



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

**EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS
OMEGA TRES EN LA PRUEBA DE RETO BRONQUIAL
CON METACOLINA EN ADOLESCENTES OBESOS
ASMÁTICOS Y NO ASMÁTICOS.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DR. ARMANDO MAGAÑA COBOS

**DIRECTOR DE TESIS
DRA. BLANCA ESTELA DEL RIO NAVARRO**





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 ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA TRES EN
LA PRUEBA DE RETO BRONQUIAL CON METACOLINA EN
ADOLESCENTES OBESOS ASMÁTICOS Y NO ASMÁTICOS.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA
PRESENTA:**

DR. ARMANDO MAGAÑA COBOS

Director de Tesis:

:

DRA. BLANCA ESTELA DEL RÍO NAVARRO.

Jefe del Departamento de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Profesor titular del Curso Universitario de Alergia e Inmunología
Clínica Pediátrica

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2010

Asesor:

Dr. Juan José Luis Sierra Monge

Médico Adscrito al Departamento de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Coordinador del Centro de Enfermedades Respiratorias

Subdirector de Servicios Auxiliares y de Diagnóstico

Co-Asesores:

Dr. Arturo Berber Eslava

Asesor Metodológico Externo

Dra. Emilia Hidalgo Castro

Médico Investigador del Departamento de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dr. Dino Pietropaolo Cienfuegos

Médico Adscrito al Departamento de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Lic. en Nut. Sonia Mondragón Almaraz

Investigador del departamento de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica

**EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA TRES EN
LA PRUEBA DE RETO BRONQUIAL CON METACOLINA EN
ADOLESCENTES OBESOS ASMÁTICOS Y NO ASMÁTICOS.**

Por

Dr. Armando Magaña Cobos

Tesis propuesta para obtener el título en

Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica

**Universidad Nacional
Autónoma de México**

2010

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por permitirme continuar adelante e iluminar mi camino.

A mi padre Leonardo, por haberme dado todas las herramientas para ser una persona honesta y de bien.

A mi madre Laura, por su apoyo en todo momento y por todo su cariño.

A mi querida y excepcional esposa Tere, por su incondicional amor y compañía.

A mi pequeño hijo Santiago, quien me ha enseñado lo bello que es ser padre y hace que disfrute cada segundo de mi vida, y por sus hermosas y luminosas sonrisas.

A mis maestros por todas sus enseñanzas y consejos.

A la Dra. Del Río y Dr. Sienra por su asesoría.

A mis compañeros y amigos Marco, Mario, Jaime, Manuel, Eduardo, por su alegría y su trabajo solidario.

A todos los pacientes del Hospital Infantil de México, por su cooperación con la tesis y por ser el mejor libro de aprendizaje.

Resumen

**“EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS
OMEGA TRES EN LA PRUEBA DE RETO BRONQUIAL CON
METACOLINA EN ADOLESCENTES OBESOS ASMÁTICOS Y NO
ASMÁTICOS”**

por el **Dr. Armando Magaña Cobos**

Director de tesis:

Dra. Blanca Estela Del Río Navarro

Jefe del Departamento de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Profesor titular del Curso Universitario de Alergia e Inmunología

Clínica Pediátrica

Introducción: La obesidad y el asma son patologías con incrementos exponenciales a nivel mundial. Existe una clara relación entre el incremento del índice de masa corporal y la hiperreactividad bronquial, lo cual se puede deberse a inflamación de la vía aérea, los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega 3 actúan en los fosfolípidos de membrana, disminuyendo la inflamación, por lo que se ha tratado de utilizar esta herramienta como tratamiento antiinflamatorio y preventivo de la hiperreactividad bronquial, sin embargo las publicaciones al respecto son contradictorias, independientemente del tiempo de intervención el cual va desde cuatro semanas hasta 18 meses y la cantidad de suplemento.

Objetivo: Establecer el efecto terapéutico de la suplementación de ácidos grasos omega 3 sobre la hiperreactividad bronquial en adolescentes asmáticos y no asmáticos.

Material y Métodos: Estudio prospectivo longitudinal comparativo, aleatorizado, ciego simple placebo controlado. Se reclutaron 30 pacientes adolescentes asmáticos y no asmáticos, obesos con hipertrigliceridemia, a quienes se les evaluó de forma basal su función respiratoria por medio de un reto con metacolina para determinar si existía o no algún grado de hiperreactividad bronquial, posteriormente se suplementó su dieta con 3 gramos de ácidos grasos omega 3 al día durante un periodo de 4 semanas y posterior a esto se realizó un nuevo reto con metacolina.

Resultados: De 58 pacientes reclutados, 33 pacientes fueron admitidos en la visita 1, de los cuales el 45.5% correspondieron al sexo masculino y el restante al sexo femenino. El 36.4% pertenecían al grupo de obesos asmáticos (OA) y 63.6% al grupo de obesos no asmáticos (ONA). De acuerdo al suplemento recibido los pacientes se dividieron en AGPIO-3 el 51.5% y grenetina el 48.5%. El 41.7% de los que recibieron AGPIO-3 eran OA y un 58.8% ONA. El 31.3% de los que recibieron grenetina eran OA y un 68.8% eran ONA. Con respecto a la medición del VEF₁% en la visita 1, en el grupo que recibió AGPIO-3 la media fue de 105% (IC 95% 98.85-111.14) comparado con la media de 100% (IC 95% 94.39-105.60) del grupo con grenetina. Con una p no significativa entre grupos en la visita 1, (>0.05). De los 33 pacientes de la visita 1, 28 pacientes (84.84%) completaron la visita 2. Con respecto a la medición del VEF₁% en la visita 2, en el grupo que recibió AGPIO-3 la media fue de 95.98% (IC 95% 81.86-110.92) comparado con la media de 102% (IC 95% 94.16-109.84) del grupo con grenetina. Con una p no significativa entre grupos en la visita 2, (>0.05). Con respecto al suplemento recibido y el VEF₁%: el grupo con AGPIO-3 presentó una media de 105% (IC 95% 99.15-110.84) en la visita 1 y 95.98% (IC 95% 81.86-110.09) en la visita 2 y el grupo de grenetina presentó en la visita 1 una media de 105% (IC 95% 93.33-106.66) y 102% (IC 95% 94.16-109.84) en la visita 2, (p=0.463). Con respecto a la medición del VEF₁% en la visita 1, en el grupo que recibió AGPIO-3 la media fue de 105% (IC 95% 98.85-111.14) comparado con la media de 100% (IC 95% 94.39-105.60) del grupo con grenetina. Con una p no significativa entre grupos en la visita 1, (>0.05). De los 33 pacientes de la visita 1, 28 pacientes (84.84%) completaron la visita 2. Analizando el índice de reactividad bronquial después de realizar la prueba de metacolina en el grupo de AGPIO-3 encontramos que la media de la visita 1 fue de 1.1631 (IC 95% 1.67917 – 0.6470) en la visita 2 fue de 1.1669 (IC95% 1.23556 – 1.09820) sin cambios estadísticamente significativos. En el grupo de grenetina el Índice de Reactividad bronquial después de realizar el reto con metacolina encontramos una media de 1.1247 para la visita 1 (IC 95% 1.2248 – 1.0246) y para la visita 2 una media de 1.1060 (IC95% 1.6666-1.0453) sin cambios estadísticamente significativos. En el análisis del Índice de Reactividad bronquial por medio de T student pareada encontramos que incluso incremento este parámetro de manera débil con una diferencia no significativa (P>0.05). Conservándose la misma relación para el grupo de grenetina donde tampoco hubo diferencia significativa (P>0.05).

Conclusiones: El suplementar durante un mes a pacientes adolescentes obesos asmáticos y no asmáticos con 3 gramos de AGPIO-3 resulta , lo cual nos traduce una tendencia de reducción ya que no tuvo significancia estadística. Sin efecto significativo en los valores de VEF₁% con respecto al valor basal.

INDICE

CAPITULO 1: MARCO TEÓRICO.....	09
CAPITULO 2: ANTECEDENTES.....	29
CAPITULO 3: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	33
CAPITULO 4: JUSTIFICACIÓN.....	34
CAPITULO 5: OBJETIVOS.....	35
CAPITULO 6: HIPOTESIS.....	36
CAPITULO 7: MATERIALES Y MÉTODOS.....	37
CAPITULO 8: RESULTADOS.....	40
CAPITULO 9: DISCUSIÓN.....	46
CAPITULO 10: CONCLUSIONES.....	47
BIBLIOGRAFÍAS.....	48

CAPITULO 1: MARCO TEORICO

Durante las últimas décadas del siglo pasado y lo que va de este, se ha desarrollado lo que llaman la gran epidemia del siglo 21 que es la obesidad, enfermedad que día con día va ganando terreno y que desafortunadamente, se ha visto una asociación positiva con otro cuadro inflamatorio crónico muy frecuente que es el asma, lo cual ha motivado grandes esfuerzo por tratar de conocer si realmente hay una relación entre ambas enfermedades ^{1, 2, 3, 4, 5, 6}.

De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 la prevalencia nacional combinada de sobrepeso y obesidad en niños de 5 a 11 años, fue de alrededor 26%, para ambos sexos, (26.8% en niñas y 25.9% en niños y de 28 a 30% en adolescentes). El aumento entre 1999 y 2006 fue de 39.7%; sobre todo en obesidad y en el sexo masculino. En los adolescentes, uno de cada tres tiene sobrepeso u obesidad. Solo en mujeres existe la tendencia de mayor obesidad a mayor edad.

El aumento en la prevalencia de obesidad en México es alarmante, ya que ocurre en todos los grupos erarios, utilizando el criterio propuesto por la OMS, la prevalencia de la suma de sobrepeso y obesidad aumentó de 34.5% en 1990 a 61% en 1999 y a 69.3% en 2006⁶.

El sobrepeso y la obesidad en la niñez tienen un impacto ya que están asociados a hipertrigliceridemia, hipertensión, resistencia a la insulina, enfermedades cardiovasculares, alteraciones respiratorias, infertilidad, y depresión^{7, 8, 9, 10, 11, 12}.

Para obtener una medida clínica y epidemiológica adecuada de la adiposidad se utiliza el índice de masa corporal (IMC), el cual está incrementado en un 50% en los individuos obesos o con sobrepeso. Se calcula dividiendo el peso entre el cuadrado de la altura (kg/m^2). El IMC tiene una alta correlación con las comorbilidades propias de la obesidad tanto en niños como en adultos¹³ Cuando el IMC está por encima del percentil 95% de los valores de referencia para edad y género de los Centros de Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) se está hablando de obesidad ^{14,15,16}.

Por otro lado la incidencia de asma en niños va desde un 7% hasta un 15%. En el estudio Internacional de Asma y Alergia en niños Fase III A (ISAAC por sus siglas en inglés International Study of Allergy and Asthma in Childhood), en la mayoría de los países, incluido México hubo un incremento en la prevalencia de asma en las edades de 13 a 14 años.¹⁷ Semejante a lo encontrado en el norte del DF donde la prevalencia fue de 8.2% (IC 95% 7-9.4) en hombres y 11.7% en mujeres (IC 95% 10.3-13.2)^{18, 19}.

La Organización Mundial de la Salud incluye a la obesidad y al asma entre las principales enfermedades crónicas que representan prioridades de salud pública en todo el mundo²⁰.

Relación entre el asma y obesidad

La asociación entre obesidad y asma no está bien entendido. En un estudio transversal se aplicaron cuestionarios al azar de 1113 miembros de una organización de salud que tuvieran 35 años de edad o mayores con tratamiento sugestivo de asma. Se examinó la asociación de obesidad, representada por el índice de masa corporal (IMC) mayor de 30kg/m² con escalas de calidad de vida, problemas de control de asma, y hospitalizaciones relacionadas. Los resultados incluyeron un cuestionario de terapia de asma, un auto-reporte de hospitalizaciones relacionadas. Otros factores relacionados con el pronóstico como uso de tabaco, demográficos, corticoesteroides orales e inhalados usados en el último mes, evidencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico. Se usaron con modelos de regresión para medir la asociación entre el status de IMC con el pronóstico. Concluyendo que aun después de ajustar el status de tabaquismo y demográfico, uso de corticoesteroides orales, la evidencia de reflujo gastroesofágico y corticoesteroides inhalados, los adultos obesos con BMI >25 kg/m² tendieron a reportar una calidad de vida más pobre (OR 2.8; 95% CI, 1.6-4.9), similar a los pacientes con asma mal controlada (OR, 2.7; 95% CI, 1.7-4.3), e

historia de hospitalizaciones relacionadas con asma (OR, 4.6; 95% CI, 1.4-14.4). Sugiriendo que la obesidad está asociada con peores pronósticos de asma y con incremento del riesgo de hospitalizaciones relacionadas con asma²¹.

Existe suficiente evidencia que sustenta la asociación entre obesidad y asma por lo que se empezó a buscar la causa de esta relación dosis efecto, consistencia en los estudios (especialmente en mujeres) y el correcto orden temporal (ej. Obesidad antes de asma). En la actualidad, pocos estudios han demostrado reversibilidad, de forma importante pero menos frecuente se han demostrado criterios de causalidad. La reversibilidad sugiere que si tener un peso excesivo es un factor de riesgo para asma, al reducir el peso debe disminuir la presencia de asma, o al menos reducir los síntomas o la utilización de medicamentos. En una revisión sistemática de pérdida de peso y asma, basado en búsquedas entre Enero de 1966 y Junio del 2007 de Pub med y la base de datos clínicos de Cochrane. De los 15 estudios relevantes, asma fue el resultado principal en 5, con solo un estudio conducido en niños. Sin importar el tipo de intervención (quirúrgica vs medica), todos notaron una mejoría en al menos un pronóstico de asma después de la pérdida de peso. La mejoría fue notoria en estudios que diferían en edades, género o país de origen. Revisando el papel de diferentes factores (ej. Reflujo gastro-esofágico) con asociación de pérdida de peso-asma²².

Un estudio caracterizó la asociación entre el IMC y asma en escolares haciendo ajustes en factores como el socio económico en la comunidad y factores individuales. Obtuvieron datos de 3,804 estudiantes de 10 y 11 años en Nueva Escocia, Canadá. Se definió asma al reporte de los padres de un diagnóstico de asma o bronquitis por un doctor. Curvas muy sutiles sugirieron una asociación lineal entre IMC y asma; con incremento de 6% en la prevalencia de asma por cada unidad de IMC incrementada. Esta asociación fue independiente de alergias, sexo, y factores socioeconómicos. Las niñas de estratos socioeconómicos desfavorables tuvieron menos probabilidades de ser asmáticas así como los niños de familias bien educadas y con familias adineradas²³.

Otro trabajo examinó en niños escolares la prevalencia de la hiperrespuesta de la vía aérea (HRVA), el resultado de pruebas cutáneas de prick, IMC, así como síntomas de asma. El resultado de la determinación del IMC (kg/m²), las pruebas cutáneas por prick, espirometría, cuestionarios de asma y pruebas de reto con metacolina se obtuvieron de un corte transversal de 667 escolares. La concentración de metacolina que causante de una caída del 20%, del Volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1), se usó como el límite de la hiperrespuesta de la vía aérea, conocido como PC20. Si ésta era menos de 16mg/ml, se consideraba al sujeto con HRVA mediada por metacolina. El promedio de IMC fue 17.1±0.09 kg/m². Encontrándose HRVA en el 42.7%. La tasa de sensibilización a aero-alérgenos comunes fue de 30.3%. PC20 en niños con IMC ≥17.1kg/m² fue significativamente menor que aquellos niños con IMC de 17.1kg/m². El IMC entre niños y niñas no fue significativamente diferente, al igual que la PC20 por sexo. Se agruparon a los niños por sexo en percentiles de IMC. PC20 en niños, fue menor en el grupo de obesos que en el de no obesos y el grupo de sobrepeso (p<0.05). PC20 en niños y niñas con atopía fue significativamente menor que en aquellos sin atopía. En una regresión logística múltiple que incluyó a todos los niños y se ajustó para variables confusoras, las asociaciones independientes con HRVA se vieron con IMC, síntomas de asma y atopía. Concluyendo que el IMC tiene una asociación con HRVA en niños de edad escolar ²⁴

El incremento paralelo del asma y la obesidad ha dado origen a que se postule que ambas podrían estar de algún modo relacionadas^{25, 26, 27}. Un meta-análisis reciente cuantificó la relación entre IMC y asma incidental en adultos además de evaluar el impacto del sexo en esta relación. Se realizó a través de base de datos en internet de estudios prospectivos que evaluaban el IMC y la incidencia de asma en adultos. Observadores independientes extrajeron datos con relación a la incidencia de asma anual de los estudios con criterios predeterminados, con categorías definidas como peso normal (IMC <25), sobrepeso (IMC: 25 – 29.9), y

obesidad (IMC: ≥ 30). Cumpliendo criterios 7 estudios (333,102 sujetos). Comparando peso normal, sobrepeso y obesidad el IMC: ≥ 25 confiriendo mayores probabilidades de asma incidental, con razón de momios de (OR, de sus siglas en inglés Odds ratio) de 1.51 (IC95% 1.27 – 1.80). Se observó un efecto de dosis respuesta de IMC elevado en la incidencia de asma el OR para asma incidental en peso normal versus sobrepeso fue de 1.38 (IC 95% 1.17 – 1.62) y después se elevó para peso normal versus obesidad (OR, 1.92; IC95% 1.43 – 2.59) $p < 0.0001$. Un incremento similar en el OR de asma incidental debido a sobrepeso y obesidad se observó en hombres (OR, 1.46; IC 95% 1.05 – 2.02) y mujeres (OR, 1.68; IC95% 1.45 – 1.94) $p=0.32$ para la comparación. Sugiriendo que la incidencia de asma se podría reducir tratando el sobrepeso y la obesidad²⁸.

El asma y la obesidad son patologías prevalentes, cada una con un impacto significativo en la salud pública, existe mucha literatura que sugiere una asociación entre los dos. Experimentos animales han evaluado los efectos de la leptina y la obesidad en la respuesta inflamatoria de la vía aérea en respuesta a exposiciones alérgicas y no alérgicas y sugiere que la respuesta inflamatoria de la vía aérea incrementa por la leptina endógena y exógena. Se han elucidado bases genéticas de estos dos desordenes han identificado regiones específicas cromosómicas de diferentes polimorfismos 5q, 6p, 11q13 y 12q, cada uno contiene uno o más genes que codifican receptores relevantes para asma, inflamación, alteraciones metabólicas incluyendo el gen del receptor adrenérgico beta 2 ADRB2 y el gen del receptor de glucocorticoides NR3C1²⁹.

El vínculo entre el asma y la obesidad parece ser complejo, aceptándose al menos 5 mecanismos biológicos para explicar esta relación:

1. Efectos directos sobre la mecánica respiratoria funcional
2. Cambios en la respuesta inmunológica e inflamatoria
3. Activación de genes comunes
4. Influencia hormonal y de sexo
5. Influencia de la dieta, de la actividad física y de la “programación fetal”²⁵.

Efectos directos sobre la mecánica respiratoria funcional:

Se ha encontrado que la obesidad produce una disminución del volumen corriente y de la capacidad residual funcional; estos cambios tienen como consecuencia una reducción del estiramiento del músculo liso (hipótesis del “*latching*”), y de esta forma la habilidad para responder al estrés fisiológico, como el ejercicio, se ve obstaculizada por los pequeños volúmenes corrientes, lo que altera la contracción del músculo liso y empeora la función pulmonar. De esta forma causa una reducción en la “*compliance*” del sistema respiratorio, en los volúmenes pulmonares, y en el diámetro de la vía aérea, al igual que incrementa la Hiperreactividad Bronquial (HRB), altera el volumen de sangre a nivel pulmonar y produce un cortocircuito en la ventilación- perfusión²⁹. El músculo liso intrínsecamente tiene un ciclo de excitación y contracción; sin embargo, en los obesos estos ciclos son más cortos, lo que, junto con la capacidad funcional disminuida que los caracteriza, tiene como resultado una conversión de los ciclos rápidos de actina-miosina hacia ciclos más lentos, incrementando la obstrucción de la vía aérea y la hiperreactividad bronquial (HRB)^{30, 31, 32}.

Aunque la relación entre la obesidad y el asma es razonablemente clara, la relación entre la obesidad y la HRB no es tan clara³³. Los reportes que correlacionan obesidad con síntomas sugestivos de asma, (sibilancias, tos, disnea, y dificultad para respirar), se basan en cuestionarios, y algunos de éstos, incluyen pruebas de función pulmonar para determinar hiperreactividad bronquial (HRB) pero con muestras muy pequeñas y otros tienen resultados contradictorios.

Dentro de los que la apoyan están los de Kaplan³⁴, quien corroboró HRB al ejercicio en niños obesos “*versus*” niños sanos. De igual forma, Gennuso³⁵ describe mayor frecuencia de HRB en asmáticos obesos contra asmáticos sin obesidad. En el estudio de la Encuesta de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea, se observó un incremento en la HRB en los hombres³⁶; al igual que un estudio longitudinal (Normative Aging Study) donde hubo aumento del HRB con mayor IMC con una razón de momios (OR) reportada de 7 (IMC: 19.8 -24.3kg/m²) y OR de 10.0 (IMC>29.4 kg/m²)³⁷.

Por el contrario, dentro de los que no han mostrado asociación, están los de Schachter, quien encontró una relación entre obesidad y asma; pero no entre asma e HRB³⁸. Similarmente, un IMC alto no se asoció con reactividad a metacolina entre los niños asmáticos que participaron en el estudio CAMP³⁹. De igual forma, en datos de adultos blancos con edades entre 17 y 73 años de tres grandes estudios epidemiológicos en Australia, se encontró un riesgo incrementado de asma (OR=2.04, p=0.048), pero no un incremento en la respuesta de la vía aérea a la histamina³³. En un estudio poblacional transversal basado en población en Angqing, China, los extremos del IMC, ya sea muy bajo o muy alto, se asociaron con un incremento de 2.5 veces de HRB sintomática⁴⁰.

Por lo tanto, aunque es aparente que la obesidad lleva a una serie de alteraciones que podrían causar síntomas respiratorios, los estudios fisiológicos no apoyan uniformemente la conclusión de que la obesidad sea causa de HRB²⁹. A diferencia del observado recientemente, en el niño se ha encontrado un predominio del patrón obstructivo por disminución del índice de Tiffaneau (VEF1/CVF), llamando la atención que incluso se ha reportado un aumento de los volúmenes pulmonares. El incremento de 5 unidades del IMC se relacionó con decremento del 1% en el Tiffaneau demostrando asociación entre asma y obesidad³⁹.

Influencia del sexo

En los últimos años más de 20 estudios, tanto en adultos como en niños, han confirmado la existencia de esta conexión entre la obesidad y la incidencia/prevalencia del asma, principalmente en mujeres independientes de la dieta, la actividad física o la condición alérgica⁴¹.

Se sabe que la enzima aromatasa, responsable de convertir andrógenos en estrógenos, se encuentra presente en el tejido adiposo. En la obesidad se incrementa la producción de los estrógenos, los cuales se asocian con una menarca precoz y con un retraso de la pubertad en los varones^{42, 43}. A partir de este hecho se ha postulado que la obesidad altera la producción de las hormonas

relacionadas con la pubertad, y que un incremento en su producción (o su sensibilidad) alteraría el desarrollo pulmonar y la regulación del tono de la vía aérea en las niñas púberes. El mecanismo por el cual los estrógenos causan un incremento de la respuesta en la vía aérea en el asma aún se desconoce.

Algunos estudios transversales presentan datos contradictorios con respecto a la asociación del IMC con asma y género, estas asociaciones son mayores en niñas que en niños; estudios prospectivos soportan el vínculo entre obesidad, sibilancias o asma, sin explicaciones claras para este vínculo. Los niños con sobrepeso, pueden percibir su asma como mal controlada. La sensibilización atópica y la HRB no explica las asociaciones observadas. Después de la pubertad, la asociación entre asma y obesidad tiende a ser más fuerte en mujeres que en niños. Es probable que la obesidad grave en mujeres adolescentes pueda agravar el asma a través de mecanismos diferentes de aquellos que unen la obesidad de la pubertad a un asma que no remite en los hombres⁴⁴. En la cohorte de Tucson, se observó que la prevalencia de asma fue mayor entre obesas que tuvieron menarca temprana (antes de los 11 años de edad) que entre las que la tuvieron después de esa edad⁴⁵. En un estudio fase 3 se confirmó este hallazgo⁴⁶. Con base en los resultados del ISAAC, la asociación entre obesidad con síntomas respiratorios es sólo en mujeres⁴⁷. En nuestro medio se confirmó esta relación en adultos en especial con la circunferencia de cintura y con el IMC⁴⁸. Camargo demostró el riesgo de asma de nuevo inicio en mujeres adultas que incrementaban el IMC⁴⁹.

Por el contrario, llama la atención que otros autores describen esta alteración en el género masculino, como Litonjua³⁷ quien en un estudio longitudinal en adultos del género masculino demostró HRB con retos con metacolina asociados a un incremento de peso en un período de 3.7 años. En este mismo estudio se hace referencia a una cohorte de 72,284 pacientes mayores de 15 años en donde encontró un riesgo relativo (RR) de 1.70, también en hombres, con un índice de masa corporal mayor a 30 kg/m² de desarrollar HRB³⁷. En el estudio Finlandés de Gemelos, el riesgo estimado de asociación entre obesidad y asma fue mayor en los hombres⁵⁰, de igual forma un estudio prospectivo demostró claramente que en niños con sobrepeso, el riesgo de asma de nuevo inicio era evidente en los niños

(RR= 2.06, IC 95% 1.33-3.18) y no en niñas (RR=1.25, IC 95% 0.83, 1.88)⁵¹. En adultos, el estudio ECRHS, encontró que la HRB incrementaba al incrementar el IMC en los hombres, la misma relación, no fue significativa estadísticamente en mujeres³⁶. En la experiencia del Hospital Infantil de México Federico Gómez, encontramos una relación inversa entre el IMC con el volumen espiratorio forzado del primer segundo (VEF1); esto es pacientes con sobrepeso y obesidad sin predominio de género con HRB⁵². Siguiendo esta misma línea de investigación con pruebas de función pulmonar en obesidad pudimos observar una HRB silenciosa de predominio en mujeres cuando comparamos reversibilidad bronquial (se considera el cambio mayor del 15% del VEF1 posterior a administrar un beta 2 agonista) en niños con sobrepeso, obesos y no obesos sin asma. Otros estudios demuestran en adolescentes del sexo femenino con obesidad y sin diagnóstico de asma, la presencia de una respuesta positiva en pruebas de reversibilidad con salbutamol en un 23% versus 9% en grupo control de pacientes eutróficas⁴⁵.

Además de las alteraciones mayores en la función pulmonar en el obeso asmático las complicaciones inherentes de la obesidad en el asma se pueden ver, como es el caso de alteraciones metabólicas en la glicemia, presión arterial, lípidos y la resistencia a la insulina¹³. En las dislipidemias hay elevación de uno o varios lípidos como: triglicéridos (TG), lipoproteínas de colesterol de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de colesterol de muy baja densidad (VLDL) y una baja de concentración de lipoproteínas de colesterol de alta densidad (HDL) 13 (Cuadro 1).

Se conoce que los niveles de colesterol y triglicéridos elevados en la niñez favorecen el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica y por lo tanto es posible implementar medidas para frenar su progresión y retrasar la aparición de las manifestaciones clínicas en la población susceptible⁵³. Bogalusa, mostró que el IMC elevado se relacionó con placas ateroscleróticas más extensas en las arterias coronarias entre los 15 y 24 años de edad⁵⁴. En la actualidad se considera que la tríada, niveles elevados de TG y de colesterol-LDL, así como nivel bajo de colesterol- HDL, tienen un alto riesgo cardiovascular^{55,56}.

Cuadro 1. Definiciones del síndrome metabólico

Característica	Cook y cols.	Cruz y cols.	Weiss y cols.	ATPIII	De Ferranti y cols.
Nivel de triglicéridos elevados	≥110 mg/dL	≥90% para edad y sexo	≥95% para edad, sexo y etnia	≥150 mg/dL	≥150 mg/dL
Nivel bajo de colesterol HDL	≤40 mg/dL	≤10% para edad y sexo	≤10% para edad, sexo y etnia	<40 (H), <50 (M)	<45 (H), <50 (M)
Adiposidad abdominal	≥90% para edad y sexo	≥90% para edad, sexo y etnia	IMC-score z ≥2	102 cm (H), 8 cm (M)	>75% para edad y sexo
Hiperglucemia	≥110 mg/dL	≥140 mg/dL <200 mg/dL	≥140 mg/dL <200 mg/dL	≥110 mg/dL	≥110 mg/dL
Presión sanguínea elevada	≥90% para edad y sexo y talla	≥90% para edad, sexo y etnia	≥95% para edad, sexo y etnia	≥130/85 mmHg	≥90% para edad y sexo

El ácido Docosahexaenoico (DHA) es el principal ácido graso omega 3 en el tejido, su almacenamiento limitado en tejido adiposo, sugiere que se requiere de un suplemento dietético continuo. Una gran proporción de ácido α linoleico (ALA) se oxida, pero debido a la limitada interconversión de ácidos grasos omega 3 en el humano, la suplementación con ALA no resulta en una apreciable acumulación de ácidos grasos omega 3 de cadena larga en plasma. Las concentraciones plasmáticas de ácido eicosapentaenoico (EPA), pero no de DHA, incrementan en respuesta a la dieta con EPA. Los DHA en la dieta, resultan en una dosis dependiente saturable de incremento plasmático en las concentraciones de DHA y un modesto incremento de las concentraciones de EPA. Las concentraciones plasmáticas de DHA se equilibran en aproximadamente un mes y se mantienen estables durante la suplementación. Una dosis de DHA de 2g al día resulta en una respuesta plasmática cercana a lo máximo. El DHA y EPA en la dieta reducen las concentraciones plasmáticas de ácido araquidónico. Se ha demostrado que los cambios en la dieta en especial en la composición de los ácidos grasos, contribuyente al incremento mundial de asma. Las dietas occidentalizadas están

desequilibradas en ácidos grasos poli insaturados n-6 a n-3 (PUFA) en una relación de 1:1 a 2:1 hasta de 20:1 a 30:1. Los PUFAs n-6 y n-3 son precursores de mediadores inflamatorios eicosanoides. Mientras que el ALA (18:3 n-3) es un precursor de la serie dos de prostaglandinas altamente pro inflamatorias y de la serie cuatro de leucotrienos, el ácido alfa linolénico (20:5 n-3) es un precursor de la serie tres de prostaglandinas menos inflamatorias y serie cinco de leucotrienos, los cuales inhiben competitivamente el metabolismo del ácido araquidónico. Los eicosanoides derivados del ácido araquidónico son mediadores importantes de la inflamación alérgica. Además, la prostaglandina E2 inhibe la producción de citocinas del tipo de linfocitos cooperadores tipo 1 (Th1) sin interferir con las citocinas Th2 y estimulando la producción de IgE por los linfocitos B. (Figura 1)⁵⁷

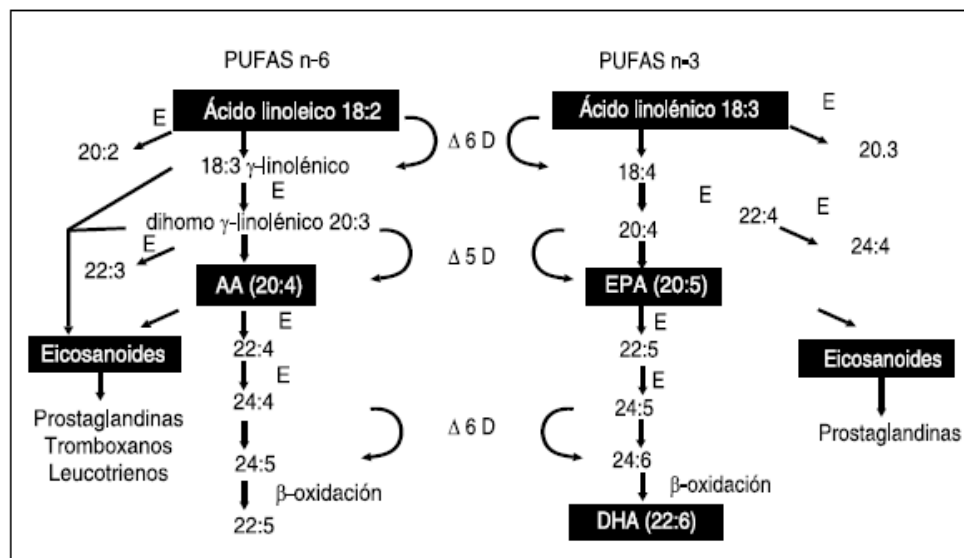


Figura 1. Síntesis de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga a partir del ácido linoleico o α-linolénico, mostrando los pasos catalizados por la Δ5 y Δ6 desaturasas. AEP, ácido eicosapentanoico; ADH, ácido docosahexanoico, y AA, ácido araquidónico.⁷³

Se ha investigado el impacto del consumo de suplemento de ácidos grasos o aceite de pescado en niños. Una alta ingesta de grasas poliinsaturadas, principalmente n-6 PUFA, ha demostrado estar asociada con un riesgo incrementado de sibilancias o asma. Por el contrario, el consumo de pescado o

aceite de pescado como fuente principal de PUFA n-3 parece disminuir los riesgos de asma.^{58 59 60}

Los niveles de ácidos grasos en sangre son marcadores bioquímicos de la ingesta diaria y se pueden usar en estudios observacionales. Para investigar los patrones relativos de ingesta de grasas. La composición de los ácidos grasos en esteres de colesterol es intenso con variaciones diarias en la dieta y refleja la composición de la dieta consumida en las últimas semanas.

El tratamiento de la hipertrigliceridemia forma parte del manejo integral de la obesidad,^{61 62 63} tiene como objetivos alcanzar metas razonables de reducción de peso o corrección de sobrepeso sin comprometer el crecimiento a través de la modificación de la ingesta, de los hábitos alimentarios y del nivel de actividad física. La disminución de un 5 % del IMC se ha relacionado con una disminución de riesgos para enfermedades cardiovasculares.⁶⁴ Pero las medidas en la dieta, actividad física y cambio de estilo de vida solo producen este cambio en un número reducido de pacientes por que la mayoría de ellos abandonan el manejo programado a largo plazo. El éxito del descenso de peso y la mejoría o normalización de los niveles de lípidos se ha obtenido en un número mayor de adolescentes sometidos a tratamiento farmacológico con sibutramina, que mostró una diferencia significativa ($p < 0.001$) entre los grupos sibutramina y placebo⁶⁵. Sin embargo debido a la incidencia de intentos de suicidio y depresión, la Food and Drugs Association, (FDA) recomienda su uso bajo supervisión en mayores de 16 años. Otro fármaco ha sido el orlistat un inhibidor de la lipasa intestinal, con el se logra un mejor descenso de peso y sin disminución de TG⁶⁶.

En otros estudios el enfoque ha sido tratar la dislipidemia más que el sobrepeso, con orientación alimentaría, actividad física, y/o cambio de estilo de vida. Pero los resultados a largo plazo no son alentadores⁶⁷ e inclusive algunos son desfavorables para descender los lípidos^{68, 69}.

Una alternativa es el uso de ácidos grasos omega-3 (ácido alfa-linolénico [LNA]) y omega-6 (ácido linoléico [LA]) son ácidos grasos polinsaturados (PUFA), esenciales (EFA) no son sintetizado por los seres humanos y por lo tanto deben

de ser consumidos. Su deficiencia causa disminución de la visión, anomalías en el electroretinograma y cambios en el comportamiento (e.g. hiperactividad) y una reducción de la capacidad cognoscitiva.⁷⁰

Los ácidos grasos omega-6 se obtienen de productos como aceites vegetales (aceite de maíz, aceite de cártamo, aceite de girasol, y aceite de frijol de soya) y carne, mientras que los omega-3 se obtienen de aceites vegetales (linaza, canola) en forma de ácido alfa-linolénico exclusivamente o en forma de dos derivados más activos como el ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) provenientes de los peces principalmente de piel azul como atún, sardina, trucha, sierra, macarela o salmón^{71, 72}(Figura 2).

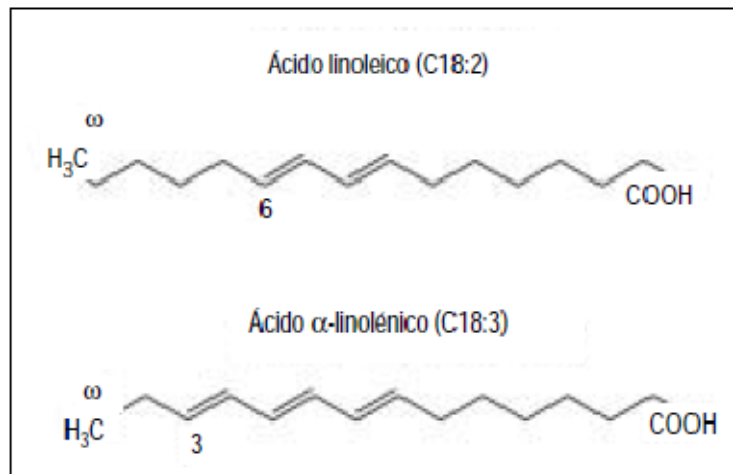


Figura 2. Estructura química de los ácidos grasos indispensables: ácido linoleico y ácido linolénico. C18:2 y C18:3 indican que ambos ácidos grasos contienen 18 carbonos con dos y tres dobles enlaces, respectivamente.⁷³

Las recomendaciones de los requerimientos de LA en niños y niñas de 8 a 18 años es de 5 a 16 g/día correspondiendo al 1 a 2 % de las calorías totales de la dieta y de LNA 0.6 a 1.2 g/día que representa 0.4% de las calorías.⁷⁴ La proporción ideal que debe tener el consumo de omega-6/omega-3 es de 4:1. La ingesta de los metabolitos del LNA (EPA más DHA), es de 0.8g/día con una relación DHA y EPA de 2:1 a 4:1.⁷⁵ Desafortunadamente esto no se cumple ya

que la dieta occidental tiene una relación de ingesta de omega 6: omega 3 que va de 10:1 hasta 15:1⁷⁶.

De los omega-3, el ácido alfa-linolénico se concentra en el retículo endoplasmático liso en donde por acción de enzimas (desaturasas y elongasas) aumentaran el número de dobles enlaces y el largo de la cadena de carbonos del ácido alfa-linolénico, de esta forma, se transforma en un ácido graso de 20 carbonos y 5 dobles enlaces (EPA), y de ahí en 24 carbonos y 6 dobles enlaces, el cual abandona el retículo endoplasmático y es transportado al peroxisoma. En este organelo el ácido graso sufre una beta oxidación parcial que lo transforma en C22:6 omega-3 (DHA) y una vez formado, puede abandonar el peroxisoma retornando al retículo endoplasmático para ser incorporado a los fosfolípidos que más tarde formaran parte de las membranas celulares. De los productos finales sirven como precursores para la serie tres de eicosanoides, mediadores antiinflamatorios que compiten con la formación de eicosanoide 2 que son proinflamatorios y derivan del LA (Figura 3).

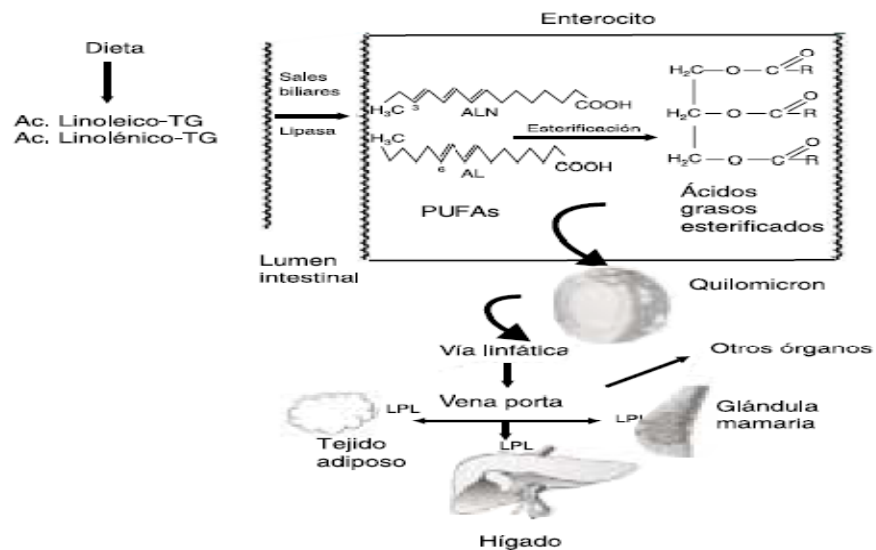


Figura 3. Metabolismo de los ácidos grasos indispensables indicando los principales destinos metabólicos de estos ácidos grasos⁷⁰.

El Acido Araquidónico (AA) es el precursor más abundante y es obtenido del LA de la dieta, es el sustrato para las prostaglandinas de la serie 2 (PGE2), prostaciclina (PGI2), tromboxanos (TX2) y leucotrienos de la serie 4 (uno de los más importantes es el leucotrieno B4). Los metabolitos de EPA, DHA y la AA tienen funciones competitivas. Debido a la cantidad incrementada de ácidos grasos n - 6, los productos metabólicos de eicosanoides de AA son formados en cantidades mayores que los formados por ácidos grasos n- 3⁷⁷. Los eicosanoides de AA son biológicamente activos en cantidades pequeñas y si se forman en grandes cantidades, colaboran en la formación de trombos y ateromas, en el desarrollo de los trastornos alérgicos e inflamatorios, y en la proliferación celular⁷⁶.

La acción benéfica del EPA más DHA en la salud cardiovascular ha sido demostrada por diferentes grupos de investigación^{78,79,80}. Pero cuestionada en otros⁸¹. En un meta-análisis sobre el efecto del aceite de pescado se encontró una reducción en los niveles de triglicéridos de 27 (95% CI-33,-20) mg/dL, con mayores dosis hasta 5.4g por día⁸².

Algunos de los mecanismos para disminuir los triglicéridos son el que los ácidos grasos omega-3 son un sustrato pobre para su síntesis, inhiben la Acyl CoA: 1,2 acetiltransferasa de diacilglicerol que sintetiza Triglicéridos (TG) e incrementan la oxidación de ácidos grasos mediante la mayor activación de la β -oxidación peroxisomal en el hígado, e intervienen en la interacción con factores de transcripción a nivel de genes que regulan la oxidación de ácidos grasos en la mitocondria⁸³. Esto implica una inhibición de la lipogénesis hepática, ya que interfieren en la secuencia de esterificación e incrementan la oxidación de ácidos grasos en la mitocondria y en el peroxisoma⁸⁴.

La Asociación Americana del Corazón⁸⁵ recomienda para adultos hipertriglicéridemicos de 2 a 4 g/día de ácido eicosapentaenoico (EPA) + ácido docosahexaenoico (DHA) de origen marino en cápsulas, pero no hay recomendaciones específicas de omega tres en niños y adolescentes hipertriglicéridemicos.

Hay evidencia que indica que el consumo de pescado o aceite de pescado con PUFA de cadena larga (n-3) se asocia con beneficio cardiovascular, incluyendo una reducción en las concentraciones circulantes de triglicéridos y de la mortalidad por enfermedades cardíacas coronarias. Los PUFA de cadena corta (n-3) tales como ácido α -linolénico de aceites vegetales son ineficientes para convertirse a EPA y DHA y no poseen las propiedades de disminuir los triglicéridos del aceite de pescado.⁸⁶

Con respecto a la seguridad de la suplementación de los omega 3, seis de ocho ensayos clínicos de adultos y dos de los pediátricos reportaron que reacción más seria notada fue un número indefinido de episodios de náusea y vómito después de la ingesta del aceite, lo que llevó al abandono del estudio en dos pacientes;**Error! Marcador no definido..**

Vogel y cols⁸⁵ mostraron en el seguimiento de 11 sujetos por 4 semanas una disminución de triglicéridos séricos del 30%, con incremento de PUFA, incluyendo EPA en plasma y neutrófilos cuando los sujetos consumieron aceite con PUFA de cadena larga (n-3), por lo que estos aceites parecen poseer propiedades hipotriglicéridémicas.

El mecanismo de acción de los ácidos omega-3 a nivel genético y transcripcional no se ha elucidado completamente pero las investigaciones hechas se centran en ciertos receptores de activación de proliferación de peroxisomas (PPAR α , PPAR γ y PPAR δ) son sensores fisiológicos de glucosa y homeostasis de lípidos. Son blancos de fármacos sistémicos; tales como fibratos así como antagonistas de PPAR α los cuales disminuyen los niveles de lípidos y las glitazonas como agonistas de PPAR γ que disminuye niveles de glucosa. Debido a que las enfermedades metabólicas están asociadas muchas veces con altos niveles de glucosa sanguínea y niveles de lípidos, las drogas que activan tanto PPAR α / γ pueden ser una aproximación lógica. Sin embargo, compuestos naturales y sus derivados cercanos se enfocan como medicamentos futuros como agonistas de enfermedades metabólicas.

El mecanismo mediante el cual se explica el efecto hipotriglicéridémico de los ácidos grasos omega-3 en humanos no está claro. En un modelo de trabajo desarrollado a nivel transcripcional genético, el cual involucra el receptor hepático X, el factor nuclear 4-alfa de hepatocitos (HNF-4 α), receptor de farnesol X y el receptor activador de proliferación peroxisomal (PPARs) Todos estos receptores son regulados por proteínas 1-c de unión a elementos de receptores de esterol (SREPB-1c), el principal interruptor que regula la lipogénesis. Los ácidos omega-3 tienen su efecto hipotriglicéridémico debido a la supresión coordinada de la lipogénesis hepática a través de la reducción de SREPB-1c, sobre estimulando la oxidación de grasas en el hígado y músculo esquelético a través de la activación de PPAR y permitiendo el flujo de glucosa a glucógeno a través de la subexpresión de HNF-4 α . Esta red resulta en la repartición metabólica de combustible desde los triglicéridos almacenados hacia la oxidación, con disminución del sustrato disponible para síntesis de lipoproteínas de baja densidad (VLDL). Con subexpresión simultánea de genes que codifican proteínas que estimulan la oxidación de ácidos grasos, los ácidos grasos omega-3 son potentes agentes hipotriglicéridémicos más de lo que son los ácidos grasos omega-6. Adicionalmente la peroxidación de los ácidos grasos omega-3 puede reducir la secreción de VLDL a través de la estimulación de la degradación de apolipoproteínas B. Los ácidos grasos omega-3 pueden actuar promoviendo el aclaramiento postprandial de quilomicrones a través de la reducción de la secreción de VLDL y por estimular directamente la actividad de la lipoproteína lipasa. Estos efectos combinados apoyan el uso de ácidos grasos omega-3 como una herramienta clínica de mucho valor para el tratamiento de hipertriglicéridemia(Figura 4)⁸⁷.

En un trabajo realizado en nuestro medio⁸⁸ en el grupo experimental 18.9% eructaba alrededor de 20 minutos después de ingerir las cápsulas, lo que cesaba al desayunar o cenar, 2.2% presentó dolor estomacal y 1.8% náusea; comparado con el grupo control con aceite de soya en el que 5.8% eructaba, 2.1% presentó

dolor estomacal, 1.5% náusea, y 1.1% presentó diarrea. Sin embargo no hubo alteraciones importantes y no hubo deserción por éstas.

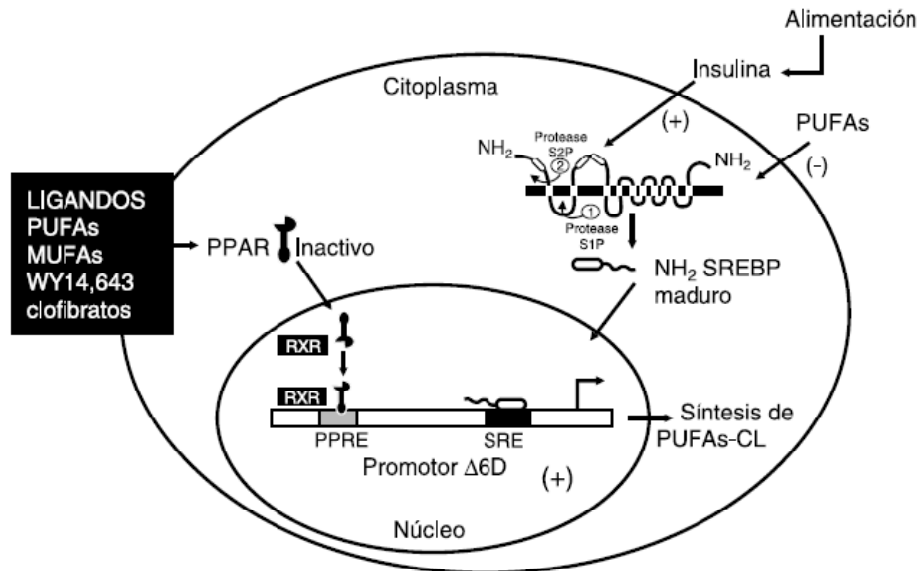


Figura 4. Regulación del promotor de los genes de la $\Delta 5$ y $\Delta 6$ desaturasas por AGPIs y por otros ligandos. SREBP-1, proteínas de unión a elementos de respuesta de esteroides; PPAR, receptor activado por proliferadores de peroxisomas; RXR, receptor X del hígado; AGMIs, ácidos grasos monoinsaturados; AGPIs, ácidos grasos poliinsaturados; RXR, receptor nuclear para el ácido retinoico. PPRE, elemento de respuesta para PPAR, SER, elemento de respuesta para SREBP.⁷³

Pruebas de Reto e Hiperreactividad Bronquial

La hiperreactividad bronquial (HRB) es un aumento en el grado de obstrucción de las vías aéreas en respuesta a estímulos broncoconstrictores *in vivo*. Está presente en una proporción significativa de individuos que no tienen historia de asma o de enfermedades respiratorias, y sin síntomas actuales (HRB asintomática)⁸⁹.

Es una de las características que acompaña al asma como parte de su etiopatogenia^{90, 91}. Se encuentra en el 80% de los pacientes con antecedentes y prácticamente en todos los que presentan asma. La expresión clínica de la HRB recurrente se traduce en asma⁹¹.

Según la naturaleza del estímulo broncoconstrictor se puede clasificar en específica e inespecífica. La específica es la respuesta de las vías aéreas frente a sustancias sensibilizantes específicas (alérgenos). Afecta sólo a un grupo de sujetos sensibilizados a un determinado alérgeno. La inespecífica expresa la tendencia de las vías aéreas a reaccionar ante una serie de estímulos físicos, químicos o farmacológicos⁹¹.

La HRB se mide mediante pruebas de broncoprovocación o pruebas de reto bronquial, la respuesta que se mide es la obstrucción al flujo aéreo por medio de las pruebas de función pulmonar⁹¹.

Prueba de provocación bronquial con metacolina

La metacolina es un derivado sintético de la acetilcolina, una sustancia broncoconstrictora parasimpático-mimética natural, se degrada más lentamente por la acetilcolinesterasa y es resistente a las colinesterasas inespecíficas, por lo que su efecto más prolongado proporciona tiempo suficiente para medir la respuesta. Su selectividad se manifiesta por efectos nicotínicos leves, con predominio de acciones muscarínicas. Se administra de forma inhalada en concentraciones que se incrementan de manera gradual. Una respuesta positiva es obtenida cuando se logra la disminución del VEF1 en un 20% (PC20), con respecto a la determinación basal. La reducción de un 20% de este parámetro no causa efectos respiratorios graves. Esta prueba está estandarizada y validada y consiste en ir inhalando (cinco respiraciones en cada preparación) cada vez mayores concentraciones de metacolina (0.625, 0.25, 1,4 hasta 16 mg/ml), suspendiendo la prueba una vez que se llegue a provocar una disminución del VEF1 del 20% de del basal. Se inicia la inhalación con la concentración más baja (0.625 mg/ml), en sujetos sin asma se espera que la respuesta se presente a los 25 mg/ml, mientras que en los asmáticos ocurre con concentraciones tan bajas

como la de 0.25 mg/ml. La Academia Americana de Tórax (ATS) clasifica la hiperreactividad en base a la concentración que provoca la caída del FEV1 en un 20% en⁹²:

>16 : respuesta bronquial normal

4.0-16: HRB limítrofe

1.0-4.0: HRB leve

< 1.0: HRB de moderada a grave

La prueba es considerada la “más útil” para excluir el diagnóstico de asma ya que su valor predictivo negativo es mayor que su valor predictivo positivo⁹³. La mejor forma para separar a los pacientes con asma de los sin asma es utilizar el punto de corte de PC20 de 8mg/ml⁹². Con este punto de corte se ha reportado una sensibilidad que varía del 60% al 85% y una especificidad del 91 al 95%^{94, 95, 96}.

¹ Gortmaker SL, Dietz WH, Sobol AM, Wehler CA. Increasing pediatric obesity in the United States. *Am J Dis Child.* 1987 May;141(5):535-40.

² Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva, World Health Organization (WHO Technical Report Series, No. 894). 2000. Reprint 2004.

³ Vargas MH, Sienra-Monge JLL, Díaz-Mejía G, Olvera-Castillo R, De León-González M. Grupo de Estudio del Asma en el Niño, "Aspectos Epidemiológicos del Asma en México". *Gac Med Mex*, 1996: 132; 255-265.

⁴ Baeza-Bacab MA, Prevalencia del Asma en México en Sienra-Monge JLL, *Alergia e Inmunología*, México, Ed. Mc Graw-Hill Interamericana, 1997: 155-160.

⁵ Mossberg H. 40 years follow-up over overweight children. *Lancet* 1989; 26:491-3.

⁶ Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, Sepúlveda-Amor J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.

⁷ Freedman DS. The relationship of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. *Pediatr* 1999; 103: 1175-1182.

⁸ Pinhas O, Dolan L, Daniel S, Standiford D, Khoury P, Zeitler P. Increased incidence of non-insulin dependant diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr* 1996; 128: 608-615.

⁹ Must A, Strauss R. Risk and consequences of childhood and adolescents obesity. *Int J Obes* 1999; 23: S2-11.

¹⁰ Dietz W. Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. *Am J Dis Child Pediatr.* 1998; 101: 518-25.

¹¹ Mallory GB. Sleep associated breathing disorders in morbidly obese children and adolescents. *J Pediatr* 1989;115: 892-97.

¹² Dehghan M, Akhtar-Danesh N, Merchant AT. Childhood obesity, prevalence and prevention. *Nutr J.* 2005 Sep;2; 4:24.

¹³ Engeland A, Borge T, Sogaard AJ, Tverdal A. Body mass index in adolescence in relation to mortality: 32 year follow-up of 227,000 Norwegian boys and girls. *A J Epidemiol* 2003; 157: 517-23.

¹⁴ Committee on Nutrition. Prevention of Pediatric overweight and obesity. *Pediatrics* 2003; 112: 424-430.

¹⁵ Barlow SE, Dietz WH, Klish WJ, et al. Medical Evaluation of Overweight Children and Adolescents: Reports From Pediatricians, Pediatric Nurse Practitioners and Registered Dietitians. *Pediatrics* 2002. 110: 222-28.

¹⁶ CDC/NCHS (2000). CDC growth charts: United States. <http://www.cdc.gov/growth%20charts>.

¹⁷ B. Del Rio-Navarro, M. Baeza, R. García Almaraz, V. Merida, S. Carbajal, S. Romero, F. Linares, J. Sienra-Monge, A. Berber, Prevalence of asthma in nine cities of Mexico in the ISAAC survey, *Allergy European journal of allergy and clinical immunology*, XXVI Congress of the european academy of allergology and clinical Immunology Abstract Book, Göteborg, Sweden, Allergy 2007;1 62: 425.

¹⁸ Asher M, Montefort S, Bjorksten B, Lai C, Strachan D, Weiland S, Williams Hywell, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma allergic Rhinoconjunctivitis, and eczema in Chilhood: ISAAC phase one and three repeat multicountry cross sectional survey . *Lancet* 2006; 368:733-43.

¹⁹ Del-Rio-Navarro B., Del Rio-Chivardi J.M., Berber A., Sienra-Monge J.J. Rosas-Vargas M.A., Baeza-Bacab M. Asthma prevalence in children living in north Mexico City and a comparison with other Latin American cities and world regions. *Allergy Asthma Proc.* 2006; 27:334-340.

-
- ²⁰ World Health Organization. *Preventing chronic diseases: a vital investment*. Geneva, Switzerland: WHO, 2005.
- ²¹ Bolte G, Kompauer I, Fobker M, Cullen P, Keil U, Mutius E, Weiland SK. Fatty acids in serum cholesteryl esters in relation to asthma and lung function in children. *Clin Exp Allergy*. 2006 Mar; 36(3): 293-302.
- ²² Eneli IU, Skybo T, Camargo CA Jr. Weight loss and asthma: a systematic review. *Thorax*. 2008 Aug; 63(8):671-6.
- ²³ Sithole F, Douwes J, Burstyn I, Veugelers P. Body mass index and childhood asthma: a linear association? *J Asthma*. 2008 Aug; 45(6):473-7.
- ²⁴ [Jang AS, Lee JH, Park SW, Shin MY, Kim DJ, Park CS](#). Severe airway hyperresponsiveness in school aged boys with a high body mass index. *Korean J Intern Med*. 2006 Mar; 21(1):10-4.
- ²⁵ Castro-Rodríguez JA. Relationship between obesity and asthma. *Arch Bronconeumol*. 2007; 43(3):171-5.
- ²⁶ Ford E. The epidemiology of obesity and asthma (*J Allergy Clin Immunol* 2005;115:897-909.)
- ²⁷ Redd S., Mokdad A. Invited Commentary: Obesity and Asthma—New Perspectives, Research Needs, and Implications for Control Programs. *Am J Epidemiol* 2002; 155:198-200.
- ²⁸ Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity and Incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Apr 1;175(7): 661-6.
- ²⁹ Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*: 2006 Jul 15; 174(2):112-9.
- ³⁰ Fredberg JJ, Inouye D, Miller B, Nathan M, Jafari S, Raboudi SH, et al. Airway smooth muscle, tidal stretches, and dynamically determined contractile states. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156:1752-9.
- ³¹ Fredberg JJ, Inouye D, Mijailovich SM, Butler JP. Perturbed equilibrium of myosin binding in airway smooth muscle and its implications in bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:959-67.
- ³² Shore SA, Fredberg JJ. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:925-7.
- ³³ Weiss ST, Shore S. Obesity and asthma. Directions for research. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 963-8.
- ³⁴ Kaplan Ta, Montana E. Exercise induced bronchospasm in nonasthmatic obese children *Clin Pediatrics* 1990; 29: 368-73.
- ³⁵ Gennuso J, Epstein LH. The relationship between asthma and obesity in urban minority children and adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 1197-200.
- ³⁶ Chinn S, Jarvis D, and Burney P. Relation of bronchial responsiveness to body mass index in the ECRHS. *Thorax* 2002;57;1028-1033.
- ³⁷ Litonjua AA, Sparrow D, Celedón 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 Jul; 57(7):581-5.
- ³⁸ Schachter LM, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax* 2001;56:4-8.
- ³⁹ Tansira KG, Litonjua AA, Weiss ST, Fuhlbrigge AL, Childhood Asthma Management Program Research Group. Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *Thorax* 2003; 58:1036-41.

-
- ⁴⁰ Zeledón JC, Palmer LJ, Litonjua AA, Weiss ST, Wang B, Fang Z, Xu X. Body mass index and asthma in adults in families of subjects with asthma in Anqing, China. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1835-1840.
- ⁴¹ Schaub B, Von Mutius E. Obesity and asthma, what are the links? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5:185-93.
- ⁴² Cooper C, Kuh D, Egger P, Wadsworth M, Barker D. Childhood growth and age at menarche. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996;103:814-7.
- ⁴³ Kaplowitz P. Delayed puberty in obese boys: comparison with constitutional delayed puberty and response to testosterone therapy. *J Pediatr*. 1998;133:745-9.
- ⁴⁴ Matricardi PM, Grüber C., Wahn U., Lau S. The asthma –obesity link in childhood: open questions, complex evidence, a few answers only. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(4):476 – 84.
- ⁴⁵ Castro J, Holberg C, Morgan W, Wright A, Martinez F. Increased Incidence of asthma like symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 1344-1349.
- ⁴⁶ Varraso R, Siroux V, Maccario J, Pin I, Kauffmann F. Asthma severity is associated with body mass index and early menarche in women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:334-9.
- ⁴⁷ 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.
- ⁴⁸ Del-Rio-Navarro BE, Fanghänel G, Berber A, Sánchez-Reyes L, Estrada Reyes E, Sienna-Monge JLL. The relationship between asthma symptoms and anthropometric markers of overweight in a Hispanic population. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2003;13(2):118-23.
- ⁴⁹ Camargo CA Jr, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med*. 1999;159:2582-8.
- ⁵⁰ Huovinen E, Kaprio J, Koskenvuo M. Factors associated to lifestyle and risk of adult onset asthma. *Respir Med* 2003;97:273-80.
- ⁵¹ Gilliland FD, Berhane K, Islam T, McConnell R, Gauderman WJ, Gilliland SS, et al. Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. *Am J Epidemiol*. 2003 Sep 1;158(5):406-15.
- ⁵² Del Río Navarro BE, Cisneros Rivero MG, Sienna Monge. Exercise induced bronchospasm in asthmatic and non asthmatic obese children . *Allergol et Immunopathol* 2000; 28: 5-11.
- ⁵³ Mahoney LT, Burns TL, SAtanford W. Coronary risk factors measured in childhood and young adult life are associated with coronary artery calcification in young adults. The Muscatine Study. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 27: 277-284.
- ⁵⁴ Freedman DS, Kettel Khan L, Dietz WH, Srinivasan SR, et al. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood; The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*; 2001;108 (3): 712-18.
- ⁵⁵ Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JD, Pi-Sunyer X, Eckel RH, Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss. *Circulation*. 2006; 113: 898-918.
- ⁵⁶ American Association of Clinical Endocrinologist. Lipid Guidelines. *Endocr Pract* 2000;6 (2):164-213.
- ⁵⁷ Mickleborough TD, Rundell KW. Dietary polyunsaturated fatty acids in asthma- and exercise-induced Bronchoconstriction. *European Journal of Clinical Nutrition* 2005; 59, 1335–1346.

-
- ⁵⁸ Thien FCK, De Luca S, Woods R, Abramson MJ. Dietary marine fatty acids (fish oil) for asthma in adults and children Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 2. Art. No.: CD001283. DOI: 10.1002/14651858.CD001283.
- ⁵⁹ Hodge L, Salome CM, Hughes JM, Liu-Brennan D, Rimmer J, Allman M, et al. Effect of dietary intake of omega-3 and omega-6 fatty acids on severity of asthma in children. *Eur Respir J* 1998;11:361-365.
- ⁶⁰ Deckelbaum R.J., Worgall T.S. y Seo T. n-3 Fatty acids and gene expression *Am J Clin Nutr* 2006;83(suppl):1520S-5S.
- ⁶¹ Screening and Interventions for Overweight in Children and Adolescents: Recommendation Statement. US Preventive Services Task Force. *Pediatrics* 2005;116:205-209.
- ⁶² Norma Oficial Mexicana NOM-037-SSA2-2002, Para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias.
- ⁶³ The American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in children and adolescents with diabetes. *reviews/commentaries/positionstatements Diabetes Care*,.2003;26:2194-2196.
- ⁶⁴ Garcia Morales L, Berber A, Macias Lara C, Lucio Ortiz C, Del Rio Navarro BE, Dorantes Alvarez LM. Use of sibutramine in obese mexican adolescents: a 6 month, randomized, double blind, placebo-controlled, parallel-group trial *Clinical Therapeutics* 2006;28(5):770-82.
- ⁶⁵ Berkowitz RI, Fujioka K, Daniels SR, Hoppin AG, Owen S, Perry AC, Sothern MS, Renz CL, Pirner MA, Walch JK, Jasinsky O, Hewkin AC, Blakesley VA; Sibutramine Adolescent Study Group. Effects of sibutramine treatment in obese adolescents: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:81-90.
- ⁶⁶ Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:2873-83.
- ⁶⁷ Obarzanek E, Kimm SY, Barton BA, Van Horn L L, Kwiterovich PO Jr, Simons-Morton DG, Hunsberger SA, Lasser NL, Robson AM, Franklin FA Jr, Lauer RM, Stevens VJ, Friedman LA, Dorgan JF, Greenlick MR; DISC Collaborative Research Group. Long-term safety and efficacy of a cholesterol-lowering diet in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol: seven-year results of the Dietary Intervention Study in Children (DISC). 2001 *Pediatrics*. ;107(2):256-64.
- ⁶⁸ Gidding SS. Dyslipidemia in the metabolic syndrome in children. *J Cardiometab Syndr*. 2006 ;1(4):282-5.
- ⁶⁹ Back Giuliano Ide C, Caramelli B, Pellanda L, Duncan B, Mattos S, Fonseca FH; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [I guidelines of prevention of atherosclerosis in childhood and adolescence] *Arq Bras Cardiol*. 2005 Dec;85 Suppl 6:4-36.
- ⁷⁰ Lichtenstein AH, Kennedy E, Barrier P, Danford D, Ernst ND, Grundy SM, et al. Dietary fat consumption and health. *Nutr Rev* 1998;56(5 Pt 2):S3-19; discussion S19-28.

-
- ⁷¹ Rivellese A, De Natale C and Lilli S. type of dietary fat and insulin resistance. *A New York Acad Sciences*. 2002 967:329-335.
- ⁷² Vessby B, Gustafsson I, Tengblad S, Boberg M and Andersson A. Desaturation and elongation of fatty acids and insulin action. *2002 A New York Acad Sciences*: 967:183-195.
- ⁷³ Rodríguez-Cruz M., R. Tovar A., del Prado M., Torres N. Mecanismos moleculares de acción de los ácidos grasos poliinsaturados y sus beneficios en la salud. *Revista de Investigación Clínica* 2005;57(3):457-472.
- ⁷⁴ National Academy of Sciences. Dietary Referente for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Accids, Colesterol, Protein and Amino Acids (Macronutrients). *National Academy of Sciences* 2003. s1-s17.
- ⁷⁵ Harris WS International recommendations for consumption of long-chain omega-3 fatty acids. *Journal of Cardiovascular Medicine* 2007, 8 (suppl 1):S50–S52.
- ⁷⁶ Benatti P, Peluso G, Nicolai R, and Calvani M. Polyunsaturated fatty acids: biochemical, nutritional and epigenetic properties. *J Am Coll Nutr* 2004 Aug; 23(4): 281 – 302.
- ⁷⁷ Botham KM, Mayes PA. Biosíntesis de ácidos grasos y eicisanoídes en Murray RK, Grannerr D, Rodwell VW. Harper. *Bioquímica ilustrada. Manual Moderno*. 17 edición. Mexico DF, traducida del la 27 edición 2007:207-219.
- ⁷⁸ Harris, W. Fish oils, omega-3 polyunsaturated fatty acids, and coronary heart disease. *Backgrounder* 1997; 2 (1): 1-8.
- ⁷⁹ Harris WS. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a case for omega-3 index as a new risk factor. *Pharmacol Res*. 2007;55:217-23.
- ⁸⁰ Von Schacky C, Harris WS. Cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids. *Cardiovasc Res* 2007;73:310-5.
- ⁸¹ Hopper L, Thomson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Moore H, Worthington HV, Durrington PN et al. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment if cardiovascular disease (review). *Cochrane Database of systematic*. Reviews 2004, Issue4 Art. No. CD003177. DOI:10.1002/14651858.CD003177 pub 2.
- ⁸² Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis*. 2006 Nov;189(1):19-30.
- ⁸³ Bryhn M, Hansteen H, Schanche T, Aakre SE. The bioavaility and pharmacodynamics of different concentrations of omega-3 acid ethyl esters. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2006;75:19-24.

-
- ⁸⁴ Harris W. Fish oils, omega-3 polyunsaturated fatty acids, and coronary heart disease. *Backgrounder* 1997; 2:1-8.
- ⁸⁵ American Heart Association. AHA Scientific Statement: Fish consumption, Fish oil, Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease, #71-0241. *Circulation* 2002; 106:2747-57.
- ⁸⁶ Surette M.E. Edens M. Chilton F.H. y Trampusch K.M. Dietary Echiium Oil Increases Plasma and Neutrophil Long-Chain (n-3) Fatty Acids and Lowers Serum Triacylglycerols in Hipepertriglyceridemic Humans *J. Nutr.* 2004 134:1406-141.
- ⁹² Davidson M.H. Mechanisms for the hypotriglyceridemic effect of marine omega-3 fatty acids *Am J Cardiol* 2006;98(suppl):27i-33i.
- ⁹³ Toussaint G, Sutton A, Coyote N, Dorantes L, Ruiz E, García-Aranda JA, GE. La Suplementación Con Ácidos Grasos Omega-3 Normaliza El Perfil De Lípidos En Niños Con Diabetes Mellitus Tipo 1. IX Encuentro Nacional de Investigadores. Coordinación General de los Institutos Nacionales de Salud Secretaría de Salud México octubre 2004.
- ⁸⁹ Boulet LP. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a curiosity or an opportunity to prevent asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:371–378.
- ⁹⁰ Smith L, McFadden ER Jr. Bronchial hyperreactivity revisited. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74:454–470.
- ⁹¹ Asensio.de la Cruz O. Cordón A, Elorz J, Moreno. Respiratory function assessment in cooperative patients. Part II *A An Pediatr (Barc)*. 2007 May;66(5):518-30.
- ⁹² American Thoracic Society. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 161: 309-29.
- ⁹³ American College of Allergy, Asthma and Immunology. Annual Meeting. November 15-20, 2002. Methacholine Challenge Workshop.
- ⁹⁴ Hopp RJ, Bewtra AK, Nair NM, et al: Specificity and sensitivity of methacholine inhalation challenge in normal and asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74:154.
- ⁹⁵ Cockcroft DW, Murdock KY, Berscheid BA, et al: Sensitivity and specificity of histamine PC20 determination in a random selection of young college students. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89:23.
- ⁹⁶ JE Fish. Unpublished observations

CAPITULO 2: ANTECEDENTES

Con respecto a su efecto en asmáticos,⁹⁷ donde la respuesta inflamatoria es compleja, e involucra a células inflamatorias como células cebadas, macrófagos alveolares, neutrófilos, eosinófilos, linfocitos, plaquetas, así como a mediadores inflamatorios. La suplementación de omega tres podría disminuir el proceso inflamatorio, dada la evidencia de que el EPA y el DHA, inhiben competitivamente la vía metabólica de los n-6 del ácido araquidónico, y de esa manera reducen la generación de las vías proinflamatorias, predominando la serie 4 de Leucotrienos (LT) y la serie 2 de Prostanoides (Prostaglandinas y Tromboxanos). Así los metabolitos derivados de los EPA de la serie 5 de Leucotrienos y serie 3 de prostanoides tienen la ventaja de una baja actividad inflamatoria comparados con los análogos de los AA (serie 4 y 2 respectivamente). Disminuyendo la potencia broncoconstrictiva y quimiotáctica de los LTB-4 que es dos veces más potente en relación a la actividad de los LTB-5. Se ha visto que a nivel celular la suplementación en la dieta con omega 3 ha mostrado reducción de concentración de AA en neutrófilos y de la quimiotaxis de estas células. El significado funcional de esto, es que estos mediadores formados de EPA son menos potentes que los formados del AA. Por ejemplo, LTB5 es 10 a 100 veces menos potente como agente quimiotáctico de neutrófilos que LTB4. Estudios recientes han comparado los efectos de PGE2 y PGE3 sobre la producción de citocinas⁹⁸. Otros estudios han identificado un nuevo grupo de mediadores, llamados resolvinas de serie E, formados por EPA por COX-2 que parece ejercer efectos anti-inflamatorios. Además, los mediadores derivados de DHA llamados resolvinas de serie D, docosatrienos y neuroprotectinas, también producidas por COX-2, han sido identificados, y parecen tener efectos anti-inflamatorios⁹⁹. Otros efectos anti-inflamatorios se han mostrado en la disminución de la quimiotaxis de leucocitos, disminuye la producción de especies de reactivos de oxígeno y citocinas pro-inflamatorias y disminuye la expresión de moléculas de adhesión⁹⁷.

Hay suficiente evidencia que claramente indica que los ácidos grasos n-3 (omega 3), tienen propiedades bioactivas importantes y distintas comparadas con otros

grupos de ácidos grasos. Los mecanismos mediante los cuales afectan la expresión genética son complejos e involucran múltiples procesos. Regulan 2 grupos de factores de transcripción, tales como proteínas unidas a elementos reguladores de esterol y receptores activadores de proliferación peroxisomal, que son esenciales en la modulación de la expresión de genes que controlan tanto genes tejido-específicos como sistémicos de la homeostasis lipídica.¹⁰⁰

La eficacia de omega tres en asma surgió de las observaciones vistas en un estudio australiano donde una población de niños preescolares con un consumo elevado de n-6 y bajo n-3 se asocio al incremento de factores de riesgo para asma. Sin embargo la evidencia actual tiene resultados controversiales^{101,102,103}. En una revisión sistemática¹⁰⁴ diferente a la de Cochrane¹⁰¹ de los 26 estudios controlados aleatorizados analizados, solo dos fueron en niños y dada la inconsistencia entre los resultados, fue imposible concluir si los omega 3 fueron efectivos como adyuvantes o monoterapia en mejorar los resultados respiratorios (tanto clínicos como en la función pulmonar) en niños o adultos asmáticos. Por lo que en asma no hay evidencia contundente de su efecto sobre la función pulmonar, evaluada en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) o en la frecuencia de síntomas, uso de beta dos, recaídas, etc. Así mismo, hay controversia para valorar el efecto de los omega 3 sobre la hiperreactividad bronquial, Arm y cols¹⁰⁵ en 1988 evaluó el efecto de la suplementación de aceite de pescado (omega 3) en la respuesta de la vía aérea al ejercicio en pacientes asmáticos, usando reto al ejercicio y a la histamina, no encontrando cambios después de 10 semanas de suplementación. Mientras que Mickleborough y cols¹⁰³ en el 2003 mostró que posterior a 3 semanas de suplementos con aceite de pescado en un grupo de atletas con disminución de la función pulmonar después de ejercicio, se redujo la gravedad del broncoespasmo inducido por ejercicio. Debido a los pocos estudios que han valorado este punto y a los resultados controversiales consideramos importante valorar el efecto en la hiperreactividad bronquial en nuestro grupo de pacientes.

Estas propiedades de la prueba resultan en valores predictivos positivos y negativos del 86% y 69% cuando la prevalencia de asma es grande (50%, como en el ámbito clínico) y del 40% y 95% cuando la prevalencia de asma es baja (10%, como en estudios de población general)¹⁰⁶. No se tienen valores de referencia de HRB asintomática en población de adolescentes mexicanos asintomáticos no atópicos. Algunos autores han tratado de utilizar una medida diferente de HRB que permita que todos los sujetos de una población de estudio sean incluidos en un análisis estadístico estándar. Se ha propuesto el uso del descenso del FEV1 con el logaritmo de la dosis. Burrow y cols definieron el Índice de Reactividad Bronquial (IRB) como el $\log [(\% \text{de descenso del VEF1} / \log (\text{concentración final de metacolina en mg/dl})) + 10$, como una medida de HRB en niños, para superar los problemas que llevan a calcular la dosis acumulada recibida por el paciente. El IRB no es lineal, y depende del rango de concentraciones usadas¹⁰⁷.

La significancia de una respuesta bronquial exagerada en individuos sanos asintomáticos es sujeto de actual interés en investigaciones epidemiológicas. En un estudio prospectivo, longitudinal de 912 sujetos de edad media y mayores, la reactividad a metacolina se correlacionó significativamente con una tasa de decline anual subsecuente del FEV1 y del ratio FEV1/Capacidad vital forzada¹⁰⁸. Aunque estos estudios y algunos previos sugieren que individuos con hiperreactividad a metacolina tienen una mayor decline de la función pulmonar con la edad¹⁰⁹, la reactividad anormal podría constituir un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad pulmonar crónica. En un estudio de niños de 9 años que negaron episodios previos de sibilancias, 41 de 547 (7.5%) mostraron HRB a metacolina¹¹⁰. Cuando se estudiaron subsecuentemente en tres ocasiones hasta la edad de 26, estos 41 individuos tenían una probabilidad mayor de desarrollar asma o sibilancias. De hecho, del 14 al 58% de los sujetos con HRB asintomática desarrollan asma durante pocos años después de esta observación. Por esta razón se sugiere que la HRB debería ser considerada como un proceso patológico paralelo que puede llevar a síntomas subsecuentes y evidencia clínica de asma¹¹¹.

En la actualidad existen abundantes publicaciones que hablan acerca de los efectos benéficos de suplementar la dieta con omega 3 con efectos antiinflamatorios, con variaciones de tiempo desde 3 semanas hasta 18 meses, sin embargo hay otras publicaciones que han fracasado en demostrar los efectos terapéuticos por lo que es de interés evaluar su efecto en pacientes adolescentes asmáticos y no asmáticos.

-
- ⁹⁷ Holgate ST. Airway inflammation and remodeling in asthma: current concepts. *Mol Biotechnol.* 2002 ;22:179-89.
- ⁹⁸ Calder P C. n-3 Polysaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006;83 (suppl):1505S-19S.
- ⁹⁹ Bagga D, Eang L, Farias-Eisner R, Glaspy JA, Reddy ST. Differential effects of prostaglandin derived from omega-6 and omega-3 polysaturated fatty acids on COX-2 expression and IL-6 secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:1751-6.
- ⁸⁹ Mickleborough TD and Rundell KW. Dietary polysaturated fatty acids in asthma- and exercise-induced bronchoconstriction. *European journal of Clinical Nutrition* 2005;59:1335-1346.
- ⁹⁰ Reisman J, Schachter HM, Dales RE, Tran K, Kourad K , Barnes D, Sampson M, Morrison A, Gaboury I and Blackman J .Treating asthma with omega-3 fatty acids: where is the evidence? A systematic review *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2006, 6:26 doi:10.1186/1472-6882-6-26.
- ⁹¹ Arm JP et al. Effect of dietary supplementation with fish oil lipids on mild asthma. *Thorax* 1988; 43: 84-92.
- ¹⁰⁶ James A, Ryan G. Testing airway responsiveness using methacholine or histamine. *Respirology* 1997; 2(2):97-105
- ¹⁰⁷ Chinn Susan. Methodology of Bronchial responsiveness. *Thorax*1998;53:984-988.
- ¹⁰⁸ O'Connor GT, Sparrow D, Weiss ST: A prospective, longitudinal study of methacholine airway responsiveness as a predictor of pulmonary function decline. *Normative Aging Study. Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:87.
- ¹⁰⁹ Barter CE, Campbell AH: Relationship of constitutional factors and cigarette smoking to decrease in 1-second forced expiratory volume. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113:305.
- ¹¹⁰ Rasmussen F, Taylor DR, Flannery EM, et al: Outcome in adulthood of asymptomatic airway hyperresponsiveness in childhood: a longitudinal population study. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34:164.
- ¹¹¹ Adkinson NF, Fish JE, Peters S. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*, Chapter 40 – Bronchial Challenge Testing. Philadelphia, Pennsylvania: Mosby, 6th Edition, 2003.

CAPITULO 3: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La obesidad está relacionada de forma directa con la hiperreactividad bronquial, a mayor IMC mayor riesgo de hiperreactividad, los ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados omega 3 actúan a nivel de los fosfolípidos de membrana inhibiendo los principales mediadores de la inflamación, por lo que existe controversia sobre el efecto terapéutico de los ácidos omega 3 y el tiempo de duración del tratamiento.

Existen estudios contradictorios sobre el efecto benéfico en síntomas de asma al suplementar la dieta con Ω -3PUFAS. Ausencia de efectos benéficos (Arm et al, 1988; Krish et al, 1988; Stenius et al, 1989; Thien et al, 1993; Hodge et al, 1988). Mejoría de síntomas (Arm et al, 1989; Dry & Vincent, 1991; Broughton et al, 1997; Villani et al, 1998; Nagakura et al, 2000; Okamoto et al, 2000; Emelyanov et al, 2002).

Pregunta de investigación:

1. ¿La suplementación dietética de ácidos grasos omega 3 durante un mes disminuye la hiperreactividad bronquial en adolescentes asmáticos y no asmáticos?
2. ¿Existe diferencia sobre el efecto terapéutico de los ácidos grasos omega tres entre los adolescentes asmáticos comparados con los no asmáticos?

CAPITULO 4: JUSTIFICACIÓN

La Organización Mundial de la Salud incluye a la obesidad y al asma entre las principales enfermedades crónicas que representan prioridades de salud pública en todo el mundo.¹ La obesidad está asociada con peores pronósticos de asma, con incremento del riesgo de hospitalizaciones relacionadas con asma.² El sobrepeso y la obesidad en la niñez tienen un impacto significativo en la salud.³ La reversibilidad sugiere que si un peso excesivo es un factor de riesgo para asma, por lo tanto al reducir el peso corporal debe disminuir la prevalencia de asma, o al menos reducir los síntomas relacionados con asma.

La prueba de reto con metacolina se considera la herramienta más útil para descartar hiperreactividad bronquial, por lo que puede ser un instrumento adecuado de medición del efecto sobre inflamación de las vías aéreas (HRVA), tras la suplementar la dieta con Ω -3PUFAS.

CAPITULO 5: OBJETIVOS

Objetivo primario:

Describir los efectos al suplementar la dieta con Ω -3 en la función pulmonar de adolescentes obesos asmáticos y no asmáticos.

Evaluar el efecto antiinflamatorio de los ácidos grasos omega 3 sobre la hipereactividad bronquial, evaluado con reto de metacolina posterior a la suplementación durante 30 días.

Objetivos secundarios:

Evaluar el índice de hiperreactividad bronquial en adolescentes asmáticos y no asmáticos después de 30 días de suplementación con 3 gramos de ácidos grasos omega 3.

CAPITULO 6: HIPÓTESIS

La modificación de concentraciones de ácidos grasos poli-insaturados en la dieta por 30 días mejora la función pulmonar, lo que se traduce en menos síntomas de hiperreactividad de la vía aérea y disminución en la caída del FEV1 en la prueba de reto con metacolina.

CAPITULO7: METODOLOGÍA

Estudio experimental, longitudinal, comparativo, prospectivo, ciego simple, cuyo diseño corresponde a un estudio controlado, aleatorizado, paralelo en dos grupos de adolescentes obesos asmáticos y no asmáticos. Cada grupo tendrá al mismo tiempo un manejo con EPA-DHE y otro sin suplemento. Dejando así cuatro grupos dos que recibirán DHA-EPA Obesos asmáticos y no asmáticos y dos grupos controles sin suplemento.

Reclutar pacientes asmáticos y no asmáticos entre 10 y 16 años con IMC arriba de la percentil 95 para su edad, sexo, peso y talla que tengan hipertrigliceridemia de más de 150 mg/ ml.

Medir la función pulmonar por medio de una espirometría basal.

Realizar prueba de reto con metacolina y determinar PD20.

Aleatorizar en dos grupos de suplementación de dieta (6 gramos de omega 3 Vs capsulas vacías [placebo]).

Realizar control de metacolina a los 2 y 3 meses de suplementación

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES:

VARIABLES DEPENDIENTES:

Metacolina PD20 Descripción conceptual: Dosis de metacolina con la cual el FEV1 cae a un 20% del basal. Descripción operacional: se administra metacolina en dosis ascendentes y tras cada dosis se realiza una espirometría para valorar la función pulmonar (FEV1). Escala de medición cuantitativa: porcentual.

Hiperreactividad bronquial

Descripción conceptual: Síntomas consistentes con broncoespasmo (tos, disnea, sibilancias). Descripción operacional: realización de diario de síntomas (estandarizado y validado) que se realizará durante la intervención. Escala de medición cuantitativa, nominal.

VARIABLES INDEPENDIENTES:

Suplemento de ácidos grasos poli-insaturados omega 3

Descripción conceptual: suplemento de 3g diarios de aceite de pescado

Descripción operacional:Cada cápsula contendrá:400 mg de EPA y 200 mg de DHA. En cinco cápsulas por día se aportarán: 2000 mg de EPA y 1000 mg de DHA por día (3000mg = tres gramos por día de EPA y DHA). Escala de medición cuantitativa, nominal.

Suplemento de grenetína

Descripción conceptual: proteína de origen vegetal. Descripción operacional: tomar cinco cápsulas por día de peso similar a las capsulas de omega 3. Escala de medición cuantitativa, nominal.

VARIABLES UNIVERSALES:

Orientación alimentaria.

Descripción conceptual: Régimen alimenticio adecuado a necesidades específicas.

Descripción operacional: Se dará dieta por escrito y se realizará diario de alimentación a lo largo del estudio. Escala de medición cualitativa. Dicotómica.

Actividad física.

Descripción conceptual: actividad enfocada a mejorar nuestra salud y condición física. Descripción operacional: Se darán instrucciones de realizar mínimo 30 minutos de ejercicio y se evaluará por medio de un diario. Escala de medición cuantitativa nominal.

VARIABLES CONFUSORAS

- Consumo de alimentos con alto contenido de AGPIO-3.
- Descenso de peso.

TAMAÑO DE MUESTRA

- Alfa de 0.05, error Beta de 20%, Poder 80%.
- De acuerdo a Balk y cols. **Error! Marcador no definido.** se reclutarán 30 pacientes por cada grupo de tratamiento omega vs grenetina (120 pacientes), tomando en cuenta perdidas del 20% (22+20%).

ANALISIS ESTADISTICO

- Medidas de tendencia central (media, DE, IC95%).
- T de Students para muestras pareadas.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

No se podrán generalizar los resultados, ya que este estudio se realizará en una población específica, con características muy precisas imposibilitando la descripción de manera general de todos los niños que tienen obesidad y alteraciones metabólicas.

METAS

Obtener información sobre el efecto de tres gramos de AGPIO-3 en el nivel de triglicéridos y VEF₁ durante un mes.

CAPITULO 8: RESULTADOS

Se reclutaron 58 pacientes cumpliendo con los criterios establecidos 33 para la visita basal, de los cuales 15 pacientes (45.5%) son del sexo masculino y los 18 restantes son del sexo femenino (54.5%). La mediana para la edad fue de 12 años (10 – 16años).

De acuerdo a la subdivisión de obesidad, 12 pacientes (36.4%) pertenecen al grupo de obesos asmáticos (OA) y 21 pacientes (63.6%) pertenecen al grupo de obesos no asmáticos (ONA).

Los grupos de acuerdo al suplemento recibido son 17 pacientes con AGPIO-3 (51.5%) y 16 pacientes con grenetina (48.5%).

De los 12 pacientes OA, el 8 pacientes (66.7%), son del sexo masculino y el 4 pacientes (33.3%) del sexo femenino. De los 21 pacientes ONA 7 pacientes (33.3%) son del sexo masculino y el 14 pacientes 66.7% del sexo femenino.

De los 17 pacientes con AGPIO-3, 9 pacientes (52.9%) son del sexo masculino y 8 pacientes (47.1%) son del sexo femenino. De los 16 pacientes con grenetina el 6 pacientes (37.5%) son del sexo masculino y el 10 pacientes (62.5%) al sexo femenino.

De los 7 pacientes que recibieron AGPIO-3 (41.7%) son OA y 10 pacientes (58.8%) son ONA.

De los que recibieron grenetina 5 pacientes (31.3%) son OA y 11 pacientes 68.8% son ONA.

Entre los diferentes grupos de pacientes no existió diferencia estadísticamente significativa en la visita inicial.

Los datos anteriores se presentan con detalle en los cuadros 1, 2 y 3.

Cuadro 1. Características de género, asma y suplemento de los 33 pacientes

	No. casos	(%)
Genero		
Hombres	15	45.5
Mujeres	18	54.5
Asma		
OA	12	36.4
ONA	21	63.6
Suplemento		
AGPIO-3	17	51.5%
Grenetina	16	48.5%

Cuadro 2. División por asma y suplemento de acuerdo al género de los 33 pacientes

	Hombre/Mujer	(%)
Asma		
OA	12/4	66.7/33.3
ONA	7/14	33.3/66.7
Suplemento		
AGPIO-3	9/8	52.9/47.1
Grenetina	6/10	37.5/62.5

Cuadro 3. División por suplemento y asma de los 33 pacientes

	OA n (%)	ONA n (%)
AGPIO-3	7 (41.7)	10 (58.8)
Grenetina	5 (31.3)	11 (68.8)

Con respecto a la medición del VEF₁% en la visita 1, en el grupo que recibió AGPIO-3 la media fue de 105% (IC 95% 99.15-110.84) comparado con el grupo de grenetina donde la media fue de 100% (IC 95% 93.33-106.66).

Con una p no significativa entre grupos en la visita 1, (>0.05).

De los 33 pacientes de la visita 1, 28 pacientes (84.84%) completaron la visita 2.

Con respecto a la medición del VEF₁% en la visita 2, en el grupo que recibió AGPIO-3 la media fue de 95.98% (IC 95% 81.86-110.09) comparado con la media de 102% (IC 95% 94.16-109.84) del grupo con grenetina.

Con una p no significativa entre los grupos en la visita 2, (>0.05).

Cuadro 4. Comparación del VEF₁% entre visita 1 y 2 en pacientes con AGPIO-3 (T Student Pareada)

	VEF1	IC 95%	p
Visita 1	105%	99.15-110.84	0.2
Visita 2	98.98%	81.86-110.09	

Cuadro 5. Comparación del VEF₁% entre visita 1 y 2 en pacientes con grenetina (T Student Pareada)

	VEF1	IC 95%	p
Visita 1	100%	93.33-106.66	0.46
Visita 2	102%	94.16-109.84	

Analizando el índice de reactividad bronquial después de realizar la prueba de metacolina en el grupo de AGPIO-3 encontramos que la media de la visita 1 fue de 1.1631 (IC 95% 1.67917 – 0.6470) en la visita 2 fue de 1.1669 (IC95% 1.23556 – 1.09820) sin cambios estadísticamente significativos.

Cuadro 6. Comparación del Índice de Reactividad Bronquial en pacientes con **AGPIO-3** (T Student independientes)

	IRB	IC 95%	p
Visita 1	1.1631	1.67917- 0.6470	0.494
Visita 2	1.1669	1.23556 -1.09820	

En el grupo de grenetina el Índice de Reactividad bronquial después de realizar el reto con metacolina encontramos una media de 1.1247 para la visita 1 (IC 95% 1.2248 – 1.0246) y para la visita 2 una media de 1.1060 (IC95% 1.6666-1.0453) sin cambios estadísticamente significativos.

Cuadro 7. Comparación de Índice de Reactividad Bronquial en pacientes con **Grenetina** (T Student independientes)

	IRB	IC 95%	p
Visita 1	1.1247	1.2248 – 1.0246	0.230
Visita 2	1.1060	1.16666 -1.0453	

En el análisis del Índice de Reactividad bronquial por medio de T student pareada encontramos que incluso incremento este parámetro de manera débil con una diferencia no significativa ($P>0.05$). Conservándose la misma relación para el grupo de grenetina donde tampoco hubo diferencia significativa ($P>0.05$) como se muestra a detalle en el cuadro 8 y 9.

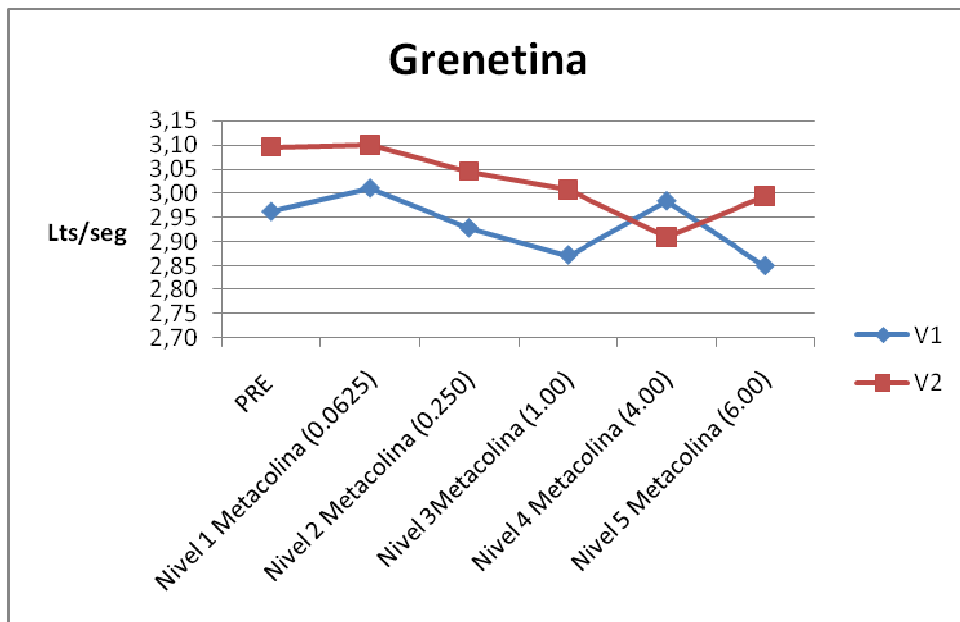
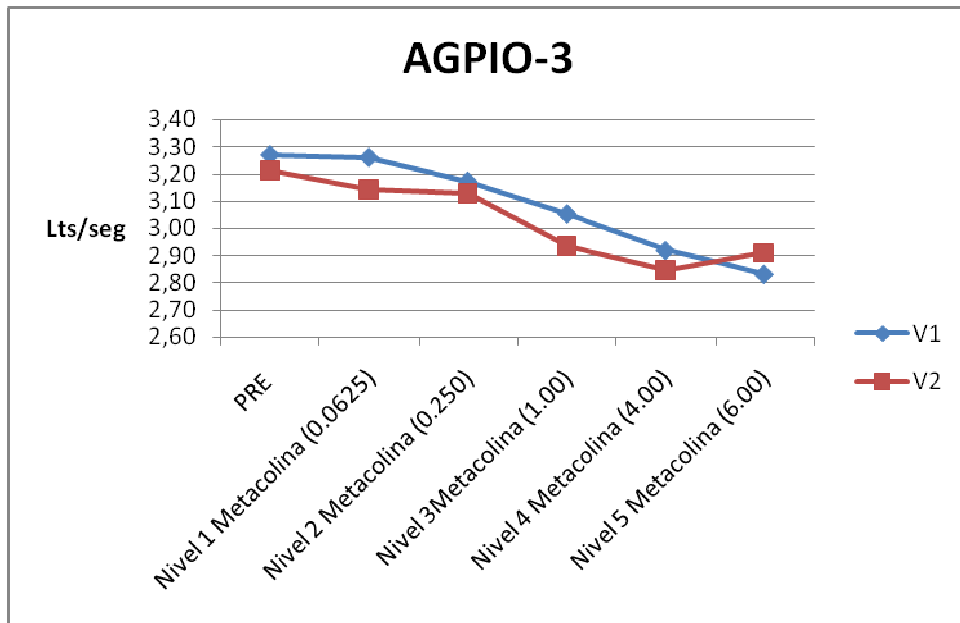
Cuadro 8. Comparación del Índice de Reactividad Bronquial en pacientes con AGPIO-3(T Student Pareada)

	IRB	IC 95%	p
Visita 1	1.1579	1.21176 -1.1040	0.712
Visita 2	1.1669	1.23556 -1.0982	

Cuadro 9. Comparación de Índice de Reactividad Bronquial en pacientes con Grenetina (T Student Pareada)

	IRB	IC 95%	p
Visita 1	1.0544	1.14742- 0.96137	0.266
Visita 2	1.1060	1.166662 -1.0453	

Grafica 1. Comparación del Volumen espiratorio forzado del primer segundo al realizar prueba de metacolina en la visita 1 y visita 2.



CAPITULO 9: DISCUSIÓN

La relación entre obesidad e hiperreactividad bronquial se ha demostrado en diferentes publicaciones. Así como el incremento de ácidos grasos de membrana derivados del ácido araquidónico en pacientes con mayor IMC, lo que se traduce en mayor inflamación. Debido a que no existen datos actuales disponibles para los pacientes pediátricos, se debe considerar el extrapolar las recomendaciones actuales para el manejo de la hipertrigliceridemia. En la población adulta, el uso de ácidos grasos omega 3, triglicéridos de cadena media así como medicamentos que disminuyen el colesterol, está indicado en pacientes con triglicéridos entre 180 y 450mg/dl; **Error! Marcador no definido..** Por lo que se ha tratado de modificar la hiperreactividad de la vía aérea al modificar la dieta y suplementarla con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega 3, con resultados controversiales, lo que se puede deber al tiempo de suplementación de la dieta o a la calidad de los suplementos. En nuestro estudio, se rechazó la hipótesis, una razón puede ser, debido a que la muestra de pacientes es muy pequeña, basándonos en otros estudios se necesita una muestra de 30 pacientes por grupo para poder tener un resultado confiable acerca del beneficio de esta medida terapéutica. Otro factor confusor está relacionado con la edad de los pacientes ya que más del 50% son menores de 12 años y su cooperación para realizar el reto con metacolina no fue siempre el óptimo. Otros factores que modifican la hiperreactividad bronquial son independientes del protocolo como el hecho de que los pacientes modifican su función pulmonar de acuerdo a si han estado expuestos o no a infecciones de vías respiratorias inferiores y superiores. Estudios recientes han mostrado que los triglicéridos se modifican con el uso de fibratos y no así con uso de estatinas o resinas de unión a ácidos biliares. Si se realiza una proyección a través del tiempo se puede dilucidar una mejoría en los pacientes con grenetina, además de la dieta y el ejercicio, lo que concuerda con la última revisión mencionada¹¹² Por lo que se deben de tomar con reserva estos resultados y no desechar por completo

esta hipótesis. Estudios posteriores deben de involucrar un universo mayor así como mayor tiempo de intervención terapéutica.

¹¹² Manhiot C, Larsson P, Gurofsky R, Smith R, Fillingham C, Clarizia N, et al. Spectrum and Management of Hypertriglyceridemia Among Children in Clinical Practice. *Pediatrics* 2009; 123:458-465.

CAPITULO 10: CONCLUSIONES

El suplementar durante un mes la dieta de adolescentes obesos asmáticos y no asmáticos con 3 gramos de AGPIO-3 no tiene impacto significativo en los valores de VEF₁% con respecto al valor basal ni en el índice de reactividad o VEF1 después de realizar reto bronquial con metacolina.

BIBIOGRAFIA

- ¹ Gortmaker SL, Dietz WH, Sobol AM, Wehler CA. Increasing pediatric obesity in the United States. *Am J Dis Child*. 1987 May;141(5):535-40.
- ¹ Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva, World Health Organization (WHO) Technical Report Series, No. 894). 2000. Reprint 2004.
- ¹ Vargas MH, Sienra-Monge JLL, Díaz-Mejía G, Olvera-Castillo R, De León-González M. Grupo de Estudio del Asma en el Niño, "Aspectos Epidemiológicos del Asma en México". *Gac Med Mex*, 1996: 132; 255-265.
- ¹ Baeza-Bacab MA, Prevalencia del Asma en México en Sienra-Monge JLL, *Alergia e Inmunología, México*, Ed. Mc Graw-Hill Interamericana, 1997: 155-160.
- ¹ Mossberg H. 40 years follow-up over overweight children. *Lancet* 1989; 26:491-3.
- ¹ Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, Sepúlveda-Amor J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
- ¹ Freedman DS. The relationship of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. *Pediatr* 1999; 103: 1175-1182.
- ¹ Pinhas O, Dolan L, Daniel S, Standiford D, Khoury P, Zeitler P. Increased incidence of non-insulin dependant diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr* 1996; 128: 608-615.
- ¹ Must A, Strauss R. Risk and consequences of childhood and adolescents obesity. *Int J Obes* 1999; 23: S2-11.
- ¹ Dietz W. Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. *Am J Dis Child Pediatr*. 1998; 101: 518-25.
- ¹ Mallory GB. Sleep associated breathing disorders in morbidly obese children and adolescents. *J Pediatr* 1989;115: 892-97.
- ¹ Dehghan M, Akhtar-Danesh N, Merchant AT. Childhood obesity, prevalence and prevention. *Nutr J*. 2005 Sep;2; 4:24.
- ¹ Engeland A, Borge T, Sogaard AJ, Tverdal A. Body mass index in adolescence in relation to mortality: 32 year follow-up of 227,000 Norwegian boys and girls. *A J Epidemiol* 2003; 157: 517-23.
- ¹ Committee on Nutrition. Prevention of Pediatric overweight and obesity. *Pediatrics* 2003; 112: 424-430.
- ¹ Barlow SE, Dietz WH, Klish WJ, et al. Medical Evaluation of Overweight Children and Adolescents: Reports From Pediatricians, Pediatric Nurse Practitioners and Registered Dietitians. *Pediatrics* 2002. 110: 222-28.
- ¹ CDC/NCHS (2000). CDC growth charts: United States. <http://www.cdc.gov/growth%20charts>.
- ¹ B. Del Rio-Navarro, M. Baeza, R. García Almaraz, V. Merida, S. Carbajal, S. Romero, F. Linares, J. Sienra-Monge, A. Berber, Prevalence of asthma in nine cities of Mexico in the ISAAC survey, *Allergy European journal of allergy and clinical immunology*, XXVI Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Abstract Book, Göteborg, Sweden, Allergy 2007; 62: 425.
- ¹ Asher M, Montefort S, Björkstén B, Lai C, Strachan D, Weiland S, Williams Hywell, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phase one and three repeat multicountry cross sectional survey. *Lancet* 2006; 368:733-43.
- ¹ Del-Rio-Navarro B., Del Rio-Chivardi J.M., Berber A., Sienra-Monge J.J. Rosas-Vargas M.A., Baeza-Bacab M. Asthma prevalence in children living in north Mexico City and a comparison with other Latin American cities and world regions. *Allergy Asthma Proc*. 2006; 27:334-340.
- ¹ World Health Organization. *Preventing chronic diseases: a vital investment*. Geneva, Switzerland: WHO, 2005.
- ¹ Bolte G, Kompauer I, Fobker M, Cullen P, Keil U, Mutius E, Weiland SK. Fatty acids in serum cholesterol esters in relation to asthma and lung function in children. *Clin Exp Allergy*. 2006 Mar; 36(3): 293-302.

- ¹ Eneli IU, Skybo T, Camargo CA Jr. Weight loss and asthma: a systematic review. *Thorax*. 2008 Aug; 63(8):671-6.
- ¹ Sithole F, Douwes J, Burstyn I, Veugelers P. Body mass index and childhood asthma: a linear association? *J Asthma*. 2008 Aug; 45(6):473-7.
- ¹ [Jang AS, Lee JH, Park SW, Shin MY, Kim DJ, Park CS](#). Severe airway hyperresponsiveness in school aged boys with a high body mass index. *Korean J Intern Med*. 2006 Mar; 21(1):10-4.
- ¹ Castro-Rodríguez JA, Relationship between obesity and asthma. *Arch Bronconeumol*. 2007; 43(3):171-5.
- ¹ Ford E., The epidemiology of obesity and asthma (*J Allergy Clin Immunol* 2005;115:897-909.)
- ¹ Redd S., Mokdad A. Invited Commentary: Obesity and Asthma—New Perspectives, Research Needs, and Implications for Control Programs. *Am J Epidemiol* 2002; 155:198-200.
- ¹ Beuther DA, Sutherland ER, Overweight, obesity and Incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Apr 1;175(7): 661-6.
- ¹ Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*: 2006 Jul 15; 174(2):112-9.
- ¹ Fredberg JJ, Inouye D, Miller B, Nathan M, Jafari S, Raboudi SH, et al. Airway smooth muscle, tidal stretches, and dynamically determined contractile states. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156:1752-9.
- ¹ Fredberg JJ, Inouye D, Mijailovich SM, Butler JP. Perturbed equilibrium of myosin binding in airway smooth muscle and its implications in bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:959-67.
- ¹ Shore SA, Fredberg JJ. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:925-7.
- ¹ Weiss ST, Shore S. Obesity and asthma. Directions for research. *AM J Resp Crit Care Med* 2004; 169: 963-8.
- ¹ Kaplan Ta, Montana E. Exercise induced bronchospasm in nonasthmatic obese children *Clin Pediatrics* 1990; 29: 368-73.
- ¹ Gennuso J, Epstein LH. The relationship between asthma and obesity in urban minority children and adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 1197-200.
- ¹ Chinn S, Jarvis D, and Burney P. Relation of bronchial responsiveness to body mass index in the ECRHS. *Thorax* 2002;57:1028-1033.
- ¹ Litonjua AA, Sparrow D, Celedón 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 Jul; 57(7):581–5.
- ¹ Schachter LM, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax* 2001;56:4-8.
- ¹ Tansira KG, Litonjua AA, Weiss ST, Fuhlbrigge AL, Childhood Asthma Management Program Research Group. Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *Thorax* 2003; 58:1036-41.
- ¹ Zeledón JC, Palmer LJ, Litonjua AA, Weiss ST, Wang B, Fang Z, Xu X. Body mass index and asthma in adults in families of subjects with asthma in Anqing, China. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1835-1840.
- ¹ Schaub B, Von Mutius E. Obesity and asthma, what are the links? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5:185-93.
- ¹ Cooper C, Kuh D, Egger P, Wadsworth M, Barker D. Childhood growth and age at menarche. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996;103:814-7.
- ¹ Kaplowitz P. Delayed puberty in obese boys: comparison with constitutional delayed puberty and response to testosterone therapy. *J Pediatr*. 1998;133:745-9.

- ¹ Matricardi PM, Grüber C., Wahn U., Lau S. The asthma –obesity link in childhood: open questions, complex evidence, a few answers only. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(4):476 – 84.
- ¹ Castro J, Holberg C, Morgan W, Wright A, Martinez F. Increased Incidence of asthma like symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 1344-1349.
- ¹ Varraso R, Siroux V, Maccario J, Pin I, Kauffmann F. Asthma severity is associated with body mass index and early menarche in women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:334-9.
- ¹ 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.
- ¹ Del-Rio-Navarro BE, Fanghänel G, Berber A, Sánchez-Reyes L, Estrada Reyes E, Sienna-Monge JLL. The relationship between asthma symptoms and anthropometric markers of overweight in a Hispanic population. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2003;13(2):118-23.
- ¹ Camargo CA Jr, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med*. 1999;159:2582-8.
- ¹ Huovinen E, Kaprio J, Koskenvuo M. Factors associated to lifestyle and risk of adult onset asthma. *Respir Med* 2003;97:273-80.
- ¹ Gilliland FD, Berhane K, Islam T, McConnell R, Gauderman WJ, Gilliland SS, et al. Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. *Am J Epidemiol*. 2003 Sep 1;158(5):406-15.
- ¹ Del Río Navarro BE, Cisneros Rivero MG, Sienna Monge. Exercise induced bronchospasm in asthmatic and non asthmatic obese children . *Allergol et Immunopathol* 2000; 28: 5-11.
- ¹ Mahoney LT, Burns TL, SAtanford W. Coronary risk factors measured in childhood and young adult life are associated with coronary artery calcification in young adults. The Muscatine Study. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 27: 277-284.
- ¹ Freedman DS, Kettel Khan L, Dietz WH, Srinivasan SR, et al. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood; The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*; 2001;108 (3): 712-18.
- ¹ Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JD, Pi-Sunyer X, Eckel RH, Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss. *Circulation*. 2006; 113: 898-918.
- ¹ American Association of Clinical Endocrinologist. Lipid Guidelines. *Endocr Pract* 2000;6 (2):164-213.
- ¹ Mickleborough TD, Rundell KW. Dietary polyunsaturated fatty acids in asthma- and exercise-induced Bronchoconstricción. *European Journal of Clinical Nutrition* 2005; 59, 1335–1346.
- ¹ Thien FCK, De Luca S, Woods R, Abramson MJ. Dietary marine fatty acids (fish oil) for asthma in adults and children *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD001283. DOI: 10.1002/14651858.CD001283.
- ¹ Hodge L, Salome CM, Hughes JM, Liu-Brennan D, Rimmer J, Allman M, et al. Effect of dietary intake of omega-3 and omega-6 fatty acids on severity of asthma in children. *Eur Respir J* 1998;11:361-365.
- ¹ Deckelbaum R.J., Worgall T.S. y Seo T. n-3 Fatty acids and gene expression *Am J Clin Nutr* 2006;83(suppl):1520S-5S.
- ¹ Screening and Interventions for Overweight in Children and Adolescents: Recommendation Statement. US Preventive Services Task Force. *Pediatrics* 2005;116;205-209.
- ¹ Norma Oficial Mexicana NOM-037-SSA2-2002, Para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias.

¹ The American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in children and adolescents with diabetes. *reviews/commentaries/positionstatements Diabetes Care*,2003;26:2194-2196.

¹ Garcia Morales L, Berber A, Macias Lara C, Lucio Ortiz C, Del Rio Navarro BE, Dorantes Alvarez LM. Use of sibutramine in obese mexican adolescents: a 6 month, randomized, double blind, placebo-controlled, parallel-group trial *Clinical Therapeutics* 2006;28(5):770-82.

¹ Berkowitz RI, Fujioka K, Daniels SR, Hoppin AG, Owen S, Perry AC, Sothorn MS, Renz CL, Pirner MA, Walch JK, Jasinsky O, Hewkin AC, Blakesley VA; Sibutramine Adolescent Study Group. Effects of sibutramine treatment in obese adolescents: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:81-90.

¹ Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:2873-83.

¹ Obarzanek E, Kimm SY, Barton BA, Van Horn L L, Kwiterovich PO Jr, Simons-Morton DG, Hunsberger SA, Lasser NL, Robson AM, Franklin FA Jr, Lauer RM, Stevens VJ, Friedman LA, Dorgan JF, Greenlick MR; DISC Collaborative Research Group. Long-term safety and efficacy of a cholesterol-lowering diet in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol: seven-year results of the Dietary Intervention Study in Children (DISC). 2001 *Pediatrics*. ;107(2):256-64.

¹ Gidding SS. Dyslipidemia in the metabolic syndrome in children. *J Cardiometab Syndr*. 2006 ;1(4):282-5.

¹ Back Giuliano Ide C, Caramelli B, Pellanda L, Duncan B, Mattos S, Fonseca FH; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [I guidelines of prevention of atherosclerosis in childhood and adolescence] *Arq Bras Cardiol*. 2005 Dec;85 Suppl 6:4-36.

¹ Lichtenstein AH, Kennedy E, Barrier P, Danford D, Ernst ND, Grundy SM, et al. Dietary fat consumption and health. *Nutr Rev* 1998;56(5 Pt 2):S3-19; discussion S19-28.

¹ Rivellese A, De Natale C and Lilli S. type of dietary fat and insulin resistance. *A New York Acad Sciences*. 2002 967:329-335.

¹ Vessby B, Gustafsson I, Tengblad S, Boberg M and Andersson A. Desaturation and elongation of fatty acids and insulin action. 2002 *A New York Acad Sciences*: 967:183-195.

¹Rodríguez-Cruz M., R. Tovar A., del Prado M., Torres N. Mecanismos moleculares de acción de los ácidos grasos poliinsaturados y sus beneficios en la salud. *Revista de Investigación Clínica* 2005;57(3):457-472.

¹ Nacional Academy of Sciences. Dietary Referente for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Accids, Colesterol, Protein and Amino Acids (Macronutrients). *National Academy of Sciences* 2003. s1-s17.

¹ Harris WS International recommendations for consumption of long-chain omega-3 fatty acids. *Journal of Cardiovascular Medicine* 2007, 8 (suppl 1):S50–S52.

¹ Benatti P, Peluso G, Nicolai R, and Calvani M. Polyunsaturated fatty acids: biochemical, nutritional and epigenetic properties. *J Am Coll Nutr* 2004 Aug; 23(4): 281 – 302.

¹ Botham KM, Mayes PA. Biosíntesis de ácidos grasos y eicosanoides en Murray RK, Grannerr D, Rodwell VW. Harper. *Bioquímica ilustrada. Manual Moderno*. 17 edición. Mexico DF, traducida del la 27 edición 2007:207-219.

¹ Harris, W. Fish oils, omega-3 polyunsaturated fatty acids, and coronary heart disease. *Backgrounder* 1997; 2 (1): 1-8.

¹ Harris WS. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a case for omega-3 index as a new risk factor. *Pharmacol Res*. 2007;55:217-23.

¹ Von Schacky C, Harris WS. Cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids. *Cardiovasc Res* 2007;73:310-5.

¹ Hopper L, Thomson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Moore H, Worthington HV, Durrington PN et al. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease (review). *Cochrane Database of systematic Reviews* 2004, Issue4 Art. No. CD003177. DOI:10.1002/14651858.CD003177 pub 2.

¹ Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis*. 2006 Nov;189(1):19-30.

¹ Bryhn M, Hansteen H, Schanche T, Aakre SE. The bioavailability and pharmacodynamics of different concentrations of omega-3 acid ethyl esters. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2006;75:19-24.

¹ Harris W. Fish oils, omega-3 polyunsaturated fatty acids, and coronary heart disease. *Backgrounder* 1997; 2:1-8.

¹ American Heart Association. AHA Scientific Statement: Fish consumption, Fish oil, Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease, #71-0241. *Circulation* 2002; 106:2747-57.

¹ Surette M.E. Edens M. Chilton F.H. y Tramposch K.M. Dietary Echinium Oil Increases Plasma and Neutrophil Long-Chain (n-3) Fatty Acids and Lowers Serum Triacylglycerols in Hypertriglyceridemic Humans *J. Nutr.* 2004 134:1406-141.

⁹² Davidson M.H. Mechanisms for the hypotriglyceridemic effect of marine omega-3 fatty acids *Am J Cardiol* 2006;98(suppl):27i-33i.

⁹³ Toussaint G, Sutton A, Coyote N, Dorantes L, Ruiz E, García-Aranda JA, GE. La Suplementación Con Ácidos Grasos Omega-3 Normaliza El Perfil De Lípidos En Niños Con Diabetes Mellitus Tipo 1. IX Encuentro Nacional de Investigadores. Coordinación General de los Institutos Nacionales de Salud Secretaría de Salud México octubre 2004.

- ¹ Boulet LP. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a curiosity or an opportunity to prevent asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:371–378.
- ¹ Smith L, McFadden ER Jr. Bronchial hyperreactivity revisited. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74:454–470.
- ¹ Asensio.de la Cruz O, Cerdón A, Elorz J, Moreno. Respiratory function assessment in cooperative patients. Part II *A An Pediatr (Barc)*. 2007 May;66(5):518-30.
- ¹ American Thoracic Society. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 161: 309-29.
- ¹ American College of Allergy, Asthma and Immunology. Annual Meeting. November 15-20, 2002. Methacholine Challenge Workshop.
- ¹ Hopp RJ, Bewtra AK, Nair NM, et al: Specificity and sensitivity of methacholine inhalation challenge in normal and asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74:154.
- ¹ Cockcroft DW, Murdock KY, Berscheid BA, et al: Sensitivity and specificity of histamine PC20 determination in a random selection of young college students. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89:23.
- ¹ JE Fish. Unpublished observations
- ¹ Holgate ST. Airway inflammation and remodeling in asthma: current concepts. *Mol Biotechnol*. 2002 ;22:179-89.
- ¹ Calder P C. n-3 Polysaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006;83 (suppl):1505S-19S.
- ¹ Bagga D, Eang L, Farias-Eisner R, Glaspy JA, Reddy ST. Differential effects of prostaglandin derived from omega-6 and omega-3 polysaturated fatty acids on COX-2 expression and IL-6 secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:1751-6.
- ⁸⁹ Mickleborough TD and Rundell KW. Dietary polysaturated fatty acids in asthma- and exercise-induced bronchoconstriction. *European journal of Clinical Nutrition* 2005;59:1335-1346.
- ⁹⁰ Reisman J, Schachter HM, Dales RE, Tran K, Kourad K, Barnes D, Sampson M, Morrison A, Gaboury I and Blackman J. Treating asthma with omega-3 fatty acids: where is the evidence? A systematic review *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2006, 6:26 doi:10.1186/1472-6882-6-26.
- ⁹¹ Arm JP et al. Effect of dietary supplementation with fish oil lipids on mild asthma. *Thorax* 1988; 43: 84-92.
- ¹ James A, Ryan G. Testing airway responsiveness using methacholine or histamine. *Respirology* 1997; 2(2):97-105
- ¹ Chinn Susan. Methodology of Bronchial responsiveness. *Thorax* 1998;53:984-988.
- ¹ O'Connor GT, Sparrow D, Weiss ST: A prospective, longitudinal study of methacholine airway responsiveness as a predictor of pulmonary function decline. Normative Aging Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:87.
- ¹ Barter CE, Campbell AH: Relationship of constitutional factors and cigarette smoking to decrease in 1-second forced expiratory volume. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113:305.

¹ Rasmussen F, Taylor DR, Flannery EM, et al: Outcome in adulthood of asymptomatic airway hyperresponsiveness in childhood: a longitudinal population study. *PediatrPulmonol* 2002; 34:164.

¹ Adkinson NF, Fish JE, Peters S. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*, Chapter 40 – Bronchial Challenge Testing. Philadelphia, Pennsylvania: Mosby, 6th Edition, 2003.

¹ Manhiot C, Larsson P, Gurofsky R, Smith R, Fillingham C, Clarizia N, et al. Spectrum and Management of Hypertriglyceridemia Among Children in Clinical Practice. *Pediatrics* 2009; 123:458-465.