



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE MEDICINA
 DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
 HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

TESIS

“Efecto de la Obesidad Sobre el Colesterol HDL, la actividad de la Paroxonasa y el índice de Tiffeneau en Adolescentes con y sin Asma”

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DR. LUIS OCTAVIO HERNÁNDEZ MONDRAGON

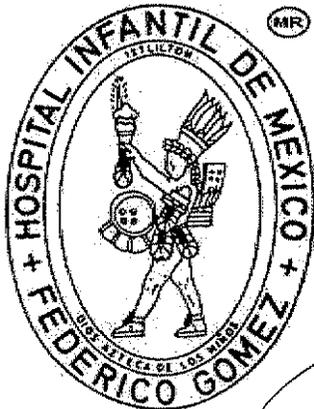
Director de Tesis:

Dra. Blanca Estela Del Rio Navarro
 Departamento de Alergología e Inmunología Clínica

Asesores de Tesis:

Dr. Dino Roberto Pietropaolo Cienfuegos
 Departamento de Alergología e Inmunología Clínica

Dr. Miguel Angel Rosas Vargas
 Departamento de Alergología e Inmunología Clínica



[Handwritten signature]

MÉXICO D.F., FEBRERO DEL 2013





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.

DIRECTORA DE TESIS:



DRA. BLANCA ESTELA DEL RÍO NAVARRO.

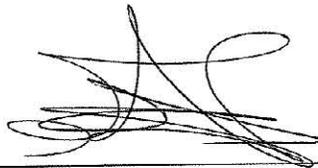
Encargada del Departamento de Alergia e Inmunología Clínica
Pediátrica Hospital Infantil de México Federico Gómez
Profesor titular del Curso Universitario de Alergia e Inmunología
Clínica Pediátrica

CO-ASESORES:



DR. DINO PIETROPAOLO CIENFUEGOS

Adscrito al Departamento de Alergia e Inmunología Clínica
Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez
Director Metodológico



DR. MIGUEL ANGEL ROSAS VARGAS

Jefe de Servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica
del Hospital Infantil de México Federico Gómez
Director Metodológico

INDICE

1.	Resumen	4
2.	Antecedentes	5
3.	Planteamiento del Problema	12
4.	Pregunta de Investigación	13
5.	Hipótesis	14
6.	Justificación	15
7.	Objetivos	16
8.	Material y Métodos	17
9.	Diseño del Estudio	17
10.	Diseño de la Muestra	18
11.	Criterios de Inclusión	18
12.	Criterios de Exclusión	18
13.	Variables	19
14.	Procedimientos	20
15.	Análisis Estadístico	23
16.	Limitaciones del Estudio	26
17.	Consideraciones Éticas	27
18.	Consideraciones de Bioseguridad	27
19.	Resultados	28
20.	Discusión	42
21.	Conclusiones	46
22.	Cronograma de Actividades	47
23.	Anexos	48
24.	Bibliografía	56

RESUMEN.

TITULO: “EFECTO DE LA OBESIDAD SOBRE EL COLESTEROL HDL, LA ACTIVIDAD DE LA PAROXONASA Y EL ÍNDICE DE TIFFENEAU EN ADOLESCENTES CON Y SIN ASMA”

Planteamiento del problema: El asma y la obesidad son enfermedades crónicas que cursan con inflamación sistémica de bajo grado y estrés oxidativo aumentado. Tanto obesos como asmáticos, poseen una capacidad antioxidante disminuida, una forma de evaluarla es a través de los niveles de HDL y de la actividad de la paroxonasa. Hasta el momento, no existen estudios que hayan investigado el la asociación de obesidad y asma sobre dichos componentes.

-Objetivo General: Evaluar el efecto de la obesidad sobre el colesterol HDL, la actividad de la paroxonasa y la función pulmonar en adolescentes con y sin asma.

-Metodología: Estudio transversal analítico en 4 grupos de adolescentes de 11 a 16 años y ambos sexos, clasificados en: A) Eutrófico No Asmático [ENA], B) Eutrófico Asmático (EA); C) Obesos No Asmáticos [ONA], y D) Obesos Asmáticos [OA]. Para cada grupo se evaluaron el colesterol HDL, la actividad de la paroxonasa y el índice de Tiffeneau. El cálculo de la muestra se determinó en base a la correlación la actividad de paroxonasa y niveles de HDL reportada por Gianna Ferreti. Se realizó estadística descriptiva mediante medidas de tendencia central (media, frecuencias), de dispersión (desviación estándar, intervalo de confianza 95%). Se analizaron por ANOVA las diferencias significativas intragrupo con corrección *pos hoc con T3 de Dunnett*. La correlación de variables cuantitativas y cualitativas se realizó mediante la prueba de Pearson.

- Resultados: Se incluyeron 158 adolescentes, 56.3% fueron varones (n 89) y 43.7% mujeres (n 69). La media de edad fue de 12.5 años (DE + 1.78). Los grupos formados fueron: ENA (n 49), EA (n 33), ONA (n 51) y OA (n 25). Se demostró una correlación inversa entre el IMC y el HDL ($r=-0.192$, $p<0.05$), sin poder demostrar correlación con la actividad de la paroxonasa. Así mismo, se observó una correlación positiva entre el IMC con la CVF ($r=0.456$, $p<0.05$) y con el VEF₁ ($r=0.391$, $p<0.05$) con una correlación inversa con el índice de Tiffeneau ($r=-0.247$, $p<0.005$).

- Conclusiones: La obesidad disminuye el HDL y favorece el desequilibrio en los componentes del sistema oxidante - antioxidante. Tanto las capacidades como los volúmenes pulmonares de los adolescentes obesos se encuentra aumentados con respecto a los adolescentes eutróficos; sin embargo, también existe una obstrucción manifiesta por una correlación inversa entre el IMC y el índice de Tiffeneau.

ANTECEDENTES.

La obesidad y el asma son enfermedades crónicas que afectan millones de individuos alrededor del mundo. En las últimas dos décadas se ha presentado un aumento en la prevalencia de asma y obesidad a nivel mundial^{1,2,3,4}.

La obesidad es el acumulo excesivo de grasa corporal que afecta la salud. El asma es un síndrome clínico complejo y crónico de la vía aérea, donde hay obstrucción de la vía aérea pequeña, hiperreactividad bronquial e inflamación, manifestándose por síntomas recurrentes de tos, sibilancias y disnea⁵.

De acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud del 2000 (ENSA)⁶ y a la actual encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2006 (ENSANUT 2006)⁷ el sobrepeso y la obesidad en adolescentes aumentó de 28 a 30%, esto significa que uno de cada tres adolescentes tiene sobrepeso u obesidad; mientras que, por estudios internacionales, del 9 al 12% de esta población tiene asma.

En la fase IIIA del estudio Internacional de Asma y Alergia en la infancia (*ISAAC, International Study of Allergy and Asthma in Childhood*), la mayoría de los países, incluido México, tuvieron un incremento en la prevalencia de asma en las edades de 13 a 14 años⁸. Cifras similares se observan en el norte del Distrito Federal (DF) con prevalencia de 8.2% (IC 95% 7-9.4) en varones y 11.7% en mujeres (IC 95%10.3-13.2)⁹.

En los últimos años varios estudios epidemiológicos en adultos y niños han llamado la atención ante la asociación entre obesidad y asma^{10,11,12,13}. Entre las hipótesis que existen¹⁴ se considera el efecto de la obesidad sobre la mecánica de la pared torácica, la inflamación sistémica de bajo grado, y los cambios en las concentraciones séricas de proteínas derivadas del tejido adiposo (adipocinas)¹⁵.

El tejido adiposo de los obesos expresa una mayor cantidad de proteínas proinflamatorias, como el TNF- α , IL-6 y proteína C-reactiva (PCR)¹⁶. Estas citoquinas pueden modificar inflamación de las vías aéreas, aumentando contractilidad de estas¹⁷ y cambiando la respuesta a glucocorticoides¹⁸. En particular las adipocinas pueden mediar la asociación entre la obesidad y el asma con diferencias en el género^{19,20,21}.

En la obesidad y asma existen, además del daño causado por el proceso inflamatorio derivado del ambiente alterado de adipocinas y adhesinas, el ocasionado por el estrés oxidativo²². Tanto la obesidad como el asma son enfermedades inflamatorias crónicas caracterizadas por un incremento del estrés oxidativo normal. Este estrés oxidativo en ambas condiciones es una vía fisiopatológica posible para explicar por qué, en comparación con los sujetos más delgados, los obesos tienen un mayor riesgo de asma y gravedad de esta.

El estrés oxidativo resulta del desequilibrio entre las especies oxidantes y la cantidad de antioxidantes (ya sea por un aumento en las especies reactivas o por la disminución de las defensas antioxidantes)²³. La concentración de estas especies es altamente dinámica y en condiciones fisiológicas normales hay un equilibrio entre oxidantes y antioxidantes. El desbalance bioquímico propiciado por el exceso de especies reactivas de oxígeno (ERO) y/o radicales libres genera daño oxidativo en las biomoléculas que no puede ser contrarrestado por los sistemas antioxidantes²⁴. Los radicales libres (RL) son especies químicas que tienen un electrón no apareado, que las habilita como fragmentos moleculares muy reactivos.

La magnitud del daño producido por las ERO, ocurre en las principales biomoléculas (ADN, lípidos y proteínas) que son blanco del ataque de los RL²⁵. La lipoperoxidación origina la formación de hidroperóxidos de lípidos altamente reactivos. El mejor marcador de daño a lípidos es el malondialdeído, y su cuantificación es el más empleado como indicador de lipoperoxidación²⁶.

La peroxidación de lípidos, es producida particularmente por radicales OH sobre los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas celulares. Inicialmente, un ácido graso se oxida por salida de un átomo de hidrógeno de un grupo metileno hacia el OH· que actúa como agente oxidante, produciéndose radical peróxido. Este, a su vez, repite el proceso en cadena hasta la muerte celular²⁷.

Una parte importante de la evaluación del estado oxidativo es la es la cuantificación de la actividad antioxidante, realizado mediante la cuantificación de moléculas con capacidad antioxidante como el ácido ascórbico, α -tocoferol, β -caroteno, el ácido úrico, la bilirrubina, los niveles de glutatión peroxidasa (GSH) y la actividad de la enzima paroxonasa (PON-1).

La paroxonasa (HDL - PON) es una estearasa calcio dependiente asociada a la molécula del HDL, capaz de hidrolizar fosfolípidos y por tanto proteger a las lipoproteínas (LDL y HDL) y a las membranas celulares de su oxidación. Su actividad varía ampliamente entre humanos sanos, y se ha sugerido que los sujetos con baja actividad de la enzima PON1 tienen un riesgo mayor de desarrollar enfermedades en las cuales el daño oxidativo y la lipoperoxidación se encuentren involucrados²⁸. La actividad de la paroxonasa puede ser evaluada mediante la actividad de la hidrólisis de la paroxona. Finalmente, la reducción de la capacidad antioxidante de la PON-1 es un factor predictor de enfermedad vascular en humanos²⁹.

La paroxonasa es una glucoproteína sintetizada en el hígado, dímero de peso molecular entre 43,000 y 45,000 A; su gen (PON1, Cr 7)³⁰ es un miembro de una gran familia de genes de la familia de los PONs, que incluyen la expresión de otras dos proteínas (PON2 y PON3), siendo la actividad de la PON1 la predominante en sangre³¹.

Existe una diferencia interindividual de 10 a 40 veces en la actividad sérica de la paroxonasa debido, en parte, a cuatro polimorfismos comunes: el polimorfismo de la región promotora funcional que incluyen PON1_{G-108T} y PON1_{G-}

162A, y los polimorfismos funcionales que codifican son PON1_{Q192R} y PON1_{L55M}. El polimorfismo de la región promotora afecta el nivel de la proteína, mejor representado por la actividad de hidrólisis de fenilacetato de la PON-1, la cual es razonablemente independiente del polimorfismo de la PON1₁₉₂. En México, se ha establecido una asociación entre el genotipo L homocigoto PON1_{L55M} y obesidad²⁹.

Se ha demostrado que los factores ambientales pueden alterar la expresión de la actividad de la paraoxonasa en un 1 - 6% (uso de anticonceptivos, efecto positivo) (tabaquismo y edad, efecto negativo); variables metabólicas alterando su expresión en un 4 a 19% (la más fuerte, con una correlación positiva entre HDL y la actividad y concentración de la PON - 1). La concentración de Apo - II refleja el metabolismo de las lipoproteínas. La actividad génica la puede afectar en un 65 - 92%, reflejándose en variaciones sobre la concentración de la enzima o sobre su especificidad^{30, 32}.

La actividad de la PON1 contribuye a la actividad antioxidante del HDL, ya que virtualmente su actividad se encuentra asociada a la misma (HDL-C)²⁹. La estrecha asociación entre la paraoxonasa y el HDL se debe a la necesidad de la paraoxonasa de asociarse a un complejo hidrofóbico. Se han establecido asociaciones significativas entre la actividad y concentración de la PON1 y las concentraciones de HDL y apoA-I³³. Por su parte la HDL se considera cardioprotectora en contra de enfermedad vascular coronaria, posee actividad antiinflamatoria y antioxidante capaz de evitar la oxidación del LDL, ésta última asociándose a la actividad de la PON1³⁴.

La función protectora de la HDL se ha atribuido tradicionalmente a su participación activa en el transporte inverso de colesterol³⁵. Las moléculas de HDL tienen funciones adicionales, algunas de las cuales son: la capacidad de unión a lipopolisacáridos, estimular el movimiento endotelial, la inhibición de la síntesis del factor activador de plaquetas y la protección de los eritrocitos en contra de la actividad procoagulante. Parte de su actividad antioxidante es por

su proteína principal, la apoA-I capaz de remover los hidroperóxidos del LDL *in vitro*³⁶. Se ha visto en animales de experimentación que la concentración de HDL se correlaciona inversamente con el desarrollo de arteriosclerosis. Además, la lesión arteriosclerótica tiende a involucionar en cuanto aumenta la concentración de HDL o de sus apolipoproteínas (apo) *in vivo*²⁹. En algunos ensayos experimentales se ha utilizado la HDL reconstituida (rHDL) como una estrategia terapéutica probable para el tratamiento de la enfermedad arterial coronaria ya que el rHDL es capaz de inhibir la recaptura de LDL oxidado por los macrófago y la producción de especies proaterogénicas³⁷.

Distintos estudios han demostrado una alteración en el metabolismo de lípidos y lipoproteínas en sujetos obesos, observándose tanto en niños como en adultos, cifras elevadas de colesterol y triglicéridos y bajas en las lipoproteínas de baja y alta densidad (LDL, HDL respectivamente). Dichas alteraciones se acompañan de un incremento en el daño oxidativo con mayor susceptibilidad a la peroxidación lipídica del LDL, sugiriéndose que el incremento en el daño oxidativo es secundario a una disminución de las propiedades antioxidantes²⁸.

Se ha demostrado en modelos animales que la oxidación del LDL en la obesidad esta asociada con una alteración en la defensa antioxidante del HDL y de las enzimas asociadas al HDL: paroxonasa (HDL - PON) y lecitina. El descenso en la actividad de la PON-1 junto con el HDL se debe a que la mayor parte de la paroxonasa plasmática se encuentra unida a la superficie del HDL; sin embargo, también se ha visto que la disminución en la actividad de la PON-1 puede observarse aún en ausencia de modificaciones en los niveles de HDL²⁸.

Se ha visto que la capacidad antioxidante total es inversamente proporcional al índice de masa corporal, de manera que un índice de masa corporal alto en niños puede contribuir a un mayor riesgo de aterosclerosis. La actividad de la PON1 correlaciona con el índice aterogénico. La actividad de la PON1 es más alta en niñas respecto a niños. La disminución de los antioxidantes

séricos puede ser asociada a la producción elevada de moléculas modificadas y podría causar un mayor riesgo para el incremento del estrés oxidativo en corazón y enfermedades vasculares como la aterosclerosis³⁸.

La actividad de la PON1 se encuentra reducida en enfermedades con elevado estrés oxidativo, como la enfermedad coronaria, las dislipoproteinemias, procesos inflamatorios, la diabetes y ciertas neuropatías. El incremento en la actividad de mieloperoxidasa (MPO) plasmática ha sido relacionada con la evolución de diferentes patologías destacando las enfermedades crónico-degenerativas que tienen en común el cursar con un estado de estrés oxidativo (EO) concomitante a un proceso inflamatorio persistente³⁹.

Este es el caso del asma, una enfermedad pulmonar inflamatoria crónica relacionada a un estrés oxidativo incrementado, en la que se ha visto que asociado a una disminución de la actividad de la paroxonasa, se puede encontrar niveles incrementados de cobre, hierro, LDL oxidado y peroxidación de lípidos⁴⁰.

Se han reportado niveles elevados de especies reactivas de oxígeno (ROS), tales como los radicales hidroxilos, superóxidos, y peróxidos en condiciones inflamatorias. Un desequilibrio entre la actividad oxidante y antioxidante esta involucrado en patologías con gran liberación de radicales libres, tal como en el proceso de isquemia - repercusión y en el asma, no solo manifiesta a nivel local (pulmón), sino a nivel sistémico (circulación)⁴¹.

Esto sugiere que un incremento en el estrés oxidativo y una disminución en la actividad de la paroxonasa pueden ser contribuyentes importantes para la aceleración del progreso en la aterosclerosis y al igual en pacientes asmáticos. Se ha demostrado un incremento en la oxidación del LDL a partir de niveles bajos de HDL y paroxonasa; así mismo, se ha demostrado un incremento en la actividad de la paroxonasa posterior al tratamiento del asma³⁹.

Se ha demostrado que la generación intermitente de las ROS como consecuencia de una activación constante de los leucocitos debido a una inflamación crónica, puede modificar la respuesta de las vías aéreas al reto con acetilcolina y bradicinina, y que las células leucocitarias obtenidas por lavado bronquioalveolar de estos pacientes producen una mayor producción de ROS, comparadas con las de sujetos sanos, respuesta que es inversamente relacionada con el volumen espiratorio forzado del primer segundo (FEV₁) así como con el flujo espiratorio pico (PEF) en los pacientes asmáticos³⁹.

En un estudio reciente, se estableció un modelo murino con sensibilización a ovoalbúmina (OVO) inducida; posteriormente se realizó la determinación de microarreglos para identificar genes expresados (o no) en distintos momentos tras el reto a OVO. Se identificó que dentro de los principales transcritos infrarregulados, se encontraba el de la PON - 1, correlacionándose con niveles de actividad bajos (PON - 1) en humanos asmáticos durante exacerbaciones, y que al igual, con el incremento en sus niveles de actividad, se observó una mejoría en los síntomas. Esto sugiere un fundamento para su participación en la fisiopatología del asma y para ser usada (la PON -1) como un marcador del efecto del tratamiento⁴².

Se realizó un estudio en niños con exacerbación asmática, demostrando una disminución no uniforme en PON - 1 en un 15% respecto a controles, con una capacidad antioxidante disminuida y un incremento en la lipoperoxidación⁴³.

Finalmente, en un estudio reciente se concluyó que los niveles bajos de HDL se encuentran asociadas para asma en la adolescencia, sugiriendo un papel de esta lipoproteína en la patogénesis del asma⁴⁴.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La obesidad y el asma son enfermedades crónicas que cursan con un estado inflamatorio sistémico y un aumento en el daño por estrés oxidativo. Comparten varias características, como el efecto de la obesidad sobre la mecánica de la pared torácica, la inflamación sistémica de bajo grado, y los cambios en las concentraciones de adipocinas.

El estrés oxidativo resulta del desequilibrio entre las especies oxidantes y la cantidad de antioxidantes, y su evaluación debe incluir ambos componentes. La actividad antioxidante puede evaluarse mediante los niveles de HDL y de la actividad de la enzima paroxonasa (PON-1); el efecto del estrés oxidativo puede evaluarse con los niveles de malondialdehído.

En los sujetos obesos los niveles de actividad antioxidante del HDL y de la Paroxonasa son más bajos respecto a los eutróficos, dando lugar a mayor lipoperoxidación y a un daño oxidativo celular acelerado. De la misma forma, en pacientes asmáticos con baja actividad de paroxonasa se ha observado un incremento la peroxidación de lípidos y de oxidación de LDL. Los niveles bajos de HDL se encuentran asociados a una mayor incidencia de asma en la adolescencia, sugiriendo un papel de esta lipoproteína en su patogénesis⁴⁴. Se ha visto que la actividad de la paroxonasa se encuentra disminuida durante exacerbaciones asmáticas; y que tras su incremento, se da una mejoría en los síntomas. Esto sugiere un fundamento para su participación en la fisiopatología del asma y para el uso de la paroxonasa como un marcador del efecto del tratamiento.

Hasta el momento, no existen trabajos que estudien la asociación entre la obesidad y el asma sobre el estado oxidativo en población pediátrica, de ahí la importancia en la realización de éste estudio.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál será el efecto de la obesidad sobre el colesterol HDL, la actividad de la paroxonasa y el índice de Tiffeneau en adolescentes con y sin asma?

- ¿Cuál será el efecto de la obesidad (del $IMC \geq PC 95$) sobre niveles séricos de colesterol HDL, la actividad de la paroxonasa en adolescentes con y sin asma?
- ¿Cuál será el efecto de la obesidad ($IMC \geq PC 95$) sobre el índice de Tiffeneau (relación VEF_1/CVF)?
- ¿Existirá una correlación significativa entre los niveles séricos de la actividad de paroxonasa con el índice de Tiffeneau (relación VEF_1/CVF) en adolescentes obesos con y sin asma?

HIPÓTESIS.

H1: Un $IMC \geq PC 95$ se correlacionará inversamente con las cifras de HDL, con la actividad antioxidante de la paroxonasa, y con el índice de Tiffeneau (relación VEF_1/CVF) en adolescentes con y sin asma.

H0: Un $IMC \geq PC 95$ no tiene correlación con los niveles del HDL, con la capacidad antioxidante de la paroxonasa, ni con el índice de Tiffeneau (relación VEF_1/CVF) en adolescentes con y sin asma.

JUSTIFICACIÓN

La mayoría de estudios que han investigado la relación entre la obesidad y estrés oxidativo, y aquellos que han estudiado la correlación del estrés oxidativo y la actividad antioxidante sobre la función pulmonar han sido realizados en adultos. Existen pocos estudios al respecto que se hayan realizado en población con obesidad y asma, y aún menos en población pediátrica.

La obesidad y el asma se consideran estados inflamatorios crónicos, en los cuales existe un daño persistente que puede estar relacionado con el desequilibrio en el perfil de adipocinas y el incremento en el estrés oxidativo.

La evidencia muestra que los sujetos obesos cursan con cifras disminuidas de HDL y de actividad de paroxonasa (baja capacidad antioxidante); y por tanto, con un estado oxidativo total incrementado. A su vez, el aumento del estrés oxidativo y la baja capacidad antioxidante disminuye la función pulmonar, y en pacientes asmáticos incrementa su gravedad al disminuir el índice de Tiffeneau (relación VEF_1/CVF).

Son necesarias más investigaciones en pediatría para determinar si nuestra población de adolescentes obesos, con y sin asma, cursan con una disminución de las cifras de HDL, de la actividad de paroxonasa, y con disminución del índice de Tiffeneau. Así mismo, de corroborarse dicha asociación, podrá considerarse el monitoreo de la actividad de la paroxonasa como un marcador del efecto del tratamiento en pacientes asmáticos.

OBJETIVOS

Objetivo General:

Evaluar la relación entre la obesidad ($IMC \geq PC 95$) y las cifras séricas de HDL, la actividad de la paroxonasa y el índice de Tiffeneau (relación VEF_1/CVF) en adolescentes con y sin asma.

Objetivos específicos:

- Determinar el peso, talla e índice de masa corporal, en adolescentes obesos y eutróficos, con y sin asma.

- Determinar las concentraciones séricas en ayuno de glucosa, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos en adolescentes obesos y eutróficos, con y sin asma.

- Determinar las concentraciones séricas en ayuno de paroxonasa y malondialdehído en adolescentes obesos y eutróficos, con y sin asma.

- Realizar una espirometría de esfuerzo (determinación de CVF, VEF_1 , y relación VEF_1/CVF) en adolescentes obesos y eutróficos, con y sin asma.

- Evaluar la correlación entre un $IMC \geq PC 95$ con los niveles séricos de colesterol HDL, de la actividad de la paroxonasa y con el índice de Tiffeneau (relación VEF_1/CVF) en adolescentes obesos y eutróficos, con y sin asma.

- Evaluar la correlación entre los niveles de HDL y la actividad de la paroxonasa con el índice de Tiffeneau (relación VEF_1/CVF) en adolescentes obesos con y sin asma.

MATERIAL Y MÉTODOS

- **Diseño del Estudio:** Transversal analítico en 4 grupos. Los adolescentes fueron reclutados de la consulta de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” y de escuelas secundarias aledañas a la zona del Hospital. Se invitaron e incluyeron a aquellos adolescentes que cumplieron con los criterios de inclusión

Una vez firmada la hoja de asentimiento y consentimiento bajo información se les realizó un historia clínica completa (anexo uno), determinación de medidas antropométrica (peso, talla, cálculo del IMC), perfil de lípidos (Triglicéridos [TG], colesterol total [Col T], Colesterol HDL [HDL - C], colesterol LDL [LDL - C]) y glucemia en ayuno. La muestra de sangre para las determinaciones fue de 15 mL con anticoagulante para la separación del plasma, que fue congelado a menos 70 °C.

La determinación de glucosa y perfil de lípidos se realizó en el Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez”, y la de los elementos de estrés oxidativo se realizó en las instalaciones del laboratorio de Bioquímica Médica del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepulveda” del IMSS, CMN SXXI. Las pruebas de estrés oxidativo fueron evaluadas mediante la cuantificación de productos de lipoperoxidación como daño a ácidos grasos insaturados con malondialdehído [MDA]) y los niveles de la enzima antioxidante paroxonasa [PON-1]. Se realizó una espirometría de esfuerzo bajo criterios de aceptabilidad y reproductibilidad según la Sociedad Americana de Tórax (*ATS, American Torax Society*) en las instalaciones del servicio de Alergia e Inmunología Clínica.

En base a su IMC (tablas CDC) y a si eran o no asmáticos, se formaron cuatro grupos:

1. Eutrófico (IMC 5 a 84%) No Asmático [ENA]
2. Eutrófico (IMC 5 a 84%) Asmático [EA]
3. Obeso (IMC \geq 95%) No Asmático (ONA)
4. Obeso (IMC \geq 95%) Asmático (OA)

- **Tamaño de la Muestra:** Programa Primer Statistics

La muestra se determinó en base al coeficiente de correlación lineal entre la actividad de la paroxonasa y las cifras de HDL para la población estudiada por Gianna Ferreti²⁸. Para un alfa de 0.05, coeficiente de correlación esperado 0.71, poder 80% se necesita por cada grupo un tamaño de muestra de 13 adolescentes.

- **Criterios de Selección de la Muestra.** Se incluyeron en el estudio muestras sanguíneas de adolescentes con las siguientes características:

Criterios de Inclusión

- ✓ Firma del asentimiento y del consentimiento bajo información
- ✓ Hombres y mujeres
- ✓ Edad de 11 a 16 años
- ✓ Adolescentes obesos (con un IMC \geq del percentil 95, según edad y género)
- ✓ Adolescentes eutróficos (con IMC entre el percentil 5 y 84%, según edad y género).
- ✓ Adolescentes con asma leve intermitente (clasificada en base a GINA 2006) sin uso de esteroides inhalados.

Criterios de Exclusión:

- ✓ Retardo mental, retraso en el desarrollo psicomotor.
- ✓ Alteraciones del SNC (p.e. epilepsia).
- ✓ Enfermedad pulmonar (Fibrosis quística, displasia broncopulmonar, tuberculosis pulmonar).
- ✓ Enfermedad cardiaca.
- ✓ Endocrinopatías (hipotalámica, tiroidea, Diabetes mellitus Tipo 1 o 2)

- ✓ Pacientes con reflujo gastroesofágico por historia clínica.
- ✓ Dislipidemia: Hipertrigliceridemia familiar (TG mayor de 300 mg/dl e historia familiar de esta) ó Hipercolesterolemia familiar.
- ✓ Síndrome de ovario poliquístico.
- ✓ Síndromes somatodismórficos (Síndrome de Prader Willi, Barder-Biedl) o algún síndrome monogenético.
- ✓ Tratamiento con glucocorticoides reciente (tres meses previos): sistémicos en ciclo corto o continuo; ó inhalados.
- ✓ Uso de medicamentos como: anticonceptivos ó vitaminas.
- ✓ Asma no controlada (clasificada de acuerdo a GINA 2006).
- ✓ Infecciones respiratorias cuatro semanas antes.
- ✓ Tabaquismo activo y/o pasivo.
- ✓ Pacientes que se encuentren bajo tratamiento de control de peso con medicamentos
- ✓ Toxicomanías: alcoholismo, tabaquismo, o algún consumo de enervantes.

- **Variables:**

Variable(s) Independientes:

- Obesidad (IMC \geq PC 95%)
- Eutrofismo (IMC PC 5 - 84%)
- Asma (categoría leve intermitente, GINA 2006)

Variable(s) Dependientes:

a) *Variable principal de respuesta o variable dependiente primaria:*

- Niveles séricos en ayuno de Colesterol HDL (HDL-C).
- Niveles séricos en ayuno de actividad de paroxonasa [PON-1].
- Índice de Tiffeneau (relación VEF₁/CVF).

b) *Variables secundarias:*

- Niveles séricos en ayuno de glucosa, triglicéridos [TG], colesterol total [col

T], Colesterol LDL [LDL - C].

- Niveles séricos en ayuno de Malondialdehído.
- Determinaciones de CVF, VEF₁, FEF_{25-75%} y FEP.

c) *Variables confusoras:*

- Edad
- Estadio puberal (Tanner)
- Género
- Actividad Física

- **Métodos de Laboratorio.**

- **Cuantificación de lipoproteínas, triglicéridos, colesterol total y glucosa.** Las concentraciones de proteínas del HDL y LDL fueron determinados mediante el método de Lowry y cols.⁴⁵, utilizando albúmina sérica como estándar. La determinación del colesterol total, triglicéridos y glucosa fue determinada mediante el uso de un kit comercial.

- **Cuantificación de Paroxonasa (PON-1):**

Fundamento: La actividad de la Paraoxanasa-1 (PON) se mide utilizando como sustrato artificial al dietil-p-nitrofenil-fosfato, el cual es hidrolizado por la PON produciendo p-nitrofenol y dietilfosfatato. La cantidad de p-nitrofenol liberado es medible en un espectrofotómetro de luz visible a una longitud de onda de 450 nm.

Preparación de las soluciones:

1. Trizma base 90 mM (Solución T): Disolver 2.180 g de Trizma base (PM 121.14) en 150 mL de agua desionizada y ajustar a pH 8.5 con HCl, posteriormente aforar a 200 mL con agua desionizada.
2. Cloruro de Calcio 1.9 mM (Solución C): Disolver CaCl₂ (PM 147.026 g)

- 0.2793g en 10 mL de Tris 90 mM, diluir ésta solución 1:100 con tris 90 mM.
3. Cloruro de Sodio 36 mM(Solución N): Disolver 0.21 g de NaCl (PM 58.44 g) en 5 mL de Tris 90 mM.
 4. Solución TNC: Mezclar la solución C (5 mL), la solución N (5 mL) y aforar a 100 mL con la solución T.
 5. Paraoxón 250 mM (Diethyl-p-nitrophenyl-fosfato) (Solución P): En un vial color ámbar adicionar 50 μ L de paraoxón (PM 275.19 g 90%) y agregar 653 μ L de Tris 90 mM. Mezclar en vortex hasta que no se vean las micelas.
 6. Solución TCNP: Tomar 50 μ L de solución P y adicionar 4950 μ L de solución TCN, mezclar en el vortex y mantener en frio.
 7. Eserina 5 μ M: Disolver 0.0011 g de eserina (PM 275.35 g) en 1 mL de agua desionizada. Preparar en un tubo ámbar.

Procedimiento: Mezclar 5 μ L de la solución de Eserina con 25 μ L de suero e incubar durante 10 minutos a temperatura ambiente y protegido de la luz para inhibir la actividad de la butilcolinesterasa. Posteriormente tomar 10 μ L de la mezcla anterior y agregar 240 μ L de la Solución TNCP que se encuentre a temperatura ambiente, mezclar, dejar correr un minuto y leer en un espectrofotómetro de luz visible a una longitud de onda de 405 nm.

Cálculos: Tomar las lecturas cada minuto durante 10 minutos y calcular el incremento de las absorbancias (Δ Abs).

- Cuantificación de Malondialdehído (MDA):

Fundamento: La cuantificación de MDA se basa en la reacción producida entre el ácido tiobarbitúrico (TBA) y el producto de lipoperoxidación, malondialdehído, lo

que origina especies reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) los cuales son medibles mediante un espectrofotómetro de luz visible a 535 nm.

Preparación de las Soluciones:

- Ácido fosfórico (H₃PO₄) 0.2 M: Tomar 339.1 µL y aforar a 25 mL con agua destilada.
- Ácido tiobarbitúrico (TBA) 0.11 M: Pesar 0.396 g de TBA y disolver en 25 mL de agua destilada.
- Patrón de malondialdehído (MDA) 30 nmol: Se toman 5 µL del estándar de MDA y se diluyen en 50 mL de agua destilada, de la solución stock anterior se toman 50 µL y se diluyen en 850 µL de agua destilada.

Procedimiento: La determinación de MDA se realiza en una alícuota de 200 µL de plasma, donde se agregan 200 µL de agua destilada, 200 µL de ácido fosfórico (H₃PO₄) y 25 µL de ácido tiobarbitúrico (TBA). Se mezcla con un vortex y se incuba a 90 °C durante 60 minutos. Posteriormente la muestra se deja enfriar y se adiciona 400 µL de butanol, se mezcla y se centrifuga a 6000 rpm a 4 °C durante 10 minutos. Finalmente se toma una alícuota de del sobrenadante y se lee a una longitud de onda de 535 nm.

Unidad: nmol/mL.

ANÁLISIS DE LOS DATOS.

Con una alfa de 0.05 y un beta de 20%. Para la estadística descriptiva se obtuvieron medidas de tendencia central (media, frecuencias) y dispersión (desviación estándar, intervalo de confianza 95%). Para el análisis se utilizó ANOVA para los 4 grupos y análisis *pos hoc* T3 de Dunnett para evaluar las diferencias entre los grupos. Para correlaciones se uso la prueba de Pearson.

DEFINICIONES OPERACIONALES:

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Categoría	Escala de Medición	Unidad de Medición
Peso	Masa de algo determinada por medio de una balanza o de otro instrumento equivalente.	Resultado numérico en kilogramos y gramos obtenido de la medición en bascula del paciente al estar sin zapatos y con a menor cantidad de ropa posible.	Cuantitativa continua.	Intevalar	Kilogramos
Talla	Estatura o altura de las personas	Resultado numérico en centímetros obtenido por el estadímetro.	Cuantitativa continua.	Intervalar	Metros
Índice de Masa Corporal	Conocido como índice de Quatelet para medición indirecta de la grasa corporal en la mayoría de las poblaciones, se obtiene de dividir el peso en kilogramos entre la talla en metros al cuadrado.	Resultado aritmético del peso del paciente en kilogramos dividido por la talla en metros al cuadrado.	Cuantitativa continua.	Intervalar	kg/m ²
Asma	El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea que cursa con episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, con una obstrucción variable al flujo aéreo, reversible (GINA 2008).	Reporte por el paciente de episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos particularmente nocturnos.	Cualitativa	Nominal	Si / No
Eutrofico	Adolescente con índice de masa corporal entre el percentil 5 y 84 para edad, talla y sexo	Adolescente con índice de masa corporal entre el percentil 5 y 84 para edad, talla y sexo	Cuantitativa continua	Intervalar	kg/m ²

Obesidad	Es el trastorno nutricional que se manifiesta por un exceso de grasa corporal. Según las tablas de referencia de CDC que toman en cuenta edad, talla, sexo y peso, obesidad se define cuando el IMC es > o igual a la percentil 95 y mórbida >99.	Adolescente con índice de masa corporal se reporta por arriba del percentil 95 para edad, talla y sexo.	Cuantitativa continua	Intervalar	kg/m2
Colesterol	Lípido esteroideo, el cual puede obtenerse por la vía exógena o endógena a través de síntesis hepática. Es un componente importante de las membranas celulares, precursor de vitamina D, esteroides sexuales y sales biliares.	Lípido esteroideo, el cual puede obtenerse por la vía exógena o endógena a través de síntesis hepática. Es un componente importante de las membranas celulares, precursor de vitamina D, esteroides sexuales y sales biliares.	Cuantitativa continua	Intervalar	mg/dl.
HDL	(High density lipoproteins): Lipoproteínas de alta densidad se encargan de recuperar el colesterol circulante y llevarlo nuevamente al hígado para su metabolismo.	(High density lipoproteins): Lipoproteínas de alta densidad se encargan de recuperar el colesterol circulante y llevarlo nuevamente al hígado para su metabolismo.	Cuantitativa continua	intervalar	mg/dl
LDL	(Low density lipoproteins): Lipoproteínas de baja densidad se encargan de recuperar el colesterol circulante y llevarlo nuevamente al hígado para su metabolismo.	(Low density lipoproteins): Lipoproteínas de baja densidad se encargan de recuperar el colesterol circulante y llevarlo nuevamente al hígado para su metabolismo.	Cuantitativa continua	intervalar	mg/dl
Triglicéridos	Tipo de lípidos formados por una molécula de glicerol que tiene esterificados sus tres grupos hidroxilo por tres ácidos grasos saturados o insaturados. Forman parte de las grasas, principalmente de origen animal.	Tipo de lípidos formados por una molécula de glicerol que tiene esterificados sus tres grupos hidroxilo por tres ácidos grasos saturados o insaturados. Forman parte de las grasas, principalmente de origen animal.	Cuantitativa continua	Intervalar	mg/dl
Glucosa	Es una molécula carbohidrogenada. Se forma de la unión de una aldohexosa y un monosacárido. La glucosa es el compuesto orgánico más abundante en la naturaleza. Es la principal fuente de energía de las células mediante la degradación	Es una molécula carbohidrogenada. Se forma de la unión de una aldohexosa y un monosacárido. La glucosa es el compuesto orgánico más abundante en la naturaleza. Es la principal fuente de energía de las células mediante la degradación catabólica	Cuantitativa continua	Intervalar	mg/dl

	catabólica y es el componente principal de polímeros de importancia estructural como la celulosa y de polímeros de almacenamiento como el almidón	y es el componente principal de polímeros de importancia estructural como la celulosa y de polímeros de almacenamiento como el almidón			
Paroxonasa	Enzima antioxidante	Enzima antioxidante	Cuantitativa continua	Intervalar	U/L
Malondialdehído	Producto de la lipoperoxidación	Producto de la lipoperoxidación	Cuantitativa continua	Intervalar	nmon/mL
Capacidad Vital Forzada	Es el volumen máximo que somos capaces de inspirar y espirar en condiciones forzadas; es la suma del volumen corriente y los volúmenes de reserva inspiratorio y espiratorio.	Es el volumen máximo que somos capaces de inspirar y espirar en condiciones forzadas; es la suma del volumen corriente y los volúmenes de reserva inspiratorio y espiratorio.	Cuantitativa continua	Intervalar	L
Volumen Espiratorio Forzado en un segundo	Es la cantidad de aire expulsado durante el primer segundo de la espiración máxima, realizada tras una inspiración máxima	Es la cantidad de aire expulsado durante el primer segundo de la espiración máxima, realizada tras una inspiración máxima	Cuantitativa continua	Intervalar	L
Índice de Tiffeneau	Es la relación, en porcentaje, de la capacidad forzada que se espira en el primer segundo, del total exhalado para la capacidad vital forzada.	Es la relación, en porcentaje, de la capacidad forzada que se espira en el primer segundo, del total exhalado para la capacidad vital forzada.	Cuantitativa continua	Intervalar	%
Flujo Espiratorio forzado del 25-75% de la capacidad vital	Flujo espirado forzado del 25 - 75% de la capacidad vital	Flujo espirado forzado del 25 - 75% de la capacidad vital	Cuantitativa continua	Intervalar	L/seg
Flujo Espiratorio Pico	Es el máximo flujo de aire que se alcanza durante una maniobra de espiración forzada máxima iniciada a partir de un nivel de insuflación pulmonar máxima	Es el máximo flujo de aire que se alcanza durante una maniobra de espiración forzada máxima iniciada a partir de un nivel de insuflación pulmonar máxima	Cuantitativa continua	Intervalar	L/seg

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La muestra de estudio fue suficiente para establecer correlaciones significativas en el grupo en general; sin embargo, considerándose el tamaño de la muestra por cada grupo de estudio, se requiere de un tamaño de muestra mayor para que ésta sea representativa de cada población.

Consideramos que la muestra del estudio no fue lo suficientemente grande e imposibilita la generalización de los hallazgos a los niños que tienen obesidad y asma.

Debido al diseño del estudio, hubo variables no susceptibles a ser controladas, tales como la actividad física del paciente, su género y estadio puberal,

El diagnóstico de asma en los pacientes incluidos, fue establecido en base a un interrogatorio dirigido, y no corroborado espirométricamente.

Los pacientes asmáticos incluidos en el estudio, corresponden según su gravedad (GINA 2006) a un asma de intensidad leve y curso intermitente, y al momento de ingreso al estudio se encontraron asintomáticos, es por ello que no pudo establecerse una evaluación sobre la correlación de los resultados y la gravedad de la sintomatología asmática.

Finalmente, se requieren más estudios con una muestra mayor y un diseño longitudinal para establecer conclusiones más sólidas.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

En vista de las características de que este estudio, se considera que fue de riesgo mínimo. Solo se realizó una toma de muestra de sangre por paciente con volumen de 15 mL y una espirometría.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

La toma de las muestras de sangre de los sujetos del estudio, fueron obtenidas por médicos pediatras utilizando todas las medidas de protección (guantes, mascara facial). El material empleado fue estéril y de uso único, desechados en los contenedores rojos del hospital. Las muestras se tomaron en el laboratorio del servicio de Alergia e Inmunología Clínica (Edificio Mundet Planta Baja) y el plasma se congeló a -70°C en un congelador específico para muestras sanguíneas disponible en dicho laboratorio. Posteriormente las muestras fueron transportadas y procesadas en el Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez” y el laboratorio de Bioquímica Médica del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, sin contratiempos.

RESULTADOS

Se realizó un estudio prospectivo, transversal y analítico, en las instalaciones del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, durante un periodo de 10 meses comprendido entre Agosto del 2011 a Junio del 2012.

Se incluyeron al estudio un total de 158 adolescentes, 56.3% fueron varones (n 89) y 43.7% mujeres (n 69) (Tabla 1). La media de edad en el grupo fue de 12.5 años (DE \pm 1.78). Se formaron los siguientes grupos de estudio:

- a) Eutrófico No Asmático [ENA]: n 49 (31%),
- b) Eutrófico Asmático [EA]: n 33 (20.9%),
- c) Obeso No Asmático [ONA]: n 51 (32.3%) y,
- d) Obeso Asmático [OA]: n 25 (15.8%).

Grupo	Género N (%)		Asma N (%)		Población total de estudio N (%)
	Masculino	Femenino	No Asmáticos	AsmáticosS	
Eutrófico	45 (28.4%)	37 (23.4)	49 (31.0)	33 (20.9)	82 (51.9%)
Obeso	44 (27.8)	32 (20.2)	51 (32.2)	25 (15.8)	76 (48.1%)
Total	89 (56.3)	69 (43.7%)	100 (63.2)	58 (36.7)	158 (100%)

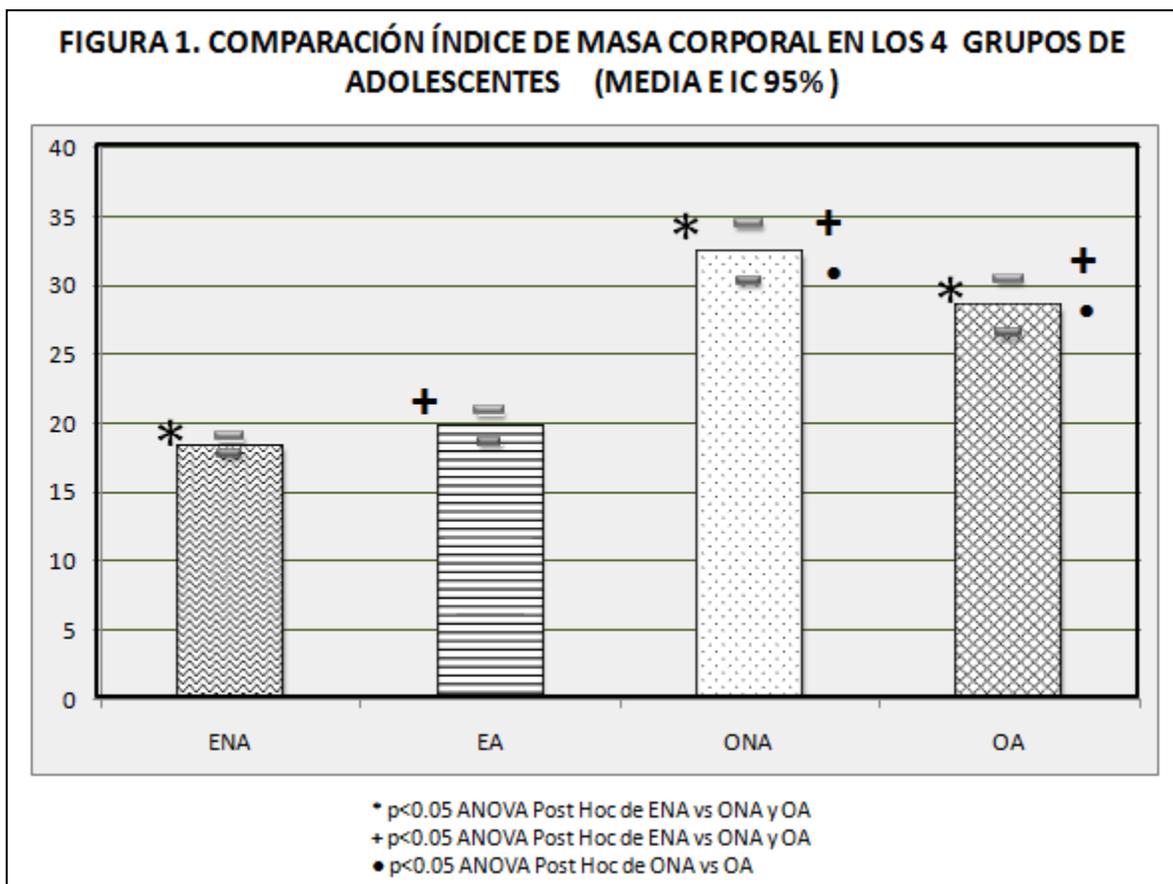
Tabla 1: Descripción demográfica de la muestra de estudio.

Tras el cálculo del IMC, el grupo de ENA tuvo una media de 18.35 kg/m² (\pm 2.14DE, IC95% 17.73-18.96), en el grupo EA 19.73 kg/m² (\pm 3.18DE, IC95% 18.59-20.86), en el grupo ONA de 32.35 kg/m² (\pm 7.41DE, IC95% 30.27/34.44), y en el grupo OA 28.46 kg/m² (\pm 4.79DE, IC95% 26.48-30.44), mostrando diferencia

significativa entre los grupos ENA vs ONA y OA, EA vs ONA y OA, y ONA vs OA ($p < 0.05$ ANOVA Post hoc). El grupo ONA tuvo las medias más altas para el IMC. La distribución por género de acuerdo a los grupos formados fue homogénea (tabla 2, Figura 1).

GRUPO	N	Media	Desviación Estándar	Intervalo de confianza para la media al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
ENA •	49	18.35	2.14	17.73	18.96
EA •	33	19.73	3.18	18.59	20.86
ONA •	51	32.35	7.41	30.27	34.44
OA •	25	28.46	4.79	26.48	30.44

Tabla 2: • $p < 0.05$ ANOVA Post Hoc de ENA vs ONA y OA, EA vs ONA y OA, ONA vs OA.



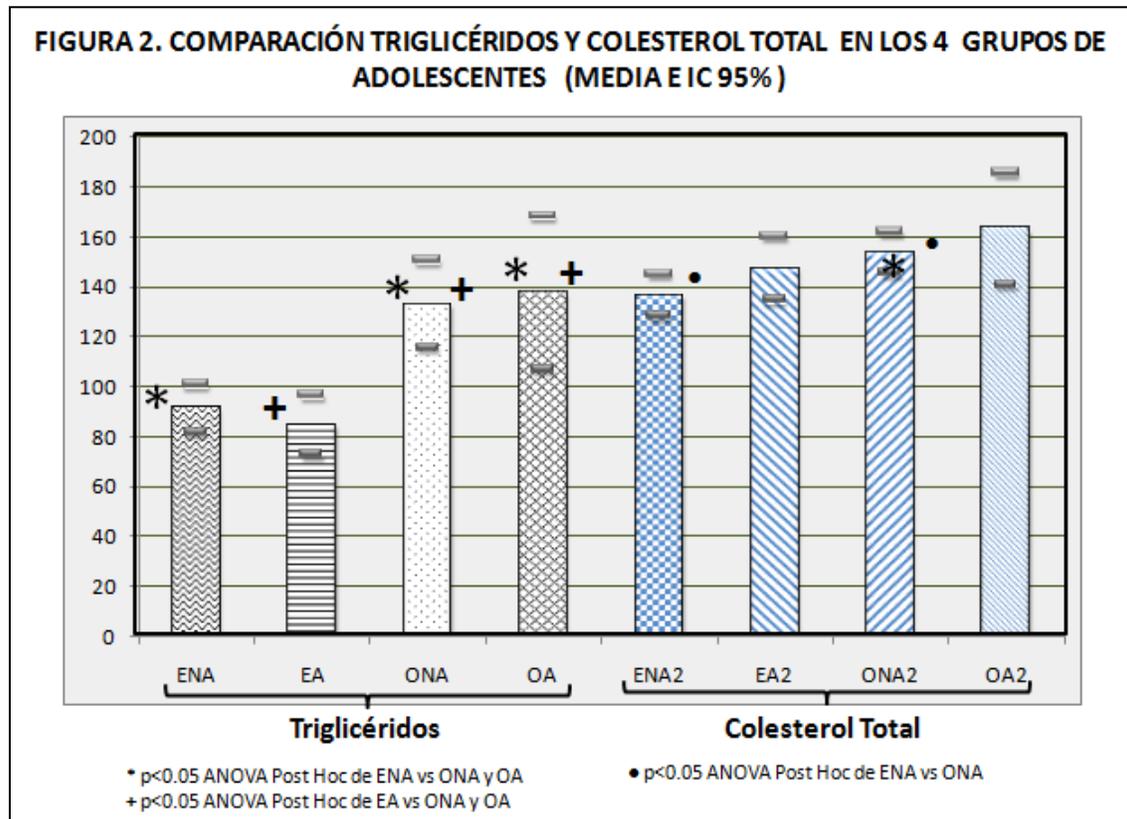
Las cifras de **glucosa** en ayuno para los grupos de estudio fueron muy similares, las medias más bajas fueron las del grupo EA con una media de 79.14 mg/dL (\pm 11.46DE, IC95% 75.07-83.20), las más altas las del grupo ONA con una media de 81.81 mg/dL (\pm 12.27DE, IC95% 78.73, 85.26); sin mostrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (Tabla 3).

En la determinación de **triglicéridos**, las cifras obtenidas para los grupos de estudio fueron: en el grupo de ENA la media fue de 91.14 mg/dL (\pm 33.36DE, IC95% 81.55 - 100.72), para el grupo EA fue de 84.38 mg/dL (\pm 33.30DE, IC95% 72.57-96.19), en el grupo ONA fue de 132.85 mg/dL (\pm 61.95DE, IC95% 115.42-150.27) y en el grupo OA fue de 137.47 mg/dL (\pm 74.35DE, IC95% 106.78-168.16); mostrando diferencias estadísticamente significativas al comparar ENA y EA vs ONA y OA ($p < 0.05$ ANOVA Post hoc)(Tabla 3, Figura 2).

Por otra parte, las cifras de **colesterol total** mostraron diferencia estadística entre los grupos ENA vs ONA ($p < 0.05$ ANOVA Post hoc), con una media para el grupo ENA de 136.61 mg/dL (\pm 29.24DE, IC95% 128.11-144.91) y para el ONA de 162.96 mg/dL (\pm 28.94DE, IC95% 145.38-161.66) (Tabla 3, Figura 2).

GRUPO	N	Media	Desviación Estándar	Intervalo de confianza para la media al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
GLUCOSA	ENA	49	80.66	10.18	
	EA	33	79.14	11.46	
	ONA	51	81.81	12.27	
	OA	25	80.15	10.39	
TRIGLICERIDOS	ENA*	49	91.14	33.36	
	EA*	33	84.38	33.30	
	ONA**	51	132.85	61.95	
	OA**	25	137.47	74.35	
COLESTEROL TOTAL	ENA+	49	136.51	29.24	
	EA	33	147.18	36.01	
	ONA+	51	153.52	28.94	
	OA	25	162.96	54.41	

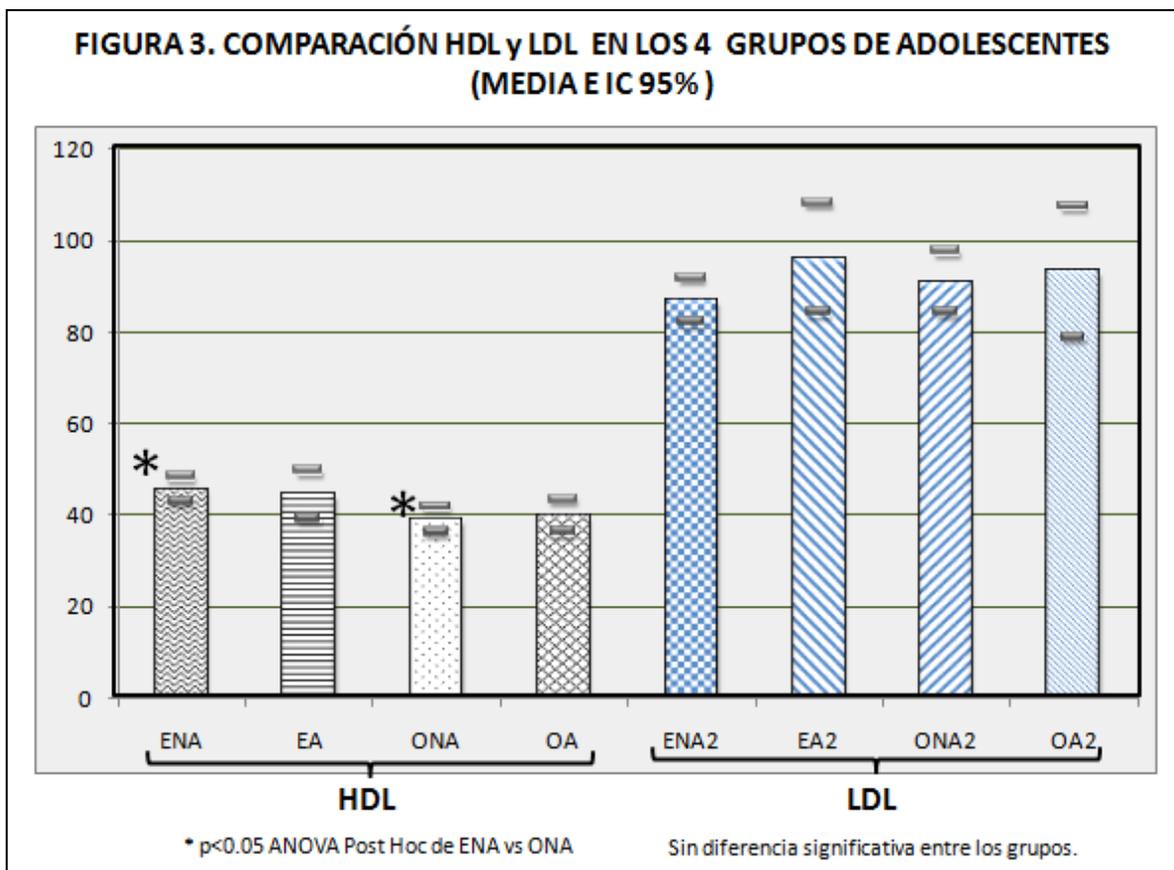
Tabla 3: * $p < 0.05$ ANOVA Post Hoc de ENA y EA* vs ONA y OA**. + $p < 0.05$ ANOVA Post Hoc de ENA vs ONA.



En la determinación de niveles de lipoproteínas de alta y baja densidad (HDL y LDL, respectivamente) se obtuvieron los siguientes resultados. Las cifras de HDL en ayuno para los grupos de estudio fueron: en el grupo de ENA la media fue de 45.58 mg/dL (\pm 9.18DE, IC95% 42.95-48.22), para el grupo EA fue de 44.32 mg/dL (\pm 14.88DE, IC95% 39.04-49.59), en el grupo ONA fue de 38.84 mg/dL (\pm 10.08DE, IC95% 36.01-41.68) y en el grupo OA fue de 39.72 mg/dL (\pm 8.72DE, IC95% 36.12-43.32) mostrando diferencia estadística significativa al comparar los grupos ENA vs ONA y OA ($p < 0.05$ ANOVA Post hoc) (Tabla 3). Las cifras de LDL fueron muy similares entre los grupos, con la media más baja en el grupo de ENA con 86.81 mg/dL (\pm 17.07DE, IC95% 81.91-91.71), y la mas alta para el grupo EA con 96.07 mg/dL (\pm 33.84DE, IC95% 84.07-108.07); sin mostrar diferencias significativas entre los grupos (Tabla 4, Figura 3).

	GRUPO	N	Media	Desviación Estándar	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
HDL	ENA*	49.00	45.58	9.18	42.95	48.22
	EA	33.00	44.32	14.88	39.04	49.59
	ONA	51.00	38.84	10.08	36.01	41.68
	OA	25.00	39.72	8.72	36.12	43.32
LDL	ENA	49.00	86.81	17.07	81.91	91.71
	EA	33.00	96.07	33.84	84.07	108.07
	ONA	51.00	90.93	23.93	84.20	97.66
	OA	25.00	93.08	34.69	78.76	107.40

Tabla 4: * p<0.05 ANOVA Post Hoc de ENA* vs ONA/OA.



En la determinación de niveles de actividad de la enzima paroxonasa (PON-1) y de malondialdehído (MDA) los resultados fueron los siguientes. Para la actividad de la **paroxonasa** no hubo diferencia estadística entre los grupos, el grupo con medias más bajas fue el ENA cuya media fue de 0.028 U/L (\pm 0.028DE, IC95% 0.020 - 0.036), y el que tuvo las más altas fue el grupo ONA con 0.034 U/L (\pm 0.033DE, IC95% 0.024-0.043) (Tabla 4). Por su parte, en las cifras de **Malondialdehído** tampoco se observó diferencia significativa; las medias mas bajas fueron las del grupo ONA con 2.24 nmol/L (\pm 1.60DE, IC95% 1.79-2.69), y las más altas las del grupo EA fue de 2.59 nmol/L (\pm 1.81DE, IC95% 1.95-3.24) (Tabla 5).

GRUPO	N	Media	Desviación Estándar	Intervalo de confianza para la media al 95%		
				Límite inferior	Límite superior	
PARAXONASA	ENA	49	.028	.028		
	EA	33	.029	.020	.036	
	ONA	51	.034	.033	.024	.043
	OA	25	.030	.026	.019	.040
MALONDIALDEHIDO	ENA	49	2.51	1.46	2.09	2.93
	EA	33	2.59	1.81	1.95	3.24
	ONA	51	2.24	1.60	1.79	2.69
	OA	25	2.32	1.71	1.61	3.03

Tabla 5: Niveles de actividad antioxidante (actividad de paroxonasa) y daño por lipoperoxidación (malondialdehído).

En los resultados del valor absoluto de la **Capacidad Vital Forzada [CVF]**, hubo una diferencia estadística entre los grupos ENA vs ONA ($p < 0.05$ ANOVA Post hoc), cuyas medias para ENA 2.87 L (\pm 0.95DE, IC95% 2.60-3.14) y para ONA 3.77 L (\pm 0.96DE, IC95% 3.50-4.04). Para los porcentajes del valor predicho para edad, género y talla, hubo diferencia significativa al comparar ENA vs ONA y ENA vs OA ($p < 0.005$ ANOVA Post hoc), cuyas medias fueron para ENA 98.3% (\pm 18.89, IC95% 92.90-103.75), ONA 115.64% (+17.61DE, IC95% 110-69-120.60) y OA 108.32% (+10.60DE, IC95% 103.94-112.69) (Tabla 6, Figuras 4 y 5).

El valor absoluto del **Volumen Espiratorio Forzado en un segundo (VEF1)** tuvo diferencia significativa al comparar el grupo ENA vs ONA y ONA vs OA ($p < 0.05$ ANOVA Post hoc); sus medias por grupo en ENA 2.57 L (± 0.79 DE, IC95% 2.35-2.80), ONA fue de 3.14 L (± 0.75 DE, IC95% 2.93-3.35) y OA fue de 2.67L (± 0.62 DE, IC95% 2.41-2.91). No hubo diferencias significativas al comparar los porcentajes de los valores predichos por grupos (Tabla 6, Figuras 4 y 5).

		N	Media	Desviación Estándar	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
CVF (L)	ENA*	49	2.87	.95	2.60	3.14
	EA	33	3.35	.85	3.05	3.65
	ONA*	51	3.77	.96	3.50	4.04
	OA	25	3.24	.75	2.93	3.55
CFV (%)	ENA**	49	98.33	18.89	92.90	103.75
	EA	33	108.97	19.17	102.17	115.77
	ONA**	51	115.65	17.61	110.69	120.60
	OA**	25	108.32	10.61	103.94	112.70
VEF1 (L)	ENA+	49	2.57	.79	2.35	2.80
	EA	33	2.74	.66	2.51	2.97
	ONA+	51	3.14	.75	2.93	3.35
	OA+	25	2.67	.62	2.41	2.92
VEF1 (%)	ENA	49	95.47	17.43	90.46	100.48
	EA	33	96.45	19.01	89.72	103.19
	ONA	51	103.55	15.00	99.33	107.77
	OA	25	96.16	9.15	92.38	99.94

Tabla 6: * $p < 0.05$ ANOVA Post Hoc de ENA vs ONA;
 ** $p < 0.05$ ANOVA Post Hoc de ENA vs ONA y OA;
 + $p < 0.05$ ANOVA Post Hoc de ENA vs ONA y OA.

Los resultados para el **Índice de Tiffaneau (VEF_1/CVF)** mostraron diferencias significativas entre los grupos ENA vs EA, ONA y OA ($p < 0.05$ ANOVA post Hoc), las medias más bajas se observaron en ambos grupos de adolescentes asmáticos EA fue de 0.83% (± 0.9 DE, IC95% 0.79-0.86) y OA fue de 0.83% (± 0.70 DE, IC95% 0.80-0.86); las más altas, en el grupo EA con 0.83% (± 0.9 DE, IC95% 0.79-0.86) (Tabla 7, Figura 5).

FIGURA 4. COMPARACIÓN CVF (L) Y VEF₁ (L) EN LOS 4 GRUPOS DE ADOLESCENTES (MEDIA E IC 95%)

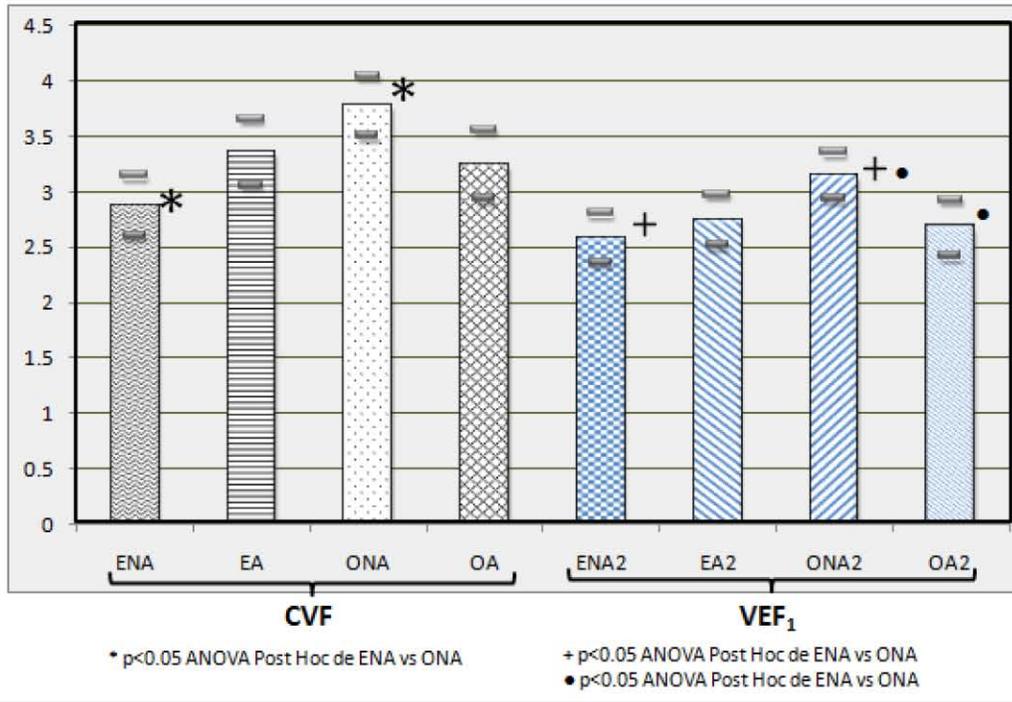
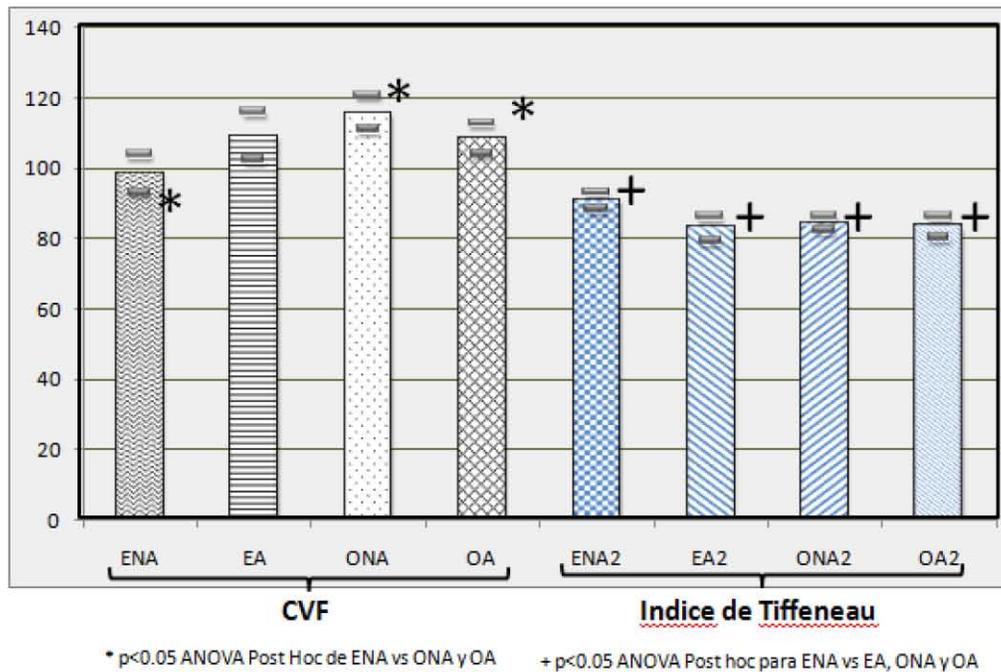


FIGURA 5. COMPARACIÓN CVF (%) E ÍNDICE DE TIFFENEAU (%) EN LOS 4 GRUPOS DE ADOLESCENTES (MEDIA E IC 95%)



		N	Media	Desviación Estándar	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
TIFFENEAU (%)	ENA □	49	.91	.08	.88	.93
	EA □	33	.83	.09	.79	.86
	ONA □	51	.84	.08	.82	.86
	OA □	25	.83	.07	.80	.86

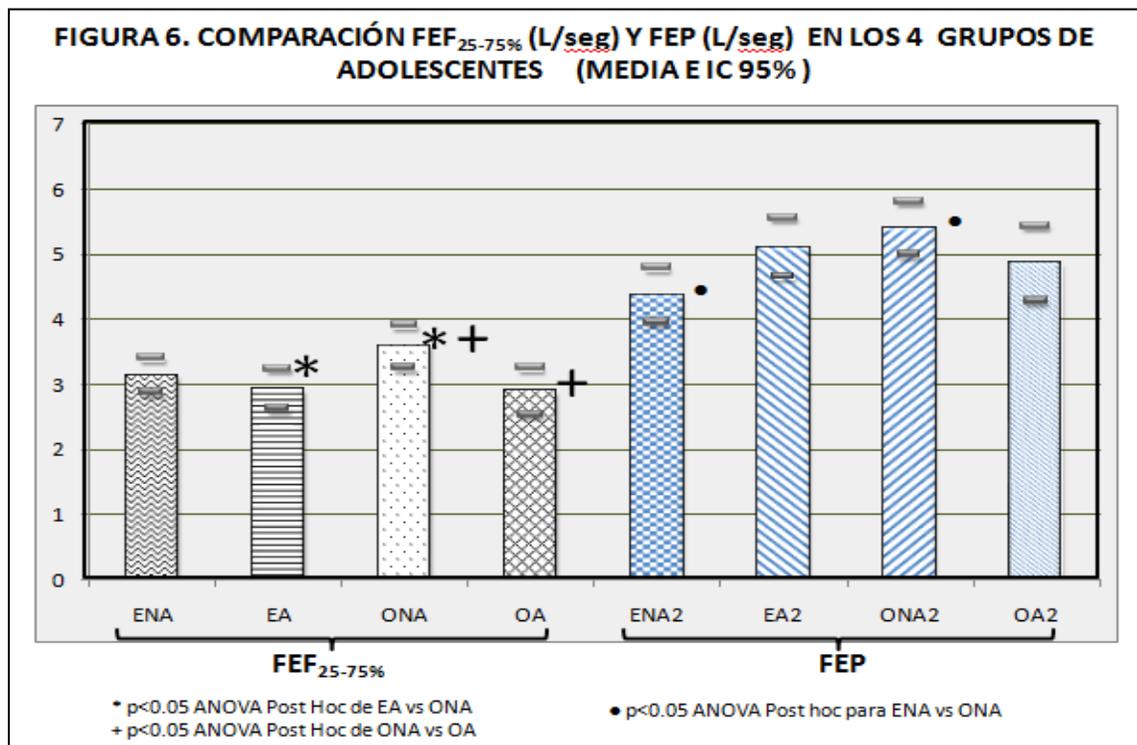
Tabla 7: □ $p < 0.05$ ANOVA Post Hoc de ENA vs EA, ONA y OA

Los resultados en el **Flujo Espiratorio Forzado del 25 - 75% de la Capacidad Vital (FEF_{25-75%})** mostraron diferencia significativa al comparar los grupos EA vs ONA y ONA vs OA ($p < 0.05$ ANOVA post Hoc); las medias más bajas fueron las de los adolescentes asmáticos EA con 2.92 L/seg (± 0.88 DE, IC95% 2.61-3.23) y OA con 2.89 L/seg (± 0.89 DE, IC95% 2.52-3.25); las más altas las del grupo ONA 3.58 L/seg (± 1.15 DE, IC95% 3.25/3.90). No hubo diferencias significativas al comparar los valores respecto al predicho por grupo (Tabla 8, Figura 6).

Finalmente, los resultados en el **Flujo Espiratorio Pico (FEP)** mostraron diferencias significativas entre los grupos EA vs ONA ($p < 0.05$ ANOVA post Hoc), sus medias fueron para el grupo EA de 5.09 L/seg (± 1.26 DE, IC95% 4.64-5.54), en el grupo ONA fue de 5.39 L/seg (± 1.45 DE, IC95% 4.98-5.80). No hubo diferencias significativas al comparar los valores respecto al predicho por grupo (Tabla 8, Figura 6).

		N	Media	Desviación Estándar	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
FEF _{25-75%} (L/Seg)	ENA	49	3.13	.93	2.87	3.40
	EA ■	33	2.92	.88	2.61	3.23
	ONA ■	51	3.58	1.15	3.25	3.90
	OA ■	25	2.89	.89	2.52	3.25
FEF _{25-75%} (%)	ENA	49	102.88	25.13	95.66	110.09
	EA	33	91.00	27.39	81.29	100.71
	ONA	51	103.92	27.53	96.18	111.66
	OA	25	91.40	22.95	81.93	100.87
FEP (L/seg)	ENA ●	49	4.36	1.47	3.94	4.78
	EA	33	5.10	1.26	4.65	5.55
	ONA ●	51	5.40	1.46	4.99	5.80
	OA	25	4.85	1.41	4.27	5.43
FEP (%)	ENA	49	79.49	20.52	73.60	85.38
	EA	33	88.64	21.82	80.90	96.37
	ONA	51	90.24	20.02	84.60	95.87
	OA	25	87.60	15.59	81.17	94.03

Tabla 8: ■ p<0.05 ANOVA Post Hoc de EA vs ONA y ONA vs OA;
● p<0.05 ANOVA Post Hoc de ENA vs ONA.



De las variables somatométricas, el **IMC** tuvo una correlación positiva con algunos parámetros metabólicos como con los triglicéridos ($r=0.317$; $p=0.000$) y colesterol total ($r=0.216$; $p=0.006$); la correlación fue positiva con los valores absolutos de la CVF, como con los relativos a los predichos ($r=0.456$, $p=0.000$; $r=0.381$, $p=0.000$; respectivamente), con el VEF_1 y los relativos a los predichos ($r=0.391$, $p=0.000$; $r=0.204$; $p=0.010$, respectivamente) y con el $FEF_{25-75\%}$ ($r=0.270$; $p=0.001$). Se observó una correlación negativa con el HDL ($r=-0.192$; $p=0.015$) y con el índice de Tiffaneau ($r=-0.247$; $p=0.002$) (Tabla 9).

De las variables metabólicas, la cifra de **triglicéridos** tuvo una correlación positiva con el colesterol total ($r=0.461$; $p=0.000$), con el LDL ($r=0.179$; $p=0.024$) y con la glucosa ($r=0.201$; $p=0.012$) excepto con el HDL ($r=-0.318$; $p=0.000$) con la que resultó negativa. También mostro una correlación positiva con el valor absoluto de la CVF y los relativos a los predichos ($r=0.190$, $p=0.017$; $r=0.165$, $p=0.039$; respectivamente), con el VEF_1 ($r=0.218$; $p=0.006$), con el $FEF_{25-75\%}$ ($r=0.218$; $p=0.006$) y con el FEP ($r=0.196$; $p=0.014$). La cifra de **Colesterol Total** tuvo una correlación positiva con el LDL ($r=0.548$; $p=0.000$); la correlación con el índice de Tiffaneau fue negativa ($r=-0.237$; $p=0.003$). La cifra de **HDL** tuvo correlaciones negativas con el LDL ($r=-0.185$; $p=0.020$) y con los valores relativos a los predichos del VEF_1 ($r=-0.182$; $p=0.022$). Por su parte, el **LDL** mostró correlaciones positivas con triglicéridos y colesterol total. Las cifras de **glucosa** mostraron correlación positiva con los triglicéridos ($r=0.201$; $p=0.012$) y con el MDA ($r=0.186$; $p=0.020$) (Tabla 9).

De los parámetros de estrés oxidativo, se encontró para las cifras de actividad de **paroxonasa**, una correlación negativa con $FEF_{25-75\%}$ los relativos a sus predichos ($r=-0.156$, $p=0.050$; $r=-0.219$, $p=0.006$, respectivamente) y con el FEP ($r=-0.168$; $p=0.035$); mientras que en el caso del **malondialdehído**, la correlación fue positiva y única con las cifras de glucosa, comentada previamente (Tabla 9).

		IMC	TRIG	COL. TOTAL	HDL	LDL	GLUCOSA	MDA	PON-1
IMC	r (Pearson)	1	.317**	.216**	-.192 ^ˆ	.061	-.022	-.111	.129
	p		.000*	.006*	.015*	.448	.782	.167	.106
TRIG	r (Pearson)	.317**	1	.461**	-.318**	.179 ^ˆ	.201 ^ˆ	-.045	.010
	p	.000*		.000*	.000*	.024*	.012*	.573	.899
COL TOTAL	r (Pearson)	.216**	.461**	1	.134	.548**	-.012	.020	.034
	p	.006*	.000*		.094	.000*	.879	.802	.670
HDL	r (Pearson)	-.192 ^ˆ	-.318**	.134	1	-.185 ^ˆ	-.017	-.123	-.006
	p	.015*	.000*	.094		.020*	.831	.125	.942
LDL	r (Pearson)	.061	.179 ^ˆ	.548**	-.185 ^ˆ	1	.065	.008	.073
	p	.448	.024*	.000*	.020*		.414	.923	.363
GLUCOSA	r (Pearson)	-.022	.201 ^ˆ	-.012	-.017	.065	1	.186 ^ˆ	.026
	p	.782	.012*	.879	.831	.414		.020*	.748
MDA	r (Pearson)	-.111	-.045	.020	-.123	.008	.186 ^ˆ	1	-.056
	p	.167	.573	.802	.125	.923	.020*		.485
PON-1	r (Pearson)	.129	.010	.034	-.006	.073	.026	-.056	1
	p	.106	.899	.670	.942	.363	.748	.485	

Tabla 9a. Correlaciones generales entre IMC, parámetros metabólicos y de estrés oxidativo con IMC, parámetros metabólicos y de estrés oxidativo (* p<0.05 Pearson).

Respecto a los parámetros espirométricos, se observó una correlación positiva entre la CVF con los relativos a sus predichos ($r=0.823$; $p=0.000$), con el VEF_1 y los relativos a sus predichos ($r=0.920$, $p=0.000$; $r=0.627$; $p=0.000$, respectivamente), con el $FEF_{25-75\%}$ y los relativos a sus predichos ($r=0.270$, $p=0.001$; $r=0.207$; $p=0.009$, respectivamente) y con el FEP y los relativos a sus predichos ($r=0.644$, $p=0.000$; $r=0.171$; $p=0.032$, respectivamente); mostrando una correlación negativa con el índice de Tiffaneau ($r=-0.403$, $p=0.000$) (Tabla 10).

Se observó que las cifras del VEF_1 tuvieron correlaciones positivas con los relativos a sus predichos ($r=0.764$, $p=0.000$), con $FEF_{25-75\%}$ y los relativos a sus predichos ($r=0.800$, $p=0.000$; $r=0.468$; $p=0.000$) y con en FEP y los relativos a sus

predichos ($r=0.731$, $p=0.000$; $r=0.280$; $p=0.000$) (Tabla 10).

Por su parte, el índice de Tiffeneau tuvo una correlación positiva con el FEF_{25-75%} y los relativos a sus predichos ($r=0.417$, $p=0.000$; $r=0.601$, $p=0.001$, respectivamente), y con los relativos a los predichos del FEP ($r=0.157$, $p=0.049$). Finalmente, el FEF_{25-75%} tuvo una correlación positiva con el FEP y los relativos a los predichos ($r=0.704$, $p=0.000$; $r=0.434$, $p=0.000$, respectivamente) (Tabla 10).

		TRIG	COL. TOTAL	HDL	LDL	GLUCOSA	MDA	PON-1
CVF (L)	r (Pearson)	.190 ⁺	.071	-.098	-.034	-.053	.037	.033
	p	.017*	.372	.223	.671	.508	.645	.682
CVF (%)	r (Pearson)	.165 ⁺	.079	-.118	-.033	-.104	.088	-.030
	p	.039*	.323	.139	.677	.193	.269	.711
VEF1 (L)	r (Pearson)	.218 ^{**}	-.022	-.143	-.073	-.054	.037	-.015
	p	.006*	.787	.073	.361	.497	.644	.849
VEF1 (%)	r (Pearson)	.155	-.088	-.182 ⁺	-.118	-.119	.087	-.123
	p	.052	.271	.022*	.139	.135	.275	.125
TIFFENEAU	r (Pearson)	.003	-.237 ^{**}	-.045	-.106	-.021	-.019	-.136
	p	.974	.003*	.571	.184	.795	.811	.088
FEF25-75% (L/seg)	r (Pearson)	.218 ^{**}	-.088	-.127	-.112	-.052	.017	-.156
	p	.006*	.272	.113	.161	.516	.836	.050*
FEF25-75% (%)	r (Pearson)	.131	-.147	-.130	-.130	-.088	.014	-.219 ^{**}
	p	.101	.065	.104	.105	.269	.863	.006*
FEP (L)	r (Pearson)	.196 ⁺	.024	-.076	-.045	-.035	.019	-.102
	p	.014*	.761	.342	.577	.666	.809	.201
FEP (%)	r (Pearson)	.134	.014	-.067	-.029	-.057	.016	-.168 ⁺
	p	.094	.865	.400	.718	.478	.847	.035*
	p	.899	.670	.942	.363	.748	.485	

Tabla 9b. Correlaciones generales entre parámetros metabólicos y de estrés oxidativo con parámetros espirométricos (* $p<0.05$ Pearson).

		CVF (L)	CVF (%)	VEF1 (L)	VEF1 (%)	TIFFENEAU	FEF25-75% (L/seg)	FEF25-75% (%)	FEP (L)	FEP (%)
IMC	r (Pearson)	.456**	.381**	.391**	.204*	-.247**	.270**	.070	.277**	.076
	p	.000*	.000*	.000*	.010*	.002*	.001*	.380	.000*	.345
CVF (L)	r (Pearson)	1	.823**	.920**	.627**	-.403**	.576**	.207**	.644**	.171*
	p		.000*	.000*	.000*	.000*	.000*	.009*	.000*	.032*
CVF (%)	r (Pearson)	.823**	1	.733**	.814**	-.418**	.434**	.278**	.541**	.369**
	p	.000*		.000*	.000*	.000*	.000*	.000*	.000*	.000*
VEF1 (L)	r (Pearson)	.920**	.733**	1	.764**	-.032	.800**	.468**	.731**	.280**
	p	.000*	.000*		.000*	.689	.000*	.000*	.000*	.000*
VEF1 (%)	r (Pearson)	.627**	.814**	.764**	1	.143	.723**	.697**	.616**	.530**
	p	.000*	.000*	.000*		.072	.000*	.000*	.000*	.000*
TIFFENEAU	r (Pearson)	-.403**	-.418**	-.032	.143	1	.417**	.601**	.025	.157*
	p	.000*	.000*	.689	.072		.000*	.000*	.755	.049*
FEF25-75% (L/seg)	r (Pearson)	.576**	.434**	.800**	.723**	.417**	1	.864**	.704**	.434**
	p	.000*	.000*	.000*	.000*	.000*		.000*	.000*	.000*
FEF25-75% (%)	r (Pearson)	.207**	.278**	.468**	.697**	.601**	.864**	1	.501**	.520**
	p	.009*	.000*	.000*	.000*	.000*	.000*		.000*	.000*
FEP (L)	r (Pearson)	.644**	.541**	.731**	.616**	.025	.704**	.501**	1	.776**
	p	.000*	.000*	.000*	.000*	.755	.000*	.000*		.000*
FEP (%)	r (Pearson)	.171*	.369**	.280**	.530**	.157*	.434**	.520**	.776**	1
	p	.032*	.000*	.000*	.000*	.049*	.000*	.000*	.000*	
	p	.682	.711	.849	.125	.088	.050*	.006*	.201	.035*

Tabla 10. Correlaciones generales entre IMC y eparámetros espirométricos con parámetros espirométricos (* p<0.05 Pearson).

DISCUSIÓN

La obesidad y el asma son enfermedades crónicas que cursan con un estado inflamatorio sistémico y un aumento en el daño por estrés oxidativo. Múltiples teorías tratan de explicar la asociación entre ambos trastornos, destacando el efecto de la obesidad sobre la mecánica de la pared torácica, la inflamación sistémica de bajo grado, y los cambios en las concentraciones séricas de proteínas derivadas del tejido adiposo (adipocinas)^{14, 15}.

El estrés oxidativo resulta del desequilibrio entre las especies oxidantes y la cantidad de antioxidantes. En la evaluación del estado oxidativo deben cuantificarse ambos componentes; la actividad antioxidante puede evaluarse mediante los niveles de HDL y de la actividad de la enzima paroxonasa (PON-1); mientras que el efecto del estrés oxidativo puede realizarse mediante los niveles de malondialdehído, considerado como el mejor marcador de lipoperoxidación^{24, 26}.

Distintos estudios han demostrado que los sujetos obesos cursan con cifras elevadas de colesterol y triglicéridos, y cifras bajas de lipoproteínas de baja y alta densidad (LDL, HDL respectivamente). Dichas alteraciones se acompañan de un incremento en el daño oxidativo con mayor susceptibilidad a la peroxidación lipídica del LDL. Se ha visto que la capacidad antioxidante total es inversamente proporcional al índice de masa corporal. En sujetos asmáticos se ha visto una disminución de la actividad de la paroxonasa en asociación con niveles elevados de LDL y de productos de lipoperoxidación²⁸.

Se han descrito ampliamente las alteraciones en los niveles de HDL y LDL en los sujetos obesos, mostrando un incremento significativo en los marcadores de lipoperoxidación con disminución de la actividad antioxidante, sugiriendo una

asociación entre obesidad y mayor estrés oxidativo²⁸.

En nuestro estudio se encontraron diferencias significativas al comparar el IMC entre ambos grupos de adolescentes eutróficos (ENA y EA) con los grupos de obesos (ONA y OA); a su vez, hubo diferencia significativa en el IMC entre los grupos de obesos, donde el grupo ONA tuvo las medias más altas de IMC ($p < 0.05$ ANOVA post hoc).

Como se esperaba, en nuestro estudio se observó que a mayor IMC se encontraban cifras bajas de HDL (correlación negativa muy débil); sin embargo, a diferencia de lo descrito en la literatura, **no se encontró correlación entre el IMC con la actividad de la paroxonasa ni con el malondialdehído**. Cabe señalar, que tanto los niveles de paroxonasa como los de malondialdehído fueron muy semejantes entre los grupos de estudio, sin mostrar diferencias significativas. Por ésta razón, suponemos que en gran medida el número pequeño de nuestra muestra por grupo fue una limitación para demostrar la asociación del IMC con los niveles de actividad de paroxonasa y de malondialdehído descritos en la literatura.

Recientemente, Bruno Mahut y cols.,⁴⁶ sustentaron que el IMC correlaciona en forma positiva con la CVF y el VEF₁ en mujeres con sobrepeso y pubertad temprana. Por su parte, Tantisira y cols., establecen en el estudio CAMP (3) que el incremento en el IMC se relaciona a un incremento en la CVF y el VEF₁, con una disminución en el cociente VEF₁/CFV, sugiriendo una relación entre el sobrepeso y la gravedad del asma.

Como se esperaba, en nuestro estudio hubo una correlación positiva (moderada) entre el IMC y la CVF ($r = 0.456$, $p < 0.05$, por Pearson), una correlación positiva (débil) entre el IMC y el VEF₁ ($r = 0.391$, $p < 0.05$ por Pearson); con una **correlación negativa (débil) entre el IMC y el índice de Tiffaneau** ($r = -0.247$, $p < 0.05$, por Pearson), lo cual corresponde con lo descrito en la literatura y sugieren que la obesidad es un factor determinante en el incremento de las

capacidades y volúmenes pulmonares en pacientes adolescentes. Dado que los adolescentes asmáticos incluidos en nuestro estudio fueron catalogados como asma leve intermitente (GINA 2006), no pudo establecerse una asociación entre el índice de Tiffaneau con los síntomas asmáticos, por lo que no fue posible establecer si la correlación negativa entre el IMC y el índice de tiffaneau repercute en la gravedad de los síntomas de asma.

Tantisira y cols.,⁴⁷ establecen que no hay diferencias en el $FEF_{25-75\%}$ al comparar niños eutróficos con obesos, argumentando que la afectación al flujo aéreo en la vía de pequeño calibre es un efecto tardío observado principalmente en adultos con obesidad, sugiriendo que la cronicidad de la obesidad juega un papel importante en el desarrollo de dicha obstrucción.

Aunque no fue parte de los objetivos del estudio, encontramos que los valores promedio en el $FEF_{25-75\%}$ fueron menores en los adolescentes asmáticos, tanto en el grupo de eutróficos como en el de obesos, con diferencia significativa entre los grupos ENA y ONA, y los grupos ONA y OA ($p < 0.05$ ANOVA Post hoc). Muy probablemente por que estos niños tienen asma y esta es un proceso inflamatorio crónico, que aunque ahora es controlada (asintomático) de intensidad leve, puede explicar la porque el $FEF_{25-75\%}$ fue diferente.

Así también consideramos que la diferencia en nuestros hallazgos con lo reportado en la literatura puede explicarse por las diferencias metodológicas con el estudio de referencia, ya que el estudio CAMP fue realizado en niños con edad entre 6 y 15 años, mientras que nuestro estudio se realizó en adolescentes de 11 a 16 años, lo cual pudo influenciar nuestros resultados al considerar mayor tiempo de evolución con obesidad en nuestros adolescentes.

Por su parte, Sierra Vargas y cols.,⁴⁸ describieron una correlación positiva (moderada) entre los niveles de actividad de la paroxonasa y el $FEF_{25-75\%}$ en adultos asmáticos. En nuestro grupo de estudio, la actividad de la paroxonasa mostró una correlación negativa (muy débil) con los valores del $FEF_{25-75\%}$, lo cual

difiere de lo descrito previamente. Pudiera ser que la diferencia en nuestros hallazgos sea secundaria al tipo de población incluida en el estudio de referencia, ya que Sierra Vargas y cols., realizaron su estudio en adultos solo asmáticos, mientras que los pacientes incluidos en nuestro estudio, fueron adolescentes que además de ser asmáticos tenían obesidad, y dado que tanto la obesidad como el asma son estados inflamatorios crónicos con un estado oxidativo total aumentado, la correlación encontrada en nuestro estudio puede corresponder a un evento homeostático con cifras altas de actividad antioxidante a fin de contener la inflamación y el daño oxidativo descrito en ambas patologías.

Finalmente, los niveles de malondialdehído mostraron una correlación positiva (muy débil) con los niveles de glucosa, lo que corresponde a lo descrito por Sumegova y cols., quienes sugieren una asociación entre hiperglucemia, estrés metabólico y mayor estrés oxidativo⁴⁹.

Debido a que el número total de muestra y la distribución de adolescentes por grupo aún es pequeño, la discusión fue realizada en base a los resultados y las correlaciones generales para el grupo de estudio, a fin de poder obtener conclusiones significativas y generalizables.

CONCLUSIONES

- La obesidad disminuye el HDL y favorece el desequilibrio en los componentes del sistema oxidante - antioxidante.
- La obesidad incrementa los niveles de glucosa, colesterol total y los triglicéridos.
- Dada la correlación positiva entre las cifras de glucosa y malondialdehído, la glucosa puede considerarse un marcador directo del grado de lipoperoxidación.
- Tanto las capacidades como los volúmenes pulmonares de los adolescentes obesos se encuentra aumentados con respecto a los adolescentes eutróficos; sin embargo, también existe una obstrucción manifiesta por una correlación inversa entre el IMC y el índice de Tiffaneau.
- La obstrucción al flujo aéreo en la vía aérea de pequeño calibre es un efecto crónico en el asma y que persiste aún a pesar de un adecuado control y en ausencia de sintomatología.
- Dada la correlación inversa entre la actividad de la paroxonasa y el FEF25-75%, la actividad de la paroxonasa puede ser un marcador indirecto de mejoría en la obstrucción del flujo aéreo en la vía de pequeño calibre.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Ago 2011	Sept 2011	Oct 2011	Nov 2011	Dic 2011	Ener 2012	Feb 2012	Mar 2012	Abr 2012	May 2012	Jun 2012	Jul 2012
Elaboración Protocolo de Investigación												
Reclutamiento de Pacientes												
Recolección de Resultados												
Informe Preliminar												
Análisis de Resultados												
Presentación de Resultados y Publicación												

ANEXOS

ANEXO I. HISTORIA CLÍNICA.

Anexo 1	Folio: <input style="width: 50px;" type="text"/>
Fecha: ____ / ____ / ____ día / mes / año	
HISTORIA CLÍNICA	

No. de expediente:

IDENTIFICACIÓN	
Nombre completo: _____	
1. Sexo: 1. Masculino 2. Femenino	<input style="width: 20px;" type="text"/>
2 Edad: ____ años ____ meses	<input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>
3. Fecha de nacimiento: ____ día ____ mes ____ año	<input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>
4. Persona que informa: 1. madre 2. padre 3. paciente 4. abuelos 5. otro	<input style="width: 20px;" type="text"/>
Código: SI=1, NO=2	

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES		
5. Tiene sobrepeso u obesidad:	a. madre..... <input style="width: 20px;" type="text"/> - <input style="width: 20px;" type="text"/> b. padre..... <input style="width: 20px;" type="text"/> c. <input style="width: 20px;" type="text"/> abuela/o..... <input style="width: 20px;" type="text"/> d. <input style="width: 20px;" type="text"/> hermano/a... <input style="width: 20px;" type="text"/> ... <input style="width: 20px;" type="text"/> e. no sabe..... <input style="width: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>
8. Tiene Diabetes Mellitus 2	a. madre..... <input style="width: 20px;" type="text"/> - <input style="width: 20px;" type="text"/> b. padre..... <input style="width: 20px;" type="text"/> c. <input style="width: 20px;" type="text"/> abuela/o..... <input style="width: 20px;" type="text"/> d. <input style="width: 20px;" type="text"/> hermano/a... <input style="width: 20px;" type="text"/> ... <input style="width: 20px;" type="text"/> e. no sabe..... <input style="width: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>
7. Hipertensión arterial	a. madre..... <input style="width: 20px;" type="text"/> - <input style="width: 20px;" type="text"/> b. padre..... <input style="width: 20px;" type="text"/> c. <input style="width: 20px;" type="text"/> abuela/o..... <input style="width: 20px;" type="text"/> d. <input style="width: 20px;" type="text"/> hermano/a... <input style="width: 20px;" type="text"/> ... <input style="width: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>

	e. no sabe.....	<input type="checkbox"/>
8. Enfermedades del corazón	a. madre.....	<input type="checkbox"/>
	-	
	b. padre.....	<input type="checkbox"/>
	c.	
	abuela/o.....	<input type="checkbox"/>
	d. hermano/a... ...	<input type="checkbox"/>
	e. no sabe.....	<input type="checkbox"/>
9. Colesterol alto	a. madre.....	<input type="checkbox"/>
	-	
	b. padre.....	<input type="checkbox"/>
	c.	
	abuela/o.....	<input type="checkbox"/>
	d. hermano/a... ...	<input type="checkbox"/>
	e. no sabe.....	<input type="checkbox"/>
10. Algún tipo de cáncer	a. madre.....	<input type="checkbox"/>
	-	
	b. padre.....	<input type="checkbox"/>
	c.	
	abuela/o.....	<input type="checkbox"/>
	d. hermano/a... ...	<input type="checkbox"/>
	e. no sabe.....	<input type="checkbox"/>
ANTECEDENTES PERSONALES		
11. Edad gestacional (semanas): _____		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	Si.....1	
12. ¿La madre cursó con diabetes gestacional?	No.....2	<input type="checkbox"/>
	No sabe.....3	
	Si.....1	
13. ¿El niño o niña fue amamantado alguna vez?	No.....2	<input type="checkbox"/>
	No sabe.....3	
14. ¿Cuánto tiempo fue amamantado? ____ meses ____ días		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M
15. ¿A qué edad le empezó a dar leche diferente a la materna? ____ meses		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M
16. ¿A qué edad le empezó otros alimentos diferentes a la leche (verdura,		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M
17. Nombre de la madre: _____ Edad: _____ años		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	Si.....1	
18. Asistió a la escuela:	No.....2	<input type="checkbox"/>
	Pase a la 20	

19. Nivel de estudios:	primaria.....1 secundaria..... ...2 preparatoria/técnica.....3 profesional...4 otro.....5	<input type="checkbox"/>
20. Nombre del padre: _____	Edad: _____ años	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
21. Asistió a la escuela:	Si.....1 No.....2 Pase a la 23	<input type="checkbox"/>
22. Nivel de estudios:	primaria.....1 secundaria..... ...2 preparatoria/técnica.....3 profesional...4 otro.....5	<input type="checkbox"/>
23. Número de personas que habitan la vivienda: _____		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS		
	Si.....1	
24. ¿Padece alguna enfermedad crónica?	No.....2 No sabe.....3	<input type="checkbox"/>
	a. Asma	<input type="checkbox"/>
	b: Diabetes.....	<input type="checkbox"/>
25. ¿Cuál? c. Enfermedad renal d. Otra.....	<input type="checkbox"/>
	Si.....1	
26. ¿Toma algún medicamento para este padecimiento?	No.....2 No sabe.....3	<input type="checkbox"/>
27. ¿Cuál? _____		
	Si.....1	
28. ¿Ronca cuando duerme?	No.....2 No sabe.....3	<input type="checkbox"/>
	Si.....1	
29. ¿Duerme con facilidad estando sentado durante el día?	No.....2 No sabe.....3	<input type="checkbox"/>

30. ¿Existen alteraciones del ciclo menstrual (frecuencia, ritmo, duración)? Si es niño pase a la 31	Si.....1 No.....2 No sabe.....3	<input type="checkbox"/>
EXPLORACIÓN FÍSICA		
31. Hipertrofia de amígdalas	Si.....1 No.....2	<input type="checkbox"/>
32. Acantosis nigricans:	Si.....1 No.....2	<input type="checkbox"/>
33. Biblancas:	Si.....1 No.....2	<input type="checkbox"/>
34. Tiroides palpable:	Si.....1 No.....2	<input type="checkbox"/>
35. Giba dorsal:	Si.....1 No.....2	<input type="checkbox"/>
36. Hirsutismo:	Si.....1 No.....2	<input type="checkbox"/>
37. Genu valgo:	Si.....1 No.....2	<input type="checkbox"/>
38. Genu recurvatum:	Si.....1 No.....2	<input type="checkbox"/>
Tanner en el varón		
39. Cambios en el vello púbico	1, 2, 3, 4	<input type="checkbox"/>
40. Cambios en los genitales	1, 2, 3, 4, 5	<input type="checkbox"/>
Tanner en la mujer		
41. Cambios en los senos	1, 2, 3, 4	<input type="checkbox"/>
42. Cambios en el vello púbico	1, 2, 3, 4, 5	<input type="checkbox"/>

Antropometría y Exámenes de laboratorio

1. Nombre del niño (a): _____

ANEXO II. CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO.



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

CARTA ASENTIMIENTO INFORMADO.

EFECTO DE LA OBESIDAD SOBRE EL COLESTEROL HDL, LA ACTIVIDAD DE LA PAROXONASA Y EL ÍNDICE DE TIFFENEAU EN ADOLESCENTES CON Y SIN ASMA

Nombre del niño _____ Fecha _____
N° Registro Hospital _____ N° paciente del estudio _____

Tanto la obesidad como el asma son dos enfermedades muy frecuentes entre ustedes los jóvenes, es clara esta relación, sin embargo necesitamos estudiarla a fondo para poder entender su comportamiento y proponer soluciones al problema.

¿Por qué se está haciendo este estudio?

El propósito del estudio es medir, en tu sangre la cantidad de las principales sustancias de almacenamiento de lípidos (Lipoproteínas de alta densidad) y relacionarlas con la producción de otras sustancias (actividad de paroxonasa y malondialdehído) que alteran las grasas y proteínas del cuerpo y las cuales tienen participación en el asma.

Te invito a participar, junto con otros adolescentes.

¿Qué procedimientos se me realizarán?

Se te pedirá que asistas a una sola cita, en ayunas, para tomarte una muestra de sangre (15 mililitros) para que podamos medir cantidad de grasa en tus células sanguíneas (colesterol, triglicéridos), además de glucosa, sustancias de la inflamación. Preguntaremos por tus datos generales para una historia clínica, antecedentes personales de enfermedad, mediremos tu peso, talla. Finalmente realizaremos una prueba de función pulmonar (se te pedirá que respires adentro de una cabina a través de un tubo conectado a un aparato llamado espirómetro para medir el flujo de aire que entra y sale de tus bronquios).

¿Qué me puede pasar?

Durante la toma de muestra de sangre pudieras sentir algo de dolor o molestia ocasionada por la aguja en tu vena, y a veces llega a formarse un pequeño moretón en el sitio de la inserción. Rara vez llega a ocurrir una pequeña hemorragia en el sitio por el que penetra la aguja en la vena.

Durante las pruebas de función pulmonar, pudieras presentar dificultad para respirar, tos, mareo o desvanecimiento, y opresión en el tórax. En cualquier caso planteado, el personal del departamento, que en todo momento esta con tigo, esta capacitado para resolver cualquier eventualidad.

¿Qué beneficios obtengo por participar en este estudio?

Si decides participar, de manera voluntaria, la consulta medica y todos los estudios que te realicemos serán gratis. Es muy importante decirte que NO te daremos ningún



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

estimulo económico o de otro tipo. Así mismo, los registros de participación en este estudio serán mantenidos en una forma de estricta confidencialidad y de seguridad.

NO estas obligado a participar, bajo ninguna condición. Si en algún momento decides no hacerlo, antes de iniciar o durante el procedimiento, solo indícalo al personal. Esto no te causara ningún reproche o sanción alguna.

Entiendo que yo _____ estoy participando voluntariamente en el estudio. Que puedo retirarme en cualquier momento sin perjuicio o pérdida de cualquier beneficio y cualquier pregunta que yo tenga relacionada con algún aspecto de este estudio o con mis derechos como persona en investigación, será contestada por la Dra. Blanca Estela Del Rio Navarro (Méd. Alergólogo, Jefa del Area de Alergia e Investigadora Principal) al 52289917 ext. 2150.

Nombre y firma del paciente --/--/----
fecha: dd/mm/aaaa

Nombre y firma del padre o tutor --/--/----
fecha: dd/mm/aaaa

Nombre y firma del Investigador --/--/----
fecha: dd/mm/aaaa

Nombre y firma del testigo 1 --/--/----
fecha: dd/mm/aaaa

Dirección: _____
Relación con el paciente: _____

Nombre y firma del testigo 2 --/--/----
fecha: dd/mm/aaaa

Dirección: _____
Relación con el paciente: _____

ANEXO III. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

CARTA CONSENTIMIENTO INFORMADO.

EFECTO DE LA OBESIDAD SOBRE EL COLESTEROL HDL, LA ACTIVIDAD DE LA PAROXONASA Y EL ÍNDICE DE TIFFENEAU EN ADOLESCENTES CON Y SIN ASMA

Nombre del niño _____ Fecha _____
N° Registro Hospital _____ N° paciente del estudio _____

Tanto la obesidad como el asma son dos enfermedades muy frecuentes entre ustedes los jóvenes, es clara esta relación, sin embargo necesitamos estudiarla a fondo para poder entender su comportamiento y proponer soluciones al problema.

¿Por qué se está haciendo este estudio?

El propósito del estudio es medir en la sangre de su hijo, la cantidad de las principales sustancias de almacenamiento de lípidos (Lipoproteínas de alta densidad) y relacionarlas con la producción de otras sustancias (actividad de paroxonasa y malondialdehído) que alteran las grasas y proteínas del cuerpo y las cuales tienen participación en el asma.

Le invito a participar, junto con otros adolescentes.

¿Qué procedimientos se le realizarán?

Se le pedirá que asista a una sola cita, en ayunas, para tomarle una muestra de sangre (15 mililitros) para que podamos medir cantidad de grasa en sus células sanguíneas (colesterol, triglicéridos), además de glucosa, sustancias de la inflamación. Preguntaremos por sus datos generales para una historia clínica, antecedentes personales de enfermedad, mediremos su peso, talla. Finalmente realizaremos una prueba de función pulmonar (se te pedirá que respire adentro de una cabina a través de un tubo conectado a un aparato llamado espirómetro para medir el flujo de aire que entra y sale de tus bronquios).

¿Qué le puede pasar?

Durante la toma de muestra de sangre pudiera sentirse algo de dolor o molestia ocasionada por la aguja en su vena, y a veces llega a formarse un pequeño moretón en el sitio de la inserción. Rara vez llega a ocurrir una pequeña hemorragia en el sitio por el que penetra la aguja en la vena.

Durante las pruebas de función pulmonar, pudieras presentar dificultad para respirar, tos, mareo o desvanecimiento, y opresión en el tórax. En cualquier caso planteado, eñil personal del departamento, que en todo momento esta con tigo, esta capacitado para resolver cualquier eventualidad.

¿Qué beneficios obtiene por participar en este estudio?

Si decide participar, de manera voluntaria, la consulta medica y todos los estudios que le realicemos serán gratis. Es muy importante decirle que NO le daremos ningún estímulo económico o de otro tipo. Así mismo, los registros de participación en este estudio serán mantenidos en una forma de estricta confidencialidad y de seguridad.



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

NO esta obligado a participar, bajo ninguna condición. Si en algún momento decide no hacerlo, antes de iniciar o durante el procedimiento, solo indíquelo al personal. Esto no le causara ningún reproche o sanción alguna.

Entiendo que mi hijo _____ esta participando voluntariamente en el estudio. Que puedo retirarme en cualquier momento sin perjuicio o pérdida de cualquier beneficio y cualquier pregunta que yo tenga relacionada con algún aspecto de este estudio o con mis derechos como persona en investigación, será contestada por la Dra. Blanca Estela Del Rio Navarro (Méd. Alergólogo, Jefa del Area de Alergia e Investigadora Principal) al 52289917 ext. 2150.

Nombre y firma del paciente --/--/----
fecha: dd/mm/aaaa

Nombre y firma del padre o tutor --/--/----
fecha: dd/mm/aaaa

Nombre y firma del Investigador --/--/----
fecha: dd/mm/aaaa

Nombre y firma del testigo 1 --/--/----
fecha: dd/mm/aaaa

Dirección: _____
Relación con el paciente: _____

Nombre y firma del testigo 2 --/--/----
fecha: dd/mm/aaaa

Dirección: _____
Relación con el paciente: _____

BIBLIOGRAFIA

- 1 Asher M, Montefort S, Bjorksten B, Lai C, Strachan D, Weiland S, Williams Hywell, et al. Worldwide timw trends in the prevalence of symptoms of asthma . allergic Rhinoconjuntivitis, and eczema in Childhood: ISAAC phase one and three repeat multicountry cross sectional survey . Lancet 2006;368:733-43
- 2 . Parvez Hossain, Bisher Katar, Seguid Enahas, et al. Obesity and Diabetes in the Developing World- A Growing Challenge. N Engl J Med 2007; 356: 213- 215.
- 3 Earl S. Ford. Md, et al. The epidemiology of obesity and asthma. J. Allergy Clin Immunol 2005; 115: 897-909. Earl S. Ford. Md. The epidemiology of obesity and asthma. J. Allergy Clin Immunol 2005; 115: 897-909.
- 4 Brisbon N, Pluma J, Brawer R and Paxman D . The asthma and obesity epidemics: The role placed by the built environment- a public health perspectiva. J Allergy Clin Immunol 2005; 115: 1014-1028.
- 5 National Asthma Education and Prevention Program. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Full Report 3. Section 2:11-34 2007 <http://www.aarc.org/headlines>.
- 6 Del Río-BE, Velásquez-O, Sánchez-C, Lara-A, Berber-A, et al. The high prevalence of overweight and obesity in Mexican children. Obes res 2004; 12:215-33
- 7 Olaiz-Fernandez G, Rivera DommarcoJ. Shamah Levy T Rojas, Villalpando Hernandez S, Hernandez Avila, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca . México : Instituto Nacional de Salud Pública , 2006.
- 8 Pearce N, Al't-Khaled N, Beasley R, Mallol I, Keil U, Mitchell E, Robertson C and the ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Thorax 2007; 62:757-765.
- 9 Del-Rio-Navarro B, Del Rio-Chivardi JM, Berber A, Sienra-Monge JJ, Rosas-Vargas MA, Baeza-Bacab M, Asthma prevalence in children living in north Mexico City and a comparison with other Latin American cities and world regions. Allergy Asthma Proc.2006; 27:334-340.
- 10 Ogden CL, CarrollMD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, FlegalkM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. JAMA 2006;295:1549-55.
- 11Camargo CA Jr, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. Arch Intern Med 1999;159:2582-8.
- 12 Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a metaanalysis of prospective epidemiologic studies. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:661-6.
- 13 Gold DR, Damokosh AI, Dockery DW, Berkey CS. Body-mass index as a predictor of incident asthma in a prospective cohort of children. Pediatr Pulmonol 2003;36:514-21.
- 14 Shore S A. Obesity and asthma: Possible mechanisms.J Allergy Clin Immunol 2008;121:1087-93
- 15 Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:112-9.

- 16 Thomas PS, Heywood G. Effects of inhaled tumour necrosis factor alpha in subjects with mild asthma. *Thorax* 2002;57:774-8.
- 17 Doganci A, Sauer K, Karwot R, Finotto S. Pathological role of IL-6 in the experimental allergic bronchial asthma in mice. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005;28: 257-70.
- 18 Sutherland ER, Goleva E, Strand M, Beuther DA, Leung DY. Body mass and glucocorticoid response in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:682-7.
- 19 Nagel G, Koenig W, Rapp K, Wabitsch M, Zoellner I, Weiland SK. Associations of adipokines with asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in German schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:81-8.
- 20 Sood A, Cui X, Qualls C, Beckett WS, Gross MD, Steffes MW, Smith LJ and Jacobs DR Jr. Association between asthma and serum adiponectin concentration in women. *Thorax* 2008;63:877-82.
- 21 Meyer Kattan CM, Kumar R, Bloomberg GR, Mitchell HE, Calatroni A, Gergen PJ, Kercsmar CM, Visness CM, Matsui EC, Steinbach SF, Szeffler SJ, Sorkness Ch A, Morgan WJ, Teach SJ, and Gan V G. Asthma control, adiposity, and adipokines among inner-city Adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:584-92.21
- 22 Kelly AS, Steinberger J, Kaiser DR, Olson TP, Bank AJ, Dengel DR. Oxidative stress and adverse adipokine profile characterize the metabolic syndrome in children. *J Cardiometab Syndr* 2006; 1 (4): 248-252.
- 23 Nedeljkovic ZS, Gokce N, Loscalzo J. Mecanismos de Estrés Oxidativo y Disfunción Vascular. *Postgraduate Medical Journal*.2003; 79: 195-200
- 24 Juan J Hicks. Estrés oxidante. *Rev. de Endocrinología y Nutrición* 2006;14(4):223-226.
- 25 Kaur H, Halliwell B. Detection of hydroxyl radicals by aromatic hydroxylation. *Methods Enzymol* 1994; 233: 67-82.
- 26 Roberts U, Morrow JD. Products of the isoprostane pathways: unique bioactive compounds and markers of lipid peroxidation. *Cell Moll Life*.202;59:808-820.
- 27 Andresen M, Regueira H, Leighton F. Oxidative stress in critically ill patient. *Rev Méd Chile* 2006; 134: 649-656
- 28 Ferreti G; Bacchetti T; Moroni C; Savino S; Liuzzi A; Balzola F, Bicchiega V. Paraoxonase Activity in High-Density Lipoproteins: A Comparison between Healthy and Obese Females. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90, 1728–1733.
- 29 Rosek L; Hatsukami T; Richter R; et. al. The correlation of paraoxonase (PON1) activity with lipid and lipoprotein levels differs with vascular disease status. *J.Lipid Res*. 2005. 46: 1888–1895.
- 30 Kyung-Hyun C; Jae-Ryong K. A reconstituted HDL containing V156K or R173C apoA-I exhibited anti-inflammatory activity in apo-E deficient mice and showed resistance to myeloperoxidase-mediated oxidation. *Exp. Mol. Med*.2009, 41(6): 417-428.
- 31 Rainwater, DL; Rutherford S; Dyer TD; et. al. Determinant of variation in human serum paraoxonase activity. *Heredity*, 2009: 102, 147–154
- 32 Costa LG, Giordano G; Furlong CE. Pharmacological and dietary modulators of paraoxonase 1 (PON1) activity and expression: the hunt goes on. *Biochem Pharmacol*. 2011, 81(3): 337–344.
- 33 Blatter MC; Moren X; James R. Paraoxonase-1 and serum concentrations of HDL-cholesterol and apoA-I. *J. Lipid Res*. 2006. 47: 515–520.
- 34 Gaillard T; Parthasarathy S; Osei K. HDL Dysfunctionality (Paraoxonase) Is Worse in Nondiabetic, Postmenopausal African American Than in White Women. *Diabetes Care*, 2011: (34) e19

- 35 Tomás M; LAtorre G; Sentí M; MArrugat J. Función antioxidante de las lipoproteínas de alta densidad: un nuevo paradigma en la arteriosclerosis. *Rev Esp Cardiol* 2004;57(6):557-69.
- 36 Barter PJ; Nicholls S; Rye KA. Antiinflammatory Properties of HDL. *Circ Res*. 2004;95:764-772
- 37 Kyung-Hyun C; Jae-Ryong K. A reconstituted HDL containing V156K or R173C apoA-I exhibited anti-inflammatory activity in apo-E deficient mice and showed resistance to myeloperoxidase-mediated oxidation. *Exp. Mol. Med.*2009, 41(6): 417-428.
- 38 Sumegova K; Nagyová Z; Waczukíkova I. Activity of Paraoxonase 1 and Lipid Profile in Healthy Children. *Physiol. Res*. 2007, 56: 351-357.
- 39 Sierra Vargas MP; Fernandez Vega M; Torres Ramos YD; Gómez JJ. Correlación directa entre PEF25-75 y la actividad de la paroxonasa plasmática en pacientes asmáticos adultos. *Rev Inst Enf Resp Mex*. 2007 (20) 1: 9 – 14.
- 40 Ekmekci OB, Donma O, Ekmekci H; et. al. Plasma paraoxonase activities, lipoprotein oxidation, and trace element interaction in asthmatic patients. *Biol Trace Elem Res*. 2006 111(1-3):41-52.
- 41 Cakmak A; Zeyreck D; Atas A. Oxidative status and paraoxonase activity in children with asthma. *Clin Invest Med* 2009: (32), E327 – E334.
- 42 Tölgyesi G; Molnár V; Semsei AF, et.al. Gene expression profiling of experimental asthma reveals a possible role of paraoxonase-1 in the disease. *International Immunology*, 2009; (21): 8, 967–975
- 43 Górnicka G, Bełtowski J, Wójcicka G, Jamroz A. Serum paraoxonase activity, total antioxidant potential and lipid peroxidation products in children with bronchial asthma exacerbation. *Wiad Lek*. 2002;55(5-6):257-63.
- 44 Yiallourous PK, Savva SC, Kolokotroni O. et al. Low serum high-density lipoprotein cholesterol in childhood is associated with adolescent asthma. *Clinical & Experimental Allergy*, 2012 (42, 3): 423–432
- 45 Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall PJ 1951 Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 193:265–275
- 46 Mahut B; Beydon N; Delclaux C. Overweight is not a comorbidity factor during childhood asthma: The growthOb Study. *Eur Respir J* 2012; 39: 1120-1126.
- 47 Tantisira KG, Litonjua AA, Weiss ST, et al. Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *Thorax* 2003; 58: 1036–1041
- 48 Sierra Vargas MP; Fernandez Vega M; Torres Ramos YD; Gómez JJ. Correlación directa entre PEF25-75 y la actividad de la paroxonasa plasmática en pacientes asmáticos adultos. *Rev Inst Enf Resp Mex*. 2007 (20) 1: 9 – 14
- 49 Sumegova K; Nagyová Z; Waczukíkova I. Activity of Paraoxonase 1 and Lipid Profile in Healthy Children. *Physiol. Res*. 2007, 56: 351-357.