



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**MEDICIÓN Y COMPARACIÓN DE LEPTINA Y  
PROTEÍNA C REACTIVA EN ADOLESCENTES  
OBESOS ASMÁTICOS Y NO ASMÁTICOS ANTES Y  
DESPUÉS DE BAJAR DE PESO**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN:  
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA INFANTIL**

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

**DRA. RUTH VIRGINIA SÁNCHEZ FALCONI**

**DIRECTOR DE TESIS  
DR. JUAN JOSÉ LUIS SIENRA MONGE**

**CO-ASESORES DE TESIS  
DRA. BLANCA E. DEL RÍO NAVARRO  
DR. JAIME DEL RÍO CHIVARDI**



**HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ**

Instituto Nacional de Salud

**65** AÑOS DE EXCELENCIA EN PEDIATRÍA  
*Salud para las Nuevas Generaciones*

**MÉXICO, D. F.**

**JULIO DEL 2008**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO Dr. FEDERICO GÓMEZ**

**MEDICIÓN Y COMPARACIÓN DE LEPTINA Y PROTEÍNA C REACTIVA EN UN  
GRUPO DE ADOLESCENTES OBESOS CON ASMA (OA) Y SIN ASMA (OnA)  
ANTES Y DESPUÉS DE DISMINUIR DE PESO.**

**TESIS  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
MÉDICO SUB-ESPECIALISTA EN  
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:  
DRA. RUTH VIRGINIA SÁNCHEZ FALCONI**

**DIRECTORES:**

---

**Dr. Juan José Luis Sierra Monge**  
Coordinador del Centro de Enfermedades Respiratorias  
Investigador del Sistema Nacional de investigaciones  
Profesor del curso Universitario de Alergia e inmunología Clínica Pediátrica

---

**Dra. Blanca del Río Navarro**  
Jefa del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica  
Profesora del Curso Universitario de Alergia e inmunología Clínica pediátrica

---

**Jaime del Río Chivardi**  
Profesor investigador del curso Universitario de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica

MÉXICO, D. F. 2008.

**Facultad de Medicina**  
**División de Estudios de Posgrado**  
**Hospital infantil de México**  
**Hospital Infantil de México**  
**Federico Gómez**

**“MEDICIÓN Y OCMPRACIÓN DE LOS PROTEÍNA C REACTIVA Y  
LEPTINA EN ADOLESCENTES OBESOS CON Y SIN ASMA ANTES  
Y DESPUÉS DE DE BAJAR DE PESO”**

**Director de Tesis:**

**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

**Dra. Blanca Estela del Río Navarro**

Jefe del Departamento de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica

Profesor Titula del curso universitario de Alergia e Inmunologia Clínica pediátrica

**Dra. Ruth Virginia Sánchez Falconi**

Residente de segundo año de Alergia e Inmunología clínica Pediátrica

México, DF. 2008.

**Director de tesis:**

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.

Dra. Blanca Estela 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 Mariano del Río Chivardi.  
Alergólogo Pediatra.

**“MEDICIÓN Y COMPARACIÓN DE LEPTINA Y PROTEÍNA C  
REACTIVA EN ADOLESCENTES OBESOS CON ASMA (OA) Y SIN  
ASMA (OnA) ANTES Y DESPUÉS DE DISMINUIR DE PESO”**

**POR:**

**Dra. Ruth Virginia Sánchez Falconi**

**Tesis propuesta para obtener el título de  
Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica**

**Universidad Nacional Autónoma de México**

**2008.**

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A Dios, mi Padre Celestial.**

Porque eres el dador de la vida, sustentador y dueño de todo lo que existe. Y día a día me has enseñado que, a los que te aman, todas las cosas les ayudan a bien.

### **A mi esposo Carlos.**

Eres mi compañero, mi amigo, el amor de mi vida. A ti dedico mi tesis.

### **A mi hija Adrianita.**

Porque eres el gran regalo que Dios me dio, una enorme bendición en mi vida. Te amo, mi bebé...

### **A mis Padres:**

Han sido los motores de mi vida y con su sabiduría me han impulsado a alcanzar mis metas.

### **A mis amigos:**

Karla, Marta, los dos Ricardos, Alfredo y Uriel. Todos en su momento me apoyaron en gran manera incondicionalmente para terminar este proyecto.

## ÍNDICE DE CONTENIDO

Introducción .....	1
Antecedentes.....	4
Marco Teórico .....	8
Planteamiento del Problema .....	17
Justificación .....	18
Objetivos .....	19
Hipótesis .....	20
Material y Método .....	21
Criterios de inclusión y exclusión .....	22
Definición de variables .....	24
Análisis estadístico .....	25
Consideraciones éticas .....	26
Resultados .....	27
Discusión .....	29
Conclusiones .....	31
Anexos .....	32
Gráficas de Resultados .....	36
Bibliografía .....	42



## INTRODUCCIÓN

El asma y la obesidad representan un problema de salud pública, ambos padecimientos son crónicos y existe evidencia que sostiene su asociación<sup>1</sup>. Se ha demostrado que los pacientes asmáticos que presentan sobrepeso, cursan con una evolución más grave de ésta<sup>2,3</sup>.

El asma es la enfermedad pulmonar crónica más común en la edad pediátrica, la cual causa gran impacto a nivel físico y de ausentismo escolar<sup>4</sup>. 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 de alrededor del 5%<sup>5</sup>.

La obesidad es un desorden crónico que se caracteriza por un exceso de peso a expensas del tejido adiposo (adiposidad)<sup>6</sup>. 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 adultos<sup>7</sup>.

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<sup>8,9</sup>, 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 alérgica<sup>10</sup>. Se ha observado desde hace tiempo que la obesidad es más común en niños y en adultos con asma<sup>7</sup> y que su evolución es más grave<sup>4,5</sup>.

De ésta 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 inmunidad<sup>1</sup>.

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) <sup>11</sup>.

El músculo liso de la vía aérea es le 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 causan 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 permita un estrechamiento excesivo<sup>12</sup>. Existen también factores dinámicos que involucran 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 HRVA<sup>10</sup>.

Sin embargo, aún queda por establecer la relación causal precisa ente éstas 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 cómo 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 aérea<sup>7</sup>.

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%)<sup>13,14</sup>. Además de que es un problema *per se*, son importantes las comorbilidades, que la acompañan.

Su prevalencia se ha incrementado a más del doble en los últimos 20 años, sin mostrar signos de disminución epidemiológica<sup>15, 16</sup> 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 adolescente masculinos de 10 a 17 años en el área metropolitana de la Ciudad de México fue de 28% y en mujeres de 30.1 %<sup>14</sup>.

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 del 2002 y enero del 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 el segundo grupo de 13.14 años tenían 2.587 niños y 2.758 niñas. El predominio de la obesidad fue de 15% 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%<sup>5</sup>.

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<sup>17</sup>.

El comportamiento habitual del adolescente asmático es ignorar sus síntomas, restringir sus actividades físicas y despreciar 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 del asma al hacer obvios los síntomas en individuos que de no ser por la obesidad tendrían enfermedad subclínica<sup>17</sup>.

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. <sup>18</sup> reportaron asociación positiva entre el IMC y la presencia de hiperreactividad bronquial (HRB). Otros investigadores han encontrado esta asociación con predominio en las mujeres<sup>19</sup>. Sin embargo, To y col. <sup>20</sup> 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 patologías 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<sup>21, 22, 23, 24</sup>.

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

1) Factor mecánico:

Estática:

- El incremento de la masa abdominal y torácica en el obeso disminuye la capacidad residual funcional<sup>25</sup>. Debido a que el volumen pulmonar es el determinante mayor del diámetro de la vía aérea aérea. El obeso tiene una frecuencia respiratoria mucho mayor que el sujeto no obeso, pero el volumen pulmonar total es sustancialmente menor<sup>10</sup>. En respuesta se compromete el mecanismo broncodilatador y predispone el desarrollo de la 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 está 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 remodelación<sup>26</sup>.

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<sup>27,28,29</sup>. El origen de esta inflamación parece ser en parte el tejido adiposo.

- Los marcadores inflamatorios sistémicos se correlacionan de manera importante con la presencia de enfermedades asociadas a la obesidad como la diabetes tipo II y/o aterosclerosis.
- La obesidad se asocia con el incremento de TNF alfa en suero. También se ha visto que los receptores de TNF alfa en el músculo liso de la vía aérea están aumentados. Al agregar TNF alfa exógeno se incrementa la contractibilidad in Vitro del músculo liso en ratones<sup>30</sup>.

Se ha documentado que en la obesidad existe un proceso inflamatorio sistémico, al igual que en el asma, y que existe una cierta asociación entre ellas, con incremento de la gravedad. Dado que hay la participación de diversas sustancias proinflamatorias<sup>31</sup>.

La consecuencia de la 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 mellitas 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 depresión<sup>31</sup>.

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

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 escolar <sup>4</sup>. Es una amenaza para la salud de los niños<sup>33</sup>. Su prevalencia ha aumentado en algunas regiones de países desarrollados<sup>33</sup>. Según datos del ISAAC provenientes de 155 centros en 56 países fue de 1.6 a 30.6% en México mayor al 5%<sup>5</sup>.

La obesidad y el asma son condiciones crónicas que afectan a 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, parecer estar estabilizada o aún en disminución<sup>7</sup>.

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.<sup>34</sup> investigaron la prevalencia de obesidad y sobrepeso en niños mexicanos de 11 a 16 años de edad. 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 de 17% en niñas<sup>35</sup>.

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 10-17 años en el área metropolitana de la ciudad de México fue de 28% y en mujeres de 30.1%<sup>35</sup>. 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<sup>16,35,36,37,40</sup>. Las exposiciones de interés que pudieran parcialmente mediar una vía no alérgica incluyen la exposición al humo de cigarro pre y pos-natal, el ozono, alimentación del lactante, infecciones virales<sup>40,41,42,42,43,44</sup>. Estudios



longitudinales en adultos han sugerido que la obesidad precede al asma y su asociación incrementa el riesgo en adultos; esto ha sido observado más consistentemente en mujeres <sup>45,46,47</sup> .

La obesidad por sí sola puede ser causa de manifestaciones respiratorias, lo que podría confundirse 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 a los 11 años de edad incrementa el riesgo de desarrollar asma e incremento en la hiperreactividad bronquial durante la adolescencia <sup>48</sup>. En las pasadas dos décadas se ha observado un incremento significativo en la prevalencia de obesidad asociada a asma en niños alrededor del mundo <sup>49,50</sup>.

Más del 50% de la población adulta en Estados Unidos tienen sobrepeso u obesidad y los niños rápidamente se acercan a esas cifras<sup>51</sup>. Los cambios en los hábitos alimentarios juegan un papel muy importante en los países industrializados<sup>52</sup>. 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 que aumenta el riesgo de obesidad <sup>53</sup>.

La asociación entre la obesidad y asma y el incremento de su gravedad, ha sido reportada en muchos estudios, pero aún persiste el debate<sup>54,55</sup> y su relación temporal no está 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 propuestas<sup>8</sup> (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)<sup>1</sup>.

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 calorías<sup>49</sup>. 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 <sup>15,16</sup>.

El estudio nacional de salud y 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 sobrepeso 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 aérea), menores flujos respiratorios, mayor congestión vascular pulmonar y mayor hiperreactividad bronquial aún en ausencia de asma. Alteraciones en las fuerzas de fluctuación resultan en una mayor respuesta contráctil del músculo liso de la vía aérea, dando como resultado hiperreactividad de la misma<sup>57,58</sup>. En la obesidad hay un aumento en el tejido adiposo, que resultará en una obstrucción extra torácica<sup>52</sup>.

La obesidad está asociada con un gran número de cambios fisiológicos que pudieran mediar su relación con asma<sup>55</sup>. 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 <sup>17,32</sup>.

## 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/talla<sup>2</sup>)<sup>52</sup>.

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 el sexo<sup>52</sup>; de forma alternativa, sobrepeso u obesidad pueden definirse con un IMC mayor o igual (para la edad y sexo) percentila 90 y percentila 95<sup>52</sup>.

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 magra y el estado de hidratación. La masa 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 sí sola no tiene valor, IMC y pliegues cutáneos pueden reflejar una adecuada valoración junto con la distribución de la grasa<sup>51</sup>.

## TEJIDO ADIPOSEO EN OBESIDAD

La obesidad parece ser un factor de riesgo para la hiperreactividad de la vía aérea, así como para asma. Litonjua y cols 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 Unidos<sup>18</sup>.

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 inmunidad<sup>1</sup>.

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 de plasminógeno<sup>27,28</sup>. Hay un aumento en la secreción de hormonas femeninas<sup>36,45</sup> produciendo una pubertad precoz en las niñas y una pubertad retardada en los niños, acción mediada por la aromatasa (hormona secretada por los adipocitos) los cambios en la pubertad producen una mayor disponibilidad de estrógenos y esto a su vez incrementa la producción de Leptina por los adipocitos<sup>60,61</sup>, ésta es miembro de la IL-6 y se encuentra elevada en la obesidad<sup>62,63</sup>. La Leptina, es producida por los adipocitos blancos, y se ha asociado con el incremento de su actividad y de las reservas energéticas del organismo<sup>64</sup>. Actúa a nivel del hipotálamo para inducir saciedad y aumento del apetito<sup>65</sup>.

No obstante se han observado concentraciones séricas de Leptina elevadas en obesos, sugiriendo esto una resistencia a la Leptina<sup>64</sup>, de forma similar a la resistencia a la insulina observada en Diabetes Mellitas tipo II<sup>65</sup>, la cual también está asociada a mutación de los receptores de Leptina que ocasiona leptinorresistencia<sup>64</sup>. 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<sup>64,65</sup>.

En modelos animales, la administración de Leptina exógena estimula la producción de TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-12 además de aumentar la fagocitosis de macrófagos, activa las células asesinas naturales (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 tisular<sup>64</sup>.

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 ésta hormona está relacionada con procesos inflamatorios comunes y se ha hipotetizado que está involucrada con la fisiopatología de obesidad ligada a

asma<sup>67,68</sup> aumentada a los mitógenos de células T<sup>69</sup>. El aumento de los niveles séricos de leptina observados en obesidad, el efecto pro-inflamatorio de la leptina, sugieren que esta hormona es relevante en el asma<sup>63</sup>.

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 varones<sup>70</sup>. Los valores de Leptina en la edad adulta son mayores en mujeres, junto con una mayor prevalencia de asma<sup>63</sup>.

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<sup>27,71</sup>.

A pesar de que los adipocitos 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 paciente con diabetes mellitas tipo II<sup>72,73</sup>. 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 población<sup>51</sup>.

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- $\alpha$  que induce el NFkB y reduce la expresión de moléculas de adhesión endotelial, E-selectina, inhibe la proliferación y migración de células vasculares del músculo liso inducida por mitógenos<sup>74</sup>. En otras palabras, el TNF- $\alpha$ , incrementado en el tejido graso de los obesos, puede regular negativamente su producción<sup>75,76</sup>. Por otra parte, la adiponectina reduce la producción y la actividad del TNF- $\alpha$ , 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<sup>77,78,79</sup>. Los niveles circulantes de factor de necrosis tumoral

alta e IL-6 están directamente correlacionadas con la adiposidad y la resistencia a la insulina<sup>80</sup>. Los macrófagos son la mayor fuente productora por el tejido adiposo blanco y contribuyen en el 50% de IL-6<sup>81</sup>.

El mecanismo por el cual el estado de resistencia a la insulina está relacionado con niveles bajos de adiponectina no está claro. La expresión del factor de necrosis tumoral alfa está 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 (caquectina), 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 procesos<sup>80</sup>.

El TNF- $\alpha$ , puede directamente llevara resistencia a la insulina al inducir la fosforilación de serina en el receptor de insulina, lo cual inhibe la señalización de ésta<sup>82</sup>. Entonces es considerado como un mediador de la resistencia a la insulina y a diabetes mellitas 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<sup>80,82</sup>.

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

Se ha visto una asociación directa entre la cantidad de grasas y algunos marcadores inflamatorios PCR, IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ , éstas últimas expresadas constitutivamente por los adipocitos <sup>83,84</sup>. La IL-6 y el FNT- $\alpha$  son las citocinas mejor estudiadas en obesidad y han sido encontradas aumentadas en el suero, tejido graso o ambos en este grupo de sujetos<sup>1</sup>.

Además del FNT- $\alpha$  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 está marcadamente incrementado en el suero de los obesos, así como la IL-18, a pesar de que no se ha identificado la fuente de ésta última. El tejido graso produce también quimiocinas incluyendo MCP-1 y la proteína inflamatoria de macrófagos<sup>85</sup>.

La obesidad, particularmente la visceral, está 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<sup>85</sup>. 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 visceral<sup>1</sup>.

En el proceso inflamatorio del asma participan interleucinas como la IL-1, IL-6, el TNF- $\alpha$  y factores alérgicos (mediados por IgE, y también intervienen IL-4, IL-13. El tejido graso contribuye con un 30% de las IL-6 circulante, siendo el visceral el mayor productor, comparado con el tejido graso subcutáneo <sup>86,87</sup>. Tanto los adipocitos como los macrófagos contribuyen a la IL-6 derivada de tejido graso, a pesar de que el último estímulo para la inducción de la reducción 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 fibrogénesis, la cual pudiera relacionarse con la remodelación de la vía aérea observada en el asma<sup>1</sup>.

La IL-1 incrementa la producción de IL-5, que activa y aumenta la sobrevivencia de los eosinófilos. El TNF- $\alpha$  favorece la expresión de IL-4, citosina encargada del cambio de isotipo y producción de IgM a IgE. La IL-6 también favorece la producción de IgE y se encuentra directamente relacionada con los niveles altos de histamina, lo que podría explicarnos su participación como medidor en el proceso inflamatorio, además tiene efecto local sobre la fibrogénesis en la vía aérea, por lo que puede estar involucrada en el fenómeno de remodelación observado en los pacientes con asma<sup>87</sup>.

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 sobrepeso 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, por lo que queda demostrado que la reducción de peso es una estrategia indispensable de salud pública<sup>88</sup>.



## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El asma y la obesidad forman parte de una población 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 instituciones de Salud de México como uno de los problemas de Salud Pública más importantes. Siendo de las principales patologías de los adolescentes, (sobrepeso/obesidad). Además que representa un problema *per se*, son importantes 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 ha relacionado de manera importante con ella, lo que ha ocasionado que a nivel mundial, se estén llevando a cabo varias líneas de investigación tratando de encontrar la asociación que existe entre ambas.

Esta relación se ha descrito en los últimos 10 años, siendo más notable en adolescentes del sexo femenino, aunque aún queda por establecer la causa entre las dos patologías y cuáles son los cambios en los parámetros inflamatorios e inmunológicos, después de bajar de peso.

## JUSTIFICACIÓN

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

Considerando que este sector de la población es grande y que sabemos que el adolescente obeso seguirá así en el 80% de los casos hasta la edad adulta, donde constituye la primera causa de morbi-mortalidad tanto de países desarrollados como de México, ya que se asocia con hipertensión, el infarto agudo al miocardio y cardiopatías. Es necesaria la intervención temprana para prevenir estas patologías a largo plazo y evitar así sus importantes complicaciones.

De no incidir en este grupo, nos enfrentamos a una generación de adultos con una menor sobrevivencia esperada, en comparación a la de sus padres.

Por lo anterior, y debido a que no existen estudios de investigación en adolescentes, es que nos propusimos realizar el presente trabajo, midiendo los niveles de algunos de los marcadores inflamatorios tanto en obesos sin asma como con asma y comparando en mediciones posteriores después de una intervención nutricional, actividad física y después de haber reducido su índice de masa corporal.

## OBJETIVOS

Medir y comparar leptina y proteína c reactiva en un grupo de adolescentes obesos con y sin asma, al inicio y después de una recomendación nutricional y de actividad física y disminuir de peso.

## **HIPÓTESIS**

La pérdida de peso en el adolescente obeso asmático y no asmático disminuye el grado de inflamación sistémica determinado por la disminución de Leptina y 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 <sup>57, 58, 59</sup> 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 meses <sup>90</sup>. 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 marzo del 2007 a junio del 2008, donde solo se analizarán los datos en la visita de inicio (V1) y a los cuatro meses (V4).

Se realizó una exploración física completa con la toma de medidas antropométricas que incluyeron peso, talla, perímetro abdominal, perímetro de cintura, cadera y pliegue tricipital. 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 instituciones 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 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 11 a 16 años de edad, masculinos y femeninos.
- Con diagnóstico de obesidad exógena, de acuerdo a las tablas de la CDC (percentil > 95) <sup>89</sup>.
- 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 broncoespasmo en los últimos 12 meses <sup>90</sup>.
- Obesos masculinos y femeninos 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).

- 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
- Sujeto que no desea seguir más en el protocolo.
- Embarazo
- Eventos adversos durante el estudio.
- Que deseen abandonar el estudio de manera voluntaria.

### **VARIABLES INDEPENDIENTES**

- Género femenino o masculino (universal nominal dicotómica).
- Edad de 11 a 16 años (cuantitativa, continua, numérica con medición de años y meses).
- Obesidad de acuerdo a tablas de CDC (cualitativa, ordinal, discreta).
- Asma leve persistente sin esteroides y asma leve persistente con esteroides inhalados (cualitativa, ordinal).
- Evolución de obesidad y asma.
- Peso (medido en kg, variable cuantitativa continua).
- Índice de masa corporal (medido en  $\text{Kg}/\text{m}^2$ , variable cuantitativa continua).

### **VARIABLES DEPENDIENTES**

- Proteína C Reactiva (PCR)
- 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 disnea<sup>90</sup>.

**Obesidad:** Es el exceso de grasa corporal. Cuando el IMC sea mayor o igual a la percentila 95 para su edad, se considera al sujeto obeso <sup>57,59,89</sup>.

**Peso:** El peso mide la masa, se realiza en una bascula 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 100 gr. Estos indicadores deben tomarse con ropa ligera, sin zapatos, de pie, los mismos días de la semana y con una diferencia de +/- una hora.

**Talla:** mide el tamaño de los segmentos. La medición se realiza con un estadímetro “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 estadímetro. 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 (peso/talla<sup>2</sup>)<sup>89</sup>.



### **Variables dependientes:**

**Proteína C Reactiva:** Reactante de fase aguda de los procesos inflamatorios, es producida por el hígado y facilita la fagocitosis y opsonización<sup>83</sup>.

**Leptina:** Hormona producida por los adipocitos, tiene una cadena larga helical, pertenece a la familia de las citocinas y es producto del gen *ob*; dentro de sus funciones está la regulación de la respuesta inmune inflamatoria, actúa sobre el hipotálamo actuando a nivel de la saciedad y el gasto energético <sup>92</sup>.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se estimaron medidas de tendencia central y dispersión; la comparación de los grupos se realizó con prueba de Wilcoxon. Los datos fueron analizados por el programa para Windows SPSS versión 14.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se realizó bajo las condiciones enmarcadas de la declaración de Helsinki y dadas las características del mismo se considera que es de riesgo menor al mínimo.

El protocolo HIM 2005-043 fue aceptado por las comisiones de Investigación, Ética y Bioseguridad del Hospital Infantil de México Federico Gómez y éste 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 qué forma dañan la salud del individuo.

## RESULTADOS

Se reclutaron 270 adolescentes de 10 a 17 años, 118 femeninos y 152 masculinos, los cuales aceptaron ingresar al protocolo y participar en el programa de recomendaciones nutricionales y de actividad física. Se distribuyeron en dos grupos:

- 1) Obesos no asmáticos (OnA = 158)
- 2) Obesos asmáticos (OA = 112)

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

En el grupo de OA, la edad media fue de 12.49 años +/- 1.85 años. No hubo diferencias estadísticas entre el sexo y la edad de los pacientes estudiados.

Se realizaron dos determinaciones de Leptina y Proteína C Reactiva, la primera fue al inicio del estudio y la segunda, 4 meses más tarde.

Se dividieron en los siguientes grupos para estudiarlos:

- Obesos Asmáticos (OA) que bajaron de peso
- Obesos Asmáticos (OA) que aumentaron de peso
- Obesos no Asmáticos (OnA) que bajaron de peso
- Obesos no Asmáticos (Ona) que aumentaron de peso

En cuanto a valores de Leptina y Proteína C Reactiva, la distribución de variables no fue normal por lo que se describieron medianas y primer cuartil y tercer cuartil.

En el grupo de los Obesos no Asmáticos que bajaron de peso, la mediana de PCR en la visita 1 fue de 26.29 y en la visita 2 fue de 15.71. En el mismo grupo de niños, la mediana de Leptina en la visita 1 fue de 20.70 y en la visita 2, de 19.90, habiendo diferencias estadísticamente significativas en estos cambios, con una  $p < 0.05$  ( $p = 0.01$  y  $p = 0.05$  respectivamente).

En el grupo de adolescentes obesos asmáticos que bajaron de peso, la mediana de Leptina en la visita 1 fue de 23.36 y en la visita 2 fue de 17.79 siendo estadísticamente significativos con una  $p < 0.05$  ( $p = 0.011$ ). Se compararon PCR de ambas visitas y fueron diferentes (disminuyó en relación a la visita 1) pero no fue significativo.

En el grupo de niños que aumentaron de pesos, tanto asmáticos como no asmáticos, también se encontraron diferencias con aumento en niveles séricos de dichos marcadores pero no fueron significativos.

Estos resultados se muestran en tablas en el apartado de anexos.

## DISCUSIÓN

Diversos estudios han identificado a la obesidad como un factor de riesgo para presentar asma <sup>93</sup>. Se ha hipotetizado que las actividades biológicas del tejido adiposo como la Leptina pueden 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 <sup>88</sup> por lo que, en nuestro estudio pudimos corroborar 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- $\alpha$ ). La IL-6 circulante estimula la producción de reactantes de fase aguda como la Proteína C Reactiva (PCR) favoreciendo un estado inflamatorio en los sujetos obesos.

A diferencia de publicaciones previas como la de Mannino y colaboradores <sup>97</sup>, en el año de 1998 en los Estados Unidos en las cuales reportan que la Leptina aumenta hasta dos 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 el IMC era mayor (IMC en OA: 29.19 y en los Ona: 30.44) y por ende mayor obesidad, además que los pacientes asmáticos tenían un asma leve, lo cual nos podría indicar un menor grado de inflamación.

Se ha visto una asociación directa ente la cantidad de grasas y algunos marcadores inflamatorios como PCR, IL-6 y TNF- $\alpha$ , estas últimas expresadas por los adipocitos <sup>83,84</sup>. Tanto la PCR como la Leptina disminuyeron significativamente en el grupo de OnA al reducir su IMC < 5% probablemente debido a que en este grupo de pacientes la inflamación persistente es menor dado que no tienen asma.

Visser 89 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 IL-6 en conjunción con la ciclo-oxigenasa 2 (COX-2) interviene en el desarrollo de asma y obesidad. Ambos estimulan la producción de prostaglandina E2 y Oxido Nítrico que a su vez promueven la inflamación y expresión de citocinas tipo Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13) las cuales están asociadas a la respuesta inflamatoria alérgica en el asma <sup>84</sup>. Sin embargo estos datos no se pudieron 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 está asociada a mayores niveles de marcadores inflamatorios sistémicos los cuales permiten un grado mayor de inflamación.

Esta aseveración no fue totalmente probada en nuestro estudio, y no demostramos que el asma pudiera ser una enfermedad que presentara más inflamación, al encontrar que los niveles de PCR estaban más altos en el grupo de obesos no asmáticos, sin embargo, los valores de Leptina sí eran mayores en los niños asmáticos, comparados con los no asmáticos. La respuesta quizá se encuentre en que los pacientes obesos con asma de nuestro estudio tenían un asma leve, y en los sujetos obesos sin asma que se incluyeron tenían un IMC mayor (tenían más obesidad). Sin embargo, la Leptina disminuyó significativamente en los pacientes OA que disminuyeron su peso, lo cual seguramente está relacionado a que la pérdida de peso fue mayor por lo cual se redujo también el valor de Leptina.

## **CONCLUSIONES**

De acuerdo con los resultados de este estudio, la medición de Leptina y Proteína C Reactiva en pacientes obesos asmáticos podría ser una herramienta útil para evaluar el grado de inflamación sistémica y monitorizar de un modo más completo la evolución del paciente y poder tomar decisiones sobre el tratamiento de los mismos. Sin embargo, deben hacerse más investigaciones con un tamaño de muestra mayor, con intervenciones más controladas y durante periodos mayores.

# ANEXOS



## Datos demográficos

		<b>EDAD</b>	<b>PESO</b> (Kg)	<b>TALLA</b> (cm)	<b>IMC</b>	<b>PERCENTIL</b>
<b>Obesos</b>	<b>Media:</b>	12.49	70.140	154.322	29.199	96.57
<b>Asmáticos</b>						
n = 112						
	<b>Desviación S:</b>	1.78	14.83	9.32	3.85	2.10
<b>Obesos no</b>	<b>Media</b>	12.67	73.90	155.265	30.44	97.36
<b>Asmáticos</b>						
n = 158						
	<b>Desviación S:</b>	1.72	15.25	8.78	3.93	1.53
<b>Total</b>	<b>Media</b>	12.59	72.34	154.87	29.92	97.03
<b>General</b>						
n = 270						
	<b>Desviación S:</b>	1.74	15.16	9.00	3.94	1.83

**Mediana y cuarteles de Leptina y PCR en el grupo de Obesos no Asmáticos**

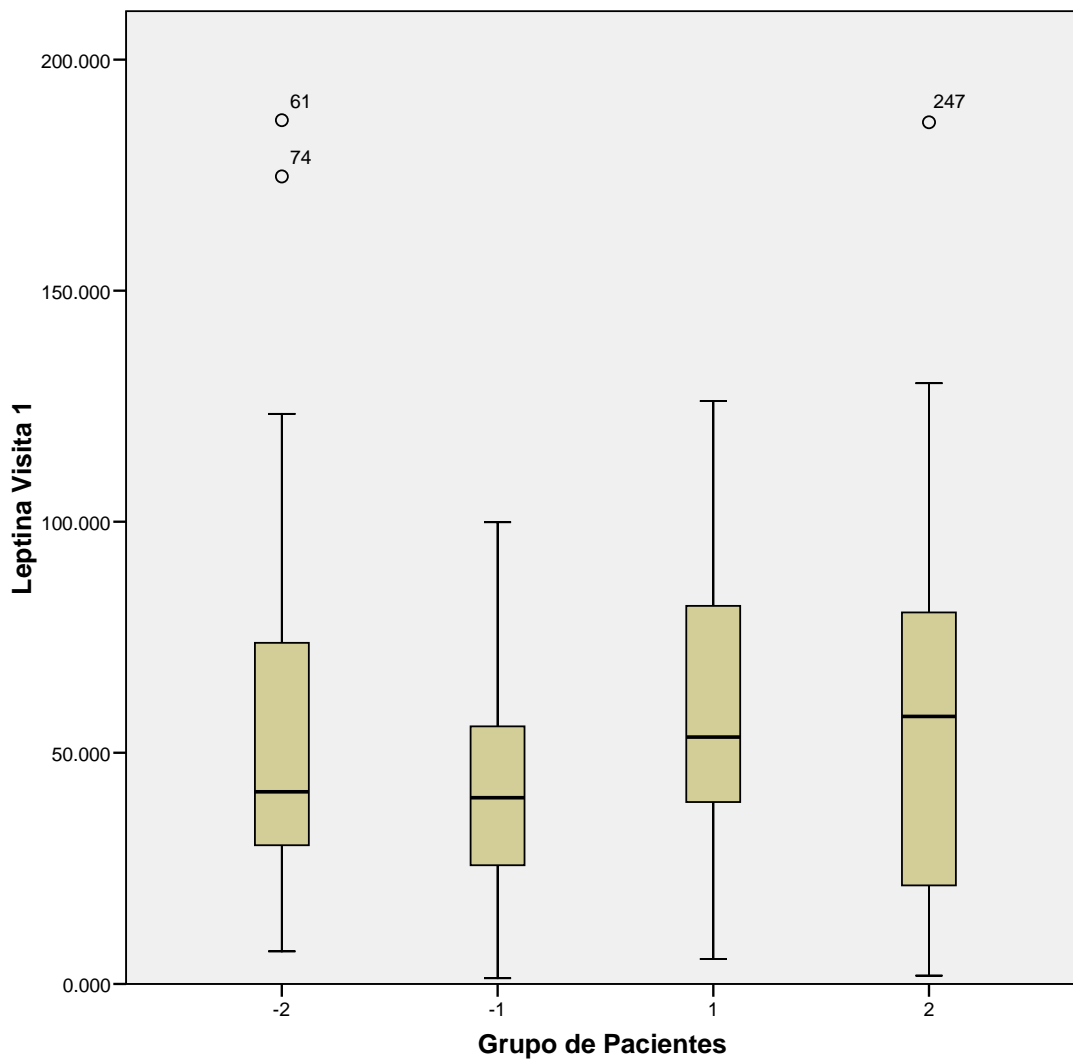
		PCR Visita 1	Leptina Visita 1	PCR Visita 2	Leptina Visita 1
N	Valid	61	53	55	54
	Missing	22	30	28	29
Median		1.97000	41.55000	1.02000	29.36150
Percentiles	25	.95100	29.42300	.69300	11.59075
	50	1.97000	41.55000	1.02000	29.36150
	75	4.19000	74.59200	2.76000	57.12000

**Mediana y Cuartiles de Leptina y PCR en el grupo de Obesos Asmáticos**

		PCR < 0.35 Visita 1	Leptina Visita 1	PCR < 0.35	Leptina
N	Valid	55	56	49	50
	Missing	14	13	20	19
Median		1.65000	40.28000	1.54000	30.42000
Percentiles	25	.93000	25.32400	.70900	18.18975
	50	1.65000	40.28000	1.54000	30.42000
	75	3.66000	56.04525	2.96500	44.52000

# GRÁFICAS

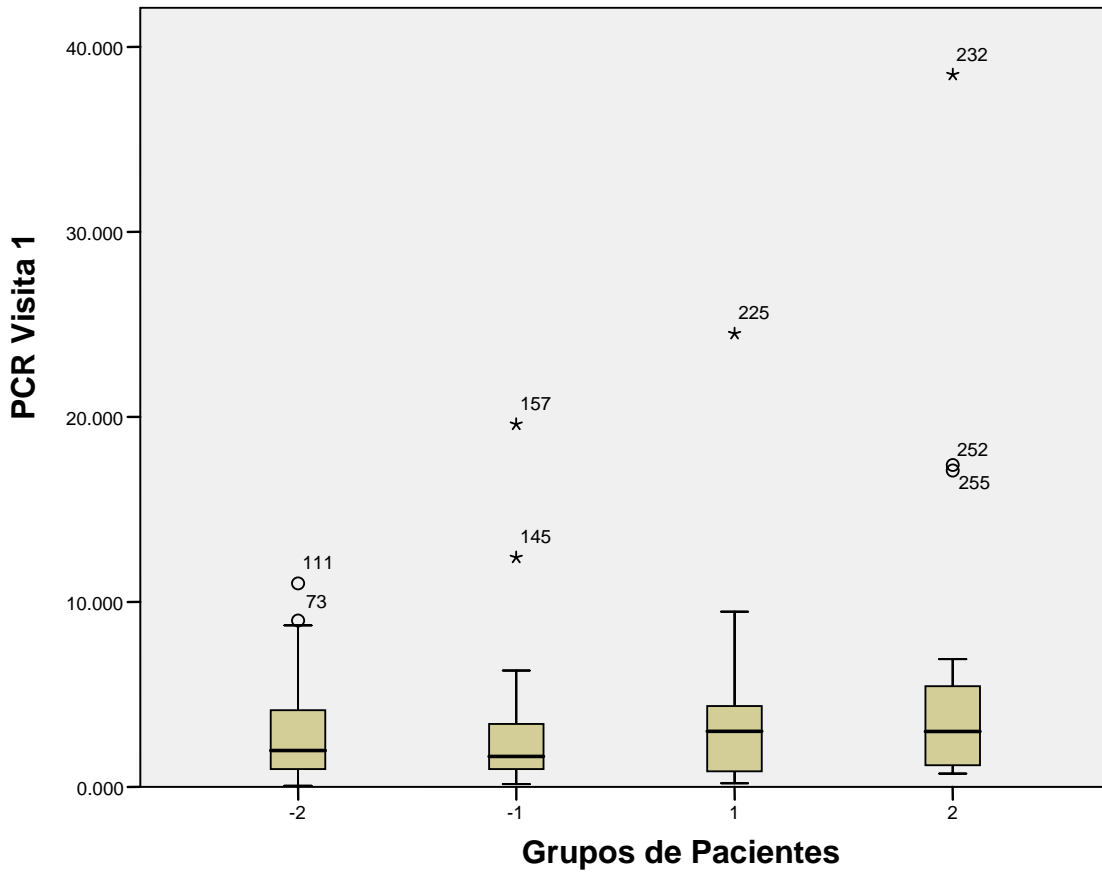
**Gráfica 2. Distribución de Valores de Leptina Visita 1**



**Los grupos de pacientes son:**

- 2: OnA que bajaron de peso
- 1: OA que bajaron de peso
- 1: OA que ganaron peso
- 2: OnA que ganaron peso

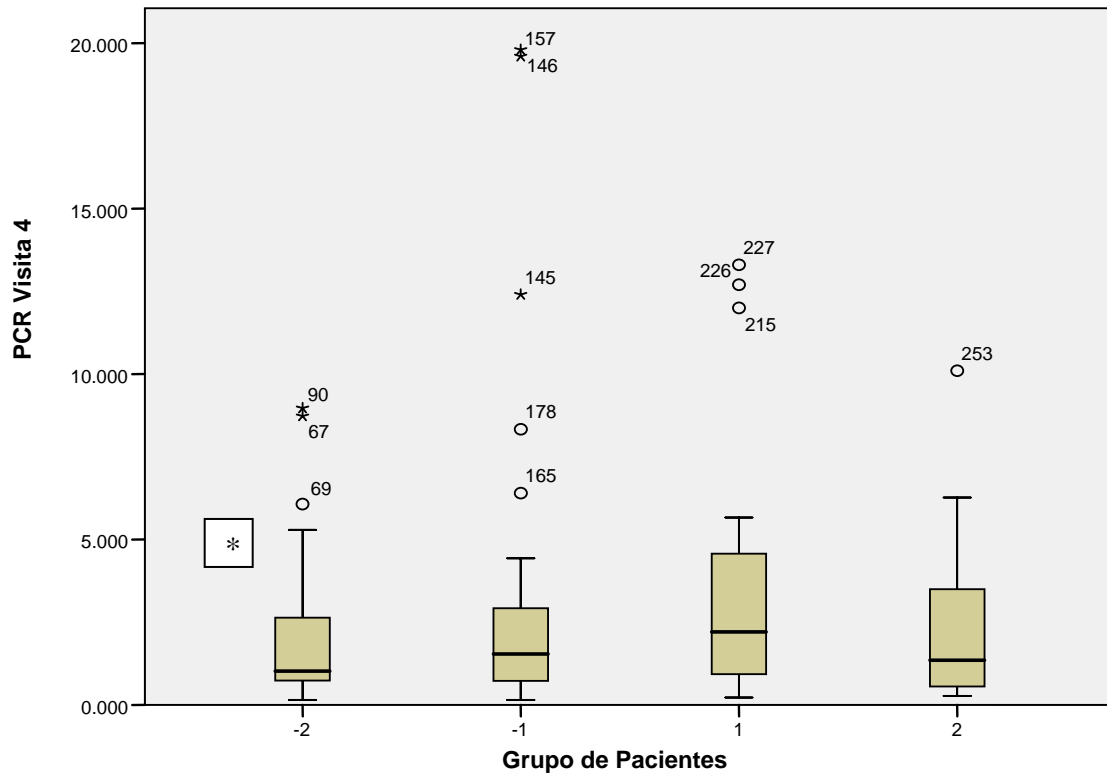
**Gráfico 1. Distribución de Valores de PCR Visita 1**



**Los grupos de pacientes son:**

- 2: OnA que bajaron de peso
- 1: OA que bajaron de peso
- 1: OA que ganaron peso
- 2: OnA que ganaron peso

**Gráfica 3. Distribución de valores de PCR Visita 4**

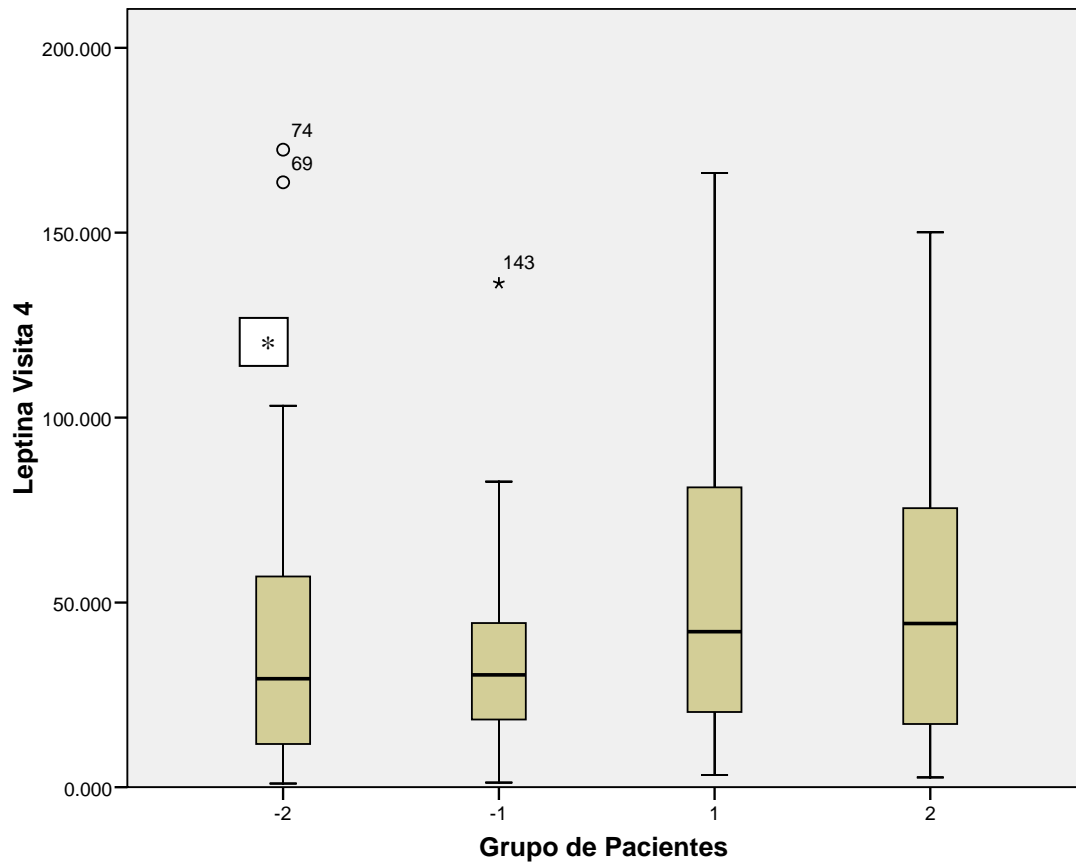


**Los grupos de pacientes son:**

- 2: OnA que bajaron de peso
- 1: OA que bajaron de peso
- 1: OA que ganaron peso
- 2: OnA que ganaron peso

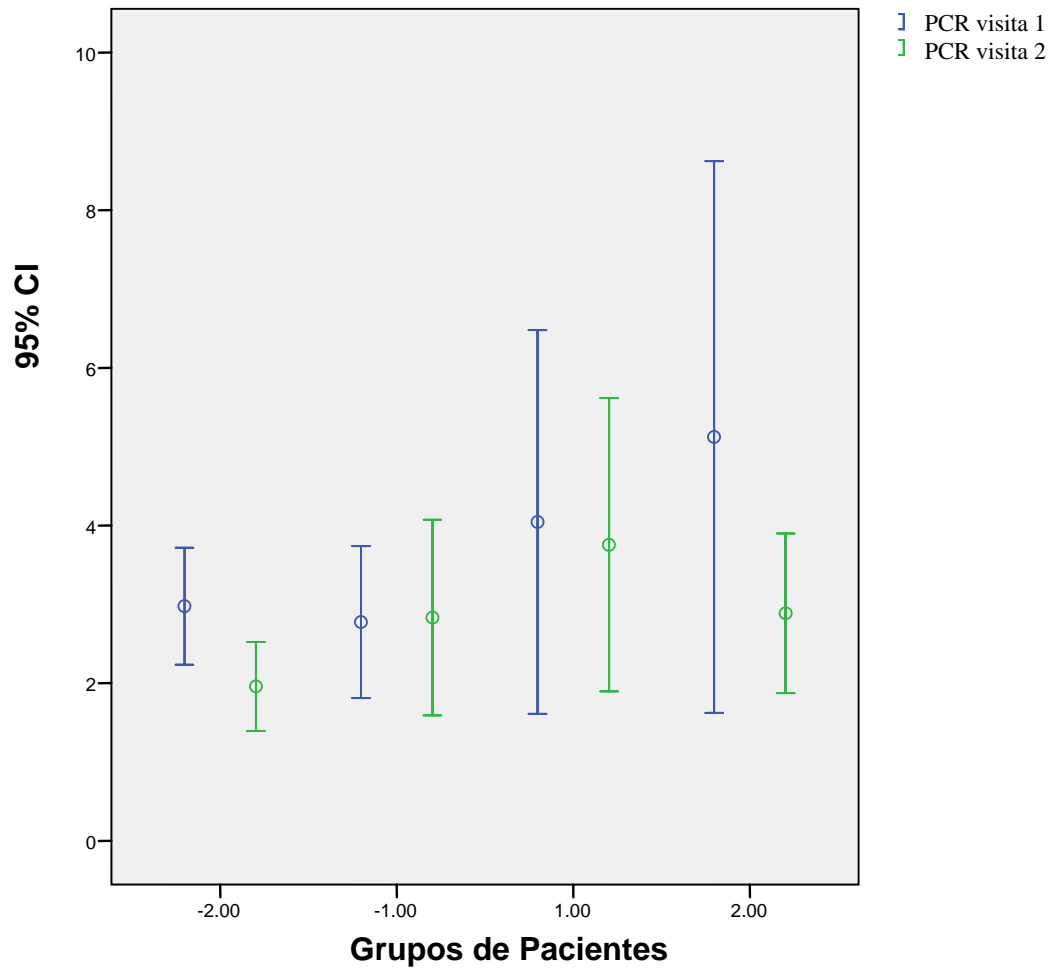
\*p: 0.001

**Gráfica 4. Distribución de Valores de Leptina Visita 4**





**Gráfico 5. Distribución de Media e IC95% de valores de PCR por grupos en las Visitas 1 y 4**



## 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 Schoolage 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. Martinez 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- $\alpha$  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): II64–74.
55. Chinn S. Obesity and asthma: evidence for and against a causal relation. *J Asthma* 2003;40:1-16.
56. Varner 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 weightreduced 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, Ciaraldi 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, dibutiryl-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 metaloproteinasa -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 Acd 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, Tsicopoulos 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. Capitulo 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.