen; porciones cromosómicas de 5q, 6p, 11q, y 12q, estos genes candidatos para obesidad muestran una considerable sobre posición, lo cual apoya la hipótesis de una susceptibilidad genética compartida para ambas morbilidades³².

Dado que la obesidad puede afectar los volúmenes pulmonares, la obesidad *per se*, puede empeorar los síntomas de asma. Se ha especulado que al disminuir de peso, los pacientes con asma presentan mejoría en los síntomas, así como también en las pruebas de función pulmonar y el estado de salud.

MARCO TEÓRICO

ASMA Y OBESIDAD

El asma, es la enfermedad pulmonar crónica más común en la edad pediátrica, la cual causa una importante limitación de la función y de ausentismo escolar⁴. Es una amenaza para la salud de los niños³³. Su prevalencia ha aumentado en algunas regiones de países desarrollados³⁴. Según datos del ISAAC provenientes de 155 centros en 56 países fue de 1.6 a 30.6% en México mayor al 5%⁵.

La obesidad y el asma son condiciones crónicas que afectan millones de individuos alrededor del mundo. Actualmente se ha visto que la obesidad ha aumentado en los últimos 30 años. Mientras que el asma, a pesar de su incremento a fines del siglo anterior, parece estar estabilizada o aun en disminución⁷.

La obesidad es un desorden crónico, que se caracteriza por un exceso de peso a expensas del tejido adiposo (adiposidad). Un estudio hecho por Peña Reyes y cols.³⁵ investigaron la prevalencia de obesidad y sobrepeso en niños mexicanos de 11-16 años. Siendo para sobrepeso (IMC >p85 pero <p95) de 40% en niños y 35% en niñas, mientras que la obesidad (IMC >p95) fue de 23% en niños y 17% en niñas³⁵.

En la encuesta nacional de salud del año 2000, se determinó que el exceso de peso (obesidad más sobrepeso) en el grupo de adolescentes masculinos de 10 a 17 años en el área metropolitana de la ciudad de México fue de 28% y en mujeres de 30.1%³⁶.

Un punto emergente de evidencia sugiere que la obesidad juega un papel en el desarrollo de asma en la niñez a través de una vía no alérgica^{16, 37, 38, 39, 40}. Las exposiciones de interés que pudieran parcialmente mediar una vía no alérgica incluyen la exposición al humo de cigarro pre y post-natal, el ozono, alimentación del lactante, infecciones virales^{40, 41, 42, 43, 44}. Estudios longitudinales en adultos han sugerido que la obesidad precede al asma y su asociación incrementa el riesgo en adultos esto ha sido observado mas consistentemente en mujeres^{45, 46, 47}.

Aunque la obesidad por si sola, puede ser causa de manifestaciones respiratorias, lo que puede confundir con síntomas de asma.

Se ha revisado la asociación entre obesidad y la aparición de asma en niños, demostrándose que en niñas el tener sobrepeso u obesidad entre los 6-11 años de edad incrementa el riesgo de desarrollar asma e incremento en la hiperreactividad bronquial durante la adolescencia⁴⁸. En las pasadas dos décadas se ha observado un incremento significativo en la prevalencia de obesidad asociada a asma en niños alrededor del mundo^{49, 50}.

Más del 50% de la población adulta en Estados Unidos tiene sobre peso u obesidad y los niños rápidamente se acercan a esas cifras⁵¹. Los cambios en los hábitos alimentarios juegan un papel muy importante en los países industrializados⁵². La adición de suplementos dietarios como antioxidantes, vitaminas, ingesta de ácidos grasos y aumento en el consumo de calorías contribuye a un cambio en la dieta lo que aumenta el riesgo de obesidad⁵³.

La asociación entre la obesidad y asma y el incremento de su gravedad, ha sido reportada en muchos estudios, pero aún persiste el debate^{54, 55} y su relación temporal no esta clara. Además de la posibilidad de que los factores producidos por el tejido adiposo pueden de hecho influenciar la intensidad del asma, otras causas han sido propuestas⁵⁶ (como prevalencia más alta de reflujo gastroesofágico (ERGE), la percepción incrementada de los síntomas causada por estrés mecánico en el sistema respiratorio, factores de la dieta, ambientales y genéticos entre otros)¹.

Cambios en el estilo de vida pudieran explicar, en parte, esta asociación, así como la concurrencia del incremento en su prevalencia. Se ha tratado de explicar que el asma causa obesidad debido a la falta de actividad física, así como también la obesidad parece causar y empeorar el asma por dietas altas en calorías⁴⁹. Por lo que ciertos aspectos del estilo de vida asociados con obesidad, como un mayor tiempo que se pasa dentro de la casa, pudiera ser un factor importante para la aparición de asma.^{15, 16}

El estudio nacional de salud y de crecimiento (NSHG) encontró un incremento en sibilancias y asma en niños de 8 a 9 años en Inglaterra desde 1982 a 1994 explicado por un incremento en sobre peso y obesidad, éste reporta una fuerte asociación entre asma y obesidad. Ya que la obesidad tiene un efecto mecánico sobre la vía aérea y la función respiratoria, se asocia a menores volúmenes pulmonares (menor calibre de la vía aérea y mayor resistencia al flujo aéreo), menores flujos respiratorios, mayor congestión vascular pulmonar y mayor hiperreactividad bronquial aún en ausencia de asma. Alteraciones en las fuerzas de fluctuación resulta en una mayor respuesta contráctil del músculo liso de la vía aérea, dando como resultado hiperreactividad de la misma^{57, 58}. En la obesidad hay un aumento en el tejido adiposo, que resultará en una obstrucción extra torácica⁵².

La obesidad esta asociada con un gran número de cambios fisiológicos que pudieran mediar su relación con asmass. Las personas obesas muestran una inflamación sistémica que pudiera tener un papel en la etiología como factor de riesgo de las condiciones no atópicas, incluyendo enfermedades cardiovasculares, diabetes y potencialmente asma^{17, 32}.

DEFINICIÓN DE OBESIDAD

Numerosos métodos han sido propuestos para determinar el aumento de peso corporal. El más utilizado es la medición del índice de masa corporal (IMC) y se calcula dividiendo el peso entre la talla al cuadrado, (peso/talla²)⁵².

De acuerdo al sexo existen algunas diferencias en la distribución del IMC. La edad es un modificador del peso corporal y de la talla. Las tablas de crecimiento de la CDC incluyen valores de referencia del IMC de acuerdo a la edad y al sexo, ^{62, 59} de forma alternativa sobre peso y obesidad pueden definirse con un IMC mayor o igual (para la edad y sexo) percentila 90 y percentila 95⁵².

El IMC no es absolutamente confiable en la población pediátrica por el efecto de la maduración y el crecimiento de la masa magra muscular, masa grasa y el estado de hidratación. La grasa magra es mayor en mujeres que en hombres y varía según grupos étnicos. Por lo consiguiente hay otras formas de medir el peso corporal como pliegues cutáneos, aunque esta medición por si sola no tiene valor, IMC y pliegues cutáneos pueden reflejar una adecuada valoración junto con la distribución de la grasa⁵¹.

TEJIDO ADIPOSO EN OBESIDAD

La obesidad parece ser un factor de riesgo para la hiperreactividad de la vía aérea, así como para asma. Litonjua et al reportaron una asociación entre el aumento del IMC y desarrollo de hipersensibilidad de la vía aérea en un estudio longitudinal realizado en pacientes masculinos en Estados Unidos¹⁸.

El estado obeso está caracterizado por lo que se ha llamado inflamación sistémica de bajo grado. Marcadores inflamatorios como la Proteína C Reactiva e IL-6 están incrementados en los individuos obesos. Actualmente se considera que el tejido adiposo es un órgano secretor, y que envía y responde a señales que modulan el apetito, el gasto energético, la sensibilidad a la insulina, a los sistemas reproductivos y endocrinos, metabolismo óseo, inflamación e inmunidad¹.

En la obesidad hay cambios en las concentraciones de factores derivados del tejido adiposo que pueden afectar la función de la vía aérea, llevándola a una hiperreactividad, estas incluyen Leptina, Adiponectina, Inhibidor del Plasminógeno^{27, 28}. Hay un aumento en la secreción de hormonas femeninas^{36, 45} produciendo una pubertad precoz en las niñas y una pubertad retardada en los niños, acción mediada por la aromatasa (hormona secretada por los adipositos) los cambios en la pubertad producen una mayor disponibilidad de estrógenos y esto a su vez incrementa la producción de Leptina por los adipositos^{60, 61} ésta es miembro de la IL-6 y se encuentra elevada en la obesidad^{62, 63}. La Leptina, es producida por los adipositos blancos, que se ha asociado con el incremento de su actividad y de las reservas energéticas del organismo⁶⁴. Actúa a nivel del hipotálamo para inducir saciedad y aumento del apetito⁶⁵.

No obstante se ha observado concentraciones séricas de Leptina elevadas en obesos, sugiriendo esto una resistencia a la Leptina⁶⁴, de forma similar a la resistencia a la insulina observada en Diabetes Mellitus tipo II⁶⁶, la cual también esta asociada a mutación de los receptores de Leptina que ocasiona leptinoresistencia⁶⁴. Tiene un efecto inflamatorio de promoción y liberación de IL-6 por los macrófagos y linfocitos que son células hematopoyéticas que expresan sus receptores para Leptina y con aumento de lipopolisacáridos estimulando la producción de citocinas^{64, 65}.

En modelos animales, la administración de Leptina exógena estimula la producción de TNF- α , IL-6 e IL-12 además de aumentar la fagocitosis de macrófagos, activa las células NK y los linfocitos. Estas células están en la fase pro inflamatoria y en los procesos inflamatorios de la vía aérea y determinan el tipo de lesión y extensión del daño tisular⁶⁴.

Así mismo otra patología que se ha relacionado con niveles elevados de Leptina es el asma, muy probablemente por su efecto pro inflamatorio lo que sugiere que esta hormona esta relacionada con procesos inflamatorios comunes y se ha hipotetizado que esta involucrada con la fisiopatología de obesidad ligada a asma^{67, 68}, aumentada a los mitógenos de células T⁶⁹. El aumento de los niveles séricos de Leptina observados en obesidad, el efecto pro-inflamatorio de la Leptina sugiere que esta hormona es relevante en el asma⁵¹.

De forma interesante los niveles de Leptina se encuentran aumentados en hombres asmáticos, contribuyendo a la explicación de una mayor prevalencia de asma en la niñez entre varones⁷⁰. Los valores de Leptina en la edad adulta son mayores en mujeres, junto con una mayor prevalencia de asma⁶³.

La Adiponectina es el producto más abundante en el tejido adiposo. En contraste con muchas otras adipocinas sus niveles plasmáticos están disminuidos en la obesidad y aumentan después de bajar de peso^{27, 71}.

A pesar de que los adipositos son la fuente más importante no están incrementados en la obesidad como lo observado con la Leptina. Por el contrario, hay una tendencia para niveles bajos y se incrementan en pacientes con anorexia nerviosa. Sus valores están reducidos significativamente en pacientes con diabetes mellitus tipo II^{72, 73}. Existen razones para creer que la disminución en las concentraciones séricas de Adiponectina observada en los obesos puede contribuir a hiperreactividad de la vía aérea en esta población⁵¹.

El papel primario de la Adiponectina es sobre el metabolismo, y también se ha visto que tiene propiedades anti-inflamatorias, por ejemplo a nivel endotelial reduce el TNF- α que induce el NF κ B y reduce la expresión de moléculas de adhesión endotelial, E-selectinas, inhibe la proliferación y migración de células vasculares del músculo liso inducida por mitógenos⁷⁴. En otras palabras el TNF- α , incrementado en el tejido graso de los obesos, puede regular negativamente su producción^{75, 76}. Por otra parte, la adiponectina reduce la producción y la actividad del TNF- α . Su actividad anti inflamatoria se extiende a la inhibición de la producción de IL-6 acompañada por inducción de las citocinas anti inflamatorias IL-10 y el receptor antagonista de IL-1^{77, 78, 79}. Los niveles circulantes de factor de necrosis tumoral alfa e IL-6 están directamente correlacionadas con la adiposidad y la resistencia a la insulina⁸⁰. Los macrófagos son la mayor fuente productora por el tejido adiposo blanco y contribuyen en el 50% de la IL-6⁸¹.

El mecanismo por el cual el estado de resistencia a la insulina esta relacionado con niveles bajos de adiponectina no esta claro. La expresión del factor de necrosis tumoral alfa esta aumentada en el tejido graso de los obesos. Dado que el factor de necrosis tumoral alfa fue originalmente caracterizado como un factor inductor de caquexia (caquéctina), el nivel elevado de esta citosina en obesidad, puede parecer paradójico. Sin embargo, es importante notar que tanto la caquexia como la obesidad son situaciones inflamatorias y por lo tanto no debe sorprender que los mismos mediadores estén involucrados en ambos procesos⁸⁰.

El factor de necrosis tumoral alfa, puede directamente llevar a resistencia a la insulina al inducir la fosforilación de serina en el receptor de insulina, lo cual inhibe la señalización de esta⁸². Entonces es considerado un mediador de la resistencia a la insulina y a diabetes mellitus tipo II asociada con un nivel más alto de adiposidad visceral. Además del factor de necrosis tumoral alfa y la IL-6, el tejido graso expresa y libera otras citocinas y quimiocinas^{80, 82}.

En resumen, el tejido adiposo blanco de los individuos obesos contiene más macrófagos que en los individuos delgados, y estos parecen estar activados, tanto morfológicamente (células gigantes), como funcionalmente (producción de citocinas)¹.

Se ha visto una asociación directa entre la cantidad de grasas y algunos marcadores inflamatorios PCR, IL1, IL6 y TNF α , estas últimas expresadas constitutivamente por los adipositos^{83, 84}. La IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa son las citocinas mejor estudiadas en obesidad y han sido encontradas aumentadas en el suero, tejido graso o ambos en este grupo de sujetos¹.

Además del factor de necrosis tumoral alfa y la IL-6, el tejido graso expresa y libera otras citocinas y quimiocinas. El antagonista del receptor de IL-1 derivado de tejido graso esta marcadamente incrementado en el suero de los obesos, así como la IL-18 a pesar de que no se ha identificado la fuente de esta ultima. El tejido graso produce también quimiocinas incluyendo, MCP-1 y la proteína inflamatoria de macrófagos⁸⁵.

La obesidad, particularmente la visceral, esta asociada con una inflamación crónica leve, sustentada por el incremento en los niveles de marcadores de inflamación como la proteína C reactiva y la IL-6 en la circulación. A pesar de que no ha sido completamente demostrada, la hipótesis actual es que las adipocinas, citocinas y otros factores producidos y liberados por el tejido graso, son los responsables por el estado crónico de inflamación de la obesidad visceral¹.

En el proceso inflamatorio del asma participan interleucinas como la IL1, IL6, el TNF α y factores alérgicos (mediados por inmunoglobulina E (IgE), también intervienen IL4, IL13. El tejido graso contribuye con un 30% de la IL-6 circulante, siendo el visceral el mayor productor, comparado con el tejido graso subcutáneo^{86, 87}. Tanto los adipositos como los macrófagos contribuyen a la IL-6 derivada de tejido graso, a pesar de que el último estímulo para la inducción de la producción de IL-6 en la presencia de exceso de adiposidad es actualmente desconocido. Los niveles más altos de IL-6 son responsables del incremento de proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva y

juega un papel en la fibrogenesis, la cual pudiera relacionarse con la remodelación de la vía aérea observada en el asma¹.

La IL1 incrementa la producción de IL5, que activa y aumenta la sobre vida de los eosinófilos. El TNF α favorece la expresión de IL4, citocina encargada del cambio de isotipo y producción de IgM a IgE. IL6 también favorece la producción de IgE y se encuentra directamente relacionada con los niveles altos de histamina, lo que podría explicarnos su participación como mediador en el proceso inflamatorio. La IL-6 tiene efecto local sobre la fibrinogénesis en la vía aérea, por lo que puede estar involucrada en el fenómeno de remodelación observado en los pacientes con asma⁸⁷.

Durante la inflamación del asma muchos mediadores son liberados y están involucrados en el daño tisular: IL-1b, IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa, estos se han detectado en lavado bronco alveolar de pacientes con asma sintomático y se ha observado un incremento en la producción de factor de necrosis tumoral alfa por los macrófagos después de la respuesta de fase tardía a consecuencia de un reto con un antígeno. IL-10 e IL-1 receptor agonista (IL-1 Ra) receptores de factor de necrosis tumoral soluble 1 y 2 tienen propiedades anti-inflamatorias y contribuyen a limitar el proceso de inflamación en el asma y en sujetos asmáticos después de la exposición a alérgenos⁶⁷.

Los niveles de IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral y formas activas de factor transformante del crecimiento beta (TGF-b) fueron mayores en pacientes con estado de mal asmático, la actividad inflamatoria es de tipo pro inflamatoria y principalmente por la presencia bio activa IL-1b (79% de inhibición de la expresión de ICAM-1 con anticuerpos IL-1b) y una menor extensión de factor de necrosis tumoral alfa (32% de inhibición con anticuerpo anti TNF- α) esta actividad pro inflamatoria mediada por IL-1 y factor de necrosis tumoral alfa puede ser muy importante en estado de mal asmático, estas 2 citocinas pueden compartir ciertas actividades como; inducción de la expresión de moléculas de adhesión, secreción de quimosinas por medio de células endoteliales y epiteliales, ambas pueden activar y reclutar linfocitos a los tejidos de los sujetos asmáticos, perpetuando el proceso inflamatorio y provocando mayor daño tisular⁶⁷.

La obesidad puede ser un marcador de los cambios nutricionales en países industrializados. La ingesta de ácidos grasos ha sido discutida como un factor de riesgo potencial para asma. Existe evidencia para promover prevención primaria en sobre peso y obesidad. Como una prevención terciaria en sujetos asmáticos, la reducción de peso se ha demostrado que mejora la función pulmonar y la presencia de síntomas. Así que se ha demostrado que la reducción en el peso es una estrategia indispensable de salud pública⁸⁸.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Como se ha visto el asma y la obesidad forman parte de un problema de salud pública. Ambas patologías han presentado un incremento de manera alarmante en las últimas dos décadas.

La obesidad infantil es considerada por la Organización Mundial de la Salud y por las autoridades de México, como uno de los problemas de salud pública más importantes. Se encuentra entre las principales patologías de los adolescentes, el exceso de peso (sobrepeso/obesidad) Además de que es un problema *per se*, son importante las comorbilidades, que la acompañan durante esta etapa de la vida y la edad adulta.

La obesidad por si sola, puede ser causa de manifestaciones respiratorias, lo que puede llegar a confundirse con síntomas de asma, sin embargo, en los últimos años, se relacionado de manera importante con el asma, lo que ha ocasionado que a nivel mundial, varias líneas de investigación actualmente, se dedique a encontrar la asociación que existe entre ambas.

La relación del asma con la obesidad se ha descrito en los últimos 10 años, siendo más notable en adolescentes del sexo femenino.

Todavía queda por establecer la relación causal precisa entre las dos patologías y cuales son los cambios en los parámetros inflamatorios e inmunológicos, después de bajar de peso, en los obesos asmáticos y no asmáticos.

JUSTIFICACIÓN

El realizar estudios en adolescentes es prioritario en nuestro país pues además de que la pirámide poblacional esta cambiando y este grupo etario esta aumentando, no existen suficientes estudios que sirvan de referencia para atender los problemas de salud de esta población.

En el ámbito mundial, el grupo de adolescentes y jóvenes entre 10 y 24 años representa la cuarta parte de la población. En México la población de este grupo de edad se ha incrementado considerablemente a partir de la segunda mitad del siglo XX en números absolutos.

Considerando que este sector de la población es grande y que el adolescente obeso seguirá así en el 80% de los casos hasta la edad adulta, donde la obesidad constituye la primera causa de morbi-mortalidad en adultos tanto de países desarrollados, como de México; en donde la hipertensión, el infarto agudo del miocardio y las cardiopatías tienen los primeros lugares en la morbilidad y mortalidad. Es necesaria la intervención temprana para prevenir estas patologías a largo plazo y evitar así sus importantes complicaciones.

De esta manera si no incidimos en este grupo nos enfrentamos a una generación de adultos con una menor sobrevivida esperada en comparación a la de sus padres.

Por lo anterior es que nos propusimos realizar el presente trabajo, midiendo los niveles de algunas de los marcadores inflamatorios tanto en obesos sin asma como con asma y compararlos en mediciones posteriores después de una intervención psicológica nutricional y de actividad física.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Medir y comparar dos marcadores inflamatorios, (Leptina y Proteína C Reactiva), de adolescentes obesos con y sin asma, al inicio, a los cuatro meses, al bajar de peso y al final de los 18 meses de la intervención, (dieta, ejercicio y apoyo psicológico).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Medir y comparar dos marcadores inflamatorios, (Leptina y Proteína C Reactiva) entre adolescentes obesos con y sin asma.
- Medir los cambios que se producen al disminuir de peso por medio de orientación alimentaria y psicoterapia y actividad física con caminata diaria de 30 minutos sobre dos marcadores inflamatorios sistémicos (Leptina y Proteína C reactiva) en obesos adolescentes con y sin asma.

HIPÓTESIS

H1.- El adolescente obeso asmático, tiene mayores niveles sanguíneos de Leptina y Proteína C Reactiva, que el adolescente obeso sin asma.

H2.- La reducción de peso en el adolescente obeso disminuye el grado de inflamación local y sistémica, determinado por la disminución de la Leptina y la proteína C reactiva.

MATERIAL Y MÉTODOS

Ensayo clínico, prospectivo, longitudinal en un grupo de adolescentes obesos con asma (OA) y obesos sin asma (OnA) con un índice de masa corporal arriba de la percentila 95% según las tablas de la CDC^{57, 59, 89}, y para el diagnóstico de asma en base a las guías internacionales GINA (iniciativa global para asma) o la presencia de tos, sibilancias en los últimos 3 meses o dos episodios de broncoespasmo en los últimos 12 meses⁹⁰. A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó historia clínica completa, toma de medidas antropométricas y estos grupos de pacientes fueron sometidos a una actividad física programada, orientación alimentaria para disminuir de peso y manejo con psicoterapia.

Todos los pacientes fueron captados en la clínica de obesidad y la consulta externa de alergia del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

El tiempo de estudio será de 24 meses, 6 meses para reclutamiento y 18 meses de seguimiento. Actualmente se muestran resultados preliminares de una de las ramas del protocolo HIM/2005/043, comprendido entre los meses de febrero del 2006 a mayo del 2007, donde solo se analizarán los datos en la visita de inicio y a los cuatro meses.

Se realizó una exploración clínica completa con la toma de medidas antropométricas que incluyeron peso, talla, perímetro abdominal, perímetro de cintura, cadera y pliegue tricúspital. Se tomaron muestras de sangre para Leptina y PCR.

Leptina: Las determinaciones de Leptina se hicieron a través de ensayos inmunoenzimáticos (ELISA) disponibles comercialmente. Los procedimientos se llevaron a cabo de acuerdo a las instrucciones proporcionadas por el fabricante. Con 100µl del suero de pacientes, se adicionaron a los pozos de una placa de ELISA, recubiertos previamente con anticuerpos específicos contra la Leptina a determinar. Después de incubar los sueros por 3 horas, se realizaron lavados de los pocillos y se adicionó un conjugado de la enzima peroxidasa con los anticuerpos específicos anti-Leptina.

Después de otra incubación y lavados, se adicionó el sustrato de la enzima que fue transformado en un producto colorido, medible por espectrofotometría y de esta manera cuantificar la concentración de Leptina específica.

Proteína C Reactiva (PCR) Con la muestra de sangre obtenida del paciente, se medirán los niveles por nefelometría. El aparato hace las diluciones y mide la intensidad del haz de láser.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Adolescentes de 10 a 16 años de edad, masculinos y femeninos.
- Con diagnóstico de obesidad exógena, de acuerdo a las tablas de la CDC (percentil > 95)⁸⁹.
- Que tengan el diagnóstico médico de asma o síntomas sugestivos como tos, disnea y sibilancias de 3 meses de evolución o por lo menos 2 episodios de bronco espasmo en los últimos 12 meses⁹⁰.
- Obesos masculinos y femenino sin asma y sin síntomas respiratorios en los últimos 12 meses.
- Que deseen participar en el estudio y que sus padres firmen el consentimiento informado y el paciente el asentimiento.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Sujetos que padezcan otra patología diferente a las mencionadas, ya sean crónicas o agudas.
- Pacientes con síndromes somatodismórficos (Síndrome de Prader Willi, Lawrence, Moon-Biedl, Carpenter, Summit, Cohen).
- Que no asistan a sus citas para valoración (antropometría y exploración física).
- Que deseen abandonar el estudio de manera voluntaria.
- Tanner avanzado, caracterizado por ser mayor a la percentila 97 para edad y sexo basado en los estándares publicados.
- Que no acepten participar en el estudio o que sus padres o el propio paciente no firmen de conformidad el consentimiento informado y el paciente el asentimiento.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Faltar más de 3 visitas consecutivas
- No desea seguir más en el protocolo
- Embarazo
- Eventos adversos durante el estudio

VARIABLES INDEPENDIENTES:

- Género femenino o masculino (Universal nominal dicotómica).
- Edad de 11 a 17 años (cuantitativa, continua, numérica con medición años y meses).
- Obesidad de acuerdo a CDC, (cualitativa, ordinal, discreta).
- Asma leve persistente sin esteroides y asma leve persistente con esteroides inhalados (cualitativa, ordinal).
- Evolución de obesidad y asma.
- Peso (medida en kg., variable cuantitativa continua).
- IMC (medida en kg. /m², variable cuantitativa continua).
- Pliegue tricípital (medida en mm., variable cuantitativa continua).
- Perímetro abdominal (medida en cm., variable cuantitativa continua).

VARIABLES DEPENDIENTES:

1. Proteína C Reactiva (PCR).
2. Leptina.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variables independientes

Asma: Enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea, caracterizada por hiperreactividad y obstrucción del flujo aéreo, regularmente reversible; manifestada por tos, sibilancias y disnea⁹⁰.

Obesidad: Es el exceso de grasa corporal. Cuando el IMC sea > o igual a la percentila 95% para su edad se considera al sujeto obeso^{57, 59, 89}.

Peso: El peso mide la masa, se realiza en una báscula de pie y palanca, marca health o meter modelo 402 KL, calibrada el día 01 de abril del 2005. Que permita una lectura mínima de 100gr. Estos indicadores deben de tomarse con ropa ligera, sin zapatos, de pie, los mismos días de la semana y con una diferencia de +/- 1 hora.

Talla: Mide el tamaño de los segmentos. La medición se realiza con un esta dímetro Holtain Limited Crymych, Dyfec (Gran Bretaña), anotando en centímetros (cm.) el resultado. El sujeto debe estar descalzo sobre una superficie plana, haciendo ángulo recto con la barra vertical del esta dímetro. La cabeza debe estar posicionada en el plano Frankfurt horizontal, (viendo directamente hacia el frente, con el borde orbitario inferior en el mismo plano que el conducto auditivo externo). Los brazos deben colgar libremente, las manos deben colocarse sobre la parte lateral externa del muslo. Los talones deben estar juntos con los bordes internos medios de los pies se formará un ángulo de 60°. Finalmente se pide al sujeto que inhale antes de deslizar la cabecera sobre el máximo punto superior de la cabeza del paciente.

Índice de masa corporal: (IMC) Es un indicador para medir de manera indirecta la grasa corporal. Se calcula al dividir el peso en kilogramos entre la talla en metros al cuadrado. $(\text{Peso}/\text{Talla}^2)^{89}$.

Perímetro abdominal: Se considero que el sujeto tiene sobrepeso y obesidad comparando el resultado con las tablas de la CDC. Este se mide con una cinta métrica graduada en centímetros a nivel de cicatriz umbilical⁸⁹.

Relación cintura/cadera: Este índice que resulta al medir ambos segmentos y dividirlos. Según la OMS cuando este índice es menor o igual a 0.85, no existe riesgo de padecer enfermedades crónicas, en caso de ser mayor a 0.85 el riesgo se incrementa de manera considerable⁹¹. El sujeto debe vestir ropa ligera, los pies deben estar juntos, posición erguida y con el abdomen relajado. El investigador medirá la circunferencia de cintura en el punto medio entre la última costilla y el borde superior de

la cresta iliaca. La cadera se mide sobre la prominencia mayor de la región glútea, colocando la cinta métrica de igual manera que en la cadera. No debe ejercerse presión sobre la cinta. El valor se registrará en centímetros.

Pliegue tricóipital: Se mide con un plicómetro sobre el tercio medio del músculo. El reporte se realiza en centímetros.

Variables dependientes

Proteína C Reactiva (PCR): Reactante de fase aguda de los procesos inflamatorios, es producida por el hígado y facilita la fagocitosis y opsonización⁸³.

Leptina: Hormona producida por los adipositos, tiene una cadena larga helical, pertenece a las familias de las citokinas y es producto del gen ob, dentro de sus funciones esta la regulación de la respuesta inmune inflamatoria, actúa sobre el hipotálamo actuando a nivel de la saciedad y el gasto energético⁹².

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Se estimaron medidas de tendencia central y dispersión; la comparación de las medias se realizó con prueba de *t* student para muestras independientes y se tomo desviación estándar.
- Los datos fueron analizados por el programa para Windows SPSS versión 12.0

CONSIDERACIONES ÉTICAS

- El estudio se realizo bajo las condiciones enmarcadas de la declaración de Helsinki y dadas las características del mismo se considera que es de riesgo menor al mínimo⁹¹.
- El protocolo HIM 2005-043 fue aceptado por las comisiones de Investigación, Ética y Bio-seguridad del Hospital infantil de México Federico Gómez y este estudio es parte de ese protocolo.

METAS

Inmediatas: (Durante el primer año de estudio).

Conocer y determinar si hay diferencias en obesos con y sin asma de acuerdo a:

- El grado de inflamación local y sistémica.
- Datos antropométricos de estos pacientes.
- Tipo de alimentación, actividad física y nivel de ansiedad

Futuras: (Para investigación en otro estudio de seguimiento)

Determinar si los cambios obtenidos antes y después del programa de intervención, ocasionan cambios reversibles o no y de que forman dañan la salud del individuo.

RESULTADOS

Se reclutaron 106 adolescentes de 10 a 17 años, 56 masculinos y 50 femeninos, los cuales aceptaron ingresar al protocolo y participar en el programa de intervención médica y cambio en el estilo de vida (actividad física y alimentación).

Se distribuyeron en 2 grupos:

- 1) Obesos no asmáticos, (OnA) (n=53)
- 2) Obesos asmáticos. (AO), (n=53).

Los asmáticos tenían asma de intensidad leve (intermitente o persistente) de acuerdo a las guías del GINA.

El diagnóstico de obesidad fue con el índice de masa corporal (IMC), mayor a la percentila 95, de acuerdo a las tablas de la CDC.

El IMC más alto se encontró en los OnA.

En el grupo de OA, 19 pacientes que representara el 35.8%% habían recibido como tratamiento de base esteroide inhalado hasta dos meses previos al inicio del estudio (budesonide 200 mcg/día o su equivalente) y el resto lo recibió hasta un mes antes del estudio.

La edad media fue de 12.5 años \pm 1.85 años. No hubo diferencia estadísticas entre el sexo y la edad de los pacientes estudiados.

Se realizaron dos determinaciones de Leptina y de Proteína C reactiva, al inicio y a los 4 meses del estudio.

La pérdida de peso $>5\%$ se observó en 46 pacientes (43.39%%) del total de pacientes estudiados distribuidos de la siguiente manera OA=21.7%% y OnA=21.7%, y el aumento de peso se observó en 40 pacientes (37.7%) del total de pacientes OA=18.86% y OnA=18.86%. Los pacientes que durante el estudio no modificaron su peso fueron 20 pacientes (18.86%) del total de pacientes OA=9.5% y OnA=9.5%. El índice de masa corporal se modificó en 86 pacientes (81.13%) pacientes y la talla se modificó en todos los pacientes con un promedio de crecimiento de 2 cms.

Los valores medios en los OnA y su desviación estándar en la visita inicial para Leptina (LEP) fueron de 50.33 ± 22.43 ng/ml. y en la visita de seguimiento para los que aumentaron de peso en relación a la visita inicial 54.16 ± 33.49 ng/ml, para los que disminuyeron $>5\%$ 37.59 ± 18.05 ng/ml, y para los que no modificaron su peso 59.24 ± 15.74 ng/ml.

La Proteína C reactiva (PCR) en la visita inicial fue de 2.78 ± 2.58 mg/dl y en la visita de seguimiento para los que aumentaron peso fue de 2.22 ± 0.4972 mg/ml, para los que disminuyeron >5% 3.42 ± 4.36 mg/ml, y para los que no modificaron su peso 2.43 ± 1.16 mg/ml.

Los valores medios en los OA y su desviación estándar en la visita inicial de Leptina (LEP) fueron de 49.30 ± 31.79 ng/ml. y en la visita de seguimiento para los que aumentaron de peso en relación a la visita inicial 63.15 ± 45.07 ng/ml, para los que disminuyeron >5% 35.76 ± 11.81 ng/ml, y para los que no modificaron su peso 49.0 ± 38.49 ng/ml.

La Proteína C reactiva en la visita inicial fue de 2.32 ± 2.67 mg/dl y en la visita de seguimiento para los que aumentaron peso fue de 2.05 ± 1.65 mg/ml, para los que disminuyeron >5% 3.85 ± 5.65 mg/ml, y para los que no modificaron su peso 1.04 ± 0.70 mg/ml.

Los valores medios para LEP fueron más altos en la visita inicial en ambos grupos, predominando en el grupo de OnA con diferencia estadísticamente significativa ($p=0.021$).

La comparación entre ambas visitas no fue estadísticamente significativa ($p= >0.005$).

Los niveles de PCR estaban elevados desde el comienzo del estudio en ambos grupos de pacientes y no tuvieron cambios importantes.

Los resultados completos se muestran en los anexos 1- 6

DISCUSIÓN

Diversos estudios han identificado a la obesidad como un factor de riesgo para presentar asma⁹³. Se ha hipotetizado que las actividades biológicas del tejido adiposo como la Leptina, puede jugar un papel importante en la patogénesis de esta asociación. La Leptina es una hormona derivada del tejido adiposo y sus concentraciones en la circulación son relacionadas positivamente con la cantidad de grasa, así por lo que en nuestro estudio pudimos encontrar que la Leptina está aumentada de forma proporcional al grado de adiposidad, también se ha sugerido que esta hormona tiene una importante función en la regulación de la respuesta inmune inflamatoria estimulando la liberación de citocinas pro-inflamatorias como la IL-6, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). La IL-6 circulante estimula la producción de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) llevando a un estado inflamatorio en los sujetos obesos^{94, 95}.

En el estudio de Xiao Mei- Mai⁹², se reportó un aumento de IFN γ en los sujetos con obesidad que tenían valores altos de Leptina (correlación positiva entre Leptina e IFN γ). Se sabe que el IFN γ es una potente citokina pro-inflamatoria, la cual está involucrada en el proceso inflamatorio de adultos con asma. Las células T productoras de IFN γ se encuentran en mayor número en los lavados bronco alveolares de niños asmáticos indicando así sus propiedades pro-inflamatorias y su papel en la patogénesis del asma⁹⁶.

Desafortunadamente en nuestro estudio no pudimos realizar la determinación de IFN γ para corroborar estos resultados. A pesar de que encontramos la Leptina elevada.

A diferencia de publicaciones previas como la publicada por Mannino D, et al.⁹⁷ en el año de 1998 en los Estados Unidos que reportan que la Leptina se aumenta hasta 2 veces más en el obeso con asma, nosotros la encontramos más elevada en el grupo de obesos sin asma, quizá relacionado con que en este grupo de pacientes tenían un mayor IMC y por ende mayor obesidad además que los pacientes asmáticos tenían un asma leve, lo cual nos podría indicar un menor grado de inflamación.

Así se ha visto una asociación directa entre la cantidad de grasas y algunos marcadores inflamatorios PCR, IL6 y TNF α , estas últimas expresadas constitutivamente por los adipositos^{83, 84}. La PCR se encontró con valores mayores en los (OnA) lo cual pudo estar relacionado al aumento en el valor de Leptina en este grupo, sin mostrar diferencia significativa al compararlo con el grupo de (OA).

Visser⁸⁹, determinó en mujeres obesas adultas que existe un aumento de la PCR, que refleja de forma indirecta la producción de IL-6. Recientemente se ha considerado que la IL6 en conjunción con la ciclo-oxigenasa 2 (COX-2), intervienen en el desarrollo de asma y obesidad. Ambos estimulan la producción de prostaglandina E2 y óxido nítrico, que a su vez promueve la inflamación y expresión de citocinas tipo Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13), que están asociadas a la respuesta inflamatoria alérgica en el asma⁸⁴.

Desafortunadamente este dato no se pudo corroborar en nuestro estudio ya que los valores de IL-6 no se midieron y no se encontraron diferencias significativas en los valores de PCR entre nuestros grupos de estudio.

Tanto el asma como la obesidad son enfermedades de tipo inflamatorio, en los pacientes obesos asmáticos esta inflamación esta asociada a mayores niveles de marcadores inflamatorios sistémicos los cuales permiten un grado mayor de inflamación.

Esta aseveración no fue probada en nuestro estudio ya no demostramos que el asma pudiera ser una variable presentara más inflamación. La respuesta quizá se encuentre en que pacientes obesos con asma de nuestro estudio tenían un asma leve, y los sujetos obesos sin asma que se incluyeron tenían un IMC mayor (mayor obesidad), y que nuestra muestra de pacientes fue muy pequeña por lo que es necesario realizar mas estudios al respecto con un tamaño de muestra mayor.

El único marcador inflamatorio que tuvo diferencias estadísticamente significativa entre ambos grupos fue la Leptina. No hubo diferencia estadísticas entre el sexo y la edad de los pacientes estudiados.

CONCLUSIONES

La asociación entre asma y obesidad puede ser demostrada por medio de estudios longitudinales, transversales y de casos y controles, dada su alta prevalencia es muy probable que ambas enfermedades se encuentren asociadas con cierta frecuencia en la población.

Dentro de las razones que pueden explicar su causalidad son de origen multifactorial como la dieta, factores genéticos, (ya que ambas enfermedades comparten genes comunes), hormonales, inmunológicos, inflamatorios y cambios en la función pulmonar.

Ambas enfermedades son de tipo inflamatorio, aunque en los obesos esta inflamación esta asociada a mayores niveles de marcadores inflamatorios sistémicos como: proteína C reactiva y Leptina.

El hallazgo de que los valores medios para LEP fueran mayores en el grupo de obesos no asmáticos, puede deberse a que en la captación de los pacientes de este grupo tenían un índice de masa corporal mayor y esto, se ha relacionado directamente con el nivel de Leptina, mientras que los asmáticos que ingresaron al estudio tenían un asma leve que nos puede traducir que el proceso inflamatorio sistémico es menor.

Los datos obtenidos de la proteína C reactiva, no fueron concluyentes para ninguno de los dos grupos aunque en ambos se encontró aumentada al inicio del estudio, pero contradictoriamente disminuyó en aquellos que aumentaron de peso, sin que tengamos una explicación al respecto, lo cual quizá se deba al tamaño de la muestra.

Como vimos previamente el tamaño de muestra fue muy pequeño, aunque este trabajo solo es un reporte preliminar, consideramos que fue nuestra principal limitante así como el no tener un grupo de sujetos controles (no asmáticos y sanos sin obesidad) y el tamaño de muestra fue muy pequeño.

Por otro lado aún falta tener el resultado de más determinaciones de marcadores proinflamatorios, que serán motivo de un trabajo posterior.

Un punto muy importante es la pérdida en el seguimiento de estos pacientes, ya que al ser necesaria la participación y adherencia tanto del paciente como de su familia hace muy difícil su seguimiento y en diversos estudios se ha referido que la pérdida puede ser hasta de un 50%.

Los niveles de Leptina y PCR están elevados en los obesos, por lo que, a pesar de ser marcadores inespecíficos de inflamación, pueden ser utilizados para monitorizar el grado de inflamación. El asma *per se*, no condicionó mayor grado de inflamación. Se observó que los pacientes asmáticos que aumentaron de peso, tuvieron la tendencia de aumentar los niveles de leptina. Es necesario realizar más estudios al respecto, con un tamaño de muestra mayor.

ANEXOS

ANEXO 1

Medias para edad, peso, talla, género en OA y OnA en la Visita Inicial

	OA (n= 53) OnA (n=53)	Media	Desviación Estándar	Error Estándar
Peso (kg) V1	OA	70.5	15.21	1.4 64
	OnA	73.6	14.46	1.3 92
Talla (m) V1	OA	152.6	22.89	2.203
	OnA	153.4	16.79	1.615
IMCV1	OA	28.7	3.88	0.373
	OnA	30.6	4.44	0.427
Edad calculada	OA	12.50	1.60	0.20
	OnA	12.16	2.30	0.29

*No existe diferencia entre edad y sexo en ambos grupos de estudio

ANEXO 2

Valores de Medias para edad, peso, talla, género en OA y OnA en la Visita de seguimiento

	OA (n= 53) OnA (n=53)	Media	Desviación Estándar	Error Estándarr
Peso (kg) V4	OA	69.5	14.23	1.677
	OnA	73.4	14.81	1.656
Talla (m) V4	OA	156.8	9.18	1.082
	OnA	156.5	7.84	0.876
IMCV4	OA	28	3.33	0.393
	OnA	29.8	4.72	0.528

ANEXO 3

Valores de Medias y Desviación estándar para perfil inflamatorio (PCR y LEP) en Adolescentes OA y OnA en la Visita inicial V1.

	OA (n= 53) OnA (n=53)	Media	Desviación Estándar	Error Estándar
PCR <0.35	OA V1	2.32	2.67	0.592
	OnA V1	2.78	2.58	0.591
LEPT	OA V1	49.30	31.79	9.481
	OnA V1	50.33	22.43	6.25

ANEXO 4

Valores de Medias y desviación estándar para perfil inflamatorio (PCR y Lep) en Adolescentes OA y OnA que ganaron peso en la visita de seguimiento V4.

		Media	Desviación Estándar	Error Estándar
PCR <0.35	OA (n=20)	2.05	1.65	0.369
	OnA (n=20)	2.5	2.22	0.497
LEPT	OA (n=14)	63.15	45.07	12.047
	OnA (n=14)	54.16	33.49	8.95

ANEXO 5

Valores de Medias y desviación estándar para perfil inflamatorio (PCR y Lep) en Adolescentes OA y OnA que disminuyeron peso >5% en la visita de seguimiento V4.

		Media	Desviación Estándar	Error Estándar
PCR <0.35	OA (n=23)	3.85	5.65	1.179
	OnA (n=23)	3.42	4.36	0.909
LEPT	OA (n=18)	35.76	11.81	2.785
	OnA (n=18)	37.59	18.05	4.255

ANEXO 6

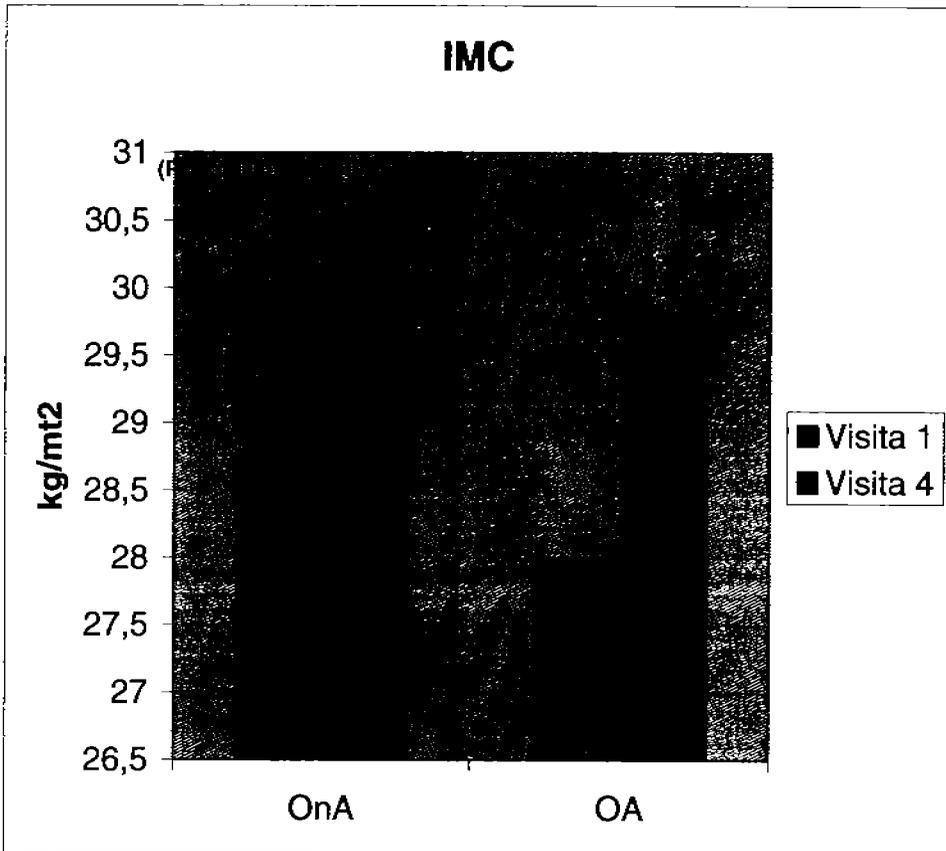
Valores de Medias y desviación estándar para perfil inflamatorio (PCR y Lep) en Adolescentes OA y OnA que no modificaron su peso en la visita de seguimiento V4.

		Media	Desviación Estándar	Error Estándar
PCR <0.35	OA (n=10)	1.04	0.70	0.221
	OnA (n=10)	2.43	1.16	0.368
LEPT	OA (n=8)	49.0	38.49	13.611
	OnA (n=8)	59.24	15.74	5.565

GRÁFICAS

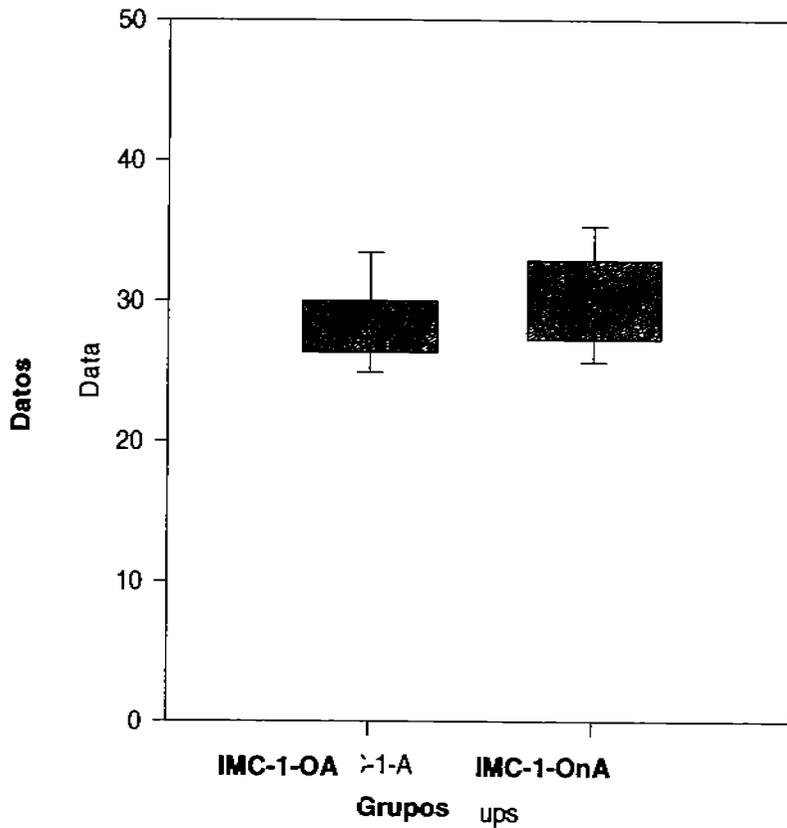
A. Gráfica 1

Valores de Medias con su desviación Estándar de IMC entre los grupos de adolescentes OA y OnA en la visita inicial (V1) y de seguimiento (V2).



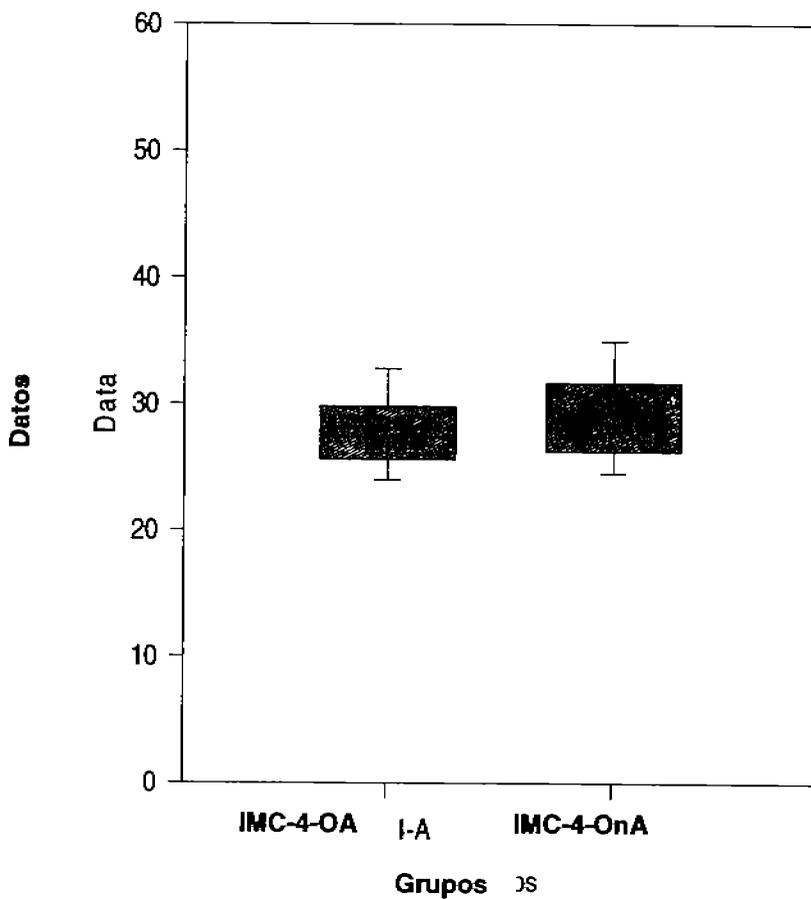
B. Gráfica 2

IMC entre los grupos de estudio OA y OnA en la visita inicial (V1).



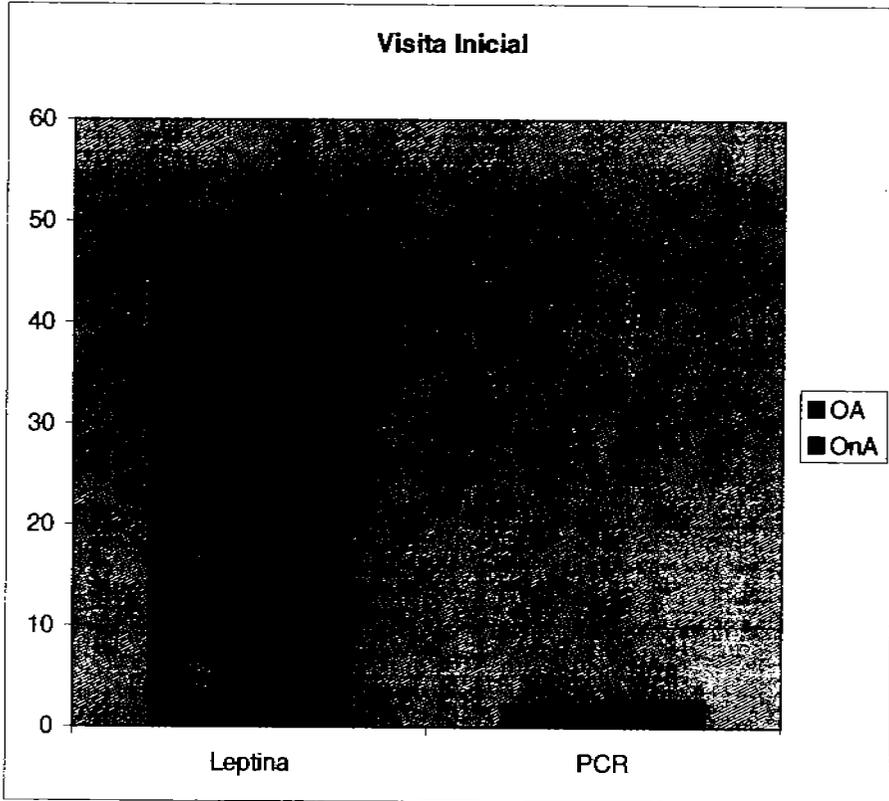
C. Gráfica 3

IMC entre los grupos de estudio OA y OnA en la visita de seguimiento (V2).



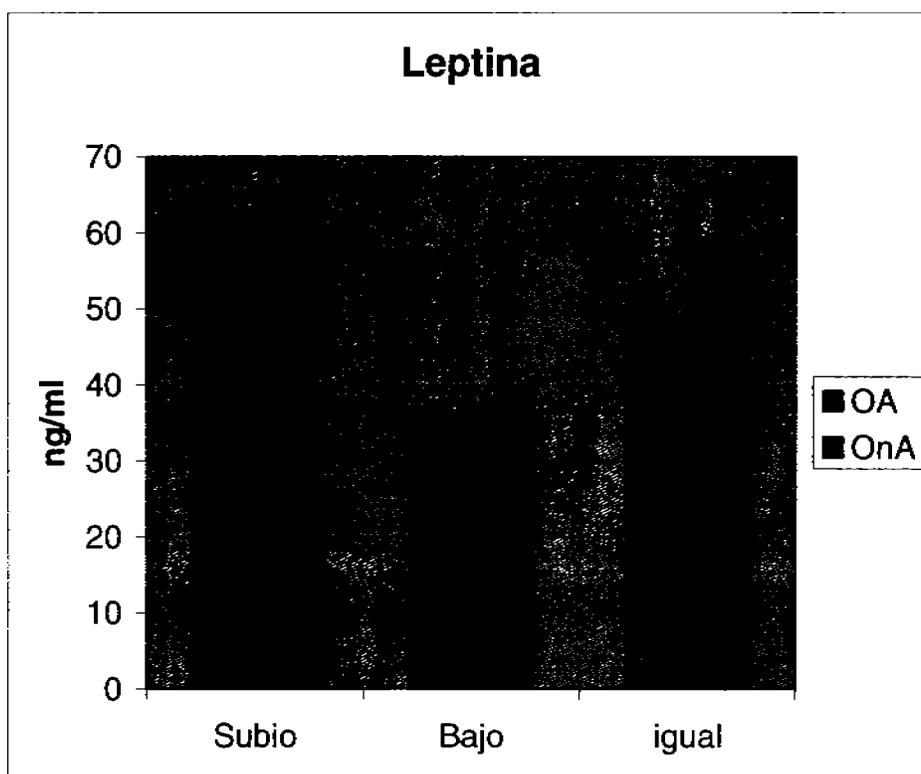
D. Gráfica 4

Valores medios de LEP y PCR en OA y OnA en la visita inicial V1



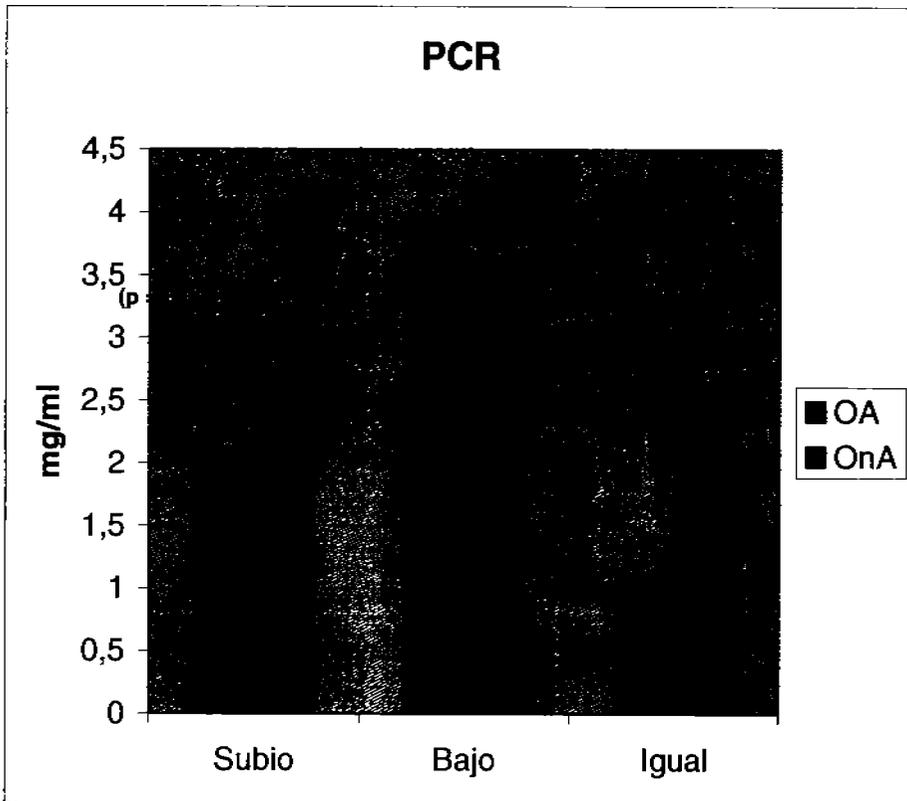
E. Gráfica 5

Valores Medios de LEP entre los grupos de adolescentes OA y OnA en Visita inicial (V1) y de seguimiento (V2).



F. Gráfica 6

Valores Medios de PCR entre los grupos de adolescentes OA y OnA en Visita inicial (V1) y de seguimiento (V2).



BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Fantuzzi G, Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* May 2005; 115:911-9
- ² Lemanske R, Busse W. Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:S502-19.
- ³ Weinmann S, Kamtsiuris P, Henke KD, Wickman M, Jenner A, Wahn U. The costs of atopy and asthma in children: Assessment of direct costs and their determinants in a birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14:18-26.
- ⁴ Whitlock E, Williams S, Gold R, Smith P, Shipman S. Screening and Interventions for Childhood Overweight: A Summary of Evidence for the US Preventive Services Task Force. *Pediatrics* 2005; 116: 125-44.
- ⁵ The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee*. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225-32.
- ⁶ Dietz W. Periods of risk in childhood for the development of adult obesity--what do we need to learn ? *J Nut* 1997;127:1884S-1886S.
- ⁷ Saint P, Bourdin A, Chanez P, Daures J, Godard P. Are overweight asthmatics more difficult to control?. *Allergy* 2006; 61: 79-84.
- ⁸ Fagot A. Emergency Type 2 diabetes mellitus in children: epidemiologic evidence *Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13: 1388-1405.
- ⁹ Strauss R. Childhood obesity. *Pediatric Clinics of North America* 2002;49:175-200.
- ¹⁰ Sampson M, Grassino A. Load compensation in obese patients during quiet tidal breathing. *J Appl Physiol* 1983;55:1269-76.
- ¹¹ Shore S, Rivera Y, Schwartzman I, Johnston R. Responses to ozone are increased in obese mice. *J Appl Physiol* 2003; 95:938-45.
- ¹² Yap J, Watson R, Gilbey S, Pride N. Effects of posture on respiratory mechanics in obesity. *J Appl Physiol* 1995; 79: 1199-205.
- ¹³ Santos J, Villa J, García M, León G, Quezada S, Tapia R. La transición epidemiológica de las y los adolescentes en México. *Salud pública de México*. 2003; 45: S140-52.

-
- ¹⁴ Instituto Nacional de Salud Pública. *Obesidad Infantil. Encuesta Nacional de Salud 2006*. México 2007.
- ¹⁵ Asher M, Barry D, Clayton T. The burden of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema in children and adolescents in six New Zealand centres: ISAAC Phase One. *N Z Med J* 2001;114:114-20.
- ¹⁶ Pekkanen J, Xu B, Järvelin MR. Gestational age and occurrence of atopy at age 31—a prospective birth cohort study in Finland. *Clin Exp Allergy* 2001;31:95-102.
- ¹⁷ Frank D, Gilliland, Kiros Berhane, Talat Islam, Rob McConnell, W. James Gauderman, et al. Obesity and the Risk of Newly Diagnosed Asthma in School-age Children. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 406-15.
- ¹⁸ Litonjua-A, Sparrow-D, Celedon-JC, DeMolles-D, Weiss-ST. Association of body mass index with the development of methacholine airway hyperresponsiveness in men: the Normative Aging Study. *Thorax* 2002; 57: 581-5.
- ¹⁹ Shaheen-S, Sterne J, Montgomery S, Azima H. Birth weight, body mass index and asthma in adults. *Thorax* 1999; 54: 396:402.
- ²⁰ ToT, Vydykhan T, Dell S, Tassoudji M, Harris J. Is obesity associated with asthma in young children? *J pediatr* 2004;144:162-8.
- ²¹ Martínez F, Stanopoulos I, Acero R, Becker F, Pickering R, Beamis F. Graded comprehensive cardiopulmonary exercise testing in the evaluation of dyspnea unexplained by routine evaluation. *Chest* 1994; 105:168-74 .
- ²² Rochester D. Respiratory muscles and ventilatory failure: 1993 perspective. *Am j med sci*. 1993; 305: 394-402.
- ²³ Luce J, Respiratory complications of obesity. *Chest* 1980; 78: 626-31.
- ²⁴ Jenkins S, Moxham J. The effects of mild obesity on lung function. *Resp Med*. 1991; 85: 309-11.
- ²⁵ Yap J, Watson R, Gilbey S, Pride N. Effects of posture on respiratory mechanics in obesity. *J Appl Physiol* 1995; 79: 1199-205.
- ²⁶ Aaron S, Fergusson D, Dent R, Chen Y, Vandemheen K, Dales R. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. *Chest* 2004; 125: 2046-52.
- ²⁷ Rajala MW, Scherer PE. Minireview: the adipocyte—at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* 2003; 144: 3765-73.

-
- ²⁸ Hotamisligil G. Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27(s 3):S53-5.
- ²⁹ Nawrocki A, Scherer P. The delicate balance between fat and muscle: adipokines in metabolic disease and musculoskeletal inflammation. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4: 281-9.
- ³⁰ Chen H, Tliba O, Van Besien C, Panettieri R, Amrani Y. TNF- α modulates murine tracheal rings responsiveness to G-protein-coupled receptor agonists and KCl. *J Appl Physiol* 2003; 95: 864-73.
- ³¹ Brisbon N, Plumb J, Brawer R, Paxman D. The asthma and obesity epidemics: The role played by the built environment—a public health perspective. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115: 1024-8.
- ³² Stephanie A, Fredberg J. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115: 925-7.
- ³³ Redd S. Asthma in the United States: burden and current theories. *Environ Health Perspect* 2002;110 (S 4): 557–60.
- ³⁴ Asher M, Barry D, Clayton T. The burden of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema in children and adolescents in six New Zealand centres: ISAAC Phase One. *N Z Med J* 2001;114:114–20.
- ³⁵ Peña-Reyes M, Cárdenas E, Cahuich B, Barragán A, Malina R. Growth status of children 6-12 years from two different geographic regions of Mexico. *Ann of Human Biol* 2002; 29: 11-25.
- ³⁶ Del Rio BE, Velázquez O, Sánchez C, Lara A, Berber A, et al. The high prevalence of overweight and obesity in Mexican children. *Obes res* 2004; 12: 215-33.
- ³⁷ Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999; 54: 268–72.
- ³⁸ Pearce N, Douwes J, Beasley R. Is allergen exposure the major primary cause of asthma? *Thorax* 2000; 55: 424–31.
- ³⁹ Martinez F, Wright A, Taussig L. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332:133–8.
- ⁴⁰ Platts-Mills T, Carter M, Heymann P. Specific and nonspecific obstructive lung disease in childhood: causes of changes in the prevalence of asthma. *Environ Health Perspect* 2000; 108 (s 4): 725–31.

-
- ⁴¹ Committee on the Assessment of Asthma and Indoor Air, National Academy of Sciences. Clearing the air: asthma and indoor exposures. Washington, DC: National Academy Press, 2000.
- ⁴² Gold D, Burge H, Carey V, Milton D, Platts-Mills T, Weiss S. Predictors of repeated wheeze in the first year of life: the relative roles of cockroach, birth weight, acute lower respiratory illness, and maternal smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160: 227–36.
- ⁴³ Oddy W, de Klerk N, Sly P, Holt P. The effects of respiratory infections, atopy, and breastfeeding on childhood asthma. *Eur Respir J* 2002;19: 899–905.
- ⁴⁴ McConnell R, Berhane K, Gilliland F. Asthma in exercising children exposed to ozone: a cohort study. *Lancet* 2002; 359: 386–91.
- ⁴⁵ Camargo CA Jr, Weiss ST, Zhang S, et al. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2582–8.
- ⁴⁶ Beckett WS, Jacobs DR Jr, Yu X, Iribarren C, Williams O. Asthma is associated with weight gain in females but not males, independent of physical activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164: 2045–50.
- ⁴⁷ Chen Y, Dales R, Krewski D, Breithaupt K. Increased effects of smoking and obesity on asthma among female Canadians: The National Population Health Survey, 1994–1995. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 255–62.
- ⁴⁸ Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez F. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1344–9.
- ⁴⁹ Gennuso J, Epstein LH, Paluch RA. The relationship between asthma and obesity in urban minority children and adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:1197–200.
- ⁵⁰ Huang SL, Shiao G, Chou P. Association between body mass index and allergy in teenage girls in Taiwan. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 323–9.
- ⁵¹ Shore S, Fredberg JJ. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115: 925-27.
- ⁵² Schaub B, Von-Mutius E. Obesity and asthma, what are the links?. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2005; 5:185–93.

-
- ⁵³ Nagel G, Linseisen J. Dietary intake of fatty acids, antioxidants and selected food groups and asthma in adults. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 8–15.
- ⁵⁴ Tantisira KG, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax* 2001;56 (s 2): 1164–74.
- ⁵⁵ Chinn S. Obesity and asthma: evidence for and against a causal relation. *J Asthma* 2003;40:1-16.
- ⁵⁶ Vamer AE. An immunologic mechanism for the association between obesity and asthma. *Arch Intern Med* 2000;160: 2390-5.
- ⁵⁷ Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 2002; 11:1–190.
- ⁵⁸ Inselma LS, Milanese A, Deurloo A. Effect of obesity on pulmonary function in children. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16:130–7.
- ⁵⁹ Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM. CDC growth charts: United States. *Adv Data* 2000; 1–27.
- ⁶⁰ Kaplowitz P. Delayed puberty in obese boys: comparison with constitutional delayed puberty and response to testosterone therapy. *J Pediatr* 1998; 133:745–9.
- ⁶¹ Cooper C, Kuh D, Egger P, Wadsworth M, Barker D. Childhood growth and age at menarche. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 814–7.
- ⁶² Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1995; 11:1155–61.
- ⁶³ Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J. Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3424–7.
- ⁶⁴ Ahima- R.S, Flier-J.S. Leptin. *Annu. Rev. Physiol* 2000; 62: 413–437.
- ⁶⁵ Barden AE, Mori TA, Dunstan JA, Taylor A, Thornton C.Croft K, et al. Fish oil supplementation in pregnancy lowers F2-isoprostanes in neonates at high risk of atopy. *Free Radic Res* 2004; 38: 233–9.
- ⁶⁶ Huang L, Li C. Leptin: a multifunctional hormone. *Cell Res* 2000; 10: 81-92.

- ⁶⁷ Tillie-Leblond I, Gosset P, Tonnel NA-B. Inflammatory events in severe acute asthma. *Allergy*, Jan 2005; 60: 23-9.
- ⁶⁸ Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics* 2001;107: E13.
- ⁶⁹ Guler N, Kirerleri E, Ones U, Tamay Z, Salmayenli N, Darendeliler F. Leptin: Does it have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2004;114: 254-9.
- ⁷⁰ Guler N, Kirerleri E, Ones U, Tamy Z, Salmayenli N, et al. Leptin: does it have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 254-9.
- ⁷¹ Nawrocki AR, Scherer PE. The delicate balance between fat and muscle: adipokines in metabolic disease and musculoskeletal inflammation. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4: 281-9.
- ⁷² Chandran M, Phillips SA, Ciaraki T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone ? *Diabetes care* 2003; 26: 2442-50.
- ⁷³ Pannaccuilli N, Vettor R, Milan G, Grazotto M, Catucci A, et al. Anorexia nervosa is characterized by increase adiponectin plasma levels and reduced nonoxidative glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1748-52.
- ⁷⁴ Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14: 561-6.
- ⁷⁵ Wang W, Poole B, Mitra A, Falk S, Fantuzzi G, Lucia S, et al. role of leptin deficiency in early acute renal failure during endotoxemia in ob/ob mice. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 645-9.
- ⁷⁶ Kappes A, Loffler G, Influences of ionomycin, dibutyl-cyclo AMP and tumor necrosis factor alpha on intracellular amount and secretion of apM1 in differentiating primary human preadipocytes. *Hormone Metab Res* 2000; 32: 548-54.
- ⁷⁷ Masaki T, Chiba S, Tatsukawa H, Yasuda T, Noguchi H, Seike M, et al. Adiponectine protects LPS induced liver injury through modulation of TNF-alpha in KK-ay obese mice. *Hepatology* 2004; 40: 177-84.
- ⁷⁸ Kumada M, Kihara S, Ouchi N, Kobayashi H, Okamoto Y, et al. Adiponectine specifically increase tissue inhibitor of metalloproteinasa -1 through interleukin -10 expression in human macrophages. *Circulation* 2004; 109: 2046-9.
- ⁷⁹ Wulster- Radcliffe MC, Ajuwon KM, Wang J, Christian JA, Spurlock ME. Adiponectin differentially regulate cytokine in porcine macrophages. *Biochem Biophys Commun* 2004; 316: 924-9.

-
- ⁸⁰ Cottam DR, Mattar SG, Barinas – Mitchell E, Eid G, Kuller L, Kelley DE, et al. The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effect of weight loss. *Obes Surg* 2004; 14: 589-600.
- ⁸¹ Weisenberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Liebel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophages accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1796-808.
- ⁸² Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4854-8.
- ⁸³ Visser M, Bouter L, Mcquillan G, Wener M, Harris T. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999; 282: 2131-5.
- ⁸⁴ Gosset P, Tsiocopoulos A, Wallaert B, Joseph M, Capron A. Tumor necrosis factor alfa and interleukin-6 production by human mononuclear phagocytes from allergic asthmatics after IgE dependent stimulation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 768-74.
- ⁸⁵ Esposito K, Pontillo A, Ciotola M, Di Pablo C, Grella E, Nicoletti G, et al. Weight loss reduces interleukin -18 levels in obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3864-6.
- ⁸⁶ Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue of the obese human. *Endocrinology* 2004; 145: 2273-82.
- ⁸⁷ Fried S, Bunkin D, Greenberg A. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 847-50.
- ⁸⁸ Dunstan JA, Mori TA, Barden A, Lawrence J, Angie LT, Beilin LJ, Taylor AL, Holt PG, Prescott SL. Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal allergen-specific immune responses and clinical outcomes in infants at high risk of atopy: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 1178–84.
- ⁸⁹ CDC/NCHS (2000). CDC growth charts: United States.
- ⁹⁰ National Institute of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. Global Strategy for Asthma Management and prevention. Capítulo 5. Revisión 2004. p. 75.
- ⁹¹ El estado físico: uso e interpretación de la Antropometría. Adolescentes; empleo de la antropometría en los individuos. OMS informes técnicos 854: Ginebra 1995.

-
- ⁹² Xiao-Mei Mai, Malin F Botcher, Ingerian Leijon. Leptin and asthma in overweight children at 12 years of age. *Am J Epidemiol* 2004;15: 523-30.
- ⁹³ Chen Y, Dales R, Tang M, Krewski D, obesity may increase the incidence of asthma in women but not in men: longitudinal observations from the Canadian National Population Health Survey. *Am J Epidemiol* 2002;155: 191-9.
- ⁹⁴ Friedman J, Halaas J. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763-70.
- ⁹⁵ Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ. Leptin regulates proinflammatory immune response. *Fase B J* 1998;12: 57-65.
- ⁹⁶ Borish L, Rosenwasser LJ. Update on cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 719-33.
- ⁹⁷ Mannino D, Homa D, Pertowski C. Surveillance for asthma—United States, 1960–1995. *Morbidity and Mortality Weekly Report CDC Surveillance Summaries* 1998 ; 47: 1–27.