



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

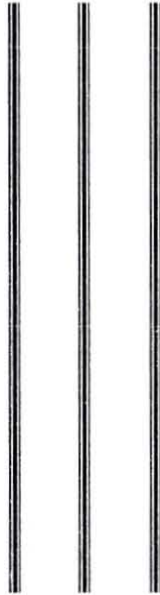
EVALUACIÓN DE LA HIPERREACTIVIDAD  
BRONQUIAL CON METACOLINA EN  
ADOLESCENTES CON OBESIDAD MÓRBIDA

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA  
ESPECIALIDAD EN:

ALERGIA E INMUNOLOGÍA PEDIÁTRICA

DRA. LUISA GUADALUPE PINEDA BAHENA



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ  
Instituto Nacional de Salud



DIRECTOR DE TESIS

DRA. BLANCA ESTELA DEL RÍO NAVARRO

Jefe de Departamento de Alergia

e Inmunología Pediátrica



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 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. LUISA GUADALUPE PINEDA BAHENA

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. Jaime Mariano del Rio Chivardi

Pediatra Alergólogo e Inmunólogo.

Médico Adscrito al servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dr. Juan José Luis Sierra Monge

Pediatra Alergólogo e Inmunólogo.

Investigador SNI 1

## **AGRADECIMIENTOS**

*A mi madre, eres mi ejemplo de vida y la persona mas admirable que he conocido. Por impulsarme a seguir adelante y por ser mi apoyo en este largo recorrido.*

*No puedo dejar de agradecer a mi familia, cada uno de ustedes ha aportado algo de su maravilloso ser en mí, gracias por su apoyo incondicional y por estar siempre.....*

*Y a todos los niños que con tan solo una sonrisa hacen que esto valga la pena.....*

## Índice

I. Antecedentes .....	6
II. Marco teórico.....	10
III. Planteamiento del problema .....	22
IV. Justificación del problema .....	23
V. Objetivos.....	24
VI. Hipótesis .....	25
VII. Métodos .....	26
Diseño del estudio.....	29
Criterios de inclusión.....	30
Criterios de exclusión.....	30
Descripción de variables .....	301
<i>Definiciones operacionales</i> .....	32
VIII. Análisis estadístico.....	35
IX. Resultados.....	356
X. Discusión .....	445
Referencias .....	47

## I. Antecedentes

Estudios epidemiológicos demostraron una asociación entre la obesidad o el índice de masa corporal (IMC) elevado y la prevalencia e incidencia de asma.<sup>1</sup> Incluso se menciona una probabilidad de 3 veces mayor de incidencia de 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] si el IMC  $\geq 25$  y 1.92 (1.43-2.59) con un IMC  $\geq 30$ .<sup>2</sup> Por lo que la relación entre obesidad y asma parece ser bidireccional, dosis-dependiente y causal. Camargo et al<sup>3</sup> apoya esta asociación; siguió una cohorte de 85,911 mujeres durante 4 años, y reportó un riesgo relativo de incidencia de asma según el incremento de IMC con un riesgo de hasta 2.7 veces más de presentar la patología ( $p < 0.001$ ).

Hay varios estudios a favor de la relación entre obesidad y síntomas de asma, realizados inicialmente 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; encontrando que las 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>) hasta de 1.8 veces más (IC 95%, 1.18-2.76). Sin embargo una limitante en este estudio es que el peso y la talla fueron proporcionados por el paciente.<sup>4</sup> Negri et al<sup>5</sup> encontraron que los riesgos relativos para asma eran mayores en participantes con sobrepeso comparado con eutróficos. Otros estudios mostraron una relación estadísticamente significativa sólo en mujeres.<sup>6, 7, 8, 9</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. Hay que aclarar que los niños y adolescentes se consideran en un solo grupo.<sup>10</sup>

Castro Rodríguez et al<sup>11</sup> realizaron un estudio basado en el reciente incremento en la prevalencia de asma y obesidad. En una muestra de la población general se

estudio la prevalencia y la incidencia de síntomas de asma, pruebas cutáneas e IMC en pacientes de 6 años (n= 688) y 10.9 años (n=600). En los niños de 11 años se midió la función pulmonar, respuesta con broncodilatador y flujometría diaria. No hubo asociación entre el IMC a la edad de 6 años y la prevalencia de sibilancias. Las niñas obesas de 11 años (pero no en los niños) fueron mas propensas a presentar sibilancias entre los 11 y 13 años (OR 3.2, CI 95%, 1.6-6.8). Este efecto fue mayor en mujeres que presentaron la pubertad antes de los 11 años. Las niñas con sobrepeso u obesidad entre los entre los 11 y los 13 años (p=0.0002). 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>12</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>13</sup> Por otro lado, Chinn et<sup>14</sup> no encontraron asociación entre IMC elevado y asma en una población británica a la edad escolar. 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>15</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>16</sup> citaron 4 estudios de obesidad grave que fueron tratados quirúrgicamente, y en todos los casos se suspendieron los medicamentos posterior a la cirugía.<sup>17, 18, 19, 20</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>19</sup> En los otros dos estudios incluyeron obesos asmáticos quienes disminuyeron los síntomas posterior a cirugía bariátrica.<sup>20</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 respiratorios que aumentan en la obesidad no son de asma verdadera.<sup>21</sup>



Debido a estos resultados se inició ECRHS I, un estudio multicéntrico Europeo que incluyó a más de 11,000 individuos y se encontró una asociación entre Hiperreactividad bronquial y el IMC independiente de la función pulmonar basal, sin embargo no hubo evidencia de que la atopia este asociada con el sobrepeso en los adultos. Los resultados no sustentan una asociación mayor en mujeres en comparación con los hombres<sup>7</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>22</sup>

Muchos investigadores han propuesto posibles mecanismos para esta asociación incluyendo factores alimentarios, mecánicos, físicos, interacción genética-ambiente y enfermedad por reflujo gastroesofágico.<sup>10</sup> Tantisira y Weiss atribuyeron las alteraciones de la función pulmonar en obesos al efecto mecánico.<sup>16</sup> Sin embargo, Chinn 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>10</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>23</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>24</sup>

Cada vez hay más estudios que asocian la obesidad con hiperreactividad bronquial, tal es el caso del estudio realizado por Gallagher et al en el cual se incluyeron 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>25</sup> Del Río y colaboradores

encontró que los niños obesos de 8 a 16 años tienen mayor Hiperreactividad que los pacientes eutróficos.<sup>26</sup>

## II. Marco teórico

Muchos países han sido testigos del gran incremento en la prevalencia de obesidad y asma en las últimas décadas.<sup>27</sup> El aumento paralelo de estas 2 patologías crea la posibilidad de que estén conectadas. Se conoce desde hace más de 50 años<sup>28</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>29</sup> Esta disminución en la distensibilidad pulmonar resulta en un aumento en el trabajo respiratorio así como un aumento subjetivo de disnea.<sup>30</sup> La obesidad también causa limitación del flujo aéreo con disminución tanto del FEV<sub>1</sub> (Volumen Espiratorio Forzado al primer segundo) como de FVC (Capacidad Vital Forzada).<sup>31</sup> A diferencia del asma, la disminución de los flujos aéreos es simétrica y preserva el FEV<sub>1</sub>/FVC.<sup>32</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 (Volumen de Reserva Espiratoria) y FRC (Capacidad funcional Residual) están disminuidos en obesidad.<sup>33</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>32</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 (Hiperreactividad Bronquial) descrita en algunos estudios.<sup>33</sup>

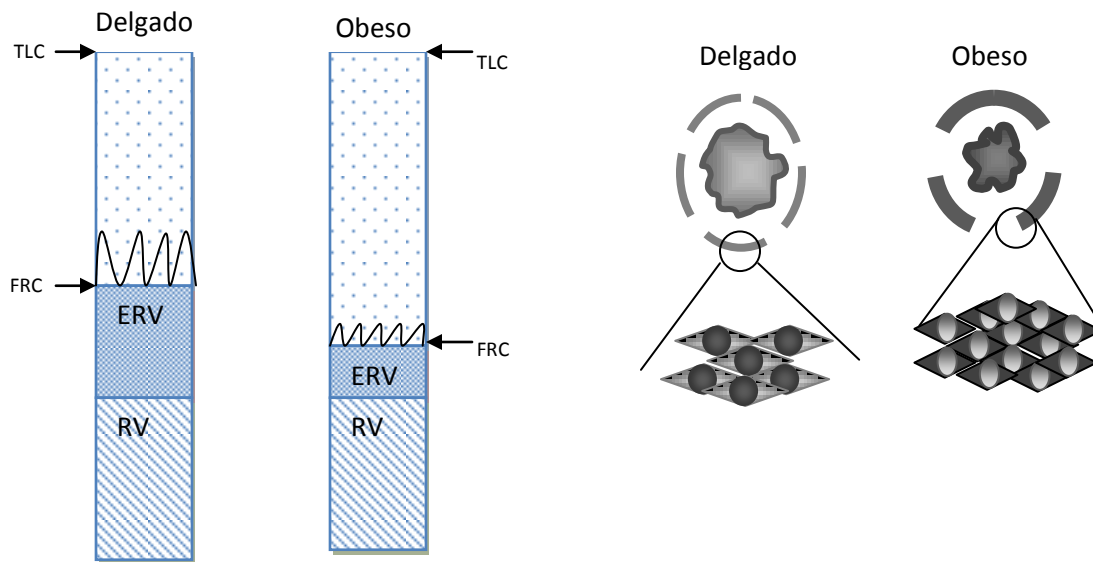


Figura 1. La obesidad lleva alteraciones de los volúmenes pulmonares (izquierda), principalmente en el volumen de reserva espiratorio (ERV) y FRC, llevando a un patrón respiratorio rápido. La obesidad también causa una disminución en el diámetro de las vías aéreas periféricas (derecha), lo cual lleva 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>34</sup> La asociación entre obesidad y síntomas de asma tiene en un común una vía inflamatoria<sup>35</sup> pero su relación aún no está clara.<sup>36</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>37, 10</sup> Hacen 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>38</sup> ya que expresa moléculas inflamatorias como leptina, TNF- $\alpha$  (factor de necrosis tumoral alfa), IL-6 (Interleucina-6), TGF- $\beta$ 1 (factor transformador del crecimiento  $\beta$ -

1) y PCR (proteína C reactiva). 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>39</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>40</sup> Hay varios estudios que confirman el efecto anti-inflamatorio de la adiponectina a través de inhibición de producción de citocinas pro-inflamatorias, inducción de factores anti-inflamatorios, disminución de expresión de moléculas de adhesión, y otras.<sup>41</sup> Se ha encontrado una relación entre los niveles plasmáticos de eotaxina y obesidad, con concentraciones de eotaxina al doble en pacientes obesos en comparación con los eutróficos (82.6 +/- 31.6 vs 44.5 +/- 22 pg/mL ). En los obesos, la pérdida de 8 kg, ya sea a través de dieta o cirugía bariátrica, se asocia con una disminución de la concentración de eotaxina.<sup>42</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>43</sup>

El índice de masa corporal (IMC) es una herramienta común de medición de adiposidad en estudios clínicos.<sup>44, 45</sup> El IMC se expresa en kg/m<sup>2</sup> y cambia según la edad hasta la adultez.<sup>46</sup> Se define sobrepeso cuando el IMC se encuentra entre percentil 85-94, obesidad cuando la percentil del IMC está  $\geq 95$ <sup>47</sup> y se considera obesidad mórbida cuando el IMC se encuentra arriba de la percentil 99 o IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> ó IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> con comorbilidad.

El estudio de la función pulmonar y de la respuesta de ésta a diferentes estímulos, proporciona instrumentos de importancia para el análisis del niño con problemas respiratorios.<sup>48</sup>

La HRB es la 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 estímulo mientras se mide un índice de función pulmonar.<sup>48</sup>

La HRB es una característica común del asma.<sup>49</sup> Más del 80% de los pacientes con historia de asma y el 98-100% de los que presentan asma sintomática presentan HRB. La determinación del grado alto de HRB sugiere la existencia de asma.<sup>48</sup> Sin embargo, la relación entre asma e HRB es incompleta, por lo que individuos con HRB no necesariamente tienen asma.<sup>50,51</sup> De igual forma también se observa, en otros procesos como la fibrosis quística, bronquiectasias, infecciones virales, displasia broncopulmonar, rinitis alérgica.<sup>48</sup> De hecho, la HRB se presenta en un porcentaje significativo de individuos sin historia de asma u otras enfermedades respiratorias, sin síntomas (HRB asintomática).<sup>52</sup> Su mecanismo aún no es claro. La prevalencia de HRB asintomática en no asmáticos fue de 27.2% en padecimientos respiratorios.<sup>53</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>54, 55</sup>

## Prueba de reto con metacolina

Las pruebas de reto bronquial se han utilizado tanto en el ámbito clínico como de investigación desde hace más de 20 años. La hiperreactividad de la vía aérea es uno de los parámetros existentes en todo asmático, sin embargo hay pacientes en los que la reversibilidad de la vía aérea no es inferior al 12% pero su sintomatología es muy sugestiva de asma, para la cual se requiere realizar una prueba de reto.<sup>56</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>57</sup> estímulos directos que actúan sobre los receptores del músculo liso bronquial (metacolina, carbacol, histamina, prostaglandina D<sub>2</sub> y cistenil-leucotrienos) y estímulos indirectos que actúan en células distintas a la musculatura lisa como células proinflamatorias, epiteliales y neuronas que liberan mediadores celulares o neurotransmisores que provocan contracción (ejercicio, frío).

La calidad de la prueba depende de la capacidad del paciente para desarrollar maniobras espirométricas aceptables. Se deben tomar precauciones para garantizar la seguridad del paciente. Debe ser realizada por personal capacitado en el manejo de broncoconstricción y con conocimiento de reanimación.

Para asegurar resultados válidos se deben descartar patologías que puedan contraindicar la prueba y suspender factores que disminuyen la respuesta bronquial, como broncodilatadores y alimentos como café y chocolate. De igual modo, eliminar aquellos factores que pudieran incrementar la respuesta como la exposición a alérgenos o humo de tabaco.<sup>58</sup>

La metacolina (cloruro acetyl beta methycolina) 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. Se encuentra disponible

como un polvo preempacado en frascos de 100mg. Su preparación implica diluirla en solución salina estéril y mantenerla refrigerada a 4°C. La metacolina se degrada tres veces 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.<sup>59</sup>

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. La función pulmonar vuelve a sus valores basales a los 30-45 minutos de inhalar la metacolina. El valor predictivo negativo es mayor que su valor predictivo positivo, 95% y 40% respectivamente.<sup>60</sup> La sensibilidad varía del 60 al 85% y especificidad del 90 al 95%.<sup>61</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>62</sup> La presencia de una obstrucción moderada de la vía aérea ( $FEV_1 < 60\%$  del teórico) se considera contraindicación relativa,<sup>63</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>64</sup> También el embarazo es una contraindicación relativa, ya que no se conocen los posibles efectos de la metacolina sobre el feto. Hay pacientes que 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>62</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 en



humanos 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>65</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>66</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:

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

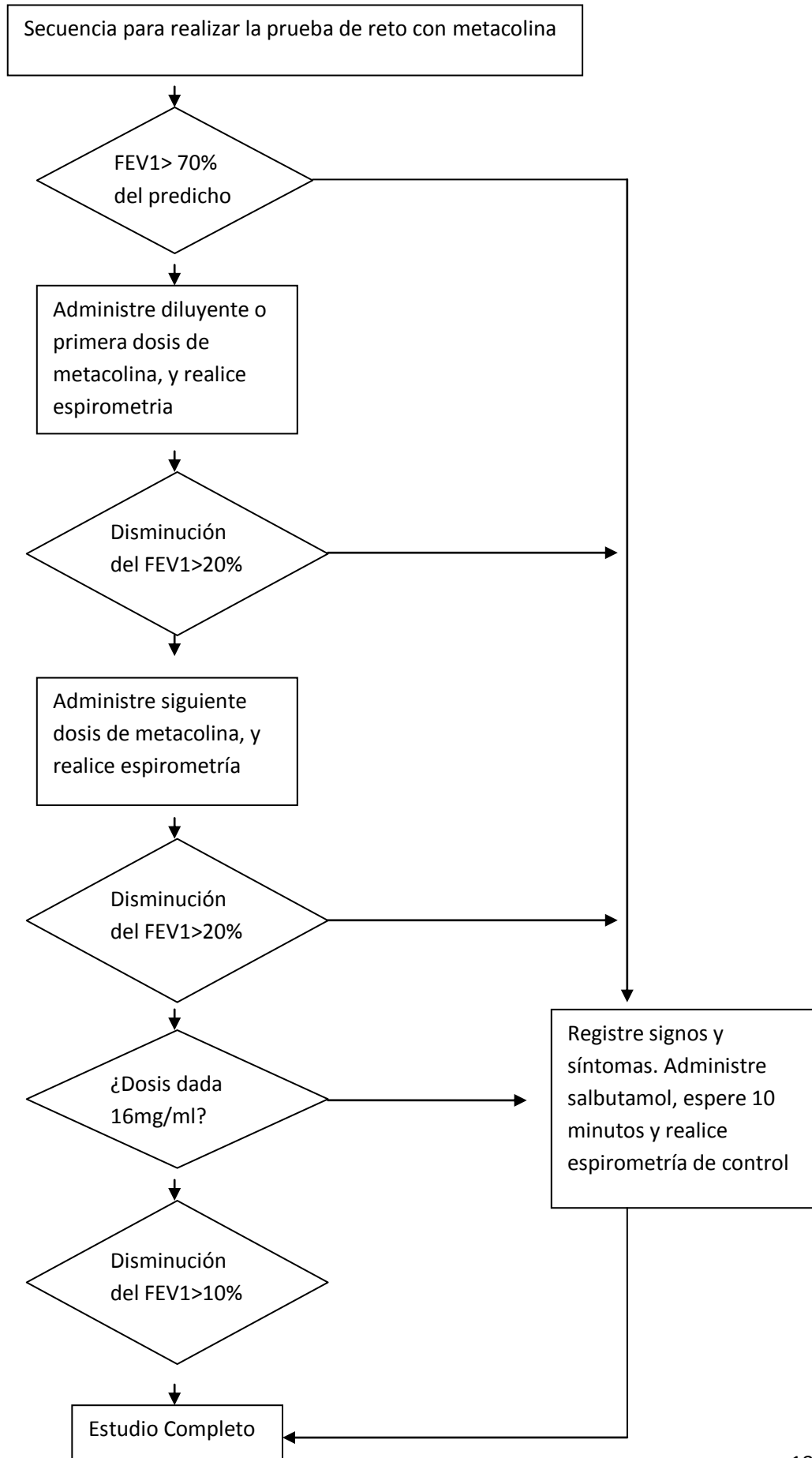
D1: dosis acumulada de metacolina en la penúltima inhalación

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. Si la PC<sub>20</sub> es < 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 es una zona intermedia de hiperreactividad bronquial “límite”, entre 1 y 4 mg/mL hiperreactividad bronquial leve y menor a 1mg/mL hiperreactividad bronquial moderada a grave.<sup>65</sup>



## Pruebas de Función en Niños

En niños mayores la medición de la función pulmonar es integral para el entendimiento de la fisiología respiratoria y para la valoración clínica. Las PFP para los lactantes y niños menores de 2 años se usan para la investigación y como herramientas clínicas. Los niños entre 2 y 6 años representan uno de los mayores retos clínicos en la valoración de la función pulmonar. La importancia de estudios continuos longitudinales de la función pulmonar desde el nacimiento y durante la infancia no debe ser subestimada en la comprensión de la evolución e historia natural de la enfermedad.<sup>67</sup>

Los preescolares no son capaces de realizar las maniobras fisiológicas necesarias de manera voluntaria y en ellos no es posible la sedación como en el caso de los lactantes y de cualquier forma no ofrecería datos fisiológicos relevantes para el manejo por lo cual no sería ético. Adicionalmente el equipo utilizado para realizar las pruebas está diseñado para individuos mayores y de mayor superficie corporal lo cual causaría impacto en las mediciones de la función pulmonar en niños menores.<sup>68</sup>

La PFP ideal para los preescolares sería aquella que se pueda aplicar a cualquier edad para que se realicen estudios longitudinales monitorizando a cada niño desde la infancia hasta la vida adulta, sea fácil de realizar, segura, reproducible, suficientemente sensible para detectar cambios con el crecimiento y distinguir entre la salud y la enfermedad y aceptable tanto para el sujeto como para sus padres.

Uno de los retos más comunes se presenta en la espirometría ya que los niños pueden soplar fuerte o prolongado, pero casi nunca pueden realizar ambas maniobras en simultáneo para lograr la espiración forzada. Se ha visto que los niños pueden completar la espiración forzada en menos de 1 segundo.<sup>69</sup> También hay implicaciones fisiológicas, se ha demostrado que el VEF1 en niños de 5 a 6 años es de 90 a 95% y es aun mayor en niños menores.<sup>70</sup>

Aunque las pruebas de reto para demostrar HRB en preescolares son posibles, la plausibilidad de pruebas farmacológicas en niños menores de 5 años como una herramienta clínica mas allá de un laboratorio de investigación aún no se ha reportado. Nuevas propuestas incluyen el uso de programas interactivos que incluyan juegos en los cuales las metas se alcancen realizando una espiración forzada.

Se reconoce que los patrones de flujo durante una espiración corriente pueden variar en adultos y niños con problemas respiratorios, ya sea que se examinen en función de flujo-tiempo o flujo-volumen. Sin embargo es poco factible porque se requiere un patrón respiratorio natural y estable lo cual se dificulta por la no familiaridad del entorno y el respirar a través de una mascarilla facial o pieza de boca.<sup>71</sup>El análisis de los movimientos toracoabdominales (ATA) examina el grado de asincronía entre la movilidad de la pared torácica y el abdomen en niños cuando aumenta el esfuerzo respiratorio. En ese sentido el ATA aumenta con el incremento de la resistencia respiratoria, con la disminución de la distensibilidad pulmonar e incremento de la misma en la pared torácica. Sin embargo al igual que el análisis del volumen corriente este método es un medidor indirecto de la función pulmonar. Otro método para evaluar la función pulmonar es el de la técnica de interrupción del flujo aéreo en preescolares. Se realiza con una interrupción súbita del flujo aéreo a nivel de la boca con lo que la presión alveolar y la presión en la boca se equilibrarán rápidamente. La resistencia al interrumpir (Rint) se define como esta presión dividida por el flujo aéreo medido inmediatamente antes de la interrupción. Sin embargo al no estar estandarizada hace que los resultados obtenidos no sean comparables.

Aunque se han demostrado su utilidad en la evaluación de la respuesta de la vía aérea a la metacolina.<sup>72</sup>La técnica de oscilación forzada (TOF) es una maniobra simple que se realice durante la respiración corriente al aplicar una onda de presión externa, usualmente en la boca y resultante relación presión-flujo, se analiza en términos de impedancia respiratoria. Es de utilidad en niños pequeños ya que no requiere cooperación activa y es no invasiva. Sin embargo presenta

desventajas como la incapacidad de respirar sin fuga en la pieza de boca y la dificultad para respirar en contra de las oscilaciones impuestas.<sup>73</sup> Al momento no se ha realizado ningún estudio sistematizado para establecer los valores de corte ideales en niños. Esta fue una de las primeras técnicas utilizadas aplicada a niños preescolares para estimar la respuesta de la vía aérea a la metacolina dando como rangos positivos las variaciones a 5 o 6 Hz.<sup>74</sup>

### III. 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 y poco estudiada. La función pulmonar en el obeso se altera y a la medida que aumenta el peso, lo hace también el trabajo mecánico, lo que debería traducirse en mayor Hiperreactividad bronquial y restricción, mas que obstrucción de la vía aérea. Por lo tanto, 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.

#### IV. Justificación del problema

Las complicaciones de la función pulmonar, secundarias a obesidad se encuentran dadas por el proceso crónico inflamatorio silencioso; donde se liberan una serie de citocinas que pueden influir también en la inflamación bronquial, predisponiendo al desarrollo de asma. Existen numerosos estudios contradictorios de la relación que existe entre la hiperreactividad bronquial con la obesidad, la cual podría jugar un papel importante en la fisiopatología del asma.

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 géneros nos dará a conocer si el grado de obesidad (obesidad vs obesidad mórbida) y el sexo se asocia a mayores complicaciones pulmonares.



## V. Objetivos

Establecer la frecuencia de Hiperreactividad bronquial con reto de metacolina en obesos mórbidos y no mórbidos

Identificar las alteraciones en el  $VEF_1$  y  $VEF_1/CVF$  en el paciente obeso mórbido.

## VI. Hipótesis

### **Hipótesis General**

La obesidad mórbida incrementa el riesgo de padecer Hiperreactividad en comparación con los pacientes eutróficos.

### **Hipótesis específicas**

Los obesos mórbidos tienen una caída del  $VEF_1$  30% mas que los no mórbidos

Los obesos mórbidos tienen una relación  $VEF_1/CVF$  mas baja que los no mórbidos.

Los obesos mórbidos tienen una obstrucción de la vía aérea pequeña, manifestada por disminución en el valor de  $FEF_{25-75\%}$ .

## VII. Métodos

Se analizaron 229 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, fueron clasificados en tres diferentes grupos: eutróficos (IMC <p85), obesos (IMC p90-99) y 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, con lo cual se obtuvieron 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, el cual hacía una espiración forzada máxima por 6 segundos. Después de 6 segundos, la prueba continuaba hasta que no había flujo. Al menos tres maniobras fueron realizadas con cada paciente, donde al menos 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.) aplicando el método de las cinco espiraciones establecido 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%.<sup>62</sup> 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 utilizaron 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 la boca y manteniendo la nariz ocluida con unas pinzas especiales. Al final de la espiración, inhaló lento y profundo hasta capacidad pulmonar total en 5 segundos aproximadamente, mantuvo la respiración a capacidad pulmonar total durante otros 5 segundos. El dosímetro se disparaba 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 espirometria. 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 esfuerzos respiratorios para realizar la espirometría no se paracticaban en un tiempo mayor 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.<sup>62</sup> 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 a la máxima concentración. Si no se presentaba caída con la concentración mas alta, la prueba se consideraba negativa, como se estipula en la literatura. La prueba se interrumpió si después de alguna de las nebulizaciones el descenso del FEV<sub>1</sub> era > 20%, en cuyo caso se administró un broncodilatador (salbutamol 200µg inhalado con cámara espaciadora), y se repitió la espirometría 10 minutos después con la finalidad de revertir la broncoconstricción ocasionada con el reto. Antes de su egreso, se confirmó que alcanzara un valor del FEV<sub>1</sub> superior al 80% del valor inicial. Posteriormente se calculó la concentración de metacolina que producía un descenso del 20% o más del FEV<sub>1</sub> (PC<sub>20</sub>).<sup>75, 76</sup>

## *Diseño del estudio*

Estudio transversal de una prueba diagnòstica, comparativo de tres grupos:

- a) Adolescentes femeninos/masculinos eutròficos 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.

### *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.

## *Descripción de variables*

### Variables independientes

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>



## *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  $\text{kg/m}^2$ ) 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  $\text{VEF}_1$  con respecto a la determinación basal posterior a la exposición a concentraciones establecidas de cloruro de metacolina. Se expresa en porcentaje.

*VOLUMEN ESPIRATORIO FORZADO EN EL PRIMER SEGUNDO ( $\text{VEF}_1$ ) (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 ( $\text{VEF}_1$ ) (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.

*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

## VIII. 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 corregido 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  $p < 0.05$ .

## IX . Resultados

Se incluyeron 229 pacientes (Figura 1) que fueron referidos al servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica del 2006 al 2011. De los cuales 40 eran eutróficos, 116 obesos y 73 obesos mórbidos según las definiciones ya comentadas.

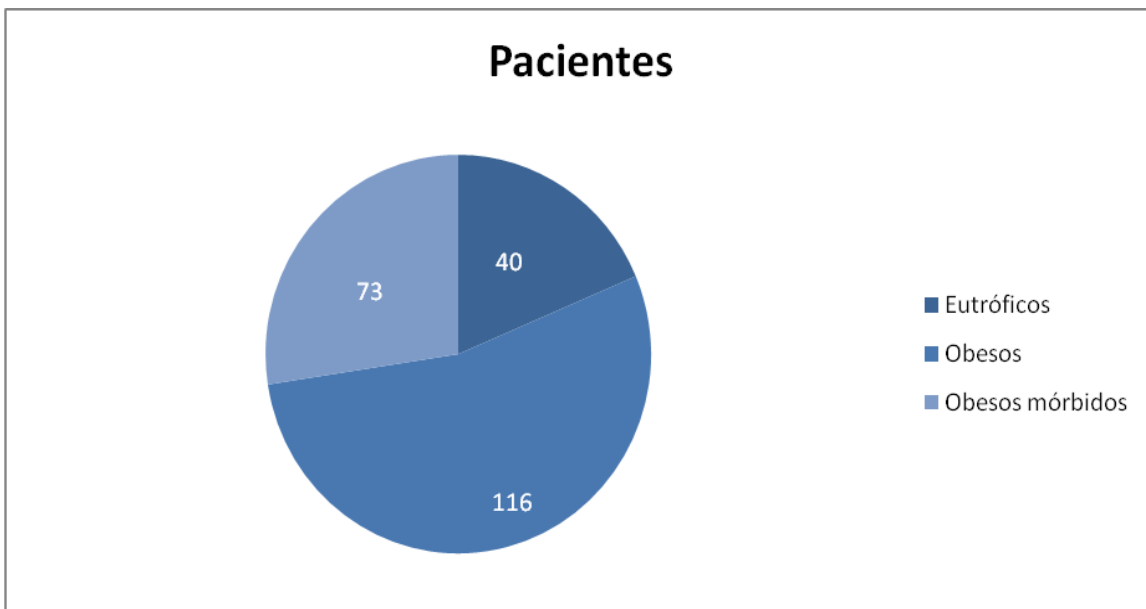


Fig 1. Pacientes incluidos en el estudio

### ***Características antropométricas***

Las características antropométricas de los pacientes se observan en el Cuadro 1. La mayoría de los pacientes eran obesos (116/229 pacientes), con una media de IMC y DS de 28.9 +/- 2.5. Seguido del grupo con obesidad mórbida (73/229 pacientes), con una media de IMC 38.4 +/- 5. Por último está el grupo de eutróficos (40/229), con una media de IMC 19.6 +/- 2.3. En la Tabla 1 podemos apreciar los datos antropométricos en la cual observamos claramente las diferencias esperadas entre los tres grupos.

TABLA 1. DATOS ANTROPOMÉTRICOS

		N	Mean	Std. Deviation	95% Confidence Interval for Mean	
					Lower Bound	Upper Bound
EDAD*	Eutrófico	40	13.55	1.48	13.07	14.02
	OB	116	13.14	1.70	12.83	13.45
	OM	72	13.90	1.80	13.47	14.32
	Total	228	13.45	1.72	13.23	13.68
PESO**	EU	40	49.40	9.32	46.45	52.42
	OB	116	71.99	1.80	69.81	74.16
	OM	73	100.54	1.79	96.35	104.73
	Total	229	77.14	2.25	74.21	80.09
TALLA***	EU	40	158.03	8.63	155.27	160.79
	OB	116	157.27	8.47	155.71	158.83
	OM	73	161.42	7.63	159.64	163.20
	Total	229	158.76	8.42	157.63	159.82
IMC****	EU	40	19.64	2.35	18.88	20.39
	OB	116	28.92	2.50	28.46	29.38
	OM	73	38.47	5.08	37.28	39.66
	Total	229	30.34	7.38	29.38	31.30
IMC_PERCENTIL*****	EU	40	50.84	2.39	43.19	58.48
	OB	116	96.94	1.34	96.69	97.19
	OM	73	98.86	0.63	98.71	99.01
	Total	229	89.53	2.04	86.84	92.16
PERIMETRO_CINTURA*****	EU	39	70.92	4.33	69.51	72.33
	OB	49	90.93	6.45	89.07	92.78
	OM	58	116.88	1.28	113.50	102.72
	Total	146	95.89	2.08	92.48	99.31

EU=Eutróficos, O=Obesidad, OM=Obesidad Mórbida;

ANOVA Post Hoc \* p<0.05 OB vs OM; \*\*p<0.05 EU vs O y OM; \*\*\*p<0.05 O vs OM; \*\*\*\*p<0.050 EU vs O y OM; \*\*\*\*\*p<0.05 EU vs O y OM; \*\*\*\*\*p<0.05 EU vs O y OM; O

### ***Pruebas de función pulmonar***

Los resultados de la espirometría basal se muestran en litros y porcentajes en las tablas 2 y 3 respectivamente. Se encontraron diferencias en la FVC y en el FEV<sub>1</sub> en los obesos mórbidos comparados con los obesos y los eutróficos. La FVC fue de 3.49 +/- 0.77 en eutróficos, 3.6 +/- 0.7 en obesos y 3.98 +/- 0.8 en obesos mórbidos, lo cual fue estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ) Así mismo el FEV<sub>1</sub> fue más bajo en pacientes obesos (FEV<sub>1</sub> 3.07 +/- 0.6), seguido por los pacientes eutróficos (FEV<sub>1</sub> 3.1 +/- 0.6), y posteriormente los pacientes con obesidad mórbida (FEV<sub>1</sub> 3.34 +/- 0.6), siendo esto significativo entre el grupo de los obesos y los obesos mórbidos. 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). En cuanto al FEF 25-75% (flujo espiratorio forzado 25-75%) se mantuvo dentro de parámetros normales en los grupos, siendo en eutróficos 3.95 +/- 1.02; en obesos 3.59 +/- 1.04 y en obesos mórbidos 3.66 +/- 0.97. Por último el PEF en eutróficos fue de 6.1 +/- 1.4, en obesos 6.6 +/- 1.58 y en obesos mórbidos 6.39 +/- 1.6.

TABLA 2. VALORES BASALES EN LITROS

		N	Mean	Std. Deviation	95% Confidence Interval for Mean	
					Lower Bound	Upper Bound
FVC LT Basal *	EU	40	3.49	,77407	3.24	3.73
	O	116	3.60	,71327	3.47	3.37
	OM	73	3.96	,80163	3.78	4.15
	Total	229	3.70	,77272	3.60	3.80
PRE FEV1 LT Basal **	EU	40	3.14	,63461	2.94	3.34
	O	116	3.07	,61115	2.96	3.18
	OM	73	3.34	,66780	3.18	3.49
	Total	229	3.17	,64199	3.08	3.25
PRE FEF25 -25 LT Basal	EU	40	3.95	102,675	3.62	4.28
	O	116	3.59	104,258	3.40	3.78
	OM	73	3.66	,97892	3.44	3.89
	Total	229	3.68	102,379	3.54	3.81
PEF LT Basal	EU	40	6.19	143,188	5.73	6.65
	O	116	6.68	158,705	6.39	6.97
	OM	73	6.39	167,588	6.00	6.78
	Total	229	6.50	159,539	6.30	6.71

ANOVA Post Hoc: p<0.05 \*OM vs EU y O; \*\* O vs OM



TABLA 3. VALORES BASALES EN PORCENTAJE

		N	Mean	Std. Deviation	95% Confidence Interval for Mean	
					Lower Bound	Upper Bound
FVC % Basal *	EU	40	106.10	1.45	101.43	110.76
	O	116	111.33	1.35	108.87	113.33
	OM	73	115.72	1.67	111.80	119.61
	Total	229	111.82	1.50	109.86	113.78
FEV1 % Basal	EU	40	102.55	1.37	98.16	106.93
	O	116	101.92	1.19	99.72	104.11
	OM	73	104.35	1.54	100.74	107.96
	Total	229	102.80	1.34	101.05	104.55
FEF25-75% Basal	EU	40	114.90	2.68	106.36	123.53
	O	116	106.39	2.57	101.65	111.14
	OM	73	103.20	2.50	97.43	109.11
	Total	229	106.89	2.59	103.51	110.37
PEF % Basal **	EU	40	98.55	1.69	93.13	103.96
	O	116	109.41	2.28	105.20	113.61
	OM	73	97.72	2.03	92.98	102.47
	Total	229	103.79	2.18	100.94	106.63

ANOVA Post Hoc: p<0.05 \*EU vs OM; \*\* O vs EU y O

### ***Prueba de reto a metacolina***

Se realizó el reto de metacolina posterior a la espirometría basal. El FEV<sub>1</sub> tuvo importantes diferencias que fueron significativas entre los pacientes obesos y los obesos mórbidos. En la primera concentración de metacolina (0.0625mg) los eutróficos tuvieron un FEV<sub>1</sub> de 3.06 +/- 0.6, en obesos de 3.06 +/- 0.6 y en obesos mórbidos 3.3 +/- 0.6. Con la segunda concentración de metacolina (0.25mg) el FEV<sub>1</sub> en eutróficos fue de 3.02 +/- 0.6; en obesos 3.01 +/- 0.6 y en obesos mórbidos de 3.3 +/- 0.6. Con la tercera concentración de metacolina (1mg) el FEV<sub>1</sub> en eutróficos fue 3.01 +/- 0.6, en obesos 2.9 +/- 0.6 y en obesos mórbidos 3 +/- 0.6. Con la cuarta concentración de metacolina (4mg) el FEV<sub>1</sub> en eutróficos fue de 2.9 +/- 0.6, en obesos fue de 2.89 +/- 0.6 y en obesos mórbidos fue de 3.2 +/- 0.7. Con la última concentración de metacolina (16mg) el FEV<sub>1</sub> en eutróficos fue de 2.9 +/- 0.6, en obesos fue de 2.7 +/- 0.6 y en obesos mórbidos 3.1 +/- 0.7.

Al realizar el análisis estadístico con ANOVA y Post Hoc en los valores espirométricos en litros encontramos diferencias significativas entre obesos y obesos mórbidos excepto en la segunda concentración de metacolina, como se observa en la Tabla 4. Sin embargo haciendo el mismo análisis en los valores medidos en porcentaje no se observa diferencia (Tabla 5).

TABLA 4. VALORES DE FEV1 EN EL RETO DE METACOLINA EN LITROS

		N	Mean	Std. Deviation	95% Confidence Interval for Mean	
					Lower Bound	Upper Bound
FEV1 LT Basal *	EU	40	3.14	,63461	2.94	3.34
	O	116	3.07	,61115	2.96	3.18
	OM	73	3.34	,66780	3.18	3.49
	Total	229	3.17	,64199	3.08	3.25
0.0625mg FEV1 Lt	EU	40	3.06	,65355	2.85	3.27
	O	116	3.06	,62234	2.94	3.17
	OM	73	3.30	,69612	3.14	3.46
	Total	229	3.13	,65885	3.05	3.22
0.25mg FEV1 Lt **	EU	40	3.02	,62538	2.82	3.22
	O	115	3.01	,60668	2.89	3.12
	OM	71	3.29	,67978	3.13	3.45
	Total	226	3.10	,64390	3.01	3.18
1mg FEV1 Lt ***	EU	39	3.01	,64539	2.80	3.22
	O	114	2.96	,62675	2.85	3.08
	OM	71	3.25	,70212	3.09	3.42
	Total	224	3.06	,66477	2.98	3.15
4mg FEV1 Lt ****	EU	38	2.98	,63406	2.77	3.18
	Obesidad	111	2.89	,62059	2.78	3.01
	OM	68	3.22	,66557	3.06	3.38
	Total	217	3.01	,65099	2.92	3.10
16mg FEV1 Lt *****	E	37	2.94	,66274	2.71	3.16
	O	100	2.79	,62115	2.67	2.92
	OM	66	3.11	,71317	2.93	3.29
	Total	203	2.92	,67127	2.83	3.02

ANOVA Post Hoc: p<0.05 \*O vs OM; \*\* O vs OM; \*\*\* O vs OM; \*\*\*\* O vs OM; \*\*\*\*\* O vs OM;

TABLA 5. VALORES DE FEV1 EN EL RETO DE METACOLINA EN PORCENTAJE

		N	Mean	Std. Deviation	95% Confidence Interval for Mean	
					Lower Bound	Upper Bound
FEV1 %	EU	40	102.55	1.37	98.16	106.93
	O	116	101.92	1.19	99.72	104.11
	OM	73	104.35	1.53	100.74	107.96
	Total	229	102.80	1.34	101.05	104.55
0.0625mg FEV1 %	EU	40	99.67	1.49	94.88	104.46
	O	116	100.69	1.18	98.52	102.86
	OM	73	102.86	1.64	99.03	106.69
	Total	229	101.20	1.39	99.39	103.02
0.25mg FEV1 %	EU	40	98.90	1.45	94.25	103.54
	O	115	99.46	1.26	97.13	101.80
	OM	71	102.66	1.62	98.81	106.51
	Total	226	100.37	1.42	98.50	102.23
1mg FEV1 %	EU	39	98.57	1.49	93.73	103.44
	O	114	97.96	1.27	95.60	100.32
	OM	71	101.63	1.69	97.62	105.63
	Total	224	99.23	1.45	97.31	101.15
4mg FEV1 %	EU	38	97.44	1.47	92.60	102.28
	O	111	95.57	1.29	93.14	98.00
	OM	68	100.34	1.61	96.47	104.29
	Total	217	97.41	1.44	95.48	99.33
16mg FEV1 %	EU	37	96.40	1.63	90.96	101.84
	O	100	92.18	1.43	89.33	95.02
	OM	66	95.970	1.77	91.32	100.00
	Total	203	94.936	1.59	91.89	96.29

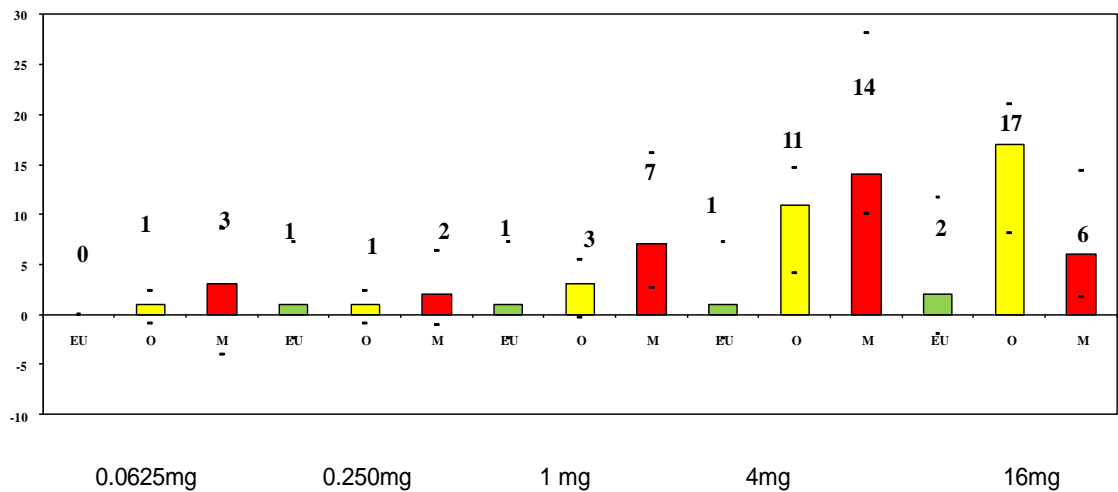
ANOVA Post Hoc: SIN DIFERENCIA ESTADISTICA

Los resultados de prueba de reto a metacolina se observa en la Figura 2. El mayor porcentaje de respuesta positiva fue en obesos (28%), seguida de obesos mórbidos (18%) y por último se encuentran los eutróficos (12%). Esta diferencia no fue significativa entre grupos. Así mismo podemos observar que los obesos tuvieron un mayor porcentaje de pacientes con reto positivo a metacolina, sin embargo los obesos mórbidos presentan la caída del VEF1 con concentraciones menores en comparación con los otros grupos, lo cual es un hallazgo de gran importancia para nuestro estudio.

Figura 2.

**Numero de pacientes que tuvieron prueba positivas a diferentes concentraciones de metacolina**

N  
u  
m  
e  
r  
o  
  
d  
e  
  
p  
a  
c  
i  
e  
n  
t  
e  
s



P <0.05 Ch<sup>2</sup>

Concentración de Metacolina

EU 12%  
O 28%  
OM 18%

## X. 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 en la cual encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes obesos y los obesos mórbidos. También se demostró que la obesidad disminuye el índice de Tiffaneau ( $VEF_1/FVC$  disminuido). Estos hallazgos son compatibles con el estudio CAMP<sup>15</sup> donde se demostró un aumento del  $VEF_1$  y FVC según el aumento de IMC, mientras que el índice de Tiffaneau disminuyó, pero esta población fue de niños asmáticos.

De igual forma se realizó una prueba de reto a metacolina a todos los pacientes donde se observó que hay diferencia significativa en la presencia de HRB en los pacientes obesos en mayor porcentaje que los, obesos mórbidos y los eutróficos, sin embargo es importante destacar que el grupo de obesidad mórbida tuvo una caída del FEV1 con dosis más bajas de metacolina, lo cual pudiera sugerir una mayor susceptibilidad. Pero observamos que la prueba de reto con 4mg fue mayoritariamente positiva en los obesos y obesos mórbidos.

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 en parte por la obesidad. Por otro lado, 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.

Nuestro estudio no logró demostrar que los obesos mórbidos presentan mayor HRB en comparación con los otros grupos, 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>77, 78</sup> no fue solo por efecto directo de la obesidad.

Se requiere realizar mas estudios con muestras mas grandes para que se pueda corroborar la relación entre hiperreactividad bronquial y un IMC elevado.

## Referencias

---

- 1 Ford ES, The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:897-909.
- 2 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
- 3 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.
- 4 Seidell JC, de Groot LCPGM, van Sonsbeek JLA, Deurenberg P, Hautvast AJ. *Am J Public Health* 1986; 76:264-269.
- 5 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.
- 6 Shaheen SO, Sterne JAC, Montgomery SM, Azima H. Birth weight, body mass index and asthma in adults. *Thorax* 1999; 54:396-402.
- 7 S Chinn Jarvis D, Burney P. Relation of bronchial responsiveness to body mass index in the ECRHS. *Thorax* 2002; 27; 1028 - 1033.
- 8 Von Behren J, Kreutzer R, Hernandez A. Self-reported asthma prevalence in adults in California. *J Asthma* 2002;39:429-40.
- 9 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.
- 10 Chinn S. Obesity and asthma: evidence for and against a causal relation. *J Asthma* 2003; 40:1-11
- 11 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
- 12 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
- 13 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
- 14 Chinn S, Rona RJ. Can the increase in body mass index explain the rising trend in asthma in children? *Thorax* 2001;56:845-850
- 15 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.
- 16 K G Tantisira, S T Weiss Complex interactions in complex traits: obesity and asthma *Thorax* 2001;56:64-74
- 17 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.
- 18 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.
- 19 Dhabuwala A, Cannan RJ, Stubbs RS. Improvement in co-morbidities following weight loss from gastric bypass surgery. *Obesity Surgery* 2000; 10(5):428-435.
- 20 Macgregor AM, Greenberg RA. Effect of surgically induced weight loss in asthma in the morbidly obese. *Obesity Surgery* 1993; 3:15-21.
- 21 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.
- 22 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
- 23 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



- 
- 24 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.
- 25 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
- 26 Del Rio-Navarro B, Cisneros-Rivero M, Berber-Eslava A, Espinola-Reyna G, Sienra-Monge J. Exercise induced bronchospasm in asthmatic and non-asthmatic obese children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2000;28:5-11.
- 27 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
- 28 Barrera F, Hillyer P, Aseanio 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
- 29 Naimark A, Cherniack RM. Compliance of the respiratory system and its components in health and obesity. *J Appl Physiol* 1960;15:377-382
- 30 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
- 31 Biring MS, Lewis MI, Liu JT, Mohsenifar Z. Pulmonary physiologic changes of morbid obesity. *Am J Med Sci* 1999;318:293-297
- 32 Rubinstein I, Zamel N, DuBarry L, Hoffstein V. Airflow limitation in morbidly obese, nonsmoking men. *Ann Intern Med* 1990;112:828-832
- 33 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
- 34 David A. Beuther. Recent insight into obesity and asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2010, 16:64-70
- 35 Weiss S. Obesity: insight into the origins of asthma. *Nat Immunol* 2005; 6:537-9
- 36 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.
- 37 José A Castro-Rodríguez Relación entre obesidad y asma. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:171-5
- 38 Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:911-919
- 39 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
- 40 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
- 41 Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin Chim Acta* 2007;380:24-30.
- 42 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
- 43 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
- 44 World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity and health. Obesity and overweight.
- 45 [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)
- 46 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.
- 47 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.
- 48 O. Asensio de la Cruz, A. Córdón 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

- 
- 49 Smith L, McFadden ER Jr. Bronchial hyperreactivity revisited. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74:454-470
- 50 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
- 51 Jansen DF, Timens W, Kraan J, et al. (A)symptomatic bronchial hyper-responsiveness and asthma. *Respir Med* 1997; 91:121-134
- 52 Boulet LP. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a curiosity or an opportunity to prevent asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:371-378
- 53 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
- 54 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.
- 55 Anderson SD, Silverman M, Godfrey S, Konig P. Exercise-induced asthma: A review. *Br J Dis Chest.* 1975;69.
- 56 Crapo R, Casaburi R, Coates L; Enright P, Hankinson J, Irvin C et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing 1999. Official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 163:292-3.
- 57 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.
- 58 Jensen E, Dahl R, Steffensen F. Bronchial reactivity to cigarette smoke in smokers: repeatability, relationship to methacholine reactivity, smoking and atopy. *Eur Respir J.* 1998; 11:670-6.
- 59 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.
- 60 James A, Ryan G. Testing airway responsiveness using methacholine or histamine. *Respirology* 1997; 2(2):97-105
- 61 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
- 62 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.
- 63 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.
- 64 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.
- 65 Robert O. Cofzapo, 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
- 66 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*
- 67 Beydon N, Davis D, Lombardi E, Allen J, Arets H, Aurora P et al. An official American Thoracic Society/European respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 75: 1304-45.
- 68 Frey U, Stocks J, coates A, Sly P, Bates J. Specifications for equipment used for infant pulmonary function testing. ERS/ATS Task Force on Standard for Infant Respiratory Function Testing. *European Respiratory Society/American Thoracic society.* *Eur Respir J.* 2000; 16: 731-40

- 
- 69 Aurora O, Stocks J, Oliver C, Saunders S, Castel R, Chaziparasidis G et al. Quality control for spirometry in preschool children with and without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 169: 1152-9.
- 70 Aurora O, Stocks J, Oliver C, Saunders S, Castel R, Chaziparasidis G et al. Quality control for spirometry in preschool children with and without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 169: 1152-9.
- 71 Beydon N, Amsallem F, Bellet M, Boulé M, Chaussain M, Denjean A et al. Pulmonary function test in preschool children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166: 1099-104.
- 72 Beydon N, Trang-Pham h, Bernard A, Gaultier C. Measurements of resistance by the interrupter technique and of transcutaneous partial pressure of oxygen in Young children during methacholine challenge. *Pediatr Pulmonol.* 2011; 31: 238-46.
- 73 Oostveen E, MacLeod D, Iorino h, Farré R, Hantos Z, Desager K et al. The forced oscillation technique in clinical practice methodology recommendations and future developments. *Eur Respir J.* 2003; 22: 1026-41.
- 74 Duiverman E, Neijens H, Affourtit M, de Jongste J, Kerrebijn j. Bronchial Hyperreactivity measurements by the forced oscillation technique. *Eur J Respir Dis Suppl.* 1983; 128: 415-6
- 75 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.
- 76 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.
- 77 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
- 78 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