



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

---

**EVALUACIÓN DE LA HIPERREACTIVIDAD  
BRONQUIAL CON METACOLINA EN  
ADOLESCENTES CON OBESIDAD MÓRBIDA**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA  
ESPECIALIDAD EN:

ALERGIA E INMUNOLOGÍA PEDIÁTRICA

DRA. GABRIELA RAMÍREZ OSUNA

DIRECTOR DE TESIS

DRA. BLANCA ESTELA DEL RÍO NAVARRO

Jefe de Departamento de Alergia

e Inmunología Pediátrica



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO

FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**EVALUACIÓN DE LA HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL CON METACOLINA  
EN ADOLESCENTES CON OBESIDAD MÓRBIDA**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD EN:**

**ALERGIA E INMUNOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:**

**DRA. GABRIELA RAMÍREZ OSUNA**

**DIRECTOR DE TESIS**

---

DRA BLANCA ESTELA DEL RÍO NAVARRO

Departamento de Alergia e Inmunología Pediátrica del HIMFG

## ASESORES

Dr. Arturo Berber E.

Doctor en Ciencias e Inmunología.

Asesor del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica  
del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dr. Juan José Luis Sierra Monge

Pediatra Alergólogo e Inmunólogo

Profesor adjunto del Curso Universitario de Alergia e Inmunología  
Clínica Pediátrica.

Subdirector de Servicios Auxiliares y de diagnóstico del  
Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Dra. Emilia María Hidalgo Castro.

Pediatra Alergóloga e Inmunóloga.

Dra. Lourdes Ávila Castañón

Pediatra Alergólogo e Inmunóloga.

## AGRADECIMIENTOS

*A mi esposo, mi inspiración. Esto es un éxito más de nuestra vida juntos. Gracias por estar siempre ahí, dando ánimo, esperanza, inculcarme ganas para sonreírle a la vida y ser un ejemplo para mí. Te amo y amaré siempre....*

*No puedo dejar de agradecer a mi familia que son y han sido la base de lo que soy hasta ahora. Cada uno de ustedes ha aportado algo de su maravilloso ser en mí. Gracias a ti papá por ser mi más sólido ejemplo, por tu pasión por la familia; a ti mamá por tener siempre una sonrisa y una palabra de ánimo para cada momento; a mis hermanos mis mejores amigos y grandes confidentes, por estar ahí en las buenas y en las malas; a Camila y Patricio que me han enseñado a querer sin esperar nada a cambio.*

*Gracias a Guille, Alfonso, Boris, Marta, Yehú, Carlos, tios, etc. por sus sonrisas y su apoyo incondicional.*

*A todos ustedes, gracias por compartir conmigo sus vidas, los adoro.....*

*Gaby*

## Índice

|       |                            |    |
|-------|----------------------------|----|
| I.    | Antecedentes               | 6  |
| II.   | Marco teórico              | 10 |
| III.  | Planteamiento del problema | 17 |
| IV.   | Justificación del problema | 18 |
| V.    | Objetivos                  | 19 |
| VI.   | Hipótesis                  | 20 |
| VII.  | Métodos                    | 21 |
|       | Diseño del estudio         | 24 |
|       | Descripción de variables   | 25 |
|       | Variables independientes   | 25 |
|       | Variables dependientes     | 25 |
|       | Criterios de inclusión     | 26 |
|       | Criterios de exclusión     | 26 |
| VIII. | Análisis estadístico       | 27 |
|       | Definiciones operacionales | 28 |
| IX.   | Resultados                 | 31 |
| X.    | Discusión                  | 38 |
|       | Referencias                | 40 |

## Antecedentes

Estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre la obesidad o el índice de masa corporal (IMC) elevado y la prevalencia e incidencia de asma.<sup>i</sup> Estos estudios incluso demuestran una probabilidad de incidencia de asma según la elevación del IMC, siendo de hasta 3 veces más probable presentar asma con un IMC elevado. En un meta-análisis que comparó el aumento en la incidencia de asma en adultos eutróficos, sobrepeso y obesos se encontró 1.51 veces más asma [CI 95%, 1.27-1.8] en IMC  $\geq 25$  y 1.92 (1.43-2.59) en IMC  $\geq 30$ .<sup>ii</sup> Por lo que la relación entre obesidad y asma parece ser bidireccional, dosis-dependiente y causal. Otro estudio que apoya esta asociación es el estudio de Camargo y colaboradores que incluye 85,911 mujeres seguidas por 4 años, encontrando un riesgo relativo de incidencia de asma según el incremento de IMC de 1.0, 1.1, 1.6, 1.7 y 2.7 ( $p < 0.001$ ).<sup>iii</sup>

Hay varios estudios a favor de la relación entre obesidad y síntomas de asma, de los cuales los primeros se realizaron en adultos. De 1981 a 1983 se llevó a cabo un estudio en una población danesa que buscó la relación de enfermedades crónicas y sobrepeso u obesidad. Encontraron que personas con sobrepeso (IMC 25-29.9kg/m<sup>2</sup>) presentaban 1.07 veces más asma y bronquitis (IC 95%, 0.78-1.47), y en obesidad (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) fue hasta de 1.8 veces más frecuente (IC 95%, 1.18-2.76). Sin embargo una limitante este estudio es que el peso y la talla fueron proporcionados por el paciente.<sup>iv</sup> Negri et al encontraron que los riesgos relativos para asma eran mayores en participantes con sobrepeso comparado con eutróficos.<sup>v</sup> Otros estudios más recientes reportan resultados en hombres y mujeres por separado, y encontraron una relación estadísticamente significativa sólo en mujeres.<sup>vi, vii, viii, ix</sup> Aunque se ha encontrado que la relación dosis respuesta entre obesidad y asma es más fuerte en mujeres, la diferencia es pequeña, y algunos estudios tienen resultados contradictorios<sup>x</sup> o no hay efecto significativo al ajustar el sexo.<sup>vi, xi</sup>

Existen estudios que relacionan los síntomas de obesidad y asma en niños, aunque en la población pediátrica esta relación es más heterogénea según el

grupo etario. Además de aclarar que los niños y adolescentes se consideran en un solo grupo.<sup>xii</sup>

Castro Rodríguez et al estudiaron niños de 6 y 11 años para evaluar la relación entre sibilancias y sobrepeso y encontraron una relación significativa de sibilancias frecuentes en niñas con sobrepeso a los 13 años (OR 3.2, IC 95%, 1.1-8.8) y la presencia de sibilancias infrecuentes sólo en niñas a los 11 años (OR 3.2, CI 95%, 1.6-6.8).<sup>xiii</sup> Un estudio prospectivo de seguimiento por 5 años en 9.828 niños de 6 a 14 años demostró que la obesidad aumenta el riesgo de incidencia de asma pero no encontró diferencias entre sexo.<sup>xiv</sup> El estudio de Salud de los Niños también demostró que el sobrepeso y obesidad aumentan el riesgo de asma (OR 1.52 [1.14-2.03] y 1.6 [1.08-2.36], respectivamente), siendo los niños los que tienen más riesgo comparado con las niñas.<sup>xv</sup> Por otro lado, Chinn y colaboradores no encontraron asociación entre IMC elevado y asma en una población británica a la edad escolar.<sup>xvi</sup> Así mismo, el estudio CAMP no encontró una relación estadísticamente significativa entre el IMC y el control del asma, ni con HRB a metacolina.<sup>xvii</sup>

Otro argumento que apoya la relación entre entre síntomas de asma y obesidad es el efecto que tiene la pérdida de peso en la disminución de los síntomas pulmonares. Tantisira y Weiss<sup>xviii</sup> citaron 4 estudios de obesidad grave que fueron tratados quirúrgicamente, y todos ellos fueron capaces de suspender medicamentos posterior a la cirugía.<sup>xix, xx, xxi, xxii</sup> En otro estudio que incluye a obesos mórbidos, 34 fueron tratados por asma antes de la cirugía, de los cuales 17 fueron capaces de suspender el tratamiento posterior a esta.<sup>xxi</sup> En los otros dos estudios incluyeron obesos asmáticos quienes disminuyeron los síntomas posterior a cirugía bariátrica.<sup>xxii</sup> Ninguno de estos estudios tuvo un grupo control.

Por otra parte, Schachter et al no encontraron aumento en la hiperreactividad bronquial a histamina en individuos gravemente obesos. El FEV<sub>1</sub> y FVC estuvieron disminuidos en este grupo, sin afectarse el FEV<sub>1</sub>/FVC. Ellos consideran que los síntomas aumentan en la obesidad no son de asma verdadera.<sup>xxiii</sup> Debido a estos resultados se inició ECRHS I, que es un estudio multicéntrico de Europa que incluyó a más de 11,000 individuos y encontró un aumento estadísticamente significativo de hiperreactividad bronquial a



metacolina en un IMC elevado.<sup>vii</sup> Otro estudio de 5,984 niños encontró que la obesidad se asociaba con síntomas de asma y uso de medicamentos inhalados, pero no con HRB.<sup>xxiv</sup>

Muchos investigadores han propuesto varios posibles mecanismos para esta asociación incluyendo factores alimentarios, mecánicos, físicos, interacción genética-ambiente y enfermedad por reflujo gastroesofágico.<sup>xii</sup> Tantisira y Weiss atribuyeron las alteraciones de la función pulmonar en obesos al efecto mecánico.<sup>xviii</sup> Sin embargo, Chinn en un estudio multicéntrico encontró una relación significativa entre hiperreactividad bronquial y obesidad, y concluyó que era poco probable que la alteración pulmonar se debiera a los efectos mecánicos.<sup>xii</sup>

La asociación entre el IMC y asma parece ser más fuerte en mujeres que en hombres. Esto puede deberse a que el peso en la mujer tiene un mayor porcentaje de grasa corporal o porque el IMC es menos preciso en la medición de grasa corporal en el hombre.<sup>xxv</sup> En el estudio en Dunedin midieron el porcentaje de grasa y lo correlacionaron con el IMC y encontraron una fuerte correlación entre diferente género. Lo que nos lleva a pensar que el mayor porcentaje de grasa en mujeres que en los hombres del mismo peso sean los responsables de esta diferencia en sexo. Sin embargo, esta relación se podría confirmar en hombres con obesidad extrema.<sup>xxvi</sup>

Cada vez hay más estudios que asocian la obesidad con hiperreactividad bronquial, tal es el caso del estudio de 300 adultos, con rinitis y asma alérgica que tenían menos IMC que los controles, y el IMC se asociaba con HRB ( $p < 0.01$ ).<sup>xxvii</sup> Del Río y colaboradores incluyó niños obesos de 8 a 16 años y encontró un mayor descenso del FEV<sub>1</sub> después de un reto al ejercicio, independientemente de la presencia de asma en obesos.<sup>xxviii</sup>

Los resultados en obesos mórbidos son controvertidos ya que los escasos estudios que hay no incluyen controles, son cuasiexperimentales y de estos sólo 3 incluyeron pruebas de función pulmonar o hiperreactividad bronquial. Los

resultados de estudios en esta población no se pueden generalizar a la gran población de personas con asma<sup>i</sup>

---

## Marco teórico

Muchos países han sido testigos del gran incremento en la prevalencia de obesidad y asma en las últimas décadas.<sup>i</sup> El aumento paralelo de estas 2 patologías crea la posibilidad de que estén conectadas. Se conoce desde hace más de 50 años<sup>ii</sup> que la obesidad afecta la función pulmonar y se sugiere que es a través de efectos mecánicos que puede llevar a síntomas sin necesariamente causar los cambios fisiológicos observados en asma. De acuerdo al grado de obesidad se afecta la distensibilidad pulmonar, volúmenes pulmonares, y diámetro de vías aéreas periféricas, aún hay controversia sobre su efecto en la presencia de HRB y en la alteración ventilación-perfusión.

La distensibilidad pulmonar está disminuida en obesidad al menos por tres factores: el exceso de tejido adiposo comprime la caja torácica, la infiltración grasa a la pared torácica, y un aumento en el volumen sanguíneo pulmonar.<sup>iii</sup> Esta disminución en la distensibilidad pulmonar resulta en un aumento en el trabajo respiratorio así como un aumento subjetivo de disnea.<sup>iv</sup> La obesidad también causa limitación del flujo aéreo con disminución tanto del FEV<sub>1</sub> como de FVC.<sup>v</sup> A diferencia del asma, la disminución de los flujos aéreos es simétrica y preserva el FEV<sub>1</sub>/FVC.<sup>vi</sup> Aunque algunos autores han observado que el FEV<sub>1</sub>/FVC está aumentado en la obesidad, consistente con un patrón restrictivo, los volúmenes pulmonares, particularmente el ERV y FRC están disminuidos en obesidad.<sup>vii</sup> (Figura 1, izquierda).

La reducción en los volúmenes pulmonares observada en obesidad está asociada con la disminución del diámetro de las vías aéreas periféricas,<sup>vi</sup> (Figura 1, derecha) un fenómeno que con el tiempo afecta la función del músculo liso, aumentando la obstrucción de la vía aérea y muy probablemente sea la causa de la HRB descrita en algunos estudios.<sup>vii</sup>

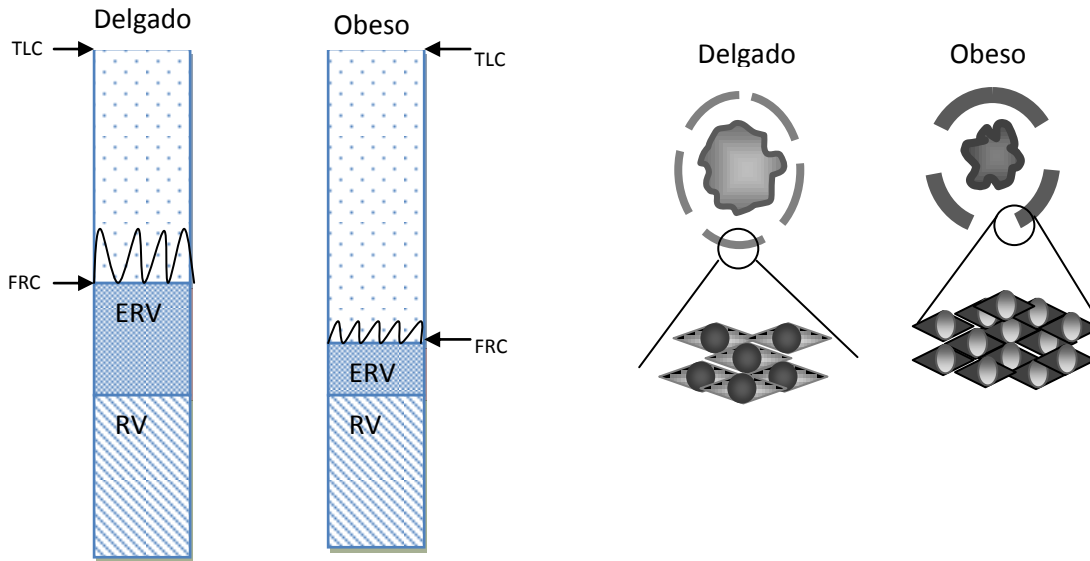


Figura 1. La obesidad lleva alteraciones de los volúmenes pulmonares (izquierda), principalmente en el volumen de reserva espiratorio (ERV) y FRC, llevando a un patrón respiratorio rápido. La obesidad también causa una disminución en el diámetro de las vías aéreas periféricas (derecha), lo cual lleva a un aumento de la hiperreactividad de la vía aérea debido a alteración de la estructura y función del músculo liso.

La obesidad y el asma son enfermedades crónicas que son un verdadero reto para el médico, así como para la Salud Pública.<sup>viii</sup> La asociación entre obesidad y síntomas de asma tiene en un común una vía inflamatoria<sup>ix</sup> pero su relación aún no está clara.<sup>x</sup> Es poco probable que la obesidad per se cause asma, pero la relación no se explica por el aumento de la percepción de los síntomas en obesos, o por los efectos mecánicos de la obesidad. La evidencia de que la obesidad precede el asma, no viceversa, es convincente.<sup>xi</sup>, ¡Error! Marcador no definido. Hacен falta más estudios para investigar el papel del reflujo gastroesofágico, la dieta o la inactividad física en la promoción tanto de obesidad como de asma.

El aumento del tejido adiposo de obesos lleva a un estado pro-inflamatorio<sup>xii</sup> ya que expresa moléculas inflamatorias como leptina, TNF-alfa, IL-6, TGF-B1 y PCR. Aún se desconoce si este estado inflamatorio modula la inflamación de vía aérea, altera el desarrollo pulmonar y produce asma. La leptina está aumentada en obesos y es el mediador central de la inflamación. Esta regula la proliferación y activación de células T, recluta y activa monocitos y macrófagos, y promueve angiogénesis.<sup>xiii</sup>

También tiene un papel importante la adiponectina, la cual es una proteína producida principalmente por los adipocitos y pertenece a la familia de adipocinas. En humanos, los niveles de adiponectina disminuyen en la obesidad. La hipótesis actual nos dice que la inflamación crónica asociada a obesidad inhibe la producción de adiponectina (probablemente a través de citocinas proinflamatorias, TNF- $\alpha$  e IL-6) llevando a una perpetuación de la inflamación.<sup>xiv</sup> Hay varios estudios que confirman el efecto anti-inflamatorio de la adiponectina a través de inhibición de producción de citocinas proinflamatorias, inducción de factores anti-inflamatorios, disminución de expresión de moléculas de adhesión, y otras.<sup>xv</sup> Se ha encontrado una relación entre los niveles plasmáticos de eotaxina y obesidad, con concentraciones de eotaxina de 82.6 +/- 31.6 vs 44.5 +/- 22 pg/mL ( $p = 0.004$ ) en obesos vs eutróficos. En los obesos, la pérdida de 8 +/- 3.8 kg (SD), ya sea a través de dieta o cirugía bariátrica, se asocia con una disminución de la concentración de eotaxina a 62.8 +/- 25.3 pg/mL ( $p < 0.001$ ).<sup>xvi</sup> Desafortunadamente sólo hay un estudio en un obeso que tenía asma lo que limita la posibilidad de asociar los cambios de eotaxina con un fenotipo de asma, pero esta información sugiere que los niveles sistémicos de eotaxina y que la fuente de eotaxina es en parte por el tejido adiposo, aumentando la posibilidad de que la eotaxina elevada por tejido adiposo podría tener un papel en el riesgo o gravedad de asma.<sup>xvii</sup>

El índice de masa corporal (IMC) es una herramienta común de medición de adiposidad en estudios clínicos.<sup>xviii</sup>, <sup>xix</sup> El IMC se expresa en  $\text{kg/m}^2$  y cambia según la edad hasta la adultez.<sup>xx</sup> Se define sobrepeso cuando el IMC se encuentra entre percentil 85-94, obesidad cuando la percentil del IMC está  $\geq 95$ <sup>xxi</sup> y se considera obesidad mórbida cuando el IMC se encuentra arriba de la percentil 99 o  $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$  ó  $\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$  con comorbilidad.

El estudio de la función pulmonar y de la respuesta de ésta a diferentes estímulos, proporciona instrumentos de crucial importancia en el análisis del niño con problemas respiratorios.<sup>xxii</sup>

La hiperreactividad bronquial es un aumento en el grado de obstrucción de las vías aéreas en respuesta a estímulos broncoconstrictores in vivo. Su medición se efectúa mediante la práctica de una prueba de provocación, usualmente

mediante el método dosis-respuesta, exponiendo al sujeto a dosis crecientes de un estímulo broncoconstrictor mientras se mide un índice de función pulmonar.<sup>xxii</sup>

La HRB es una característica común del asma.<sup>xxiii</sup> Más del 80% de los pacientes con historia de asma y el 98-100% de los que presentan asma asintomática presentan HRB. La demostración del grado alto de HRB sugiere enormemente la existencia de asma.<sup>xxii</sup> Sin embargo, la relación entre asma e HRB es incompleta, por lo que individuos con HRB no necesariamente tienen asma.<sup>xxiv, xxv</sup> La HRB también se observa en general en grado leve, en otros procesos como la fibrosis quística, bronquiectasias, infecciones virales, displasia broncopulmonar, rinitis alérgica.<sup>xxii</sup> De hecho, la HRB se presenta en un porcentaje significativo de individuos sin historia de asma u otras enfermedades respiratorias, y sin síntomas actuales (HRB asintomática).<sup>xxvi</sup> Los mecanismos de la HRB asintomática no son claros. La prevalencia de HRB asintomática en no asmáticos fue de 27.2%.<sup>xxvii</sup>

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). La inespecífica expresa la tendencia a reaccionar ante una serie de estímulos físicos, químicos o farmacológicos. Se llaman inespecíficos porque afectan a la mayoría de los sujetos que son hiperreactivos e incluso a las personas normales si se utiliza una dosis suficiente del estímulo.<sup>xxviii, xxix</sup>

La HRB se mide mediante pruebas de broncoprovocación. La respuesta que hay que medir es la obstrucción al flujo aéreo que es objetiva mediante la medición de volúmenes espiratorios. Los estímulos broncoconstrictores se clasifican en:<sup>xxx</sup> estímulos directos (actúan sobre los receptores del músculo liso bronquial [metacolina, carbacol, histamina, prostaglandina D<sub>2</sub> y cistenil-leucotrienos]) y estímulos indirectos (actúan en células distintas a la musculatura lisa con células inflamatorias, células epiteliales y neuronas que liberan mediadores celulares o neurotransmisores que provocan contracción).

La metacolina es un derivado sintético de la acetilcolina que es la sustancia broncoconstrictora natural. La acetilcolina no es adecuada para la prueba porque se degrada muy rápidamente por la acetilcolinesterasa y otras colinesterasas inespecíficas. La metacolina se degrada de forma tres veces más lenta por la acetilcolinesterasa y es resistente a las colinesterasas inespecíficas, por lo que su efecto más prolongado proporciona tiempo suficiente para medir la respuesta.<sup>xxxii</sup> La función pulmonar vuelve a sus valores basales a los 30-45 minutos de inhalar la metacolina.

Desde el punto de vista clínico tiene interés para apoyar el diagnóstico de asma en: pacientes con historia sugestiva de asma en fase asintomática y en pacientes con sintomatología atípica o monosintomáticos, como tos crónica, opresión torácica y/o disnea de esfuerzo. El valor predictivo negativo es mayor que su valor predictivo positivo, 95% y 40% respectivamente.<sup>xxxiii</sup> La sensibilidad varía del 60 al 85% y especificidad del 90 al 95%.<sup>xxxiii</sup> En general, una prueba negativa excluye el diagnóstico de asma en razón de la alta especificidad de la prueba. La principal aplicación hoy en día de las pruebas de HRB está en la investigación epidemiológica o farmacoterapéutica.

Son contraindicaciones absolutas la presencia de una obstrucción grave de las vías aéreas ( $FEV_1 < 50\%$  del teórico), y la existencia de problemas cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial no controlada).<sup>xxxiv</sup> La presencia de una obstrucción moderada de la vía aérea ( $FEV_1 < 60\%$  del teórico) se considera contraindicación relativa,<sup>xxxv</sup> aunque este límite no está bien definido. Muchos autores no realizan la prueba si el  $FEV_1$  basal no es superior al 70% y algunos si no es superior al 80%.<sup>xxxvi</sup> También el embarazo es una contraindicación relativa, ya que no se conocen los posibles efectos de la metacolina sobre el feto. Muchos pacientes no experimentan ningún síntoma con la prueba, pero los que tienen una respuesta positiva pueden presentar síntomas transitorios como disnea, opresión torácica, tos y sibilancias, que ceden en pocos minutos. No se conocen reacciones tardías a la metacolina con las dosis usadas habitualmente en la clínica. No se han descrito reacciones adversas graves.<sup>xxxiv</sup>

Para la práctica de la prueba se utiliza cloruro de metacolina, que está disponible como un polvo seco cristalino. Existe una preparación aprobada para uso humano por la FDA, que se puede adquirir como medicamento extranjero (Provocholine). Está disponible en viales de 100mg y de 1.28 mg.

La sensibilidad de las vías aéreas a la metacolina es alta y tienen un elevado valor predictivo negativo, nos es más útil para descartar que para confirmar asma. Comúnmente se expresa como la concentración de metacolina que causa una caída del 20% del FEV<sub>1</sub> (PC<sub>20</sub>). Las guías de ATS<sup>xxxvii</sup> para las pruebas de metacolina (MCTs) recomiendan el uso del método del dosímetro de 5 respiraciones, con 0.9 +/- 0.09mL/min de solución por 0.6 segundos durante la inhalación.<sup>xxxviii</sup>

El valor de la concentración de metacolina que produce un descenso del FEV<sub>1</sub> del 20% (PC<sub>20</sub>) se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$PC_{20} = \text{antilog} \left[ \log C1 + \frac{(\log C2 - \log C1) \times (20 \times R1)}{(R2 - R1)} \right]$$

C1: Concentración de metacolina de la penúltima inhalación

C2: concentración de metacolina de la última inhalación

R1: porcentaje de descenso del FEV<sub>1</sub> con la concentración C1

R2: porcentaje de descenso del FEV<sub>1</sub> con la concentración C2

Se utiliza esta misma fórmula utilizando la última y la penúltima dosis acumulada de metacolina para calcular la dosis acumulada de metacolina que produce una disminución del 20% del FEV<sub>1</sub> (PD<sub>20</sub>). La PD<sub>20</sub> se suele expresar en micromoles de metacolina. Para realizar el cálculo es necesario conocer que 1mg de cloruro de metacolina equivale a 5.11µmol. Por tanto la fórmula quedaría de la siguiente manera:

$$PD_{20} = \text{antilog} \left[ \log D1 + \frac{\log D2 - \log D1}{(R2 - R1)} \times (20 - R1) \right] \times 5.11$$

D1:dosis acumulada de metacolina en la penúltima inhalación



D2: dosis acumulada de metacolina en la última inhalación

R1: porcentaje de descenso del FEV<sub>1</sub> con la concentración C1

R2: porcentaje de descenso del FEV<sub>1</sub> con la concentración C2

A partir de los estudios epidemiológicos se suele considerar que es normal una PC<sub>20</sub> > 8 mg/mL o una PD<sub>20</sub> > 7.8 μmol. Una PC<sub>20</sub> < 1 mg/mL en personas con síntomas de asma se valora como diagnóstica de asma. La ATS considera que una PC<sub>20</sub> entre 4 y 16 mg/mL puede considerarse como una zona intermedia de hiperreactividad bronquial “límite”, una PC<sub>20</sub> entre 1 y 4 mg/mL hiperreactividad bronquial leve y una PC<sub>20</sub> < 1mg/mL hiperreactividad bronquial moderada a grave.<sup>xxxvii</sup>

---



## Planteamiento del problema

La obesidad y el asma son problemas de Salud Pública de gran impacto en nuestro país. La obesidad mórbida es una entidad cada vez más frecuente, pero aún poco estudiada en pruebas de reto pulmonar. El conocer la relación entre la HRB y el grado de obesidad es de gran trascendencia, ya que la HRB es un componente esencial del asma.

## Justificación del problema

La asociación entre obesidad e HRB es contradictoria. Debido al gran impacto de la obesidad en México es fundamental demostrar los riesgos de esta patología.

La gran mayoría atribuye la dificultad respiratoria y la limitación del ejercicio en obesos a mal acondicionamiento físico. Demostrar la presencia de hiperreactividad bronquial nos ayuda a entender los problemas físicos en estos pacientes y dar un tratamiento apropiado que nos ayude a controlar su problema de base.

La detección de HRB según los diferentes IMC y género nos dará a conocer si el grado de obesidad (obesidad vs obesidad mórbida) y el sexo se asocia a la presencia de mayores complicaciones pulmonares.

## Objetivos

Identificar la frecuencia de HRB en adolescentes obesos

Identificar la frecuencia de HRB en adolescentes obesos mórbidos

Identificar la asociación entre IMC, el género y la presencia de HRB en adolescentes

## Hipótesis

La frecuencia de HRB es mayor del 15% en adolescentes obesos que en eutróficos

La frecuencia de HRB es mayor en adolescentes con obesidad mórbida que en obesos y eutróficos

La frecuencia de HRB es directamente proporcional al IMC

La frecuencia de HRB es más frecuente en mujeres obesas que en hombres obesos

## Métodos

Se analizaron 215 adolescentes de 10 a 18 años de edad referidos al servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Infantil de México para realizar prueba de reto de metacolina, se clasificaron en tres diferentes grupos: eutróficos (IMC <p85), obesos (IMC p90-99) y con obesidad mórbida (IMC >p99) que no tenían antecedente de tabaquismo o enfermedad pulmonar. Ningún paciente tenía enfermedad respiratoria grave y no había sufrido infección de vías aéreas en los últimos 4 meses.

Se explicó en qué consistía el estudio y se firmó consentimiento informado. Se realizó historia clínica completa, de donde se obtuvo las características demográficas como edad, sexo, raza, antecedentes heredofamiliares y personales patológicos, con énfasis en la presencia de alguna enfermedad pulmonar crónica o infección de vías aéreas recientes, tabaquismo, uso de medicamentos. Se verificó que tuvieran signos vitales estables (FC, FR, TA). Se pesó a todos los pacientes en ropa casual, sin zapatos en la báscula Health O Meter (hecho en Estados Unidos de América), calibrada a 0 con un error esperado de +/- 50 gramos. La talla se determinó con un estadiómetro Holtain Limited Crymych, Dyfed (hecho en Inglaterra) calibrado a 600mm con un error esperado de +/- 1mm. Se calculó el IMC en kilogramos y metros cuadrados y se ingresó a cualquiera de los tres grupos a analizar.

Se realizó una espirometría basal a todos los participantes por médicos del servicio de alergia según las guías de la Asociación Americana de Tórax. La prueba de función pulmonar se realizó en un espirómetro sensor medics VMAX con el paciente sentado, y se hacía una exhalación forzada máxima por 6 segundos. Después de 6 segundos, la prueba continuaba hasta que no había flujo ( $\leq 50$ mL extrapolado en 30 segundos). Al menos tres maniobras se realizaban, donde dos eran reproducibles, con una variabilidad menor al 5%. El espirómetro se calibró diario. Si el VEF<sub>1</sub> basal era mayor a 80% del predicho para edad y sexo (según los valores de referencia Morris-Polgar) se realizaba la prueba de reto a metacolina.

La prueba de reto de metacolina se realizó con cloruro de metacolina (Provoholine 100mg, methapharm inc.) según los métodos establecidos por la

asociación americana de tórax (ATS) con 5 diferentes diluciones: 0.0625mg, 0.25mg, 1mg, 4mg y 16mg por medio de un dosímetro marca Salter lab.

Para la dilución de metacolina se utilizó fenol 0.4%. ¡Error! Marcador no definido. La dilución A tenía una concentración de 16 mg/mL (diluir vial 1 de 100mg en 6.25mL de SF), el frasco B tenía una concentración de 4 mg/mL (1mL de la solución A + 3mL de SF), el frasco C una concentración de 1 mg/mL (1mL de la solución B + 3mL de SF), el frasco D una concentración de 0.25 mg/mL (1mL de la solución C + 3mL de SF), el frasco E una concentración de 0.0625 mg/mL (1mL de la solución D + 3mL de SF). Las soluciones preparadas de metacolina se guardaron en el refrigerador a 4°C, del que se sacó 30 min antes de realizar la prueba, para utilizarla a temperatura ambiente. Las soluciones con concentraciones de 0.125 mg/mL o superiores, son estables durante 3 meses a 4°C.

La prueba de reto a metacolina se realizó con un padre o tutor presente. En el protocolo de las 5 inhalaciones con dosímetro se administró una dosis conocida de metacolina y posteriormente se calculó la dosis acumulada de metacolina a la que se obtuvo respuesta. Se utilizó las siguientes concentraciones: 0.0625, 0.25, 1, 4 y 16 mg/mL. La dosis acumulada al final de metacolina fué de 1mg. Se realizaron 5 inspiraciones de cada concentración de metacolina, en un tiempo no superior a 2 min. El paciente mantuvo el nebulizador con la pieza bucal en su boca y con unas pinzas en la nariz. Al final de la espiración, inhaló lento y profundo hasta capacidad pulmonar total en unos 5 s, mantuvo la respiración a capacidad pulmonar total durante otros 5 s. Se disparó el dosímetro justo después de iniciada la inspiración.

El parámetro más utilizado para valorar la respuesta a la metacolina es la determinación del FEV<sub>1</sub> mediante la práctica de una espirometría. La primera nebulización se realizó con el diluyente. El valor de FEV<sub>1</sub> que se obtuvo tras la misma se utilizó como referencia, no debiendo ser inferior en más del 10% al valor basal. Al acabar cada nebulización se determinó el FEV<sub>1</sub> a los 30 y 90 s. En cada determinación se realizaron varios intentos (hasta 3 o 4), para obtener una espirometría de buena calidad. Los intentos sucesivos de espirometría no fueron de más de 3 min, para mantener el efecto acumulativo de la metacolina,



el intervalo de tiempo entre el inicio de la nebulización de 2 concentraciones sucesivas de metacolina fué de alrededor 5 minutos. ¡Error! Marcador no definido.

Si el FEV<sub>1</sub> no disminuía un 20% o más respecto al valor inicial se continuó el procedimiento de forma sucesiva hasta llegar hasta la máxima concentración. Si no cae con ésta, la prueba se consideró negativa. La prueba se interrumpió si tras alguna de las nebulizaciones el descenso del FEV<sub>1</sub> fue > 20%, en cuyo caso se administró salbutamol inhalado con cámara espaciadora, y se repitió la espirometría 10 minutos después. Se confirmó que se alcanza un valor del FEV<sub>1</sub> superior al 80% del valor inicial antes de que el paciente abandonara la oficina. Posteriormente se calculó la concentración (o la dosis acumulada) de metacolina que produce un descenso del 20% o más del FEV<sub>1</sub> (PC<sub>20</sub>).<sup>i, ii</sup>

## *Diseño del estudio*

Estudio observacional, transversal, comparativo de tres grupos:

- a) Adolescentes femeninos/masculinos eutróficos según el National Center for Health Statistics (NCHS) y Center for Disease Control and Prevention (CDC).
- b) Adolescentes femeninos/masculinos obesos de acuerdo a NCHS y CDC.
- c) Adolescentes femeninos/masculinos obesos mórbidos de acuerdo a NCHS y CDC.

## *Descripción de variables*

### Variables independientes

Edad: 10 a 18 años

Sexo: femenino o masculino

Eutrófico: IMC para edad y sexo entre la percentil 10 - 84

Obesidad: IMC para edad y sexo entre p 95 - 98

Obesidad mórbida: IMC para edad y sexo > p99 y/o IMC  $\geq 40$  k/m<sup>2</sup>

### Variables dependientes

VEF<sub>1</sub>

CVF

FEV<sub>1</sub>/CVF

FEF 25-75

PEF

Prueba de hiperreactividad bronquial a metacolina: positiva o negativa

PC20: Concentración de metacolina que provoca la caída del 20% del FEV<sub>1</sub>

### *Criterios de inclusión*

Femenino o masculino de 10 a 18 años

IMC < p85, IMC p95-99, IMC >99

Sin enfermedad pulmonar de base o que haya sufrido infección de vías aéreas en los últimos 4 meses

### *Criterios de exclusión*

Tabaquismo activo

Enfermedad respiratoria crónica

Enfermedad respiratoria alérgica (asma, rinitis alérgica)

Que no estuviera acompañado por padre o tutor

Falta de cooperación del paciente para realizar la prueba de función pulmonar.

---

### Análisis estadístico

Las variables paramétricas (edad, percentil de IMC, PC20) se describieron con: medidas de tendencia central: media, desviación estándar e IC 95% y se analizaron con ANOVA y Post hoc.

Las variables no paramétricas (género, resultados de pruebas [positiva o negativa]) se describieron con frecuencias e IC 95%; y se compararon mediante Chi-cuadrada.

Se utilizó un valor de significancia estadística de  $\alpha=0.05$ .

## *Definiciones operacionales*

*OBESIDAD (definición conceptual):* Exceso de grasa corporal que por lo general se acompaña por un incremento del peso del cuerpo. Se midió a través del índice de masa corporal (IMC) (índice de peso sobre la talla al cuadrado) entre la percentil 95 y 99 como método preferencial para poder expresar el porcentaje de masa corporal a partir de mediciones clínicas.

*OBESIDAD (definición operacional):* Se define cuando el IMC se encontró por arriba de la percentil 95 según la edad y sexo de acuerdo a las tablas de la CDC.

*HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL CON METACOLINA (definición conceptual):* Aumento transitorio de la resistencia de las vías aéreas al paso del aire, posterior a la realización de prueba de reto con administración de metacolina.

*HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL CON METACOLINA (definición operacional):* Descenso igual o mayor al 20% del VEF<sub>1</sub> con respecto a la determinación basal posterior a la exposición a concentraciones establecidas de cloruro de metacolina.

*VOLUMEN ESPIRATORIO FORZADO EN EL PRIMER SEGUNDO (VEF<sub>1</sub>) (definición conceptual):* Volumen máximo de una espiración forzada en 1 segundo, se midió a través de espirometría reportando su valor en litros/segundo.

*VOLUMEN ESPIRATORIO FORZADO EN EL PRIMER SEGUNDO (VEF<sub>1</sub>) (definición operacional):* Valor preestablecido en espirómetro de acuerdo al sexo, talla y edad del sujeto. El espirómetro lo registró y midió en litros/segundos le dió un valor en porcentaje de acuerdo a la basal conocida para el paciente.

*CAPACIDAD VITAL FORZADA (CVF) (definición conceptual):* Máximo volumen de aire que se puede expulsar durante una espiración forzada, tras una inspiración máxima.

*CAPACIDAD VITAL FORZADA (CVF) (definición operacional):* Valor preestablecido en espirómetro de acuerdo al sexo, talla y edad del sujeto. El espirómetro lo registró y midió en litros/segundos dándole un valor en porcentaje de acuerdo a la basal conocida para el paciente.

*ÍNDICE DE TIFFANEAU (FEV<sub>1</sub>/CVF) (definición conceptual):* El FEV<sub>1</sub> expresado como porcentaje de CVF es un índice muy útil para determinar la limitación al flujo aéreo.

*ÍNDICE DE TIFFANEAU (FEV<sub>1</sub>/CVF) (definición operacional):* Valor preestablecido en espirómetro de acuerdo al sexo, talla y edad del sujeto. El espirómetro lo registró y midió en litros/segundos dándole un valor en porcentaje de acuerdo a la basal conocida para el paciente.

*FLUJO ESPIRATORIO FORZADO ENTRE EL 25-75% DE LA CAPACIDAD VITAL FORZADA (FEF 25-75) (definición conceptual):* es un cálculo obtenido de dividir la línea en la gráfica de la espiración forzada total en cuatro partes y seleccionar la mitad media, es decir, entre el punto del 50% hasta el 75% de dicha recta

*FLUJO ESPIRATORIO FORZADO ENTRE EL 25-75% DE LA CAPACIDAD VITAL FORZADA (FEF 25-75) (definición operacional):* Valor preestablecido en espirómetro de acuerdo al sexo, talla y edad del sujeto. El espirómetro lo registró y midió en litros/segundos dándole un valor en porcentaje de acuerdo a la basal conocida para el paciente.

*FLUJO ESPIRATORIO PICO (PEF) (definición conceptual):* Es el máximo volumen obtenido tras una espiración forzada

*FLUJO ESPIRATORIO PICO (PEF) (definición operacional):* Valor preestablecido en espirómetro de acuerdo al sexo, talla y edad del sujeto. El espirómetro lo registró y midió en litros/segundos dándole un valor en porcentaje de acuerdo a la basal conocida para el paciente.

*PC20 (definición conceptual):* Concentración de metacolina que provocó la caída del VEF<sub>1</sub> basal en un 20%.

*PC20 (definición operacional):* Se define según la siguiente fórmula:

$$PC_{20} = \text{antilog} \left[ \log C1 + \frac{(\log C2 - \log C1) \times (20 \times R1)}{(R2 - R1)} \right]$$

En donde:

C1: Concentración de metacolina de la penúltima inhalación

C2: concentración de metacolina de la última inhalación

R1: porcentaje de descenso del FEV<sub>1</sub> con la concentración C1

R2: porcentaje de descenso del FEV<sub>1</sub> con la concentración C2

*HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL GRAVE:* Prueba positiva de metacolina con una PC20 < .250 mg/mL

*HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL MODERADA:* Prueba positiva a metacolina con una PC20 entre 0.25-1 mg/mL

*HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL LEVE:* Prueba positiva a metacolina con una PC20 de 1 a 4 mg/mL

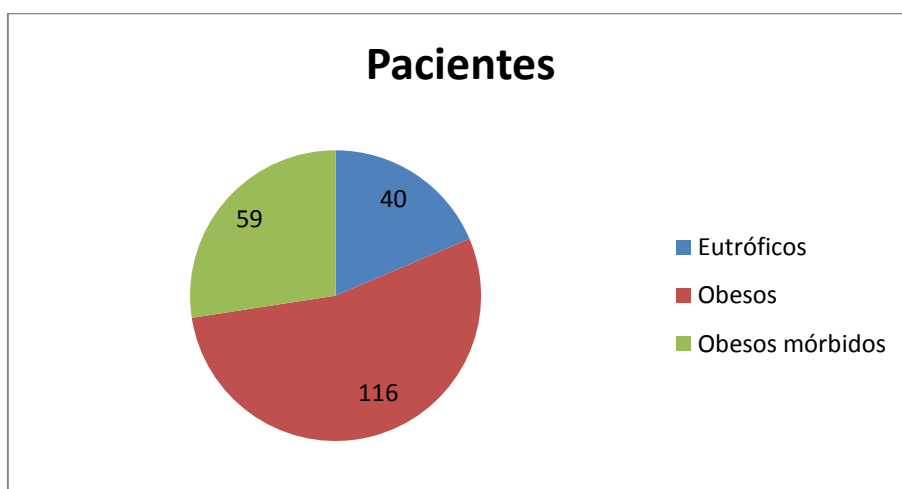
*HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL LIMÍTROFE:* Prueba de metacolina positiva con una PC20 de 4 a 16 mg/mL



## Resultados

Se incluyeron 215 adolescentes (Figura 1) que fueron referidos al servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica del 2006 al 2010. De los cuales 40 eran eutróficos, 116 obesos y 59 obesos mórbidos según las definiciones ya comentadas.

Fig 1. Pacientes incluidos en el estudio



### *Características antropométricas*

Las características antropométricas de los pacientes se observan en el Cuadro 1. La mayoría de los pacientes eran obesos (116/215 pacientes), con una media de IMC y DS de  $28.9 \pm 2.5$   $\text{k/m}^2$ . Seguido del grupo con obesidad mórbida (59/215 pacientes), con una media de IMC  $38.9 \pm 5.4$   $\text{k/m}^2$ . Por último está el grupo de eutróficos (40/215), con una media de IMC  $19.6 \pm 2.3$ . El perímetro abdominal tenía una gran diferencia entre grupos siendo en eutróficos de  $72.7 \pm 4.7$  cm, en obesos  $100.2 \pm 9.3$  cm y en obesos mórbidos  $127.3 \pm 12.0$  cm.

Cuadro 1. Características antropométricas de los diferentes grupos.

|                |                  | N   | Promedio | Desviación estándar | 95% Promedio Intervalo de Confianza |              |
|----------------|------------------|-----|----------|---------------------|-------------------------------------|--------------|
|                |                  |     |          |                     | Valor mínimo                        | Valor máximo |
| EDAD*          | Eutrófico        | 40  | 13.55    | 1.48                | 13.08                               | 14.02        |
|                | Obesidad         | 116 | 13.15    | 1.70                | 12.83                               | 13.46        |
|                | Obesidad mórbida | 59  | 14.07    | 1.85                | 13.59                               | 14.55        |
| PESO□          | Eutrófico        | 40  | 49.44    | 9.32                | 46.46                               | 52.42        |
|                | Obesidad         | 116 | 71.99    | 11.81               | 69.82                               | 74.16        |
|                | Obesidad mórbida | 59  | 101.42   | 18.94               | 96.48                               | 106.35       |
| TALLA♦         | Eutrófico        | 40  | 158.04   | 8.64                | 155.27                              | 160.80       |
|                | Obesidad         | 116 | 157.27   | 8.48                | 155.71                              | 158.83       |
|                | Obesidad mórbida | 59  | 161.16   | 7.63                | 159.17                              | 163.15       |
| IMC●           | Eutrófico        | 40  | 19.64    | 2.36                | 18.89                               | 20.40        |
|                | Obesidad         | 116 | 28.92    | 2.50                | 28.46                               | 29.38        |
|                | Obesidad mórbida | 59  | 38.92    | 5.44                | 37.50                               | 40.34        |
| IMC_percentil▼ | Eutrófico        | 40  | 50.84    | 23.91               | 43.19                               | 58.49        |
|                | Obesidad         | 116 | 96.94    | 1.35                | 96.69                               | 97.19        |
|                | Obesidad mórbida | 59  | 98.83    | 0.70                | 98.65                               | 99.02        |
| PAI▷           | Eutrófico        | 39  | 72.71    | 4.73                | 71.18                               | 74.25        |
|                | Obesidad         | 49  | 100.24   | 9.29                | 97.57                               | 102.91       |
|                | Obesidad mórbida | 44  | 127.40   | 12.08               | 123.73                              | 131.07       |

EU=Eutróficos, O=Obesidad, OM=Obesidad Mórbida; \*p<0.005 OB vs OM ANOVA post hoc; □p<0.000 EU vs O y OM ANOVA post hoc; O vs OM ANOVA post hoc; ♦p<0.08 OM vs O ANOVA post hoc; ●p<0.000 EU vs O y OM; O vs OM ANOVA post hoc; ▼p<0.000 EU vs O y OM; O vs OM ANOVA post hoc; ▷p<0.000 EU vs O y OM; O vs OM ANOVA post ho

### Pruebas de función pulmonar

Los resultados de la espirometría basal se muestran en el Cuadro 2 y Gráfico 1. Se encontró el FEV<sub>1</sub> más bajo en pacientes obesos (FEV<sub>1</sub> 101.9 +/- 11.9%), seguido por los pacientes eutróficos (FEV<sub>1</sub> 102.5 +/- 13.7%), y posteriormente los pacientes con obesidad mórbida (FEV<sub>1</sub> 104.3 +/- 15.6%), sin ser esta diferencia estadísticamente significativa. Los valores de FVC fueron normales en todos los grupos con una variación de 106.1 a 116.5% (p< 0.005 eutróficos vs obesos mórbidos). El resultado de FVC en pacientes eutróficos fue de 106.1 +/- 14.5%, en obesos fue de 111.4 +/- 13.3% y en obesos mórbidos fue de 116.5 +/- 17.4%. La relación del FEV<sub>1</sub>/FVC mas baja fue del grupo de obesos mórbidos 84.3 +/- 6.1%, seguido de obesos 85.5 +/- 10.5%, por último se

encontraron los eutróficos con 84.3 +/- 7.9%. (p <0.001 eutróficos vs obesos mórbidos y eutróficos vs obesos). El FEF 25-75% (flujo espiratorio forzado 25-75%) se mantuvo dentro de parámetros normales en los grupos. El FEF 25-75% en eutróficos fue de 114.9 +/- 26.8%, en obesos 106.3 +/- 25.8% y en obesos mórbidos 100.8 +/- 25.2%, observando cambios estadísticamente significativos en los valores de obesos mórbidos vs eutróficos (p < 0.031). Por último el PEF en eutróficos fue de 92.3 +/- 19.5%, en obesos 106.6 +/- 21.2% y en obesos mórbidos 95.4 +/- 21.5%, encontrando variaciones estadísticamente significativas entre obesos vs eutróficos y entre eutróficos vs obesos mórbidos (p <0.005).

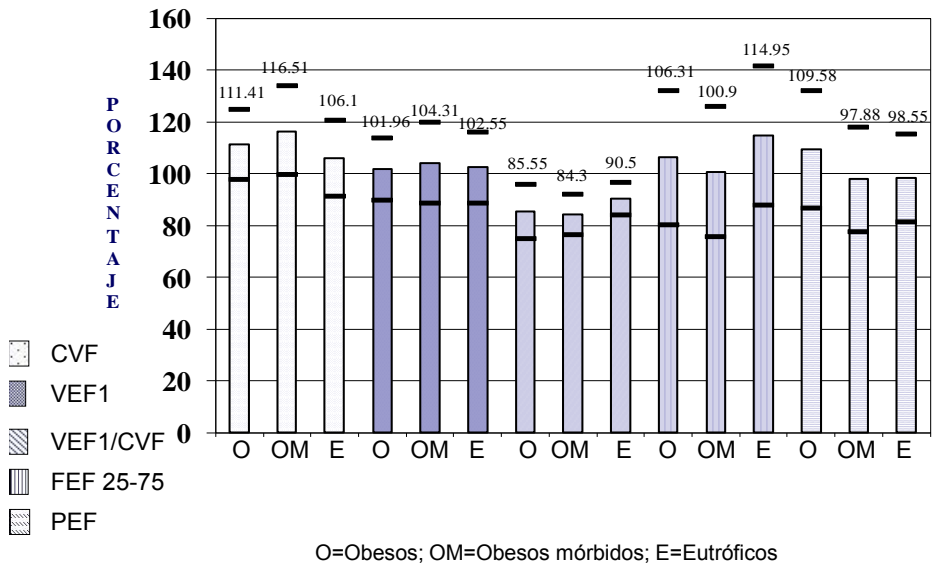
Cuadro 2. Espirometría basal en los diferentes grupos

| Parámetros              |                  | Promedio (%) | Desviación estándar | 95% Intervalo de confianza |              |
|-------------------------|------------------|--------------|---------------------|----------------------------|--------------|
|                         |                  |              |                     | Valor mínimo               | valor máximo |
| FVC* basal porcentaje   | Eutrófico        | 106.10       | 14.59               | 101.43                     | 110.77       |
|                         | Obesidad         | 111.41       | 13.38               | 108.95                     | 113.88       |
|                         | Obesidad mórbida | 116.51       | 17.44               | 111.96                     | 121.05       |
| FEV1□                   | Eutrófico        | 102.55       | 13.71               | 98.16                      | 106.94       |
|                         | Obesidad         | 101.96       | 11.92               | 99.77                      | 104.15       |
|                         | Obesidad mórbida | 104.31       | 15.66               | 100.22                     | 108.39       |
| FEV <sub>1</sub> /FVC** | Eutrófico        | 90.5         | 6.18                | 88.6                       | 92.56        |
|                         | Obesidad         | 85.55        | 10.53               | 83.61                      | 87.49        |
|                         | Obesidad mórbida | 84.3         | 7.93                | 82.23                      | 86.36        |
| FEF25_75♦               | Eutrófico        | 114.95       | 26.85               | 106.36                     | 123.54       |
|                         | Obesidad         | 106.31       | 25.81               | 101.56                     | 111.06       |
|                         | Obesidad mórbida | 100.90       | 25.21               | 94.33                      | 107.47       |
| PEF●                    | Eutrófico        | 98.55        | 16.94               | 93.13                      | 103.97       |
|                         | Obesidad         | 109.58       | 22.62               | 105.42                     | 113.74       |
|                         | Obesidad mórbida | 97.88        | 20.26               | 92.60                      | 103.16       |

EU= Eutróficos, O=Obesos, OM=Obesidad Mórbida; \*p<0.005 EU vs OM; ♦p<0.031 E vs OM; ●p<0.005 O vs EU y OM ANOVA post hoc

Gráfico 1

Prueba de función pulmonar basal en los tres grupos estudiados



Prueba de reto a metacolina

Se realizó el reto de metacolina (Cuadro 3, Gráfico 2 y 3) posterior a la espirometría basal. El FEV<sub>1</sub> no fue estadísticamente significativo entre grupos a las diferentes concentraciones de metacolina. En la primera concentración de metacolina (0.0625mg) los eutróficos tuvieron un FEV<sub>1</sub> de 99.6 +/- 14.9%, en obesos de 100.7 +/- 11.8%, y en obesos mórbidos 103.1 +/- 16.9%. Con la segunda concentración de metacolina (0.25mg) el FEV<sub>1</sub> en eutróficos fue de 98.9 +/- 14.5%, en obesos 99.4 +/- 12.6% y en obesos mórbidos de 102.9 +/- 16.6%. Con la tercera concentración de metacolina (1mg) el FEV<sub>1</sub> en eutróficos fue 98.5 +/- 14.9%, en obesos 98 +/- 12.7% y en obesos mórbidos 102 +/- 17.5%. Con la cuarta concentración de metacolina (4mg) el FEV<sub>1</sub> en eutróficos fue de 97.4 +/- 14.7%, en obesos fue de 95.5 +/- 12.9% y en obesos mórbidos fue de 100.8 +/- 16.8%. Con la última concentración de metacolina (16mg) el FEV<sub>1</sub> en eutróficos fue de 94.2 +/- 22.2%, en obesos fue de 92.3 +/- 14.3% y en obesos mórbidos 96.3 +/- 18.5%.

Cuadro 3. Prueba de metacolina en los diferentes grupos.

|                  |                  | Promedio | Desviación estándar | 95% Intervalo de confianza |              |
|------------------|------------------|----------|---------------------|----------------------------|--------------|
|                  |                  |          |                     | Valor mínimo               | Valor máximo |
| VEF1* porcentaje | Eutrófico        | 102.55   | 13.71               | 98.16                      | 106.94       |
|                  | Obesidad         | 101.96   | 11.92               | 99.77                      | 104.15       |
|                  | Obesidad mórbida | 104.31   | 15.66               | 100.22                     | 108.39       |
| 0.0625mg □       | Eutrófico        | 99.68    | 14.98               | 94.88                      | 104.47       |
|                  | Obesidad         | 100.72   | 11.82               | 98.55                      | 102.90       |
|                  | Obesidad mórbida | 103.15   | 16.95               | 98.74                      | 107.57       |
| 0.25mg ◆         | Eutrófico        | 98.90    | 14.53               | 94.25                      | 103.55       |
|                  | Obesidad         | 99.49    | 12.65               | 97.15                      | 101.82       |
|                  | Obesidad mórbida | 102.91   | 16.60               | 98.51                      | 107.32       |
| 1mg ●            | Eutrófico        | 98.59    | 14.98               | 93.73                      | 103.45       |
|                  | Obesidad         | 98.02    | 12.76               | 95.65                      | 100.38       |
|                  | Obesidad mórbida | 98.02    | 17.53               | 97.37                      | 106.67       |
| 4mg ▼            | Eutrófico        | 97.45    | 14.73               | 92.61                      | 102.29       |
|                  | Obesidad         | 95.55    | 12.95               | 93.11                      | 97.99        |
|                  | Obesidad mórbida | 100.81   | 16.80               | 96.23                      | 105.40       |
| 16mg ▷           | Eutrófico        | 94.29    | 22.21               | 86.89                      | 101.70       |
|                  | Obesidad         | 92.30    | 14.31               | 89.46                      | 95.14        |
|                  | Obesidad mórbida | 96.38    | 18.56               | 91.22                      | 101.55       |

EU=Eutróficos, O=Obesos, OM=Obesos mórbidos;

Gráfico 2

Prueba de reto a metacolina en los grupos estudiados

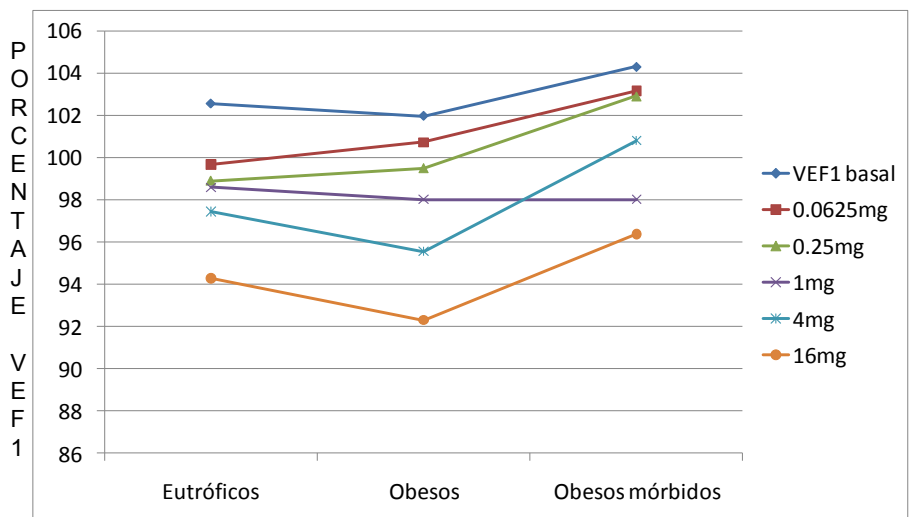
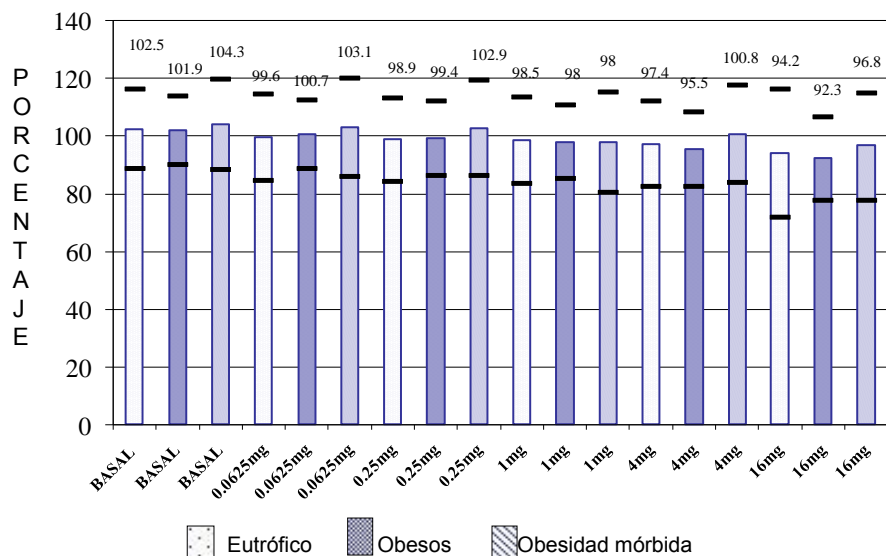


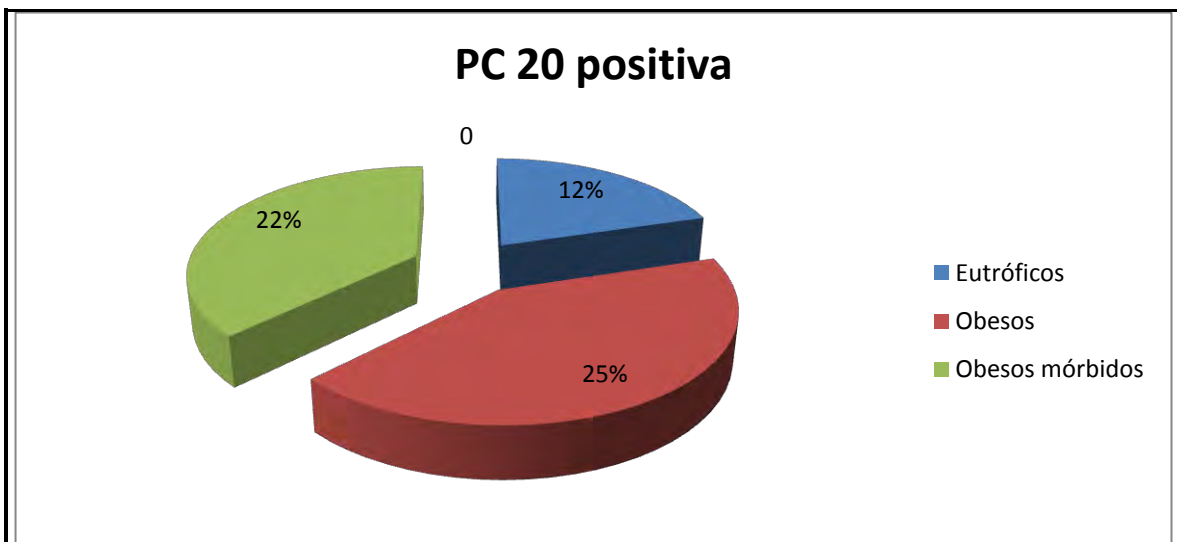
Gráfico 3

Comportamiento de VEF<sub>1</sub> durante la prueba de metacolina en los tres grupos estudiados



Los resultados de prueba de reto a metacolina se observa en la Figura 2. El mayor porcentaje de respuesta positiva fue en obesos (25%), seguida de obesos mórbidos (22%) y por último se encuentran los eutróficos (12%). Esta diferencia no fue significativa entre grupos.

Figura 2. Prueba de reto a metacolina positiva en los tres grupos con cualquier dosis



Los resultados de prueba de reto a metacolina por sexo se observan en el Cuadro 4, sin encontrar una diferencia significativa entre grupos. Las mujeres que tuvieron mayor respuesta positiva fueron las del grupo de obesidad

mórbida (n = 8, 27.6%), seguida de obesidad (n=14, 23.7%), por último eutróficos (n=1, 5%). Los hombres que tuvieron mayor respuesta positiva fueron obesos (n=15, 26.3%), seguidos por obesos mórbidos (n=5, 16.7%) y por último los eutróficos (n=4, 20%).

Cuadro 4. Prueba de reto a metacolina positiva por sexos en los diferentes grupos a 4mg/mL

| Positivo  |         | GRUPO     |          |                  |
|-----------|---------|-----------|----------|------------------|
|           |         | Eutrófico | Obesidad | Obesidad mórbida |
| Femenino  | Número  | 1         | 14       | 8                |
|           | % GRUPO | 5,0%      | 23,7%    | 27,6%            |
| Masculino | Número  | 4         | 15       | 5                |
|           | % GRUPO | 20,0%     | 26,3%    | 16,7%            |

## Discusión

La vía inflamatoria específica de los pacientes obesos no se conoce del todo. Pero se sospecha que esta inflamación puede tener consecuencias en los signos y síntomas respiratorios de los pacientes con IMC elevado. Debido a que los síntomas respiratorios en obesos son muy parecidos a los de los asmáticos, iniciamos un estudio donde evaluamos la presencia de hiperreactividad bronquial en obesos, obesos mórbidos y eutróficos sin patología pulmonar alérgica, infecciosa, aguda o crónica. El uso de prueba de reto a metacolina nos ofrece una medición más completa de hiperreactividad de la vía aérea permitiéndonos documentar la respuesta máxima en este grupo de pacientes.

Se realizó una espirometría basal y una prueba de reto a metacolina a todos los pacientes donde se observó que no hay diferencia significativa en la presencia de HRB entre obesos, obesos mórbidos y eutróficos pero observamos que la prueba de reto a 4mg predominó en obesos y obesos mórbidos. Esto apoya lo encontrado por Salome y cols. quienes tampoco hallaron diferencia en la HRB en un grupo de adultos obesos y eutróficos, aunque a diferencia de nuestro estudio ellos observaron en adultos una disminución en los volúmenes pulmonares.<sup>i</sup> Así mismo hay otros estudios que no demostraron efecto en la HRB en obesos.<sup>ii, iii</sup>

Aunque la diferencia de HRB entre los grupos estudiados no fue estadísticamente significativa, se observó una diferencia notable entre obesos y eutróficos, ya que estos últimos tuvieron HRB en un porcentaje dentro de lo esperado (5-15%), mientras que en obesos y obesos mórbidos la HRB se presentó en un porcentaje mayor al esperado (>15%). Al realizar este estudio en no asmáticos podemos atribuir que este hallazgo se debe al menos en parte por la obesidad. Pensamos que no hubo significancia estadística porque la muestra de pacientes era pequeña. Por otro lado, nosotros no observamos diferencia entre sexo y la presencia de HRB.

Esto nos lleva a suponer que existe algún mecanismo además de la adiposidad, aún desconocido, que influye en la presencia de HRB que podría ser el aumento de leptina.



En la prueba de función pulmonar basal todos los parámetros estuvieron dentro de lo normal, no hubo diferencias del VEF1 y FVC en ninguno de los grupos. Pero encontramos que la obesidad afecta el índice de Tiffaneau ( $VEF_1/FVC$  disminuido). Estos hallazgos son compatibles con el estudio CAMP<sub>i</sub>**Error! Marcador no definido.** donde se demostró un aumento del VEF1 y FVC según el aumento de IMC, mientras que el índice de tiffaneau disminuyó, pero esta población fue de niños asmáticos.

Nuestro estudio no logró demostrar la presencia de HRB en obesos y obesos mórbidos comparados con eutróficos. Por lo que concluimos que la obesidad por sí sola no es una condición suficiente para alterar la respuesta de la vía aérea a metacolina. Esto sugiere que la presencia de HRB en algunos estudios<sup>iv, v</sup> no fue solo por efecto directo de la obesidad.

Son necesarios más estudios con una muestra significativa para poder corroborar la relación de HRB e IMC elevado.

---

- <sup>1</sup>Ford ES, The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:897-909.
- <sup>1</sup>Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:661-666
- <sup>1</sup>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; 159:2582-2588.
- <sup>1</sup>Seidell JC, de Groot LCPGM, van Sonsbeek JLA, Deurenberg P, Hautvast AJ. *Am J Public Health* 1986; 76:264-269.
- <sup>1</sup>Negri E, Pagano R, Decarli A, La Vecchia C. Body weight and the prevalence of chronic disease. *J Epidemiol Community Health* 1988; 42(1):24-29.
- <sup>1</sup>Shaheen SO, Sterne JAC, Montgomery SM, Azima H. Birth weight, body mass index and asthma in adults. *Thorax* 1999; 54:396-402.
- <sup>1</sup>Jarvis D, Chinn S, Potts J, Burney P. On behalf of the European Community Respiratory Health Survey. Association of body mass index with respiratory symptoms and atopy: results from the European Community Respiratory Health Survey. *Clin Exper Allergy* 2002; 32:831-837.
- <sup>1</sup>Von Behren J, Kreutzer R, Hernandez A. Self-reported asthma prevalence in adults in California. *J Asthma* 2002;39:429-40.
- <sup>1</sup>Kim S, Camargo CA Jr. Sex-race differences in the relationship between obesity and asthma: the behavioral risk factor surveillance system, 2000. *Ann Epidemiol* 2003;13:666-73.
- <sup>1</sup>David A. Beuther, Scott T. Weiss, and E. Rand Sutherland. Obesity and Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 174, 112-119; 2006.
- <sup>1</sup>Luder E, Ehrlich RI, Lou WY, Melnik TA, Kattan M. Body mass index and the risk of asthma in adults. *Respir Med* 2004;98:29-37.
- <sup>1</sup>Chinn S. Obesity and asthma: evidence for and against a causal relation. *J Asthma* 2003; 40:1-16.
- <sup>1</sup>Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1344-1349.
- <sup>1</sup>Gold DR, Damokosh AI, Dochery DW, Berkey CS. Body mass index as a predictor of incident asthma in a prospective cohort of children. *Pediatr Pulmonol* 2003;36:514-521
- <sup>1</sup>Gilliland FD, Berhane K, Islam T, McConnell R, Gauderman WJ, Gilliland SS, Avol E, Peters JM. Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. *Am J Epidemiol* 2003;158:406-415
- <sup>1</sup>Chinn S, Rona RJ. Can the increase in body mass index explain the rising trend in asthma in children? *Thorax* 2001;56:845-850
- <sup>1</sup>Tantisira KG, Litonjua AA, Weiss ST, Fuhlbrigge AL. Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *Thorax* 2003;58:1036-1041.
- <sup>1</sup>K G Tantisira, S T Weiss Complex interactions in complex traits: obesity and asthma *Thorax* 2001;56:64-74
- <sup>1</sup>Murr MM, Siadati MR, Sarr MG. Results of bariatric surgery for morbid obesity in patients older than 50 years. *Obesity Surgery* 1995; 5(4):399-402.
- <sup>1</sup>Dixon JB, Chapman L, O'Brien P. Marked improvement in asthma after Lap-Band surgery for morbid obesity. *Obesity Surgery* 1999; 9(4):385-389.
- <sup>1</sup>Dhabuwala A, Cannan RJ, Stubbs RS. Improvement in co-morbidities following weight loss from gastric bypass surgery. *Obesity Surgery* 2000; 10(5):428-435.
- <sup>1</sup>Macgregor AM, Greenberg RA. Effect of surgically induced weight loss in asthma in the morbidly obese. *Obesity Surgery* 1993; 3:15-21.
- <sup>1</sup>Schachter LM, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Obesity is a risk factor for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax* 2001; 56(1):4-8.
- <sup>1</sup>Bibi H, Shoseyov D, Feigenbaum D, Genis M, Friger M, Peled R, Sharff S. The relationship between asthma and obesity in children: is it real or a case of over diagnosis? *J Asthma* 2004;41:403-410
- <sup>1</sup>Gallagher D, Visser M, Sepulveda D, Pierson RN, Harris T, Heymsfield SB. How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? *Am J Epidemiol* 1996; 143:228-239

- <sup>1</sup> Christene R. McLachlan, Richie Poulton, George Car, Jan Cowan, Susan Filsell, Justina M. Greene, D. Robin Taylor, David Welch, Avis Williamson, Malcolm R. Sears, and Robert J. Hancox. Adiposity, asthma, and airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:634-9.
- <sup>1</sup> Ciprandi G, Pistorio A, Tosca M, et al. Body mass index, respiratory function and bronchial hyperreactivity in allergic rhinitis and asthma. *Respir Med* 2009; 103:289-295
- <sup>1</sup> Del Rio-Navarro B, Cisneros-Rivero M, Berber-Eslava A, Espinola-Reyna G, Sienna-Monge J. Exercise induced bronchospasm in asthmatic and non-asthmatic obese children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2000;28:5-11.
- <sup>1</sup> Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2007;62:758-66
- <sup>1</sup> Barrera F, Hillyer P, Aseano G, Bechtel J. The distribution of ventilation, diffusion, and blood flow in obese patients with normal and abnormal blood gases. *Am Rev Respir Dis* 1973;108:819-830
- <sup>1</sup> Naimark A, Cherniack RM. Compliance of the respiratory system and its components in health and obesity. *J Appl Physiol* 1960;15:377-382
- <sup>1</sup> Sin DD, Jones RL, Man SF. Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction. *Arch Intern Med* 2002;162:1477-1481
- <sup>1</sup> Biring MS, Lewis MI, Liu JT, Mohnsenifar Z. Pulmonary physiologic changes of morbid obesity. *Am J Med Sci* 1999;318:293-297
- <sup>1</sup> Rubinstein I, Zamel N, DuBarry L, Hoffstein V. Airflow limitation in morbidly obese, nonsmoking men. *Ann Intern Med* 1990;112:828-832
- <sup>1</sup> Fredberg JJ, Inouye DS, Mijailovich SM, Butler JP. Perturbe equilibrium of myosin binding in airway smooth muscle and its implications in bronchospasm. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:967
- <sup>1</sup> David A. Beuther. Recent insight into obesity and asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2010, 16:64-70
- <sup>1</sup> Weiss S. Obesity: insight into the origins of asthma. *Nat Immunol* 2005; 6:537-9
- <sup>1</sup> Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. *JAMA* 2006; 295:1549–1555.
- <sup>1</sup> José A Castro-Rodríguez Relación entre obesidad y asma. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:171-5
- <sup>1</sup> Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:911-919
- <sup>1</sup> Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante A W Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1796-1808
- <sup>1</sup> Lara-Castro C, Fu Y, Chung BH, Garvey WT. Adiponectin and the metabolic syndrome: mechanisms mediating risk for metabolic and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2007;18:263-70
- <sup>1</sup> Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin Chim Acta* 2007;380:24-30.
- <sup>1</sup> Vasudevan AR, Wu H, Xydakis AM, Jones PH, Smith EO, Sweeney JF, Corry DB, Ballantyne CM. Eotaxin and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:256-261
- <sup>1</sup> Lilly CM, Woodruff PG, Camargo CA Jr, Nakamura H, Drazen JM, Nadel ES, Hanrahan JP. Elevated plasma eotaxin levels in patients with acute asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:786-790
- <sup>1</sup> World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity and health. Obesity and overweight.
- <sup>1</sup> www.cdc.gov
- <sup>1</sup> Rolland-Cachera MF, Cole TJ, Sempe´ M, Tichet J, Rossignol C, Charraud A. Body mass index variations—centiles from birth to 87 years. *Eur J Clin Nut* 1991; 45:13–21.
- <sup>1</sup> Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *Br Med J* 2000; 320:1240–1243.
- <sup>1</sup> O. Asensio de la Cruz, A. Cordón Martínez, J. Elorz Lambarri, A. Moreno Galdó, J.R. Villa Asensi y Grupo de Técnicas de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica Estudio de la función pulmonar en el paciente colaborador. Parte II *An Pediatr (Barc)*. 2007;66(5):518-30
- <sup>1</sup> Smith L, McFadden ER Jr. Bronchial hyperreactivity revisited. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74:454–470

- <sup>1</sup> Zhong NS, Chen RC, O-yang M, et al. Bronchial hyperresponsiveness in young students of southern China: relation to respiratory symptoms, diagnosed asthma, and risk factors. *Thorax* 1990; 45:860–865
- <sup>1</sup> Jansen DF, Timens W, Kraan J, et al. (A)symptomatic bronchial hyper-responsiveness and asthma. *Respir Med* 1997; 91:121–134
- <sup>1</sup> Boulet LP. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a curiosity or an opportunity to prevent asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:371–378
- <sup>1</sup> Young Yoo, Ji Tae Choung, Jinho Yu, Do Kyun Kim, Sun Hee Choi, Young Yull Koh. Comparison of Percentage Fall in FVC at the Provocative Concentration of Methacholine Causing a 20% Fall in FEV1 Between Patients With Asymptomatic Bronchial Hyperresponsiveness and Mild Asthma. *Chest* 2007;132;106-111
- <sup>1</sup> Straus RH, McFadden ER Jr, Ingram RH Jr, Chandler E Jr, Jaeguer JJ. Influence of heat and humidity on the airway obstruction induced by exercise in asthma. *J Clin Invest.* 1978;61: 433-40.
- <sup>1</sup> Anderson SD, Silverman M, Godfrey S, Konig P. Exercise-induced asthma: A review. *Br J Dis Chest.* 1975;69.
- <sup>1</sup> Joos GF, O'Connor B, Anderson SD, Chung F, Cockcroft DW, Dahlen B, et al. Indirect airway challenges. *Eur Respir J.* 2003; 21:1050-68.
- <sup>1</sup> Fernández MJ, Palenciano L. Prueba de provocación bronquial con metacolina. En: Burgos F, Casán P, editores. Manual SEPAR de procedimientos. Procedimientos de evaluación de la función pulmonar II. Barcelona: Publicaciones Permayer; 2004. p. 6-20.
- <sup>1</sup> James A, Ryan G. Testing airway responsiveness using methacholine or histamine. *Respirology* 1997; 2(2):97-105
- <sup>1</sup> Hopp RJ, Bewtra AK, Nair NM, et al. Specificity and sensibility of methacholine inhalation challenge in normal and asthmatic children. *J Allergy Clin Immunology* 1984; 74:154
- <sup>1</sup> Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:309-29.
- <sup>1</sup> Weiland SK, Bjorksten B, Brunekreef B, Cookson WO, Von Mutius E, Strachan DP. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *Eur Respir J.* 2004;24:406-12.
- <sup>1</sup> De Meer G, Marks GB, De Jongste JC, Brunekreef B. Airway responsiveness to hypertonic saline: dose-response slope or PD-15. *Eur Respir J.* 2005;25:153-8.
- <sup>1</sup> Robert O. Cfzapo, Choirman Sandra. Anderson, Richard Casaburi, Don W. Cockcroft, James E. Fish, Paul L. Enright, Peter J. Sterk, John L. Hankinson, Charles G. Irvin, Neil R. Mac~Ntyre, Roy T. Mckay, Jask Wanger, Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing-1999. *Am J Respir Crit Care Med Vol* 161. pp 309-329, 2000
- <sup>1</sup> Leslie Hendeles, PharmD, Yasmeen R. Khan, MD, Jonathan J. Shuster, PhD, Terry Spencer, MD. Comparison of 2 dosimeters by methacholine challenge. *J Allergy Clin Immunol, Vol* 120, Vol 5
- <sup>1</sup> Juniper EF, Cockcroft DW, Hargreave FE. Tidal breathing method. En: Juniper EF, Cockcroft DW, Hargreave FE, editors. *Histamine and Methacholine Inhalation Tests: Laboratory Procedure and Standardization Astra Draco AB, Lund.* 1994.
- <sup>1</sup> Bez C, Sach G, Jarisch A, Rosewich M, Reichenbach J, Zielen S. Safety and tolerability of methacholine challenge in infants with recurrent wheeze. *J Asthma.* 2003;40:795-802.
- <sup>1</sup> Salome CM, Muñoz PA, Berend N, Thorpe CW, Schachter LM y King GG. Effecto of obesity on breathlessness and airway responsiveness to methacholine in non asthmatic subject. *International Journal of Obesity* (2008) 32, 502–509
- <sup>1</sup> Bustos P, Amigo H, Oyarzun M, Rona RJ. Is there a causal relation between obesity and asthma? Evidence from Chile. *Int J Obes* 2005; 29: 804–809
- <sup>1</sup> Hancox RJ, Milne BJ, Poulton R, Taylor DR, Greene JM, McLachlan CR et al. Sex differences in the relation between body mass index and asthma and atopy in a birth cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 440–445
- <sup>1</sup> Chouchane A, Miâdi-Messaoud H, Ghannouchi I, Rouatbi S, Zbidi A, Tabka Z and Ben-Jebria A. Obesity induced bronchopulmonary hyperresponsiveness in Tunisian women. *International Journal of Obesity* (2010) 34, 1078–1085

<sup>1</sup> Ciprandi Giorgio, Pistorio Angela , Tosca Mariangela , Ferraro Maria Rosaria , Cirillo Ignazio  
Body mass index, respiratory function and bronchial hyperreactivity in allergic rhinitis and  
asthma Respiratory medicine 2009 Vol103,2:289-295