



Universidad Nacional Autónoma de México.

Facultad de Medicina

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ
DEPARTAMENTO DE
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA

**DETERMINACIÓN Y COMPARACIÓN DE LOS MARCADORES
INFLAMATORIOS SISTEMICOS EN ADOLESCENTES OBESOS CON ASMA
(OA) Y SIN ASMA (OnA)
(RESULTADOS PRELIMINARES)**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

SUBESPECIALIDAD EN
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A
Dr. Juan Ernesto Guillén Escalón



DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Juan José Luís Sierra Monge
Dra. Blanca Estela del Río Navarro



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



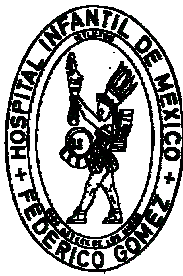
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Hospital Infantil de México
Federico Gómez.



**Determinación y comparación de los
marcadores inflamatorios sistémicos en
adolescentes obesos con y sin asma**

Director de tesis:

Dr. Juan José Luís Sierra Monge

Coordinador del Centro de Enfermedades Respiratorias

Investigador del Sistema Nacional de Investigadores

Profesor del curso Universitario de Alergia e Inmunología Pediátrica

Dra. Blanca Del Rió Navarro

Jefe del departamento de Alergia e Inmunología Clínica pediátrica.

Profesor titular del curso universitario de Alergia e Inmunología Pediátrica

Dr. Juan E Guillen Escalón

Residente de Segundo Año de Alergia e Inmunología clínica Pediátrica

México, DF.

Julio del 2006.

Director de tesis:

Dr. Juan José Luís Sierra Monge
Coordinador del Centro de Enfermedades Respiratorias
Investigador del Sistema Nacional de Investigadores
Profesor del curso Universitario de Alergia e Inmunología Pediátrica

Dra. Blanca Del Río Navarro
Jefe del departamento de Alergia e Inmunología Clínica pediátrica.
Profesor titular del curso universitario de Alergia e Inmunología Pediátrica

Asesores:

Dr. Jaime Del Río Chivardi
Alergólogo pediatra

Dr. Miguel Ángel Rosas Vargas
Jefe del Servicio de Alergia e Inmunología clínica Pediátrica
Del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dra. Lourdes Ávila Castañón
Medico adscrito al Servicio de Alergia e Inmunología clínica Pediátrica
Del Hospital Infantil de México Federico Gómez

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DETERMINACION Y COMPARACION DE LOS MARCADORES
INFLAMATORIOS SISTEMICOS EN UN GRUPO DE ADOLESCENTES
OBESOS CON ASMA (OA) Y SIN ASMA (OnA)

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO SUBESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA
PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DR. JUAN E. GUILLÉN ESCALÓN

Director:

Dr. Juan José Luís Sierra Monge
Coordinador del Centro de Enfermedades Respiratorias
Investigador del Sistema Nacional de Investigadores
Profesor del curso Universitario de Alergia e Inmunología Pediátrica

**DETERMINACION Y
COMPARACION DE LOS
MARCADORES INFLAMATORIOS
SISTEMICOS EN ADOLESCENTES
OBESOS CON Y SIN ASMA**

POR

Dr. Juan E Guillen Escalón

Tesis propuesta para obtener el titulo de

Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica

Universidad Nacional Autónoma de México

2006

AGRADECIMIENTOS

A DIOS: Por haberme permitido la vida, y enseñarme a vivir cada uno de mis días como si este fuera el último día, con amor y felicidad.

A MIS PADRES: Gracias por todo el amor que me han brindado, gracias por permitirme el privilegio de ser su hijo, y que gracias a su cariño, consejos, y educación. Enseñándome a ser una mejor persona cada día, me siento el ser más afortunado ya que tengo los mejores padres del mundo.

A MIRIAM: Mi esposa, pilar fundamental en mi vida, gracias mi amor por todo tu apoyo, amor y fuerza que me diste para seguir adelante durante este largo camino. Así como la confianza que depositaste en mí durante estos años. Gracias por que al amarte conocí la felicidad, y solo tengo una vida para vivir junto a tu alma para que me embriague y me llene de ti y recuerda que nunca amare a nadie como te amo a ti.

A JUAN ANDRES: Mi hijo, el regalo más bello que la vida me ha dado, has llenado mi vida con tu dulzura, ternura y amor. Hijo eres mi futuro y el impulso más grande para seguir adelante.

A MI FAMILIA: Gracias por todo el amor y apoyo que me han brindado, gracias por haber confiado en mi y a pesar de la distancia siempre su presencia ha estado en mi corazón.

A MIS MAESTROS: Dr. Sienna, Dra. del Rió, Dr. Rosas. Dra. Ávila, gracias por permitir que este trabajo se realizara, por haber confiado en mí. Gracias por todas sus enseñanzas y regaños que fortalecieron las bases de mi aprendizaje. Gracias por haberme permitido convivir estos 2 años con ustedes ya que aparte de formarme como profesional me enseñaron cosas valiosas de la vida. Y aunque parezca chiquito los llevare siempre en mi corazón. GRACIAS.

A MIS AMIGOS: Gracias por su amistad, y todos esos momentos que compartimos juntos durante la residencia los cuales me llevare dentro de mi mente y mi corazón por siempre. EDU, BENJAS, SALVAJE, CHINO Y ABEL, nunca olviden que tienen un amigo verdadero y un hermano con quien pueden contar siempre.

AL TODO EL PERSONAL DEL SERVICIO DE ALERGIA: gracias por todo el apoyo brindado durante este tiempo.

AL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO

Cuna de la pediatría de México, quiero agradecerle por permitirme ser parte de esta institución, me siento orgulloso de haber sido parte de ella por 5 años y lo llevare siempre en el corazón. Poniendo en alto el nombre de tan prestigiada institución.

INDICE DE CONTENIDO

Introducción

Antecedentes

Marco teórico

Planteamiento del problema

Justificación

Objetivo e Hipótesis

Material y método

Criterios de inclusión y exclusión

Definición de variables

Análisis estadístico

Consideraciones éticas

Resultados

Discusión

Conclusiones

Anexo 1-2

Graficas de resultados

Bibliografías

INTRODUCCIÓN

El asma y la obesidad representan un problema de salud pública, ambos padecimientos son crónicos y existen diversas evidencias que sostienen la su asociación. ⁽¹⁾ Así también se ha demostrado que los pacientes asmáticos que presentan sobrepeso cursan con una evolución mas grave de esta enfermedad. ⁽²⁻³⁾

La obesidad y el asma son condiciones crónicas que afectan millones de individuos alrededor del mundo. Actualmente se ha visto que la obesidad ha aumentado en los últimos 30 años en países industrializados. Mientras que la información obtenida de diversos países indica que la tendencia que hubo al incremento del asma en las décadas pasadas, parece estar estabilizada o aun en disminución, aunque hay estudios que muestran una tendencia a la estabilización de asma desde 1990, y otros no.

El asma, es la enfermedad pulmonar crónica más común en la edad pediátrica, la cual causa una importante limitación de la función y de ausentismo escolar. ⁽⁴⁾ en cuanto a su prevalencia, según datos del ISAAC (estudio internacional para asma y alergias en la infancia) provenientes de 155 centros en 56 países fue de 1.6 a 30.6% en México mayor al 5%. ⁽⁵⁾

La obesidad es un desorden crónico, que se caracteriza por un exceso de peso a expensas del tejido adiposo (adiposidad). ⁽⁶⁾

Un estudio por Peña Reyes y col ⁽⁷⁾, investigaron la prevalencia de obesidad y sobrepeso en niños mexicanos de 11-16 años. Siendo para sobrepeso (IMC >p85 pero <p95) de 40% en niños y 35% en niñas, mientras que la obesidad (IMC >p95) fue de 23% en niños y 17% en niñas.

En la encuesta nacional de salud del año 2000, se determinó que el exceso de peso (obesidad más sobrepeso) en el grupo de adolescentes masculinos de 10 a 17 años en el área metropolitana de la ciudad de México fue de 28% y en mujeres de 30.1%. ⁽⁸⁾

La obesidad no es solo un problema estético, sino una enfermedad donde el exceso de grasa corporal se ha acumulado a un grado en el que la salud está afectada. Su importancia radica en las complicaciones que

ocasiona, causando una edad ósea aumentada, menarca temprana, alteraciones emocionales (depresión, autoestima), hiperlipidemia, hipertensión arterial, esteatosis hepática, problemas ortopédicos, aumento del gasto cardiaco, diabetes tipo 2 y alteraciones en la función pulmonar como apnea del sueño y asma. Con respecto a esta última, su relación puede existir como una unidad, alterando de manera mas grave la salud del individuo. ⁽⁹⁻¹⁰⁾

De esta manera el estado obeso está caracterizado por lo que se ha llamado una inflamación sistémica de bajo grado. De hecho, los marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva y la IL-6 están incrementados en los individuos obesos. La visión actual sostiene que el tejido adiposo es un órgano secretor, que envía y responde señales que modulan el apetito, el gasto energético, la sensibilidad a la insulina, a los sistemas reproductivos y endocrinos, metabolismo óseo, la inflamación e inmunidad. ⁽¹⁾

Las adipocinas son proteínas producidas principalmente por los adipositos, de estos la leptina, la adiponectina y posiblemente la resistina, adipsina, y visfatina son producidas primordialmente por los adipositos y pueden ser clasificadas adecuadamente como adipocinas. ⁽¹⁾

Como hemos hablado la leptina, es producida por los adipositos blancos, que se ha asociado con el incremento de la actividad de estas células y las reservas energéticas del organismo. ⁽¹¹⁾

En modelos animales, la administración de leptina exógeno estimula la producción de TNF- α , IL-6 e IL-12 además de aumentar la fagocitosis de macrófagos, activa las células NK y los linfocitos.

Estas células están en la fase pro inflamatoria y en los procesos inflamatorios de la vía aérea y determinan el tipo de lesión y extensión del daño tisular. Esta actúa a nivel del hipotálamo para inducir saciedad y aumento del metabolismo. No obstante se ha observado concentraciones séricas de leptina elevadas en obesos, sugiriendo esto una resistencia a la leptina, la cual también esta asociada a mutación de los receptores de leptina que ocasiona leptinoresistencia. ⁽¹¹⁾

Así mismo otra patología que se ha relacionado con niveles elevados de leptina es el asma, muy probablemente por su efecto pro inflamatorio lo que sugiere que esta hormona esta relacionado con procesos inflamatorios comunes

y se ha hipotetizado que esta involucrada con la fisiopatología de obesidad ligada a asma. ⁽¹²⁻¹³⁾

Adiponectina es el producto más abundante en el tejido adiposo. En contraste con muchas otras adipocinas, los niveles plasmáticos de adiponectina están disminuidos en la obesidad y sus niveles aumentan después de bajar de peso. Existe una razón para creer que la disminución en las concentraciones séricas, observada en los obesos, puede contribuir a la hiperreactividad de la vía aérea. ⁽¹²⁾

A pesar de que los adipositos son la fuente más importante, los niveles séricos no están incrementados en la obesidad como lo observado con la leptina. Por el contrario, hay una tendencia para niveles bajos y se incrementan en pacientes con anorexia nerviosa. Sus valores están reducidos significativamente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾ El mecanismo por el cual el estado de resistencia a la insulina esta relacionado con niveles bajos de adiponectina no esta claro. Sin embargo, al factor de necrosis tumoral-alfa el cual esta incrementado en el tejido graso de los obesos, puede regular negativamente su producción. ⁽¹⁶⁻¹⁷⁾ Por otra parte, la adiponectina reduce la producción y la actividad del factor de necrosis tumoral-alfa. ⁽¹⁸⁾

Su actividad anti inflamatoria se extiende a la inhibición de la producción de IL-6 acompañada por inducción de las citokinas anti inflamatorias IL-10 y el receptor antagonista de IL-1. ⁽¹⁹⁻²⁰⁾ Los niveles circulantes de factor de necrosis tumoral alfa e IL-6 están directamente correlacionadas con la adiposidad y la resistencia a la insulina. ⁽²¹⁾ Los macrófagos son la mayor fuente productora por el tejido adiposo blanco y contribuyen en el 50% de la IL-6. ⁽²²⁾

En resumen, el tejido adiposo blanco de los individuos obesos contiene más macrófagos que en los individuos delgados, y estos parecen estar activados, tanto morfológicamente (células Gigantes), como funcionalmente (producción de citokinas). ⁽¹⁾

La IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa son las citokinas mejor estudiadas en obesidad y han sido encontradas aumentadas en el suero, tejido graso o ambos en este grupo de sujetos. ⁽²²⁾

El tejido graso contribuye con un 30% de la IL-6 circulante, siendo el visceral el mayor productor, comparado con el tejido graso subcutáneo.

(23-24) Tanto los adipositos como los macrófagos contribuyen a la IL-6 derivada de tejido graso, a pesar de que el último estímulo para la inducción de la producción de IL-6 en la presencia de exceso de adiposidad es actualmente desconocida. Los niveles más altos de IL-6 son responsables para el incremento de proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva observada en sujetos obesos y juega un rol en la fibrogenesis, la cual pudiera relacionarse con la remodelación de la vía aérea observada en el asma. ⁽¹⁾

La expresión del factor de necrosis tumoral alfa esta aumentada en el tejido graso de los obesos. Dado que el factor de necrosis tumoral alfa fue originalmente caracterizado como un factor inductor de caquexia (caquécina), el nivel elevado de esta citosina en obesidad, puede parecer paradójico. Sin embargo, es importante notar que tanto la caquexia como la obesidad son situaciones inflamatorias y por lo tanto no debe sorprender que los mismos mediadores estén involucrados en ambos procesos.

El factor de necrosis tumoral alfa, puede directamente llevar a resistencia a la insulina al inducir la fosforilación de serina en el receptor de insulina, lo cual inhibe la señalización de esta. ⁽²⁵⁾ Entonces es considerado un mediador de la resistencia a la insulina y a diabetes mellitus tipo II asociada con un nivel más alto de adiposidad visceral.

Además del factor de necrosis tumoral alfa y la IL-6, el tejido graso expresa y libera otras citokinas y quimiocinas.

El antagonista del receptor de IL-1 derivado de tejido graso esta marcadamente incrementado en el suero de los obesos, así como la IL-18 a pesar de que no se ha identificado la fuente de esta ultima. El tejido graso produce también quimiocinas incluyendo, MCP-1 y la proteína inflamatoria de macrófagos.

La obesidad, particularmente la visceral, esta asociada con una inflamación crónica leve, sustentada por el incremento en los niveles de marcadores de inflamación como la proteína C reactiva y la IL-6 en la circulación. ⁽²⁶⁻²⁷⁾

A pesar de que no ha sido completamente demostrada, la hipótesis actual es que las adipocinas, citokinas y otros factores producidos y liberados por el tejido graso, son los responsables por el estado crónico de inflamación de la obesidad visceral. ⁽¹⁾

ANTECEDENTES

La asociación entre asma y obesidad ha sido debidamente establecida, los obesos asmáticos que reducen de peso mejoran la gravedad y sintomatología del asma. Litonjua y col. ⁽²⁸⁾ reportaron asociación positiva entre el IMC y la presencia de hiperreactividad bronquial (HRB). Otros investigadores han encontrado esta asociación con predominio en las mujeres. ⁽²⁹⁾ Sin embargo To y col, ⁽³⁰⁾ no demostró esta asociación en niños canadienses de 4 a 11 años con diagnóstico médico de asma y con IMC >85% para su edad. Una de las fallas del estudio es que consideraron al sobrepeso y a la obesidad dentro de la misma variable

Desde el punto de vista epidemiológico, los pacientes obesos tienen más riesgo de presentar síntomas respiratorios ligados al asma ⁽³¹⁻³²⁻³³⁻³⁴⁾

Existen diversas evidencias que sostienen la asociación entre obesidad y asma. ⁽⁴⁾ mientras que varios grupos de investigadores tratan de responder el paradigma existente entre obesidad y asma, abordando este problema de la siguiente manera:

1) Factor mecánico.

En donde la estática y la dinámica juegan un papel importante. La estática, el incremento de la masa abdominal y torácica en el obeso disminuye la capacidad residual funcional. ⁽³⁵⁾ Debido a que el volumen pulmonar es el determinante mayor del diámetro de la vía aérea. El obeso tiene una frecuencia respiratoria mucho mayor que el sujeto no obeso, pero el volumen tidal es sustancialmente menor. ⁽³⁶⁾

En respuesta a esto en el obeso se compromete este mecanismo broncodilatador y predispone el desarrollo de HRB, comparado con los sujetos sanos. El efecto de la obesidad sobre el músculo liso produce cambios en la anatomía pulmonar.

El crecimiento pulmonar en los niños, en donde la carga mecánica esta incrementada por la obesidad, se encuentra disminuido, alterando la función pulmonar y convirtiéndose en un factor de riesgo para el desarrollo futuro de asma.

La obesidad puede acelerar el proceso de remodelación pulmonar en cada ataque de asma aguda. En los obesos que disminuyeron de peso se mejoró la función pulmonar pero no modificaron la HRB, lo cual puede estar relacionado con un proceso de remodelación.⁽³⁷⁾

2) Proceso inflamatorio:

Los obesos sufren de un grado bajo de inflamación crónica sistémica, que se caracteriza por el incremento de los leucocitos, concentraciones séricas de citocinas, de sus receptores, quimiocinas y reactantes de fase aguda.⁽³⁸⁻³⁹⁻⁴⁰⁾ El origen de esta inflamación parece ser en parte el tejido adiposo. Marcadores inflamatorios sistémicos correlacionan de manera importante con la presencia de enfermedades asociadas a la obesidad como la diabetes tipo II, aterosclerosis.

La obesidad se asocia con el incremento de TNF α en suero.⁽⁴¹⁾ También se ha visto que los receptores de TNF α en el músculo liso de la vía aérea están aumentados. Al agregar TNF α exógeno se incrementa la contractibilidad in Vitro del músculo liso en ratones.⁽⁴¹⁾

Por ejemplo se ha documentado que en la fisiopatogénia de la obesidad existe un proceso inflamatorio sistémico, al igual que en el asma, y la asociación unido al incremento de la gravedad, se ha documentado en algunos estudios donde muchas sustancias pro inflamatorias participan en ambos.

La consecuencia de obesidad abarca una variedad de factores sociales, de salud y económicos los cuales afectan a los individuos y a la sociedad. En adición a esta la relación y a la asociación con asma. La obesidad conlleva a un riesgo aumentado de diabetes mellitas tipo 2, enfermedad cardiovascular, algunos tipos de cáncer y osteoartritis, así como discriminación social y pobre imagen corporal, lo cual puede llevar a un estado de depresión. ⁽⁴²⁾

La etiología de asma es compleja y multifactorial y como con obesidad, los factores ambientales contribuyen a incrementar el riesgo. Factores de riesgo para asma incluye: una predisposición genética y una exposición al ambiente extra e intra domiciliario y desencadenantes o exacerbantes asociado a procesos infecciosos. ⁽⁴²⁾

Dentro de los factores genéticos existen varios genes candidatos se han relacionado tanto con obesidad como con asma. Otros genes candidatos de obesidad están situados en regiones cromosómicas que han sido relacionadas con asma. Su proximidad podría indicar el potencial hereditario de estos dos rasgos de forma simultánea, y finalmente genes candidatos para obesidad podrían codificar para proteínas como citokinas previamente mencionadas que tendrían influencia en el desarrollo de asma. El estudio amplio del genoma en asma han notado algunas regiones vinculadas, estas incluyen; porciones cromosómicas de 5q, 6p, 11q, y 12q, estos genes candidatos para obesidad muestra una considerable sobre posición, esto apoya la hipótesis para un susceptibilidad genética compartida para ambas morbilidades. ⁽⁴³⁾

MARCO TEÓRICO

La obesidad tiene un efecto mecánico sobre la vía aérea y la función respiratoria, ya que la obesidad se asocia a menores volúmenes pulmonares (menor calibre de la vía aérea y mayor resistencia al flujo aéreo), menores flujos respiratorios, mayor congestión vascular pulmonar y mayor hiperreactividad bronquial aún en ausencia de asma, todo esto representa una fuerte asociación con los cambios importantes de la vía aérea del paciente obeso.

La obesidad produce un aumento en la secreción de hormonas femeninas produciendo una pubertad precoz en las niñas y una pubertad retardada en los niños, acción mediada por la aromatasa (hormona secretada por los adipositos) cambios en la pubertad produce una mayor disponibilidad de estrógenos y esto a su vez incrementa la producción de leptina por los adipositos. Se ha visto una asociación directa entre la cantidad de grasas y algunos marcadores inflamatorios PCR, IL1, IL6 y TNF α , estas últimas expresadas constitutivamente por los adipositos⁽⁴⁴⁻⁴⁵⁾

En el proceso inflamatorio del asma participan interleucinas (IL) como la IL1, IL6, el factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) y factores alérgicos (mediado por inmunoglobulina E (IgE), también intervienen IL4, IL13.

La IL1 incrementa la producción de IL5, que activa y aumenta la supervivencia de los eosinófilos. El TNF α favorece la expresión de IL4, citokina encargada del cambio de isotipo y producción de IgM a IgE. IL6 también favorece la producción de IgE y se encuentra directamente relacionada con los niveles altos de histamina, lo que podría explicarnos su participación como mediador en el proceso inflamatorio. La IL-6 tiene efecto local sobre la fibrogénesis en la vía aérea, por lo que puede estar involucrada en el fenómeno de remodelación observado en los pacientes con asma.⁽²⁴⁾

Durante la inflamación del asma muchos mediadores son liberados y están involucrados en el daño tisular: IL-1b, IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa, estos se han detectado en lavado bronco alveolar de pacientes con asma sintomático y se ha observado un incremento en la producción de factor de necrosis tumoral alfa por los macrófagos después de la respuesta de fase tardía a consecuencia de un reto con un antígeno. IL-10 e IL-1 receptor agonista (IL-1 Ra) receptores de factor de necrosis tumoral soluble 1 y 2 tienen propiedades anti-inflamatorias y contribuyen a limitar el proceso de inflamación en el asma y en sujetos asmáticos después de la exposición a alérgenos. ⁽¹²⁾

Los niveles de IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral y formas activas de factor transformante del crecimiento beta (TGF- β) fueron mayores en pacientes con estatus asmático, la actividad inflamatoria se observó ser de tipo pro inflamatoria y esto fue dado principalmente por la presencia bio activa IL-1b (79% de inhibición de la expresión de ICAM-1 con anticuerpos IL-1b) y una menor extensión de factor de necrosis tumoral alfa (32% de inhibición con anticuerpo anti TNF α) esta actividad pro inflamatoria mediada por IL-1 y factor de necrosis tumoral alfa puede jugar un rol muy importante en estatus asmático, estas 2 citocinas pueden compartir ciertas actividades como; inducción de la expresión de moléculas de adhesión, secreción de quimosinas por medio de células endoteliales y epiteliales, ambas pueden activar y reclutar linfocitos a los tejidos de los sujetos asmáticos, perpetuando el proceso inflamatorio y provocando mayor daño tisular. ⁽¹²⁾

PLANTEAMIENTO

DEL PROBLEMA

La obesidad infantil es considerada por la Organización Mundial de la Salud y por las autoridades de México, como uno de los problemas de salud pública más importantes.

Se encuentra entre las principales patologías de los adolescentes, el exceso de peso (sobrepeso/obesidad) en este grupo es de cerca del 30%.⁽⁴⁸⁻⁴⁹⁾ Además de que es un problema *per se*, son importante las comorbilidades, que la acompañan durante esta etapa de la vida y la edad adulta. Entre ellas se encuentran los problemas cardiovasculares, metabólicos y respiratorias.

El asma entre los adolescentes de acuerdo a los resultados del estudio ISAAC (Internacional Study of Asthma and Allergy in childhood), muestran una prevalencia en el grupo de 13-14 años en México del 8 al 9.9%.⁽⁵⁾ Y representa la décima causa de egresos hospitalarios en este grupo.

El comportamiento habitual del adolescente asmático es ignorar síntomas, restringir sus actividades físicas para no usar inhaladores o sobre dosificarse con ellos, sin supervisión médica.

La relación del asma con la obesidad se ha descrito en los últimos 10 años, siendo más notable en adolescentes del sexo femenino.

Todavía queda por establecer la relación causal precisa entre las dos patologías y cuales son los cambios en los parámetros inflamatorios e inmunológicos, después de bajar de peso, en los obesos asmáticos y no asmáticos.

JUSTIFICACIÓN

El realizar estudios en adolescentes es prioritario en nuestro país pues además de que la pirámide poblacional esta cambiando y este grupo etario esta aumentando, no existen suficientes estudios que sirvan de referencia para atender los problemas de salud de esta población.

En el ámbito mundial, el grupo de adolescentes y jóvenes entre 10 y 24 años representa la cuarta parte de la población. En México la población de este grupo de edad se ha incrementado considerablemente a partir de la segunda mitad del siglo XX en números absolutos. De acuerdo al censo 2000, en México 21.3% de la población es adolescente. ⁽⁴⁸⁾

Considerando que este sector de la población es grande y que el adolescente obeso seguirá así en el 80% de los casos hasta la edad adulta, donde la obesidad constituye la primera causa de morbi-mortalidad en adultos tanto de países desarrollados, como de México; en donde la hipertensión, el infarto agudo del miocardio y las cardiopatías tienen los primeros lugares en la morbilidad y mortalidad. Es necesaria la intervención temprana para prevenir estas patologías a largo plazo y evitar así sus importantes complicaciones.

De esta manera probablemente si no incidimos en este grupo nos podremos enfrentar a una generación de adultos con una menor sobrevivencia esperada en comparación a la de sus padres.

OBJETIVO GENERAL

Determinar y comparar los marcadores inflamatorios (TNF α , IL 6, IL12, leptina y Proteína C Reactiva) del adolescente obeso con y sin asma persistente.

HIPÓTESIS

El adolescente obeso asmático, tiene mayores niveles de citokinas pro inflamatoria que el adolescente obeso sin asma.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio clínico, transversal en un grupo de adolescentes obesos con y sin asma con un índice de masa corporal arriba de la percentila 95% según las tablas de la CDC, ⁽⁵⁰⁾ y para el diagnóstico de asma en base a las guías internacionales. ⁽⁵²⁾ Estos grupos de pacientes serán sometidos a una actividad física programada, orientación alimentaria y manejo con psicoterapia.

Todos los pacientes fueron captados en la clínica de obesidad y la consulta externa de alergia del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

De acuerdo a los criterios de selección se reclutaron 86 pacientes obesos sin asma (n= 39) y con asma leve persistente (n= 47). De 11 a 17 años, de ambos géneros, los cuales ingresaron al programa de intervención médica y cambio en el estilo de vida (actividad física y alimentación).

En el grupo de obesos asmáticos 14 pacientes que representara el 29.78% con tratamiento en base a esteroide inhalado al menos dos meses previos al inicio del estudio (budesonide 200 mcg/día o su equivalente) y otro sin uso de esteroides inhalados un mes antes del estudio. Esto puede ser posible y éticamente es correcto ya que las guías internacionales del manejo del asma permiten que este grupo de pacientes con asma leve persistente puedan tener o no esteroides de tratamientos controladores más el tratamiento de rescate con beta dos de corta acción. ⁽⁵²⁾

El tiempo de estudio es de 24 meses, 6 meses para reclutamiento y 18 meses de seguimiento. Actualmente se muestran resultados preliminares como brazo del protocolo HIM/2005/043, realizado en los meses de febrero a junio del 2006.

Se realizará una exploración clínica completa con la toma de medidas antropométricas que incluirán peso, talla, perímetro abdominal, perímetro de cintura, cadera y pliegue tricípital.

Además de lo anterior, se valorará al inicio del estudio y trimestralmente: TNF α , IL6, IL12, leptina y PCR en sangre.

Las determinaciones de ínter leucinas se harán a través de ensayos inmunoenzimáticos (ELISA) disponibles comercialmente. Los procedimientos se llevarán a cabo de acuerdo a las instrucciones proporcionadas por el fabricante. Se toman 100µl del suero de pacientes y se adicionarán en pozos en una placa de ELISA, recubiertos previamente con anticuerpos específicos contra la ínter leucina a determinar. Después de incubar los sueros por 3 horas, se realizaron lavados de los pocillos y se adicionará un conjugado de la enzima peroxidasa con los anticuerpos específicos anti-interleucina o anti-TNF α .

Después de otra incubación y lavados, se adicionará el sustrato de la enzima que será transformado en un producto colorido, medible por espectrofotometría y de esta manera cuantificar la concentración de la interleucina específica.

Proteína C Reactiva (PCR) Con la muestra de sangre obtenida del paciente, se medirán los niveles por nefelometría. El aparato hace las diluciones y mide la intensidad del haz de láser.

Leptina. Esta proteína será determinada a por medio de ELISA, la técnica es igual a la descrita en los incisos anterior.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1) Adolescentes de 10 a 16 años de edad, masculinos y femeninos.
- 2) Con diagnóstico de obesidad exógena, de acuerdo a las tablas de la CDC (percentil > 95).
- 3) Que tengan o no, el diagnóstico médico de asma o síntomas sugestivos como tos, disnea y sibilancias de 3 meses de evolución o por lo menos 2 episodios de bronco espasmo en los últimos 12 meses.
- 4) Obesos de masculinos y femenino sin asma y sin síntomas respiratorios en los últimos 12 meses.
- 5) Que deseen participar en el estudio y que sus padres firmen el consentimiento informado y el paciente el asentimiento.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- 1) Sujetos que padezcan otra patología diferente a las mencionadas, ya sean crónicas o agudas.
- 2) Pacientes con síndromes somatodismórficos (Síndrome de Prader Willi, Lawrence, Moon-Biedl, Carpenter, Summit, Cohen).
- 3) Que no asistan a sus citas para valoración (antropometría y exploración física).
- 4) Que deseen abandonar el estudio de manera voluntaria.
- 5) Tanner avanzado, caracterizado por ser mayor a la percentila 97 para edad y sexo basado en los estándares publicados.
- 6) Que no acepten participar en el estudio o que sus padres o el propio paciente no firmen de conformidad el consentimiento informado y el paciente el asentimiento.

VARIABLES INDEPENDIENTES:

1. Género femenino o masculino (Universal nominal dicotómica).
2. Edad de 11 a 17 años (cuantitativa, continua, numérica con medición años y meses).
3. Con diagnóstico de obesidad de acuerdo a CDC, (cualitativa, ordinal, discreta).
4. Asma leve persistente sin esteroides y asma leve persistente con esteroides inhalados (cualitativa, ordinal)
5. Evolución de obesidad y asma
6. Peso (medida en kg., variable cuantitativa continua)
7. IMC (medida en kg. /m², variable cuantitativa continua)
8. Pliegue tricípital (medida en mm., variable cuantitativa continua)
9. perímetro abdominal (medida en cm., variable cuantitativa continua)

VARIABLES DEPENDIENTES:

1. Interleucinas.
2. Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF α).

DEFINICIONES

OPERACIONALES

Variables independientes

Asma. Enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea, caracterizada por hiperreactividad y obstrucción del flujo aéreo, regularmente reversible; manifestada por tos, sibilancias y disnea.

Obesidad. Es el exceso de grasa corporal. Cuando el IMC sea $>$ o igual a la percentila 95% para su edad se considera al sujeto obeso.
(51)

Peso. El peso mide la masa, se realiza en una báscula de pie y palanca, marca health o meter modelo 402 KL, calibrada el día 01 de abril del 2005. Que permita una lectura mínima de 100gr. Estos indicadores deben de tomarse con ropa ligera, sin zapatos, de pie, los mismos días de la semana y con una diferencia de +/- 1 hora.

Talla. Mide el tamaño de los segmentos. La medición se realiza con un esta dímetro Holtain Limited Crymych, Dyfec (Gran Bretaña), anotando en centímetros (cm.) el resultado. El sujeto debe estar descalzo sobre una superficie plana, haciendo ángulo recto con la barra vertical del esta dímetro. La cabeza debe estar posicionada en el plano Frankfurt horizontal, (viendo directamente hacia el frente, con el borde orbitario inferior en el mismo plano que el conducto auditivo externo). Los brazos deben colgar libremente, las manos deben colocarse sobre la parte lateral externa del muslo.

Los talones deben estar juntos con los bordes internos medios de los pies se formará un ángulo de 60°. Finalmente se pide al sujeto que inhale antes de deslizar la cabecera sobre el máximo punto superior de la cabeza del paciente.

Índice de masa corporal (IMC) Es un indicador para medir de manera indirecta la grasa corporal. Se calcula al dividir el peso en kilogramos entre la talla en metros al cuadrado. (Peso/Talla²)

Perímetro abdominal. Se considero que el sujeto tiene sobrepeso y obesidad comparando el resultado con las tablas de la CDC. Este se mide con una cinta métrica graduada en centímetros a nivel de cicatriz umbilical.

Relación cintura/cadera. Este índice que resulta al medir ambos segmentos y dividirlos. Según la OMS cuando este índice es menor o igual a 0.85, no existe riesgo de padecer enfermedades crónicas, en caso de ser mayor a 0.85 el riesgo se incrementa de manera considerable. ⁽⁵³⁾ El sujeto debe vestir ropa ligera, los pies deben estar juntos, posición erguida y con el abdomen relajado. El investigador medirá la circunferencia de cintura en el punto medio entre la última costilla y el borde superior de la cresta iliaca. La cadera se mide sobre la prominencia mayor de la región glútea, colocando la cinta métrica de igual manera que en la cadera. No debe ejercerse presión sobre la cinta. El valor se registrará en centímetros.

Pliegue tricipital. Se mide con un plicómetro sobre el tercio medio del músculo. El reporte se realiza en centímetros.

Variables dependientes

Ínterleucinas IL6, IL12. Sustancias implicadas en la respuesta inflamatoria, secretadas por los monocitos o linfocitos.

Factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). Citokina pro inflamatorias involucrada como agente protrombótico, promotor de la adhesión leucocitaria, activador de los macrófagos y de la respuesta inmune en los tejidos, modula hematopoyesis y el desarrollo linfocitario, facilitando la migración de células inflamatorias a la vía aérea.⁽⁵⁴⁾

Proteína C Reactiva (PCR). Reactante de fase aguda de los procesos inflamatorios, es producida por el hígado y facilita la fagocitosis y opsonización.⁽⁴⁴⁾

Leptina. Hormona producida por los adipositos, tiene una cadena larga helical, pertenece a las familias de las citokinas y es producto del gen ob, dentro de sus funciones esta la regulación de la respuesta inmune inflamatoria, actúa sobre el hipotálamo actuando a nivel de la saciedad y el gasto energético.⁽⁵⁴⁾

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se estimaron medidas de tendencia central y dispersión; la comparación de las medias se realizó con prueba de *t* student para muestras independientes y se tomo error estándar ya que este nos proporciona un valor real de la desviación estándar. Además se tomaron pruebas de correlación (P Pearson) con una significancia estadística ($P = <0.05$).

Los datos serán analizados por Primer of Biostatistic Versión 4.2 (McGraw Hill, New York, EU).

CONSIDERACIONES

ÉTICAS

El estudio se realizo bajo las condiciones enmarcadas de la declaración de Helsinki y dadas las características del mismo se considera que es de riesgo menor al mínimo. ⁽⁵⁵⁾

Es parte del protocolo HIM 2005-043 que fue aceptado por las comisiones de Investigación, Ética y Bio-seguridad del Hospital infantil de México Federico Gómez.

Metas

Inmediatas: (Durante el primer año de estudio).

Conocer y determinar si hay diferencias en obesos con y sin asma de acuerdo a:

El grado de inflamación local y sistémica.

Datos antropométricos diversos.

Tipo de alimentación, actividad física y nivel de ansiedad

Futuras: (Para investigación en otro estudio de seguimiento)

Determinar si los cambios obtenidos antes y después del programa de intervención, ocasionan cambios reversibles o no y de que forman dañan la salud del individuo.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 86 adolescentes (43 masculinos y 43 femeninos), distribuidos en 2 grupos de forma similar:

- 1) Obesos no asmáticos (n= 39)
- 2) Obesos asmáticos (n= 47)

Todos los asmáticos tenían asma leve intermitente o persistente de acuerdo a las guías del GINA. El diagnóstico de obesidad fue con el índice de masa corporal mayor a la (percentila 95) de acuerdo a las tablas de la CDC. La edad media fue de 12.68 años \pm 1.85 años.

Los valores medios en los obesos asmáticos y su error estándar para: IL-12 fue de 59.21 ± 3.1 pg/ml, para IL-6 fue de 1.22 ± 0.22 pg/ml, para proteína C reactiva fue de 2.88 ± 0.37 mg/ml, para leptina fue de 45.25 ± 3.89 ng/ml, para factor de necrosis tumoral alfa fue de 0.77 ± 0.003 pg/ml y para índice de masa corporal fue de 28.27 ± 3.24 kg/m².

Los valores medios en los obesos no asmáticos y su error estándar para: IL-12 fue de 59.09 ± 3.63 pg/ml, para IL-6 fue de 0.93 ± 0.12 pg/ml, para proteína C reactiva fue de 3.5 ± 0.99 mg/ml, para leptina fue de 67.03 ± 6.57 ng/ml, para factor de necrosis tumoral alfa fue de 0.74 ± 0.002 pg/ml y para índice de masa corporal fue de 31.04 ± 4.46 kg/m².

Los valores medios para leptina fueron mayores en el grupo de obesos no asmáticos con una significancia estadística (P= 0.01), Cuando se compara el IMC y la circunferencia abdominal con el valor de leptina su correlación fue significativa (P=0.01) en el grupo de obesos no asmáticos en comparación con el grupo obesos asmáticos.

Cuando se compara la proteína C reactiva, esta se encontró aumentada en ambos grupos pero sin diferencia significativa.

(Anexos 1-2)

DISCUSIÓN

Diversos estudios han sugerido a la obesidad como un factor de riesgo para presentar asma. ⁽⁵⁶⁻⁵⁷⁾ Se ha hipotetizado que las actividades biológicas del tejido adiposo como la leptina, puede jugar un papel importante en la patogénesis de esta asociación. La leptina es una hormona derivada del tejido adiposo y sus concentraciones en la circulación son relacionadas positivamente con la masa grasa, ⁽⁵⁸⁾ por lo que en nuestro estudio pudimos probar que la leptina esta aumentada de forma proporcional al grado de adiposidad, también se ha sugerido que esta hormona tiene una importante función en la regulación de la respuesta inmune inflamatoria estimulando la liberación de citokinas pro-inflamatorias como la IL-6, el factor de necrosis tumoral alfa (TNFa). La IL-6 circulante estimula la producción de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) llevando a un estado inflamatorio en los sujetos obesos. ⁽⁵⁴⁻⁵⁹⁾

El IFNg es otra potente citokina pro-inflamatoria, la cual esta involucrada en el proceso inflamatorio de adultos con asma. Las células T productoras de IFNg se encuentran en mayor número en los lavados bronco alveolares de niños asmáticos indicando así sus propiedades pro-inflamatorias y su papel en la patogénesis del asma. ⁽⁶⁰⁾

En el estudio de Xiao Mei- Mai ⁽⁵⁴⁾ reportaron un aumento de IFNg en los sujetos con obesidad que tenían valores altos de leptina (correlación positiva entre leptina e IFNg) lo cual no se pudo demostrar en nuestro estudio ya que el IFNg no se midió y en nuestro estudio la leptina fue el único marcador inflamatorio sistémico que se encontró aumentado y a diferencias de publicaciones previas ⁽⁵⁴⁾

que la leptina se aumenta hasta 2 veces mas en el obeso con asma, esta se encontró mas incrementada en el grupo de obesos sin asma, esto pudo estar relacionado con que en este grupo de pacientes tenían un mayor IMC y por ende mayor obesidad y los pacientes asmáticos los cuales tenían asma leve intermitente y persistente, lo cual nos podría indicar un menor grado de inflamación.

En nuestro estudio el interferón gamma no se midió, por lo cual no podemos probar que la leptina estimula la producción de citokinas de tipo Th1 como el interferón gamma. ⁽⁶¹⁾

Así se ha visto una asociación directa entre la cantidad de grasas y algunos marcadores inflamatorios PCR, IL6 y TNF α , estas últimas expresadas constitutivamente por los adipositos. ⁽⁴⁴⁻⁴⁵⁾ Por medio de nuestro estudio no pudimos probar esta asociación ya que dichos marcadores inflamatorios (IL-6 y TNF α) se encontraban en valores mayores en los (OA) en comparación con los (OnA) pero sin diferencia significativa y el aumento del IMC puede ser la explicación por esta ausencia de diferencias. La PCR se encontró con valores mayores en los (OnA) lo cual pudo estar relacionado al aumento en el valor de leptina en este grupo, sin mostrar diferencia significativa al compararlo con el grupo de (OA).

Visser, ⁽⁴⁴⁾ determinó en mujeres obesas adultas que existe un aumento de la PCR, que refleja de forma indirecta la producción de IL-6. Recientemente se ha considerado que la IL6 en conjunción con la ciclo-oxigenasa 2 (COX-2), intervienen en el desarrollo de asma y obesidad. Ambos estimulan la producción de prostaglandina E2 y oxido nítrico, que a su vez promueve la inflamación y expresión de citokinas tipo Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13), que están asociadas a la respuesta inflamatoria alérgica en el asma. ⁽⁴⁵⁾

Este dato no se pudo demostrar en nuestro estudio ya que los valores de IL-6 y PCR no se encontraron diferencias significativas entre nuestros grupos de estudio.

La IL1 incrementa la producción de IL5, que activa y aumenta la sobrevivencia de los eosinófilos. El TNF α favorece la expresión de IL4, citokina encargada del cambio y producción de IgM a IgE. IL6 también favorece la producción de IgE y se encuentra directamente relacionada con los niveles altos de histamina, lo que podría explicarnos su participación como mediador en el proceso inflamatorio. La IL-6 tiene efecto local sobre la fibrogenesis en la vía aérea, por lo que puede estar involucrada en el fenómeno de remodelación observado en los pacientes con asma.⁽⁴⁵⁻⁶³⁾

Tanto el asma como la obesidad son enfermedades de tipo inflamatorio, en los pacientes obesos asmáticos esta inflamación está asociada a mayores niveles de marcadores inflamatorios sistémicos los cuales permiten un grado mayor de inflamación. En nuestro estudio el asma no fue una variable que nos denotara más inflamación ya que los pacientes obesos con asma tenían un asma leve, y los sujetos obesos sin asma se encontraban con un IMC mayor (mayor obesidad) y a pesar de este dato el único marcador inflamatorio con diferencia significativa fue la leptina (OnA vrs OA).

CONCLUSIONES

La asociación entre asma y obesidad puede ser reproducible por medio de estudios longitudinales, transversales y de casos y controles. Por su alta prevalencia es muy probable que ambas enfermedades se encuentren asociadas con cierta frecuencia en la población. Dentro de las razones que pueden explicar su causalidad son de origen multifactorial como la dieta, factores genéticos, (ya que ambas enfermedades comparten genes comunes), hormonales, inmunológicos, inflamatorios y cambios en la función pulmonar.

Ambas enfermedades son de tipo inflamatorio, en los obesos esta inflamación está asociada a mayores niveles de marcadores inflamatorios sistémicos como: factor de necrosis tumoral alfa, IL-6, proteína C reactiva y leptina.

Si bien en el asma está asociada a liberación de IL-4 e IL-5, y existe evidencia que la IL-6, IL1, proteína C reactiva y factor de necrosis tumoral alfa se encuentran aumentados.

Los valores medios para leptina fueron mayores en el grupo de obesos no asmáticos, esto puede estar asociado a que en este grupo el índice de masa corporal se encontraba más aumentado y se ha observado una relación directa que a mayor índice de masa corporal mayor valor de leptina y en el grupo de obesos asmáticos fue menor el valor de leptina el cual pudo estar asociado a que los pacientes tenían asma leve intermitente y persistente lo cual puede denotar un grado de inflamación leve.

Cuando se compara el IMC y la circunferencia abdominal con el valor de leptina su correlación fue significativa en el grupo de obesos no asmáticos y no significativa en el grupo de obesos asmáticos.

Cuando se compara la proteína C reactiva, esta se encontró aumentada en ambos grupos pero no fue significativa.

Una de las limitantes de nuestro estudio fue que los pacientes asmáticos tenían asma leve, lo cual pudo interferir en el grado de inflamación y por ende en la determinación de los marcadores inflamatorios, una posibilidad pudiera ser incluir a pacientes con asma moderada o grave.

Otra limitante es que no se contó con un grupo de sujetos controles (no asmáticos y sanos sin obesidad).

ANEXO. 1 y 2

ANEXO 1

Valores de medias y error estándar para edad, peso, talla, leptina, IMC y circunferencia abdominal en adolescentes OA y OnA

Variable	Obesos no Asmáticos	Obesos Asmáticos
EDAD	12.46 ± 1.57 años	12.19 ± 1.85 años
PESO	76.11 ± 14.7 kg	68.5 ± 13.6 kg
TALLA	155.7 ± 7.85 cm	154.58 ± 9.1 cm
IMC*	31.04 ± 4.46 kg/m ²	28.27 ± 3.24 kg/m ²
Circ. Abdominal	102 ± 11.05 cm	98 ± 8.85 cm
Leptina *	67.03 ± 6.57 ng/ml	45.25 ± 3.89 ng/ml

*p<0.05 OnA vs. OA

ANEXO 2

Valores de medias y error estándar para IL-6, IL-12, PCR, TNFa y leptina en adolescentes OA y OnA

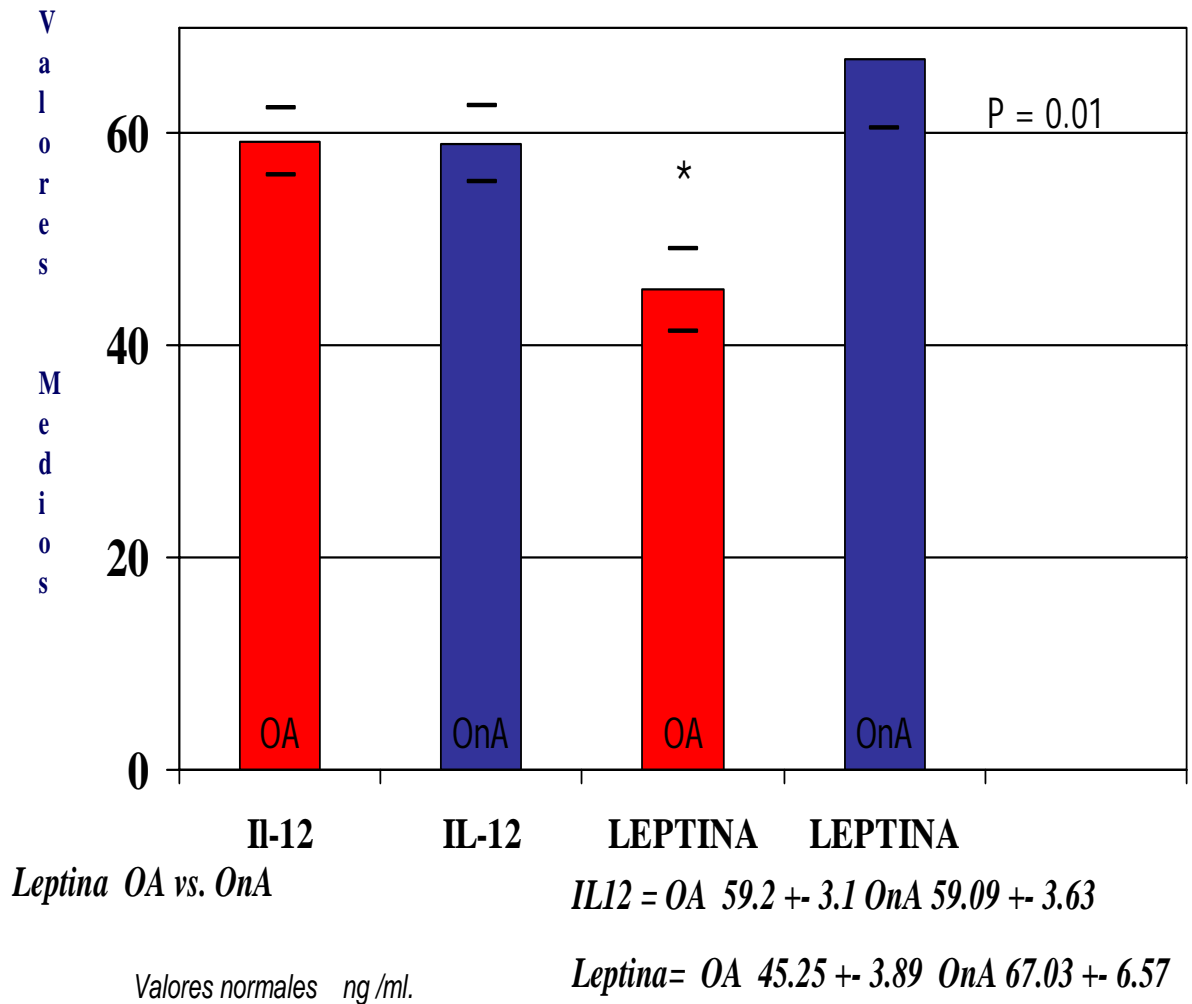
Variable	Obesos no Asmáticos	Obesos Asmáticos
IL-6	0.93 ± 0.12 pg/ml	1.22 ± 0.22 pg/ml
IL-12	59.09 ± 3.63 pg/ml	59.21 ± 3.1 pg/ml
PCR	3.5 ± 0.99 mg/ml	2.88 ± 0.37 mg/ml
TNFa	0.74 ± 0.002 pg/ml	0.77 ± 0.003 pg/ml
LEPTINA	67.03 ± 6.57 ng/ml	45.25 ± 3.89 ng/ml

P < 0.05 OnA
vrs. OA

GRAFICAS

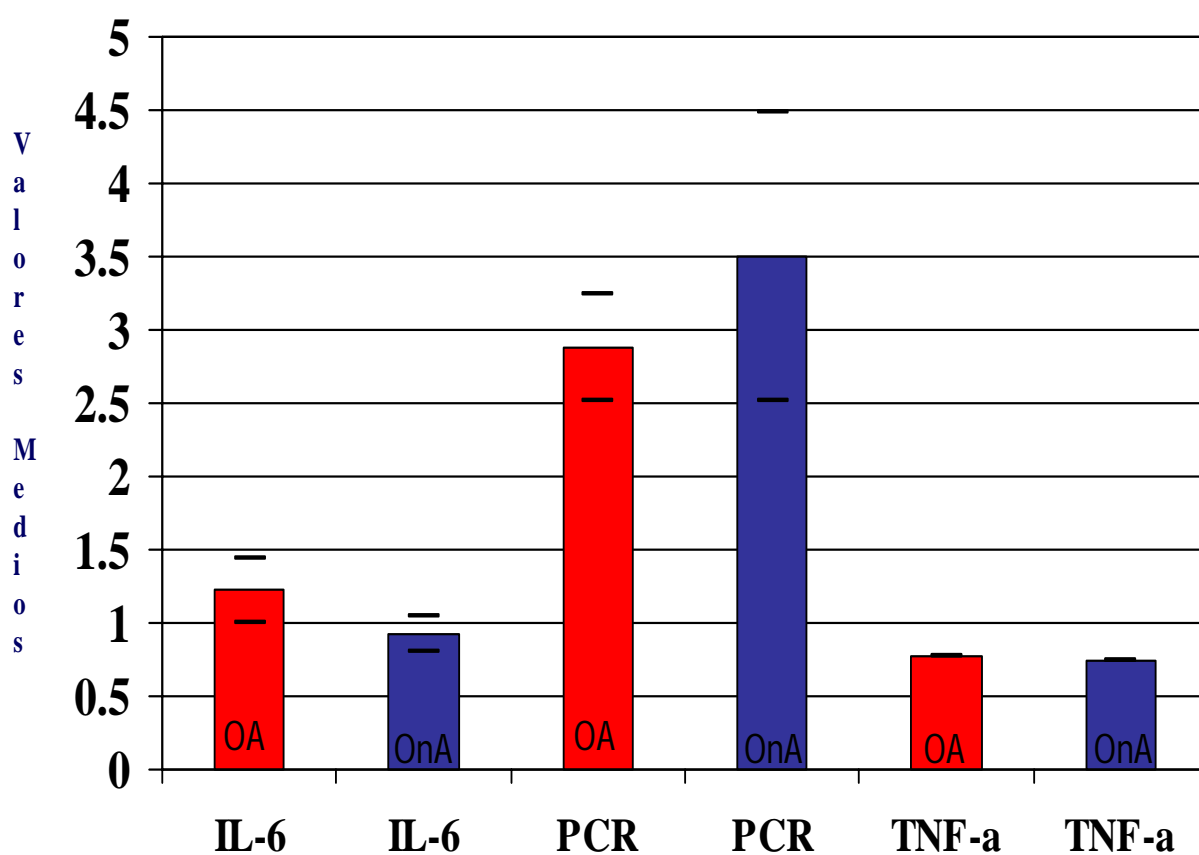
A. Grafica 1

Valores medios con su error estándar del los marcadores inflamatorios en los grupo de adolescentes (OA) y (OnA)



B. Grafica 2

Valores medios con su error estándar de los marcadores inflamatorios en los grupo de adolescentes (OA) y (OnA)



PCR OnA vs. OA NS

IL6 = OA 1.22 +- 0.22 OnA 0.93+- 0.12

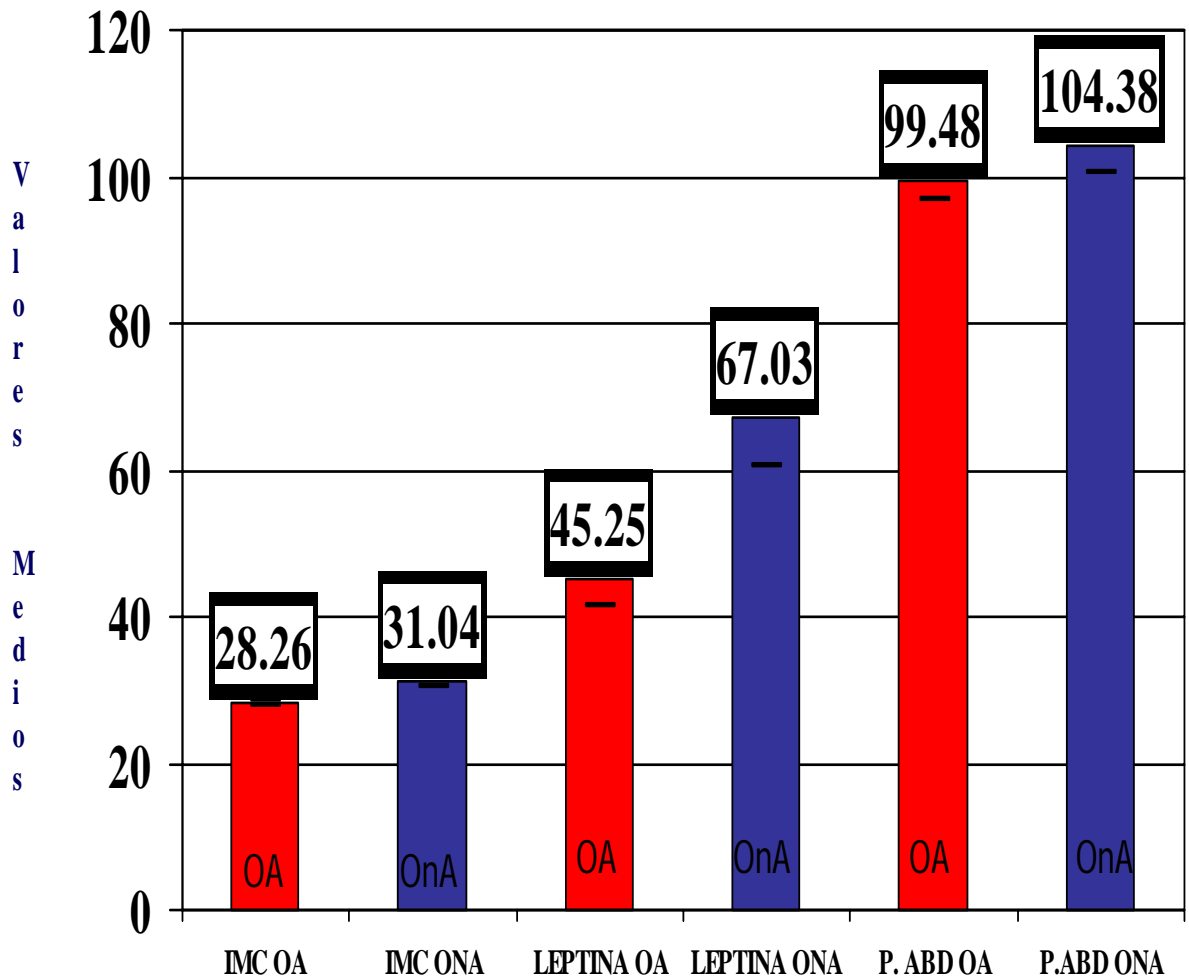
TNA a= OA 0.77 +- 0.003 OnA 0.74 +- 0.002

Valores normales mcg /ml

PCR= OA 2.88 +- 0.37 OnA 3.50 +- 0.99

C. Grafica 3

Comparación de los valores medios con error estándar de leptina, IMC y perímetro abdominal en los grupo de adolescentes (OA) y (OnA)



*OnA * r= 0.43 , p=0.01*

A mayor IMC > Leptina

REFERENCIAS

- ¹ Tejido adiposo, adipocinas e inflamación; Giamilia Fantuzzi, PhD; JACI, 2005, 115:5, 911-919¹
 - ² Lemanske RF . asthma.J.Allergy clin inmunol 2003, 111:s502-19.
 - ³ Weinmann S, et al. The cost of atopy and asthma in children: assessment of direct cost and their determinants in a birth cohort. Pediatric allergy and immunology Feb 2003;14(1):18.
 - ⁴ Evelyn P Witlock. Screening and interventions for childhood overweight, Pediatrics. July, 2005
 - ⁵ The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) steering committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. Lancet. 1998; 351: 1225-1232.
 - ⁶ Dietz W. J Nut 1997;127:1884S-1886S
 - ⁷ Peña Reyes ME, Cardenas Barahona EE, Cahuich MB, Barragan A, Malina RM, growth status in children 6-42 years from two different geographic regions of Mexico, Ann of Human Biol 2002;29:11-25
 - ⁸ Del Rio-BE, Velázquez-O, Sánchez-C, Lara-A, Berber-A, et al. The high prevalence of overweight and obesity in Mexican children. Obes res 2004;12:215-233.
 - ⁹ Fagot-A. emergency Type 2 diabetes mellitus in children: epidemiologic evidence Pediatr Endocrinol Metab 2000;13(s6).1388-1405.
 - ¹⁰ Strauss-R. Childhood obesity. Pediatric Clinics of North America 2002;49(1):175-200.
 - ¹¹ Ahima- R.S, Flier-J.S. Leptin. Annu. Rev. Physiol 2000;62:413-437.
 - ¹² Eventos inflamatorios en el asma aguda grave; I Tillie Leblond, Allergy, 2005:60,23-29
 - ¹³ Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Low-grade systemic inflammation in overweight children. Pediatrics 2001;107: E13.
 - ¹⁴ Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone ? Diabetes care 2003; 26: 2442-50
 - ¹⁵ Pannaccuilli N, Vettor R, Milan G, Grazotto M, Catucci A, Federspil G, et al. Anorexia nervosa is characterized by increase adiponectin plasma levels and reduced nonoxidative glucose metabolism. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 1748-52.
 - ¹⁶ Wang W, Poole B, Mitra A, Falk S, Fantuzzi G, Lucia S, et al. role of leptin deficiency in early acute renal failure during endotoxemia in ob/ob mice. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 645-9
 - ¹⁷ Kappes A, Loffler G, influences of ionomycin, dibutiryl-cyclo AMP and tumor necrosis factor alpha on intracellular amount and secretion of apM1 in differentiating primary human preadipocytes. Hormone Metab Res 2000; 32: 548-54
-

- ¹⁸ Masaki T, Chiba S, Tatsukawa H, Yasuda T, Noguchi H, Seike M, et al. Adiponectine protects LPS induced liver injury through modulation of TNF-alpha in KK-ay obese mice. *Hepatology* 2004; 40: 177-84.
- ¹⁹ Kumada M, Kihara S, Ouchi N, Kobayashi H, Okamoto Y, Ohashi K, et al. Adiponectine specifically increase tissue inhibitor of metalloproteinase -1 through interleukin -10 expression in human macrophages. *Circulation* 2004; 109: 2046-9
- ²⁰ Wulster- Radcliffe MC, Ajuwon KM, Wang J, Christian JA, Spurlock ME. Adiponectin differentially regulate cytokine in porcine macrophages. *Biochem Biophys Commun* 2004; 316: 924-9
- ²¹ Cottam DR, Mattar SG, Barinas – Mitchell E, Eid G, Kuller L, Kelley DE, et al. The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effect of weight loss. *Obes Surg* 2004; 14: 589-600
- ²² Weisenberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Liebel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophages accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1796-808.
- ²³ Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue of the obese human. *Endocrinology* 2004; 145: 2273-82.
- ²⁴ Fried S, Bunkin D, Greenberg A. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:847-50.
- ²⁵ Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4854-8.
- ²⁶ Esposito K, Pontillo A, Ciotola M, Di Pablo C, Grella E, Nicoletti G, et al. Weight loss reduces interleukin -18 levels in obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3864-6.
- ²⁷ Juge – Aubry CE, Somme E, Giusti V, Permin A, Chicheportiche R, Verdumo C, et al. Adipose tissue is a major source of interleukin -1 receptor antagonist: upregulation in obesity and inflammation. *Diabetes* 2003; 52: 1104-10.
- ²⁸ Litonjua-A, Sparrow-D, Celedon-JC, DeMolles-D, Weiss-ST. Association of body mass index with the development of methacholine airway hyperresponsiveness in men: the Normative Aging Study. *Thorax* 2002;57:581-5.
- ²⁹ Shaheen-S, Sterne-J, Montgomery-S, Azima-H. Birth weight, body mass index and asthma in adults. *Thorax* 1999;54:396:402.
- ³⁰ To-T, Vydykhan-T, Dell-S, Tassoudji-M, Harris-J. Is obesity associated with asthma in young children? *J pediatr* 2004;144:162-8.
- ³¹ Martinez FJ, Stanopoulos I, Acero R, Becker FJ, Pickering R, Beamis FJ, Graded comprehensive cardiopulmonary exercise testing in the evaluation of dyspnea unexplained by routine evaluation. *Chest* 1994, 105:168-174
- ³² Rochester DF, Respiratory muscles and ventilatory failure: 1993 perspective. *Am j med sci.* 1993,305:394-402.
- ³³ Luce JM, Respiratory complications of obesity. *Chest* 1980, 78:626-631.

- ³⁴ Jenkins SC, Moxham J. the effects of mild obesity on lung function. *Resp Med.* 1991, 85:309-311.
- ³⁵ Yap JC, Watson RA, Gilbey S, Pride NB. Effects of posture on respiratory mechanics in obesity. *J Appl Physiol* 1995;79:1199-205.
- ³⁶ Sampson MG, Grassino AE. Load compensation in obese patients during quiet tidal breathing. *J Appl Physiol* 1983;55:1269-76.
- ³⁷ Aaron SD, Fergusson D, Dent R, Chen Y, Vandemheen KL, Dales RE. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. *Chest* 2004;125:2046-52.
- ³⁸ Rajala MW, Scherer PE. Minireview: the adipocyte—at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* 2003;144:3765-73.
- ³⁹ Hotamisligil GS. Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27(suppl 3):S53-5.
- ⁴⁰ Nawrocki AR, Scherer PE. The delicate balance between fat and muscle: adipokines in metabolic disease and musculoskeletal inflammation. *Curr Opin Pharmacol* 2004;4:281-9.
- ⁴¹ Chen H, Tliba O, Van Besien CR, Panettieri RA Jr, Amrani Y. TNF- α modulates murine tracheal rings responsiveness to G-protein-coupled receptor agonists and KCl. *J Appl Physiol* 2003;95:864-73.
- ⁴² Nancy Brisbon MD, James Pluma, MD, Richie Brawer, MPH, Dalton Paxman, PHD. La epidemia del asma y la obesidad: el rol que juega el ambiente construido (una perspectiva de salud publica); *JACI*, 2005
- ⁴³ Stephanie A. Shore, PhD; Jeffrey J. Fredberg, PhD. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:925-7
- ⁴⁴ Visser-M, Bouter-L, Mcquillan-G, Wener-M, Harris-T. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;282(22):2131-2135.
- ⁴⁵ Gosset-P, Tsicopoulos-A, Wallaert-B, Joseph-M Capron-A. Tumor necrosis factor α and interleukin-6 production by human mononuclear phagocytes from allergic asthmatics after IgE dependent stimulation. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:768-74.
- ⁴⁶ Celedon JC, Palmer LJ, Litonjua AA, Weiss ST. Body mass index and asthma in adults and families of subjects with asthma in China. *Am J Respir Cri Care Med* 2001; 164: 1835-40
- ⁴⁷ Chen H, Tliba O, Van Besien CR, Panettieri RA Jr, Amrani Y. TNF- α modulates murine tracheal rings responsiveness to G-protein-coupled receptor agonists and KCl. *J Appl Physiol* 2003;95:864-73.
- ⁴⁸ Santos Preciado J I, Villa Barragán J P, Garcia-Aviles M A, Leon-Alvarez G, Quezada-Bolaños S y Tapia-Conyer R. La transición epidemiológica de las y los adolescents en México. *Salud pública de México.* 2003;45:S140-152.
- ⁴⁹ Encuesta Nacional de Nutrición 1999.
- ⁵⁰ CDC/NCHS (2000). CDC growth charts: United States

⁵¹ Epstein FH, Higgins M. Epidemiology of obesity. In: Björntorp P, Brodoff BN, eds. Obesity. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1992:330–42

⁵² National Institute of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. Global Strategy for Asthma Management and prevention. Capítulo 5. Revisión 2004. Página 75

⁵³ El estado físico: uso e interpretación de la antropometría. Adolescentes; empleo de la antropometría en los individuos.OMS informes técnicos 854. Ginebra 1995

⁵⁴ Xiao-Mei Mai, Malin F Botcher, Ingerían Leijon. Leptin and asthma in overweight children at 12 years of age. 2004:15: 523-30

⁵⁵ Declaración de Helsinki de la asociación médica mundial 2000

⁵⁶ Chen Y, Dales R, Tang M, Krewski D, obesity may increase the incidence of asthma in women but not in men: longitudinal observations from the Canadian National Population Health Survey. Am J Epidemiol 2002:155: 191-7

⁵⁷ Beckett WS, Jacobs DR, Yu X, Iribarren C, Williams OD. Asthma is associated with weight gain in female but not in males, independent of physical activity. Am J Respir Crit Care Med 2001: 164: 2045-50

⁵⁸ Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. Nature 1998:395:763-70

⁵⁹ Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ. Leptin regulates proinflammatory immune response. FASEB J 1998:12:57-65

⁶⁰ Borish L, Rosenwasser LJ. Update on cytokines. JACI 1996:97: 719-33

⁶¹ Mohamed – Ali V, Goodrick S, Rawesh A, et al. Subcutaneous adipose tissue release IL-6. J Clin Endocrinol Metab 1997:82:4196-200

⁶² Morahan G, Huang D, Wu M, Holt BJ, White GP, Kendall GE, et al. Association of IL12B promoter polymorphism with severity of atopic and non-atopic asthma in children. Lancet 2002;360:455-9

⁶³ Raso GM, Pacilio M, Esposito E, Coppola A, Di Carlo R, Meli R. Leptin potentiates IFN-gamma-induced expression of nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in murine macrophage J774A.1. Br J Pharmacol 2002: 137: 799–804