



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

CORRELACION ENTRE NIVELES SERICOS DE LEPTINA,
INDICE DE MASA CORPORAL (IMC) Y SEVERIDAD DE
ASMA EN PACIENTES ADULTOS

TESIS QUE PRESENTA

DR. ULISES NOEL GARCIA RAMIREZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE

INMUNOLOGIA CLINICA Y ALERGIA



ASESOR: M EN C GLORIA CAROLINA SANDOVAL
COASESORES: DRA. NORA HILDA SEGURA MENDEZ
DR. BALDO GONZALEZ VIRLA

MEXICO, D. F.

FEBRERO 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

CORRELACION ENTRE NIVELES SERICOS LEPTINA, INDICE DE MASA CORPORAL (IMC) Y SEVERIDAD DE ASMA EN PACIENTES ADULTOS

TESIS QUE PRESENTA

DR. ULISES NOEL GARCIA RAMIREZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN

INMUNOLOGIA CLINICA Y ALERGIA

ASESOR:
COASESORES:

DRA. NORA HILDA SEGURA MENDEZ
M en C. GLORIA CAROLINA SANDOVAL
DR. BALDO GONZALEZ VIRLA

MEXICO D.F.

FEBRERO 2009

DOCTORA
DIANA G. MENDEZ DIAZ
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR
VICTOR MANUEL ALMEIDA ARVIZU
JEFE DE SERVICIO DE INMUNOLOGIA CLINICA Y ALERGIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN INMUNOLOGIA CLINICA Y
ALERGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTORA
NORA HILDA SEGURA MENDEZ
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN INMUNOLOGIA CLINICA Y
ALERGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

M en C

GLORIA CAROLINA SANDOVAL SANCHEZ

UNIDAD DE INVESTIGACION EXPERIMENTAL DE ENDOCRINOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

DOCTOR

BALDO GONZALEZ VIRLA

MEDICO DE BASE DE ENDOCRINOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

ABREVIATURAS

GINA	Estrategia Global para la prevención y manejo del Asma
IMC	Índice de Masa Corporal
ERGE	Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico
SAOS	Síndrome de Apnea Obstructiva del sueño
IL	Interleucina
ASP	Proteína estimuladora de Acilación
PAI-1	Inhibidor de activador de plasminogeno-1
TNF-alfa	Factor de Necrosis Tumoral- alfa

AGRADECIMIENTOS

A DIOS POR PRESTARME VIDA PARA LOGRAR UNO DE LOS PRINCIPALES OBJETIVOS DE MI VIDA Y ACOMPAÑARME EN ESTE LARGO CAMINO Y JAMAS ABANDONARME

A MI ASESORA DRA. NORA POR EL INTERES DEMOSTRADO Y ENSEÑANZA BRINDADA DURANTE LA ELABORACION

A MI COASESORA GLORIA CAROLINA POR LA AYUDA BRINADADA EN CADA UNA DE LAS FASES DEL TRABAJO Y AMPLIA DISPOSICION PARA LOGRARLO

AL DR. CARLOS VELAZQUEZ POR LA GRAN CONTRIBUCION EN LA ELABORACION DE LA TESIS

A MI COASESOR DR. BALDO POR EL APOYO PARA CONCLUIR CON GRANDES RESULTADOS

A LOS PACIENTES POR SU COLABORACION PARA LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO Y SU CONTRIBUCION A MI FORMACION ACADEMICA Y PROFESIONAL

DEDICATORIA

A MIS PADRES POR SER EL MÁS CLARO EJEMPLO DE SUPERACION Y ÉXITO, SIENDO ESTO SOLO UN PEQUEÑO AGRADECIMIENTO POR LA AYUDA INCONDICIONAL BRINDADA EN CADA ETAPA DE MI FORMACION PROFESIONAL Y PERSONAL.

A MIS HERMANAS POR SU GRAN CARIÑO Y APOYO ESPERANDO SIRVA DE ALICIENTE PARA SU FORMACION PROFESIONAL.

A TODA MI FAMILIA Y AMIGOS QUE SIEMPRE ESTAN AL TANTO DE MIS LOGROS. GRACIAS POR TODO EL APOYO DURANTE MI VIDA PROFESIONAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIZACIÓN
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G. "
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

Julio 20, 2007

PTR 097/2007 CORRELACIÓN ENTRE LEPTINA, INDICE DE MASA
CORPORAL (IMC) Y SEVERIDAD DE ASMA
EN PACIENTES ADULTOS

DICTAMEN: ACEPTADO CON MODIFICACIONES

DR. RAMÓN PANIAGUA SIERRA
SECRETARIO DEL COMITÉ LOCAL
DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

INDICE

RESUMEN	10
INTRODUCCION.....	11
JUSTIFICACION.....	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
HIPOTESIS.....	16
OBJETIVO.....	17
MATERIAL Y METODOS.....	18
PROCEDIMIENTO.....	22
ANALISIS ESTADISTICO.....	23
CONSIDERACIONES ETICAS.....	24
RECURSOS PARA EL ESTUDIO.....	25
RESULTADOS.....	26
DISCUSION.....	31
CONCLUSIONES.....	33
ANEXOS.....	34
BIBLIOGRAFÍA.....	39

RESUMEN

INTRODUCCION

La leptina es una hormona producida por el tejido adiposo, se han descrito 2 funciones importantes; inhibe el apetito cuando interacciona con células a nivel hipotalámico, y como citocina proinflamatoria. La resistencia a la leptina se relaciona con la obesidad y diferentes enfermedades inflamatorias como el asma. Estudios epidemiológicos refieren que la obesidad incrementa la prevalencia e incidencia de asma e incrementando su gravedad.

El objetivo del estudio fue conocer las concentraciones séricas de leptina en adultos asmáticos con diferentes índices de masa corporal y su correlación con la severidad del asma.

METODOS

Es un estudio, transversal, comparativo, observacional, donde se agruparon a pacientes de acuerdo a su IMC, fueron estadificados de acuerdo a la gravedad del Asma, y se determinaron sus concentraciones séricas de leptina. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS 15 realizando una prueba de ANOVA para comparación múltiple con la prueba de Bonferroni asumiendo varianzas iguales con un nivel de significancia de $p < 0.05$

RESULTADOS

Un total de 49 pacientes divididos en 3 grupos. Grupo I Asmáticos eutróficos ($n= 17$), Grupo II Asmáticos con sobrepeso ($n=15$) y Grupo III Asmáticos obesos ($n=17$), con una relación de mujeres hombres 3:1, la concentración media de leptina fue de 6.7 ng/dl, 9.3 ng/dl y 19.4 ng/dl para el grupo 1, 2 y 3 respectivamente, encontrando diferencia estadísticamente significativa entre los grupos 1 y 3, 2 y 3 con una $p < 0.001$. Para Asma intermitente la concentración sérica de leptina fue de 8.9 ng/dl, 14.5ng/dl para Asma leve persistente y 18.9ng/dl para Asma moderada persistente, con una $p < 0.05$ estadísticamente significativa. No hubo diferencia al comparar la concentración sérica de leptina con la gravedad del Asma intergrupos.

CONCLUSIONES

Nuestros resultados muestran que existe una relación directamente proporcional entre concentraciones séricas de leptina con el IMC y la gravedad del Asma en adultos.

Existe controversia entre el papel de la leptina como marcador proinflamatorio y su relación con gravedad del Asma, sin embargo se reconoce que existe una relación entre la concentración de leptina y el IMC

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Los niveles de leptina se correlacionan de manera directamente proporcional al índice de masa corporal (IMC) y severidad de asma?

INTRODUCCION

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea, especialmente de pequeño calibre; se caracteriza por obstrucción reversible del flujo aéreo, hiperreactividad bronquial y puede causar remodelación de la vía aérea; su incidencia se calcula actualmente entre 5 a 10% de la población mundial. ¹

En nuestro país, el asma tiene una prevalencia de 9.5% y ocupa el 10 lugar como causa de enfermedad en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), generando un gran impacto psicológico, social y económicos. ²⁻⁴

La obesidad, es otro problema de salud mundial, su prevalencia ha mostrado un aumento de 10.4 % anual, principalmente en mujeres, estos cambios se han asociado a modificaciones en el estilo de vida, alimentación y menor actividad física. ⁵⁻⁹

El Instituto Mexicano del Seguro Social reporta en el año 2000, una prevalencia de obesidad de 23.7%, afectando principalmente al sexo femenino. ²

A partir de 1998, diversos estudios médicos han demostrado una asociación entre obesidad y asma, los resultados sugieren que la obesidad incrementa el riesgo para padecer asma y su presencia en el paciente asmático se asocia con mayor severidad, frecuencia de exacerbaciones y mayor uso de medicamentos. ¹⁰⁻¹³

Esta asociación entre asma y obesidad, es particularmente relevante en mujeres; un índice de masa corporal mayor de 30 incrementa entre 84 al 170% el riesgo de padecer asma. ^{14,15}

Los pacientes obesos asmáticos muestran alteraciones cardiopulmonares similares a los pacientes obesos no asmáticos: disnea al hacer ejercicio, aumento del esfuerzo respiratorio,

disminución del calibre de vías aéreas, reducción de la capacidad pulmonar, capacidad funcional residual y alteraciones de la mecánica ventilatoria con patrón restrictivo. Los pacientes asmáticos obesos muestran además mayor incidencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y síndrome apnea obstructiva del sueño (SAOS).¹⁶⁻¹⁹

Una de las hipótesis que permiten explicar el aumento en la incidencia de asma ente sujetos obesos, muestra que un incremento del consumo de margarina y aceites vegetales ricos en ácidos grasos poliinsaturados omega-6, como el ácido linoleico, que es un precursor de prostaglandina E2 actúa sobre linfocitos T reduciendo la formación de interferón gama, reduciendo la regulación de interleucina 4 (IL4) y promoviendo la síntesis de inmunoglobulina E.²⁰

Otra hipótesis, señala el papel del tejido adiposo como órgano endocrino secretor de péptidos bioactivos con acción local y sistémica. Estos péptidos llamados “adipocitocinas, adipocinas u hormonas del tejido adiposo”; incluyen leptina, adiponectina, resistina, proteína estimuladora de acilación (ASP), inhibidor de activador de plasminógeno-1 (PAI-1), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), interleucina 6 (IL-6) y angiotensinógeno.^{12, 21, 22}

La leptina es una proteína de 16 kilodaltons (Kd) codificada por el gen 11. Sus niveles son directamente proporcionales a la cantidad de tejido adiposo; además se ha encontrado elevados sus niveles en niños asmáticos obesos y no obesos. El control del apetito es su función principal; actúa en el hipotálamo induciendo saciedad e incrementando el metabolismo, sin embargo sus concentraciones elevadas en obesos sugieren una resistencia a la leptina de manera similar a la observada en pacientes con diabetes tipo 2.^{12, 22- 24}

La leptina tiene efectos sobre la inflamación y sistema inmune, los linfocitos T, monocitos y células endoteliales expresan receptores para leptina, los protege de la apoptosis, modula su proliferación incrementándola, reduce la producción de linfocitos de memoria, aumenta la producción de citocinas e incrementa la expresión de CD25 y CD71; en los monocitos incrementa su activación y

fagocitosis; en las células endoteliales aumenta la expresión de moléculas de adhesión e induce estrés oxidativo. La leptina es considerada como proinflamatoria.¹²

En modelos murinos sensibilizados previamente a ovalbúmina, incrementa la hiperreactividad bronquial, aumenta la producción de citocinas por linfocitos cooperadores subtipo 2 (Th2), IgE específica, modula de manera directamente proporcional la producción de factor de necrosis tumoral alfa (FNT –alfa) el que a su vez aumenta la contractilidad del músculo liso bronquial; considerándose una posible explicación al incremento en la severidad del asma en los pacientes obesos.^{12, 13, 22}

El incremento de otras adipocitocinas, en los pacientes asmáticos obesos como IL-6 promueve desordenes cardiovasculares, altera la sensibilidad a la insulina y contribuye a la hiperreactividad bronquial.^{12, 22}

Los pacientes asmáticos obesos muestran además incremento en la concentración de otras adipocinas como resistina, misma que puede inducir resistencia a la insulina; actúa como regulador del metabolismo, adipogénesis, hemostasia de la glucosa y regula los procesos inflamatorios a través de la liberación e incremento en la acción de las citocinas proinflamatorias como TNF-alfa.^{12, 25, 26}

La acción conjunta de FNT alfa e IL6 perpetúan el proceso inflamatorio pulmonar, induciendo mayor severidad de la enfermedad.^{12, 22}

Estos factores inflamatorios y mecánicos inducidos por el tejido adiposo, pueden modificarse en los pacientes asmáticos obesos al reducir de peso al menos 15% de su peso corporal.²⁷⁻³⁰

Existen escasos reportes que muestren las concentraciones de leptina y su correlación en pacientes adultos asmáticos adultos obesos y no obesos.

JUSTIFICACIÓN

La presencia de asma en nuestro país es un problema de salud pública por su frecuencia y altos costos sociales y económicos que genera, por otra parte la obesidad afecta más del 60% de nuestra población. Se ha demostrado una correlación entre la severidad del asma y la presencia de obesidad. Nuestro trabajo pretende medir las concentraciones séricas de leptina en pacientes adultos asmáticos. Esperamos obtener resultados que nos permitan comprender mejor la relación entre asma-obesidad y la repercusión de las concentraciones de leptina.

HIPÓTESIS

La concentración leptina tiene una relación directa con el peso de los pacientes y la severidad de su enfermedad.

OBJETIVO

Conocer las concentraciones de leptina en pacientes adultos asmáticos con diferentes índices de masa corporal (IMC) y su relación con la severidad de la enfermedad.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DE ESTUDIO: Transversal, comparativo, observacional.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES:

Variable independiente:

Asma alérgica:

Definición conceptual: Proceso inflamatorio crónico de las vías respiratorias bajas mediado por IgE secundario a aeroalergenos que cursa con broncoconstricción reversible con o sin tratamiento. (1, 10)

Definición operacional: De acuerdo a las Guías Internacionales para la prevención y Tratamiento del Asma (GINA) (ANEXO 1). (1)

Variable nominal.

b) Índice de masa corporal:

Definición conceptual: Resultado de la división entre el peso entre la talla en metros al cuadrado (peso/talla²). (31)

Definición operacional: De acuerdo a los siguientes valores: 18.5–25 = Normal, 25–30 sobrepeso; el National Institutes of Health clasifica la obesidad en grados: 30–35 = clase 1, 35–40 = clase 2 y mayor de 40 = clase 3 (obesidad mórbida). (31)

Variable nominal

Variable dependiente:

Leptina:

Definición conceptual: es una proteína de 16 kilodaltons (Kd) codificada por el gen 11 secretada por el tejido adiposo; pertenece a las adipocitocinas o adipocinas.(12)

Definición operacional: Concentraciones séricas de Leptina.

Variable nominal.

Variable de confusión:

Presencia concomitante de rinitis alérgica, alergia ocular, dermatitis atópica y serán controladas en el análisis de resultados.

Definición de rinitis alérgica: Se define clínicamente como un desorden sintomático resultado de la inflamación mediada por IgE a nivel nasal, posterior a la exposición de un alérgeno; reversible espontáneamente o con tratamiento. (32)

Variable nominal.

Definición de alergia ocular: Conjunto de padecimientos manifestados en el ojo, producidos por un mecanismo de hipersensibilidad tipo I (mediado por IgE). (33)

Variable nominal.

Definición de dermatitis atópica: es una enfermedad crónica inflamatoria y pruriginosa de la piel, recidivante, con distribución característica de acuerdo a la edad del paciente. (34)

Variable nominal.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Tamaño de la muestra:

El tamaño de muestra se obtuvo por comparación de dos medias, con la siguiente fórmula:

$$N = 2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 (S)^2 / d^2$$

En donde N= Al total de la muestra requerida para este estudio

Z_{α} =Valor de riesgo deseado

S^2 = Varianza de la variable cuantitativa que tiene el grupo de referencia

d= Valor mínimo de la diferencia que se desea detectar

$$N = 2 (1.960 + 1.645)^2 (15)^2 / 20^2$$

$$N = 2 (25.99205) (225) / 400$$

$$N = 14.62$$

Como se estima una pérdida de pacientes del 20%, se ajusto el tamaño de la muestra a esta pérdida de la siguiente manera:

$$\text{Muestra ajustada a las pérdidas} = n (1/1-R)$$

N= número de muestra obtenida sin pérdidas

R= proporción esperada de pérdidas

$$\text{Tamaño de muestra corregido} = 14.62 (1 / 1 - 0.20)$$

$$\text{Tamaño de muestra corregido} = 14.62 (1.25).$$

El tamaño de muestra por grupo es de 15.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

Pacientes con asma alérgica.

Edad mayor a 18 años y menor de 60 años.

Pacientes no obesos con índice de masa corporal de 18 a 25.

Pacientes con sobrepeso con índice de masa corporal de 25 a 29.9.

Pacientes obesos con índice de masa corporal mayor de 30.

De uno u otro sexo.

Consentimiento informado firmado.

Criterios de no inclusión:

No diabéticos.

No hipertensos.

Tratamiento con β -bloqueadores, incluso cuando se administran de forma tópica.

Mujeres embarazadas.

Enfermedades autoinmunes y neoplásicas conocidas.

Procesos infecciosos agudos al momento de la toma de muestra.

Criterios de exclusión:

Muestra deficiente o mal tomada.

Mal procesamiento de la muestra.

Muestra hemolizada o quillosa.

PROCEDIMIENTO

1.- En el estudio participaran pacientes que acuden al servicio de consulta externa del servicio de Alergia e Inmunología clínica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI; con estricto apego a los criterios de inclusión y con previa firma del consentimiento informado (ANEXO

2). Los cuales se distribuirán de acuerdo a su IMC agrupados en 3 grupos:

- I. Asmáticos eutróficos
- II. Asmáticos con sobrepeso
- III. Asmáticos obesos

2.- El personal médico invitará verbalmente a los pacientes a participar en el estudio a realizar, se explicará a detalle su participación en el mismo y en caso de aceptar participar, firmará su carta de consentimiento informado y se anotarán sus datos en hoja de registro. (ANEXO 3)

3.- Todos los pacientes deberán tener pruebas cutáneas intradérmicas positivas para aeroalergenos extra e intradomiciliarios más frecuentes del valle de México ⁽³⁵⁾

4.- Durante su valoración clínica para estadificar gravedad de Asma se les medirá PEF (Flujo Espiratorio Pico) con un flujometro, tipo TRU-ZONE, y su resultado se estratificara de acuerdo a la guía GINA 2006.

5.- Se tomará una muestra sanguínea de 5 ml con vacutainer sin heparina.

6.- Se asignará un número progresivo a partir de uno (Código de paciente) (ANEXO 3).

7.- Se realizará cuantificación sanguínea de Leptina. (ANEXO 4) (36)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se utilizara el programa SPSS 15 realizando una prueba de ANOVA para comparación múltiple con la prueba de Bonferroni asumiendo varianzas iguales con un nivel de significancia de $p < 0.05$

CONSIDERACIONES ETICAS

El protocolo siguió los Lineamientos Internacionales para Investigación Biomédica en seres Humanos (CIOS-WHO.1993), los principios Éticos para las investigaciones medicas en seres humanos de la asociación medica mundial (declaración de Helsinki) y los lineamientos locales del comité de ética del Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda" CMNSXXI. Se considera un riesgo similar al mínimo de acuerdo a las leyes de la Secretaria de Salud. Únicamente es la extracción de 10 ml de sangre Se realizan procedimiento bajo consentimiento informado.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

1. Humanos

Un investigador

Dos médicos no familiares (Alergia e Inmunología)

Una enfermera

2. Materiales

La instalación y parte del material y equipo será proporcionada por la Unidad de Investigación Médica de Endocrinología de Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

3. Financieros

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

	Mayo 2008	Junio 2008	Julio 2008
<i>Toma de muestra</i>	***	***	
<i>Medición de leptina</i>		***	
<i>Análisis de resultados</i>			***
<i>Reporte de resultados</i>			***

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 49 pacientes asmáticos alérgicos divididos en 3 grupos, 17 del grupo I (eutróficos), 15 del Grupo II (sobrepeso) y 17 del Grupo III (obesidad). Las características demográficas se presentan en la Tabla 1.

La media del IMC fue de 28.2 kg/m^2 con una DE de 5.6 kg/m^2 . El promedio del IMC para el grupo I fue de 22.3, para el grupo II de 27.4 y para el grupo III de 34.7 Kg/m^2 .

El 48.9% de los pacientes fueron estadificados con Asma Intermitente, el 44.8% con Leve Persistente y el 6.1 % con Moderada Persistente, sin tener pacientes clasificados como Asma grave persistente.

En el grupo I el 52.9% con Asma intermitente y 47.1% Asma Leve persistente, el Grupo II con 73.3% de Asma Intermitente y el 26.7% de Asma Leve Persistente y el grupo III solo el 23.5% fueron Asma Intermitentes, el 58.8 %con Asma leve persistente y 17.6% con Asma moderada persistente (Figura 1).

La severidad se distribuyo de manera homogénea para el grupo I y II, sin embargo se encontró una mayor gravedad de la enfermedad en el grupo III conformado por Asmáticos obesos ya que fue el único grupo con pacientes clasificados como Asma moderada persistente (Figura 1).

En la Figura 2 observamos que la concentración sérica de leptina se encuentra directamente proporcional al IMC que presentan los pacientes.

La concentración media para leptina de todos los pacientes fue de 11.9 ng/dl, al realizar el análisis encontramos que para el grupo I fue de (6.7ng/dl), Grupo II (9.3 ng/dl) y grupo III (19.4 ng/dl). Con

una diferencia estadísticamente significativa entre la concentración sérica de leptina del Grupo I y III, de igual forma entre el grupo II y III con una $P < 0.001$ (Figura 3)

El promedio de los niveles séricos de leptina de acuerdo a la gravedad de Asma fue de 8.9 ng/dl, 14.52ng/dl y 18.97 ng/dl para Asma Intermitente, leve persistente y moderada persistente respectivamente, con diferencias estadísticamente significativa entre grupos los niveles séricos de leptina y gravedad de la enfermedad del Asma, con una $p < 0.05$. (a Figura 4). Sin embargo hubo diferencias significativas al comparar la gravedad intergrupos.

La Figura 5 muestra la gravedad del asma y la concentración media de leptina y los diferentes IMC.

Tabla 1. Características Demográficas

CARACTERISTICAS	N Estadístico	Mínimo Estadístico	Máximo Estadístico	Media Estadístico	Desviación Estándar Estadístico
IMC	49	20.40	41.70	28.2000	5.61575
Edad	49	18.00	65.00	34.3081	10.10405
Hombres	13 (26.5%)				
Mujeres	36 (73.5%)				

Figura 1. Distribución de gravedad del Asma por Grupos

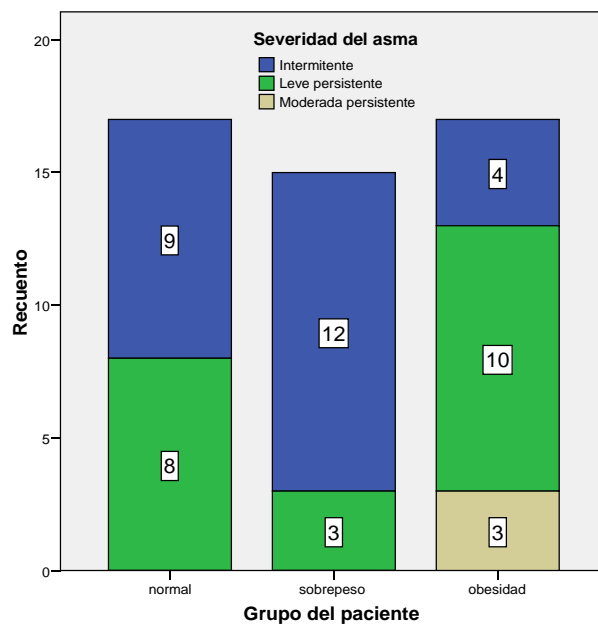


Figura 2. Distribución de las concentraciones séricas de leptina por grupos

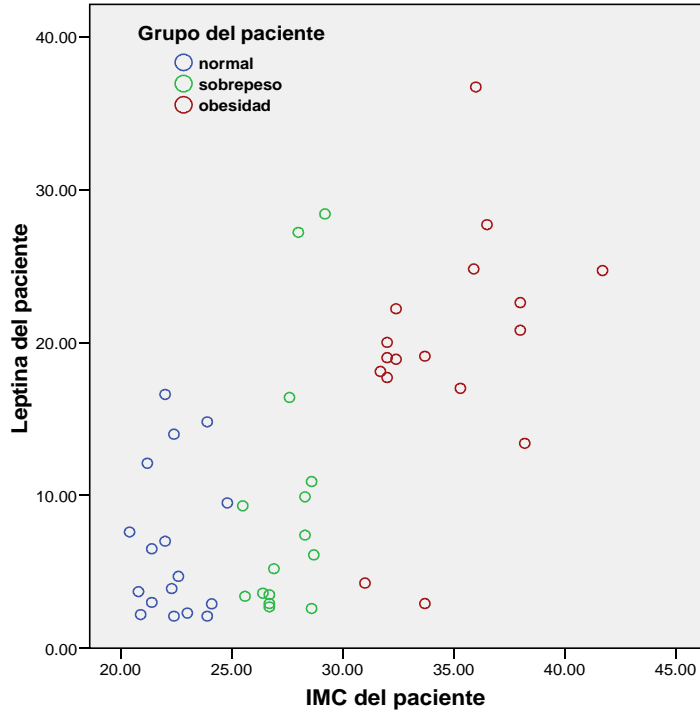
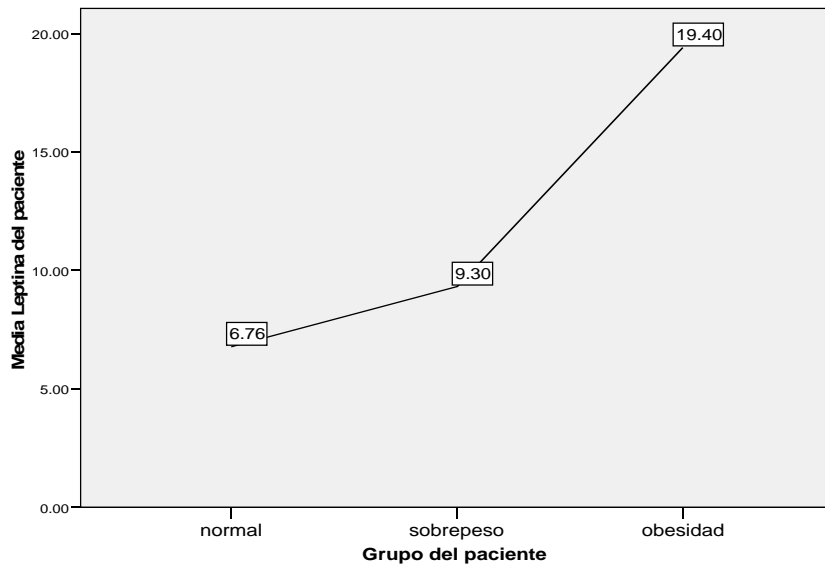
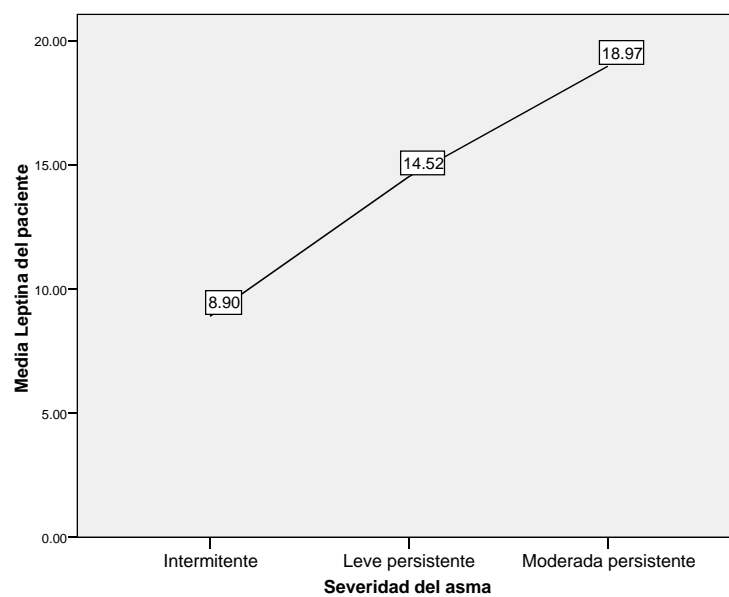


Figura 3. Medias de Leptina por grupos



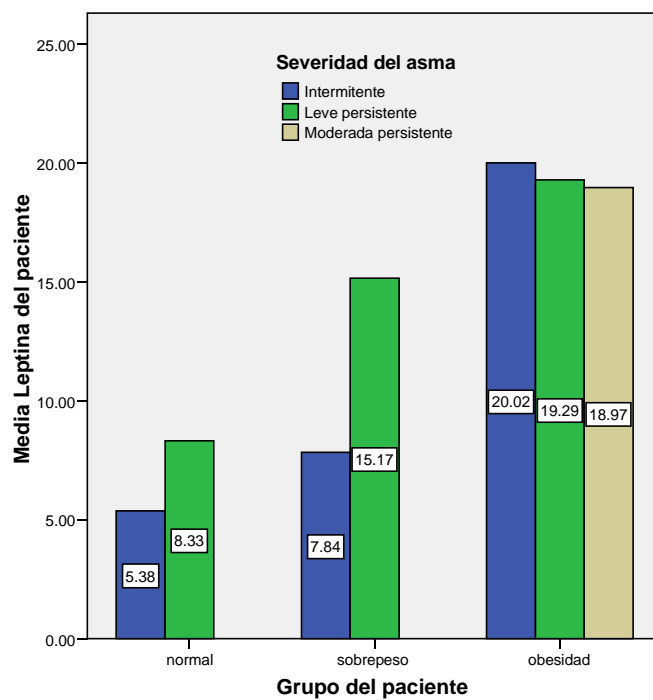
P < 0.001

Figura 4. Media de leptina por gravedad



P<0.05

Figura 5. Distribución de gravedad del Asma y Leptina por grupos



DISCUSION

La obesidad y el sobrepeso son problemas de salud mundial, en Estados Unidos afecta al 65% de la población mayor de 20 años. El Asma tiene una prevalencia del 7.9% y en las 2 últimas décadas se ha encontrado un incremento en la asociación de asma y obesidad, afectando principalmente a mujeres con un IMC > a 25 incrementando el riesgo de padecer asma de un 84 a 170% (14,15). Los resultados de nuestro estudio confirman que el Asma afecta principalmente a mujeres, con una relación Mujer/Hombre 3:1, estas pacientes presentan además mayor gravedad cuando su IMC es > de 30, datos que coinciden con lo referido en la literatura mundial. Una hipótesis que pretende explicar esta característica se refiere a la distribución de grasa en mujeres y una probable participación hormonal debida a los estrógenos⁽³⁷⁾.

Estudios recientes muestra una asociación entre Asma y Obesidad, los resultados sugieren que la obesidad incrementa el riesgo de padecer asma, y los pacientes asmáticos obesos presentan mayor número de exacerbaciones y requieren dosis elevadas de medicamentos.

Los resultados de nuestro estudio, muestran que existe una relación directamente proporcional entre el IMC y la gravedad del asma, es posible que la explicación a este evento sea multifactorial: los pacientes asmáticos presentan una inflamación bronquial secundaria a múltiples mecanismos inmunológicos predominantemente hipersensibilidad tipo I, además de una restricción de la mecánica respiratoria y otros factores como la presencia de adipocitocinas como leptina, resistina, adiponectina e IL-6, que exacerban el proceso inflamatorio subyacente.⁽¹⁰⁻¹³⁾.

Los mecanismos que relacionan el asma y la obesidad no han sido totalmente evaluados, en modelos murinos, la concentración sérica elevada de leptina se ha asociado con un incremento en la hiperreactividad bronquial, secundario a la producción de citocinas por el perfil Th2, IgE específica, que modulando de forma directa la producción de factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) incrementando la contractilidad del músculo liso bronquial, esta hipótesis contribuye a explicar la mayor gravedad de asma que presentan los pacientes obesos.^(12,13,22,39).

Nuestros resultados también confirman la relación directamente proporcional entre la concentración sérica de leptina, el IMC y la gravedad del asma, particularmente en mujeres. Los resultados sugieren también que puede existir una relación directa entre la concentración de leptina y la inflamación bronquial. Es necesario si embargo es necesario realizar otros estudios, que permitan el confirmar estos resultados que describan además el mecanismo de acción de la leptina, isoformas existentes y receptores involucrados directamente en aparato respiratorio y células del sistema inmunológico.

Si bien existen más marcadores proinflamatorios como resistina, TNF alfa, IL-6 que pudieran tener efecto persistente del proceso inflamatorio pulmonar, son pocos los estudios publicados que asocian, la concentración de marcadores inflamatorios con la severidad en asmáticos adultos obesos y no obesos.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio, que muestran una relación directamente proporcional entre la concentración de leptina y la gravedad del asma, son de suma importancia para desarrollar en el futuro, diversas líneas de investigación. Actualmente se conoce que a mayor cantidad de tejido adiposo, mayor concentración sérica de leptina, el impacto de este fenómeno sobre la gravedad de diversas enfermedades inflamatorias como el asma es aún desconocido, lo mismo ocurre con el resto de adipocitocinas proinflamatorias.

La presencia de obesidad, se relaciona con resistencia a la leptina, resistina e insulina, y su evaluación en estudios posteriores sería de vital importancia, por otra parte, estudios recientes han relacionado la presencia de la resistencia a la insulina con mayor sensibilización a aeroalérgenos, lo que pudiera explicar, al menos en parte la mayor gravedad de asma en estos pacientes. Actualmente existe escasa información sobre la resistencia a la insulina y asma alérgico, constituye una línea de investigación importante para incluirla en protocolos futuros. El conocimiento sobre los fenómenos biológicos que ocurren en el paciente asmático obeso, permitirá ofrecer una terapia integral, que proporcione al paciente una mejor calidad de vida. ⁽³⁸⁾

CONCLUSION

El Asma es una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial, hallazgos recientes involucrando a adipocitocinas como leptina, que tienen actividad proinflamatoria, y que se encuentra notablemente elevada en pacientes con IMC en sobrepeso y obesidad.

La obesidad se relaciona con mayor gravedad del Asma, comparado pacientes eutrofos asmáticos.

Las concentraciones séricas elevadas de leptina se correlacionan de forma directamente proporcional al IMC y la gravedad del asma.

Aún existe controversia, sobre los biomarcadores y la obesidad en asmáticos adultos, nuestros resultados resaltan la relación entre obesidad, incremento de la gravedad del Asma y la concentración de leptina.

ANEXO I

CLASIFICACION DE ASMA DE ACUERDO A SU SEVERIDAD. ⁽¹⁾

	<i>Síntomas diurnos</i>	<i>Síntomas nocturnos</i>	<i>FEP ó VEF1/ Variabilidad</i>
<i>Intermitente</i>	-Menos de 1 vez a la semana. Entre los ataques: los pacientes están asintomático y con FEP normal	-Menos de 2 veces al mes	- <u>Mayor o igual al 80% /</u> Menor del 20%
<i>Leve persistente</i>	-Más de 1 vez a la semana pero menos de 1 vez al día Los ataques pueden afectar la actividad	-Más de 2 veces al mes	- <u>Mayor o igual a 80% /</u> De 20 a 30%
<i>Moderada persistente</i>	-Diarios Los ataques pueden afectar la actividad	-Más de una vez a la semana	- <u>60 a 80 % /</u> mayor de 30%
<i>Severa persistente</i>	-Continuos Actividad física limitada	-Diarios	- <u>Menor de 60% /</u> mayor de 30%

** Es suficiente la identificación de alguna de las características mencionadas para clasificar en ese nivel de severidad.

** Los pacientes en cualquier nivel de severidad pueden tener ataques severos de asma, incluso aquellos en intermitente.

TRATAMIENTO DE ASMA DE ACUERDO A SU SEVERIDAD PARA ADULTOS Y MAYORES DE 5 AÑOS DE EDAD. (1)

<i>Nivel de severidad</i>	<i>Medicamentos de control diario</i>	<i>Otras opciones de tratamiento</i>
<i>Intermitente</i>	-No necesario	
<i>Leve persistente</i>	-Dosis bajas de glucocorticosteroides inhalados	-Teofilina de liberación prolongada ó -Cromona ó -Antileucotrieno
<i>Moderada persistente</i>	-Dosis baja a glucocorticosteroides inhalados más un beta agonista de acción prolongada inhalado	-Dosis media de glucocorticosteroides inhalados más teofilina de liberación prolongada -Dosis media de glucocorticosteroides inhalados más beta agonista de acción prolongada inhalado - Dosis alta de glucocorticosteroides inhalados -Dosis media de glucocorticosteroides inhalados más antileucotrieno

<i>Severa persistente</i>	-Dosis alta de glucocorticosteroides inhalados más un beta agonista de acción prolongada inhalado más uno de los siguientes si es necesario: -Teofilina de liberación prolongada -Antileucotrieno -Beta agonista de acción prolongada vía oral -Glucocorticosteroide oral -Anti-IgE	
---------------------------	--	--

** Además de los medicamentos de control diario, se administrará beta agonista de acción corta en caso de ataques de asma (síntomas), sin usarse más de 3 a 4 veces al día.

** La educación del paciente es esencial.

** Una vez controlada el asma se debe continuar el tratamiento por 3 meses; se debe intentar reducción gradual del glucocorticosteroide inhalado hasta encontrar la dosis mínima requerida para su control.

** Otras opciones en caso de ataques de asma son: teofilina de acción corta y anticolinérgicos inhalados.

** Pacientes con asma intermitente pero con ataques severas deberían ser tratados como moderados persistentes.

ANEXO 2
CONSENTIMIENTO INFORMADO

Lugar y fecha: _____

Por medio de la presente, yo: _____
Acepto participar en el proyecto de investigación:

“CORRELACION ENTRE LEPTINA, INDICE DE MASA CORPORAL (IMC) Y SEVERIDAD DE ASMA EN PACIENTES ADULTOS”

Registrado ante el comité de investigación con el número: _____

Se me ha explicado que mi participación consistirá:

- 1.- Acudir al servicio de consulta externa del servicio de Alergia e Inmunología Clínica en el hospital de especialidades de Centro Médico Nacional siglo XXI en donde se me realizará una espirometría, tomará peso y talla, además se me aplicarán pruebas cutáneas para diagnosticar si padezco asma alérgica.
- 2.- Se me solicitará una muestra sanguínea para medir niveles séricos de leptina.
- 3.- Los resultados serán anexados a mi expediente clínico, y en caso resolicitarlo me será proporcionada una copia de los mismos.

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

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

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

El investigador principal me ha dado seguridades que no se me identificará en las presentaciones públicas o publicaciones que se deriven de éste estudio y que los datos obtenidos serán manejados en forma confidencial, también se ha comprometido a proporcionarme información actualizada que obtenga durante el estudio.

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma testigo

Nombre y firma del investigador principal

ANEXO 3
HOJA DE REGISTRO.

FECHA DE VALORACION _____

CODIGO DE PACIENTE _____

CRITERIOS DE INCLUSIÓN SI () NO ()

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN SI () NO ()

SEXO M () F ()

TALLA _____ cm.

PESO _____ Kg

IMC _____ %

NIVEL SERICO DE LEPTINA: _____

ANEXO 4

TÉCNICA DEL PROCESAMIENTO DE LEPTINA:

La determinación cuantitativa de Leptina en suero, se va a realizar un inmunoensayo de la casa comercial Diagnostic System Laboratories (DSL).

El método utilizado es un radioinmunoensayo de doble unión (IRMA) no competitivo, según técnica de Miles (1). El primer anticuerpo se encuentra inmovilizado en la cara interna del tubo. Para la detección se utiliza un segundo anticuerpo marcado con un radioisótopo. Las moléculas del parámetro a analizar presentes en las muestras de los pacientes, en los estándares y en los controles son capturados entre ambos anticuerpos formando un complejo tipo sándwich. El material sin unir, se elimina por decantación y lavado de los tubos.

TÉCNICA

Pipetear 100 μ l de los controles estándares en los tubos recubiertos con anti-Leptina.

Se añaden 200 μ l del reactivo anti-Leptina marcado con I^{125} .

Se incuban 24 hrs. a temperatura ambiente.

Se realizan tres lavados con la solución de lavado.

Se cuentan todos los tubos en el contador de radiaciones gamma durante 1 min.

Se realizan los cálculos adecuados para obtener la concentración de las muestras trabajadas.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2005.
2. Gómez DH, Vázquez M, Fernández C. Obesidad en adultos derechohabientes del IMSS Encuesta Nacional de Salud. 2000. Rev Med IMSS 2004; 43(3):239-345
3. Mendoza A, Romero J, Pena H, et al. Prevalence of asthma in schoolchildren from the Mexican city Hermosillo. Gac Med Mex 2001; 137(5):397-401
4. Vargas MH, Diaz GS, Furuya ME, et al. Trends of asthma in Mexico: an 11 year analysis in a nationwide institution. Chest 2004 Jun; 125(6):1993-7
5. Neffen H, Baena-Cagnani CE, Malka S, et al. Asthma mortality in Latin America, J. Investig Allergol Clin Immunol 1997; 7(4): 249-53.
6. Martinez-Cairo S, Salas M, Segura N. Epidemiologic aspects of bronchial asthma in the Mexican Republic. Gac 1995; 131(3): 277-82.
7. Salas M, Segura N, Martinez-Cairo S Asthma mortality trends in México. Bol Oficina Sanit Panam 1994; 116(4): 298-306.
8. Hunninghake GM, Weiss ST, Celedon JC. Asthma in Hispanics. Respir Med 2006; 100(4): 648-57.
- 9.- Vázquez GJ. Obesidad y asma. Revista de Investigación Clínica 2002;54(5):453-461
10. Schaub B, Von Mutius E. Obesity and asthma, what are the links?. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005; 5(2): 185-193.
11. Del Rio B. Asma y Obesidad. Rev Alergia Mex 2001; 48(2): 36-37.
12. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. J Allergy Clin Immunol 2005;115: 911-9.
13. Radon K, Schulze A. Adult obesity, farm childhood, and their effect on allergic sensitization. J Allergy Clin Immunol 2006;118:1279-83.
14. Shaheen SO, Sterne AC, Montgomery SM, Azima Hossain. Birth weight body mass index and asthma in young adults. Thorax 1999; 54: 396-402.
15. Zeledon JC, Palmer JL, Litonja AA et al. Body Mass Index and asthma in adults in families of subject with asthma in Anging china. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 1835-40.

- 16** Perez R, Rojas R, Torres V, et.al. Obesity among children residing in Mexico City and its impact on lung function: a comparison with Mexican-Americans. *Arch Med Res* 2006; 37(1): 165-71.
- 17.** Romieu I, Avenel V, Leynaert B, et.al. Body Mass index, change in body silhouette, and risk of asthma in the E-N cohort study. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 165-74.
- 18.** Valverde J, Ramírez A, Villarreal E. Evaluación económica del tratamiento del síndrome de apnea obstructiva del sueño grave con presión positiva continua aérea. *Med Int Mex* 2002; 18(6): 283-88.
- 19.** Hakala K, Stenius-Aarniala, Svijärvi A. Effects of weight loss on peak flow variability, airways obstruction, and lung volumes in obese patients with asthma. *Chest* 2000; 118: 1315-2.
- 20.** Ford E, Mannino D, Redd S, et al. Weight-Loss Practices and Asthma: Findings from the Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Obesity Research* 2003; 11(1): 81-6.
- 21.** Sood A. Does obesity weigh heavily on the health of the human airway? *J Allergy Clin Immunol* 2005;115: 921-4.
- 22.** Busse WW. Obesity, smooth muscle, and airway Hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:925-7.
- 23.** Guler N, Kirerleri E, Ones U, Tamay Z, Salmayenli N, et al. Leptin: Does it have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:254-9.
- 24.** Bergeron C, Boulet LP, Qutayba Hamid Q. Obesity, allergy and immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1102-4.
- 25.** Nogueiras R, Gualillo O, Caminos JE, Casanueva FF, Dieguez C. Regulation of resistin by gonadal, thyroid hormone, and nutritional status. *Obes Res* 2003; 11: 408-14.
- 26.** Juan CC, Au LC, Fang VS et al. Suppressed gene expression of adipocyte resistin in an insulin resistant rat model probably by elevated free fatty acids. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 289: 1328-33.
- 27.** Brunn JM, Verdich C, Toubro S, Astrup A, Richelsen B. Association between measures of insulin sensitivity and circulating levels of interleukin-8, interleukin-6 and tumor necrosis facto-alfa. Effect of weitht loss in obese men. *European Journal of Endocrinology* 2003; 148: 535-42.
- 28.** Monzillo LU, Hamdy O, Horton ES, Ledbury S, Mullooly C, et al. Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance. *Obesity research* 2003; 11(9): 1048-54.

29. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002; 105: 804-09.
30. Arvidsson E, Viguier N, Andersson I, Verdich C, Langin D, et al. Effects of different hypocaloric diets on protein secretion from adipose tissue of obese women. *Diabetes* 2004; 53: 1966-71.
31. Polk SL. Definitions and Demographics of Obesity: Diagnosis and Risk Factors. *Anesthesiology Clin N Am* 2005; 23: 397- 403.
32. Bousquet and the ARIA Workshop Group. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (5): 147-334.
33. Bielory L. Allergic Diseases of the Eye. *Med Clin N Am* 2006 (90): 129–48.
34. Akdis M, Bieber T, Jensen CB. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy* 2006; 61: 969–987.
35. Adelman CD, Casale T, Corren J. *Manual of allergy and immunology*. 4a edición 2002; Pagina: 486.
36. Miles LEM, Lipschitz DA, Breber CP, Cook JD. Measure of serum by a site immunoradiometric assay. *Anal Biochem*. 1974; 61; 209-224.
37. Rond E. Obesity and Asthma: *Immunol Allergy Clin N Am* 2008 (28) 589-602
38. Husemoen L, Glumer C, Lau C et al. Association of obesity and insulin resistance with asthma and aeroallergen sensitization: *Allergy* 2008; 68 (5): 575-582.