



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**Evaluación y Comparación de la  
Hiperreactividad Bronquial con Metacolina en  
Mujeres y Hombres Adolescentes con  
Obesidad sin Asma**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

**DRA. MARTA ELVIRA RUBIO PADILLA**

**ASESOR DE TESIS**

**DRA. BLANCA ESTELA DEL RIO NAVARRO**



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud

**65** AÑOS DE EXCELENCIA EN PEDIATRÍA  
*Salud para las Nuevas Generaciones*

---

MEXICO D.F

JULIO 2008



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**Evaluación y Comparación de la Hiperreactividad  
Bronquial con Metacolina en Mujeres y Hombres  
Adolescentes con Obesidad sin Asma**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA**  
PRESENTA:

**DRA. MARTA ELVIRA RUBIO PADILLA**

**Asesor de Tesis:**

:

---

**DRA. BLANCA ESTELA DEL RÍO NAVARRO.**

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

MÉXICO, D.F.

JULIO 2008

Co-Asesores:

**Dra. Virginia Blandon Vijil**

Alergóloga e Inmunóloga Clínica Peditra

**Dr. Juan José Luis Sierra Monge**

Médico Adscrito al Departamento de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Coordinador del Centro de Enfermedades Respiratorias

**Evaluación y Comparación de la Hiperreactividad  
Bronquial con Metacolina en Mujeres y Hombres  
Adolescentes con Obesidad sin Asma**

por

**Dra. Marta Elvira Rubio Padilla**

Tesis propuesta para obtener el título en

**Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica**

**Universidad Nacional  
Autónoma de México**

**2008**

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios,  
que siempre me ha bendecido, y ha estado a mi lado en cada etapa de mi vida,  
por darme la vida, salud y familia, sin las cuales no habría logrado cumplir mis metas.

A mi esposo, Héctor,  
la razón de mi ser, la persona a quien más amo y sin quien no podría vivir.  
Gracias por ser el mejor esposo del mundo y apoyarme siempre.

A mis padres,  
quienes siempre han sido un ejemplo a seguir de amor y perseverancia.

A mis hermanas, Karlita y Lupita,  
quienes siempre me brindan su amor y apoyo incondicional.

A mis maestros,  
que dedicaron su tiempo y paciencia a nuestra enseñanza.  
Gracias por compartir su experiencia y por ser nuestras guías en este camino  
interminable hacia la búsqueda del conocimiento.

Al Gobierno de México,  
quien a través de la Secretaría de Relaciones Exteriores  
me permitió completar mis estudios.

A los pacientes del Hospital Infantil de México,  
porque trabajamos para ellos y nos debemos a ellos,  
gracias por permitirme aprender y llegar a convertirme en subespecialista.

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN .....	9
MARCO TEÓRICO .....	11
ANTECEDENTES .....	18
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	21
JUSTIFICACIÓN .....	22
OBJETIVOS .....	23
HIPOTESIS .....	24
MATERIALES Y MÉTODOS .....	25
RESULTADOS .....	31
DISCUSIÓN .....	37
CONCLUSIONES .....	40
REFERENCIAS .....	41
ANEXOS .....	45

## **INTRODUCCION**

Durante los últimos años el incremento paralelo de la obesidad y el asma ha hecho postular a muchos investigadores que estas dos condiciones están relacionadas. Esta asociación ha sido demostrada en estudios en niños, adolescentes y adultos; y aunque algunos resultados son controvertidos, la conclusión de los meta-análisis es que la obesidad incrementa el riesgo de asma. Inicialmente esta asociación fue más evidente en mujeres, sobre todo en adolescentes femeninas con menarquía temprana; sin embargo nuevos estudios en adultos y niños han brindado evidencia que la asociación puede ser mayor en el sexo masculino.

Los mecanismos por los cuales la obesidad lleva a alteraciones en el funcionamiento del músculo liso bronquial provocando hiperreactividad bronquial son de igual forma controvertidos. Hay estudios que están a favor del hallazgo de incremento en hiperreactividad bronquial a medida que incrementa el IMC; pero hay otros estudios que no han logrado conformar tal relación.

La hiperreactividad bronquial es uno de los pilares del diagnóstico de asma, y ésta puede ser medida a través de pruebas de reto bronquial inespecíficas. Entre ellas la más utilizada es la prueba de metacolina. Al estudiar la hiperreactividad bronquial estamos estudiando uno de los principales componentes del asma para de esta forma determinar anomalías en la función pulmonar que incrementen el riesgo de asma en el futuro.

Ante esta situación, nos planteamos las siguientes preguntas de investigación: ¿Hay diferencia en la frecuencia de hiperreactividad bronquial determinada mediante la prueba de metacolina entre mujeres y hombres adolescentes obesos no asmáticos?, y ¿Los adolescentes obesos no asmáticos presentan con mayor frecuencia Hiperreactividad Bronquial con pruebas de reto

bronquial con metacolina que la población general (controles históricos no asmáticos no atópicos)?

Los resultados de nuestro estudio mostraron que en la población de adolescentes obesos no asmáticos estudiados hubo mayor HRB medida con metacolina en el sexo masculino. Estos resultados aunque contrarios a la hipótesis planteada sobre una mayor frecuencia de HRB medida con metacolina en el sexo femenino, son positivos ya que en los últimos años se han publicado algunos trabajos en los que se ha encontrado mayor HRB en el sexo masculino.

La respuesta a la segunda pregunta confirmó la segunda hipótesis de trabajo: la frecuencia de HRB entre los adolescentes obesos estudiados fue mayor que en la población general. Esto sugiere un riesgo que los adolescentes obesos tienen un riesgo incrementado de asma en el futuro, ya que previamente se ha demostrado que los sujetos asintomáticos con una prueba de metacolina positiva tienen una probabilidad de 14 a 58% de desarrollar asma en los siguientes años.

Nuestro estudio cuenta con las limitaciones de una muestra pequeña que reduce su poder estadístico, y la falta de controles adolescentes sanos pertenecientes al mismo grupo poblacional (sesgo información). Estas limitaciones tendrán que ser superadas para superar el sesgo de selección y que nuestras conclusiones tengan una mayor precisión y validez.

Resumen

**“EVALUACIÓN Y COMPARACIÓN DE LA HIPERREACTIVIDAD  
BRONQUIAL CON METACOLINA EN MUJERES Y HOMBRES  
ADOLESCENTES CON OBESIDAD SIN ASMA”**

por la **Dra. Marta Elvira Rubio Padilla**

Asesor:

**Dra. Blanca Estela Del Río Navarro**

Jefe del Departamento de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Profesor titular del Curso Universitario de Alergia e Inmunología

Clínica Pediátrica

**INTRODUCCIÓN:** Los reportes que correlacionan la obesidad con síntomas sugestivos de asma se basan en cuestionarios y algunos incluyen pruebas de función pulmonar para determinar hiperreactividad bronquial (HRB), los resultados son contradictorios. Hay varios estudios a favor en los que se ha corroborado la asociación entre obesidad e hiperreactividad bronquial (HRB) en grupos de niños y adultos.

**OBJETIVOS:** i) Evaluar y comparar la frecuencia de Hiperreactividad Bronquial (HRB) con metacolina en adolescentes femeninos y masculinos obesos sin asma. ii) Comparar la frecuencia de HRB con controles históricos (no asmáticos, no atópicos).

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio de Investigación Clínica, transversal, observacional, comparativo. Se reclutaron 76 pacientes, y realizó broncoprovocación con metacolina. Se definió HRB como una prueba positiva y se calculó la PC20. Para el análisis se consideraron dos puntos de corte de PC20: 16mg/ml (incluye HRB limítrofe), y 8mg/ml (específica para discriminar asma). Además se calculó el Índice de Reactividad Bronquial para analizar la totalidad de las pruebas positivas y negativas y compararlas entre sexos.

**RESULTADOS:** Fueron 38 adolescentes femeninos y 38 masculinos, no hubo diferencias ni en edad ( $p=0.46$ ) ni en percentil de IMC ( $p=0.43$ ) entre sexos. Al establecer el punto de corte de PC20 en 16mg/ml, se obtuvo 19(25%) pruebas positivas, 7(18.4%) en el sexo femenino y 12(31.6%) en el masculino, sin diferencia significativa entre grupos ( $p=0.18$ ). Con el punto de corte en 8mg/dl, se obtuvo 14 (18%) pruebas positivas, 6 (16%) en el sexo femenino, y 8 (21%) en el masculino, sin diferencia entre grupos ( $p=0.55$ ). La media del IRB fue de 1.11 SD  $\pm 0.14$ , en el sexo femenino de 1.07  $\pm 0.14$ , y en el masculino de 1.14  $\pm 0.13$ , con una diferencia significativa entre ambos ( $p=0.04$ ). Además, la frecuencia de pruebas positivas en el punto de corte de 8 mg/ml, se comparó con la frecuencia en controles históricos (no atópicos, no asmáticos), encontrando mayor HRB en los adolescentes obesos, con una diferencia estadísticamente significativa entre los sujetos estudiados y la población general no asmática ni atópica ( $p=0.02$ ).

**CONCLUSIONES:** Los obesos sin asma tienen de un 16 a un 21% de HRB medida por metacolina. Los adolescentes masculinos tuvieron mayor HRB medida mediante el IRB comparada con las adolescentes femeninas. Además, la frecuencia de HRB entre los adolescentes obesos estudiados fue mayor que en la población general, esto sugiere un riesgo incrementado de asma en el futuro, ya que previamente se ha demostrado que los sujetos asintomáticos con una prueba positiva tienen una probabilidad de 14 a 58% de desarrollar asma en los siguientes años.

## **MARCO TEORICO**

La obesidad y el asma son enfermedades crónicas que han aumentado considerablemente.<sup>1-6</sup> En la edad pediátrica la incidencia de asma va desde un 7% hasta un 15%. De acuerdo a los datos aportados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 la prevalencia nacional combinada de sobrepeso y obesidad en niños de 5 a 11 años, fue de alrededor 26%, para ambos sexos, 26.8% en niñas y 25.9% en niños. El aumento entre 1999 y 2006 fue de 39.7%; los mayores aumentos se dieron en obesidad y en el sexo masculino. En los adolescentes, uno de cada tres hombres o mujeres adolescentes tienen sobrepeso u obesidad. No hay claras tendencias del sobrepeso y la obesidad en relación con la edad, salvo una tendencia de mayor obesidad a mayor edad en el caso de las mujeres. Comparando la prevalencia del 2006 con la de 1999 se observó un incremento modesto en el sobrepeso de 21.6 a 23.3% (7.8%) y en obesidad de 6.9 a 9.2% (33.3%). En los adultos, al sumar las prevalencias de sobrepeso y obesidad, 71.9% de las mujeres mayores de 20 años y 66.7% de los hombres tienen prevalencias combinadas de sobrepeso u obesidad. El aumento en la prevalencia de obesidad en México es alarmante, ya que ocurre en todos los grupos etarios. Utilizando el criterio propuesto por la OMS, la prevalencia de la suma de sobrepeso y obesidad aumentó de 34.5% en 1990 a 61% en 1999 y a 69.3% en 2006.<sup>6</sup>

El sobrepeso y la obesidad en la niñez tienen un impacto significativo en la salud física y fisiológica; por ejemplo, el sobrepeso y la obesidad están asociados a hiperlipidemia, hipertensión, tolerancia anormal a la glucosa, enfermedades cardiovasculares, alteraciones respiratorias e infertilidad, y depresión.<sup>7-12</sup> La Organización Mundial de la Salud incluye a la obesidad y al asma entre las principales enfermedades crónicas que representan prioridades de salud pública en todo el mundo.<sup>13</sup>

### **Relación entre el asma y obesidad**

El incremento paralelo del asma y la obesidad ha dado origen a que se postule que ambas podrían estar de algún modo relacionadas.<sup>14-16</sup> Un meta-análisis reciente ha provisto una estimación precisa de la probabilidad de asma incidente en individuos con sobrepeso u obesos, sugiriendo que la probabilidad de asma incidente está incrementada en un 50% en los individuos obesos o con sobrepeso como un todo. También demostró una relación dosis respuesta entre el IMC y el asma, sugiriendo que el riesgo de asma incrementa a medida que incrementa el IMC.<sup>17</sup>

Aunque la naturaleza de la asociación no está clara. Muchos autores han interpretado los datos para sugerir que la obesidad incrementa el riesgo de asma incidental y altera el asma prevalente a un fenotipo más difícil de controlar, sobre todo en mujeres pospuberales<sup>18</sup>.

El vínculo entre el asma y la obesidad parece ser complejo. Se han aceptado al menos 5 mecanismos biológicos para explicar esta relación:

1. Efectos directos sobre la mecánica respiratoria funcional
2. Cambios en la respuesta inmunológica e inflamatoria
3. Activación de genes comunes
4. Influencia hormonal y de sexo
5. Influencia de la dieta, de la actividad física y de la “programación fetal”<sup>14</sup>

#### **Efectos directos sobre la mecánica respiratoria funcional:**

Respecto a los efectos mecánicos de la obesidad sobre el aparato respiratorio, se ha encontrado que la obesidad produce una disminución del volumen corriente y de la capacidad residual funcional; estos cambios tienen como consecuencia una reducción del estiramiento del músculo liso (hipótesis del latching), y de esta forma la habilidad para responder al estrés fisiológico, como el ejercicio, se ve obstaculizada por los pequeños volúmenes corrientes, lo que altera la contracción del músculo liso y empeora la función pulmonar. La obesidad causa de esta forma una reducción en la compliance del sistema respiratorio, en los volúmenes pulmonares, y en el diámetro de la vía aérea, al igual que incrementa la Hiperreactividad Bronquial (HRB), altera el volumen de sangre a nivel pulmonar y produce un cortocircuito en la ventilación- perfusión<sup>19</sup>. El músculo liso intrínsecamente tiene un ciclo de excitación y contracción; sin embargo, en los obesos estos ciclos son más cortos, lo que, junto con la capacidad funcional disminuida que los caracteriza, tiene como resultado una conversión de los ciclos rápidos de actina-miosina hacia ciclos más lentos, incrementando la obstrucción de la vía aérea y en la hiperreactividad bronquial (HRB).<sup>20-22</sup>

Aunque la relación entre la obesidad y el asma es razonablemente clara, la relación entre la obesidad y la HRB es menos clara<sup>23</sup>. Los reportes que correlacionan obesidad con síntomas sugestivos de asma (sibilancias, tos, disnea, dificultad para respirar) se basan en cuestionarios y algunos de estos estudios incluyen pruebas de función pulmonar para determinar hiperreactividad bronquial (HRB) pero con muestras muy pequeñas y algunos tienen resultados contradictorios en relación con la obesidad.

Entre los estudios a favor se encuentra el de Kaplan<sup>24</sup>, quien corroboró hiperreactividad bronquial al ejercicio en niños obesos versus niños sanos. De igual forma, Gennuso<sup>25</sup> describe

mayor frecuencia de HRB en asmáticos obesos versus asmáticos sin obesidad. En el estudio de la Encuesta de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea, se observó un incremento en la HRB en los hombres<sup>26</sup>; y en un estudio longitudinal (Normative Aging Study) hubo también una asociación entre el IMC e HRB con una razón de momios (OR) reportada de 7.<sup>27</sup>

Por el contrario, entre los estudios que no han mostrado asociación se encuentra el de Schachter, quien encontró una relación entre obesidad y asma; sin embargo, no hubo relación entre asma e HRB<sup>28</sup>. Similarmente, un IMC alto no se asoció con reactividad a metacolina entre los niños asmáticos que participaron en el estudio CAMP<sup>29</sup>. De igual forma, en datos de adultos blancos con edades entre 17 y 73 años de tres grandes estudios epidemiológicos en Australia, se encontró un riesgo incrementado de asma (OR=2.04, p=0.048), pero no un incremento en la respuesta de la vía aérea a la histamina<sup>23</sup>. Y en un gran estudio poblacional transversal basado en población en Angqing, China, los extremos del Índice de Masa Corporal, ya sea muy bajo o muy alto, se asociaron con un incremento de 2.5 veces de HRB sintomática.<sup>30</sup>

Por lo tanto, aunque es aparente que la obesidad lleva a una serie de perturbaciones que podrían causar síntomas respiratorios, los estudios fisiológicos no apoyan uniformemente la conclusión de que la obesidad provoque HRB<sup>18</sup>.

### **Influencia del sexo**

Respecto a la influencia del sexo, en los últimos años más de 20 estudios epidemiológicos, tanto en adultos como en niños, han confirmado la existencia de esta conexión entre la obesidad y la incidencia/prevalencia del asma, principalmente en el sexo femenino e independiente de la dieta, la actividad física o la condición alérgica<sup>31</sup>.

Se sabe que la enzima aromatasa, responsable de convertir andrógenos en estrógenos, se encuentra presente en el tejido adiposo. En general, en la obesidad se incrementa la producción de los estrógenos, los cuales se asocian con una menarquia precoz en las mujeres y con un retraso de la pubertad en los varones.<sup>32, 33</sup> A partir de este hecho se ha postulado que la obesidad altera la producción de las hormonas relacionadas con la pubertad en las niñas y que una producción incrementada de las hormonas femeninas (o su sensibilidad) alteraría el desarrollo pulmonar y la regulación del tono de la vía aérea en las niñas púberes. El mecanismo por el cual los estrógenos conducen a un incremento de la respuesta en la vía aérea en el asma aún se desconoce.

Los estudios transversales brindan datos contradictorios si la asociación del IMC con los resultados de asma es afectada por el género. En muchos estudios valiosos, incluyendo una cohorte de nacimiento, estas asociaciones son mayores en niñas que en niños; en contraste, no se

encontraron tales diferencias entre los sexos en un número similar de estudios transversales y prospectivos.<sup>34</sup> En la cohorte de Tucson, se observó que la prevalencia de asma fue mayor entre las niñas obesas que tuvieron menarquia temprana (antes de los 11 años de edad) que entre las que la tuvieron después de esa edad<sup>35</sup>. Más tarde, en un estudio en adultos realizado en Francia, se confirmó este hallazgo, ya que observaron que la asociación entre obesidad y asma fue más evidente entre las mujeres con menarquia temprana.<sup>36</sup> Con base en los resultados del estudio internacional de asma y alergia en población pediátrica (ISAAC), se asocia obesidad con síntomas respiratorios pero sólo en mujeres.<sup>37</sup> En un trabajo que se realizó en las trabajadoras del Hospital General de México se confirmó esta relación<sup>38</sup>. Uno de los estudios que mejor demuestran esta relación en el sexo femenino es el de Camargo, quien demostró el riesgo de asma de nuevo inicio en mujeres adultas que incrementaban el IMC<sup>39</sup>.

Llama la atención que otros autores describen esta alteración en el género masculino, como Litonjua<sup>27</sup> quien en un estudio longitudinal en adultos del género masculino demostró HRB con retos con metacolina asociados a un incremento de peso en un período de 3.7 años. En este mismo estudio se hace referencia a una cohorte de 72,284 pacientes mayores de 15 años en donde encontró un riesgo relativo (RR) de 1.70, también en hombres, con un índice de masa corporal mayor a 30 kg/m<sup>2</sup> de desarrollar HRB. En el estudio Finlandés de Gemelos, el riesgo estimado de asociación entre obesidad y asma fue mayor en los hombres<sup>40</sup>, de igual forma un estudio prospectivo demostró claramente que en niños con sobrepeso, el riesgo de asma de nuevo inicio era evidente en los niños (RR= 2.06, IC 95% 1.33-3.18) y no en niñas (RR=1.25, IC 95% 0.83, 1.88)<sup>40</sup>. En adultos, el estudio ECRHS, encontró que la HRB incrementaba al incrementar el IMC en los hombres, la misma relación, no fue significativa estadísticamente en mujeres.<sup>26</sup>

En nuestra experiencia en niños (Hospital Infantil de México), encontramos una relación inversa entre el índice de masa corporal (IMC) con el volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF1); esto es pacientes con sobrepeso y obesidad -sin predominio de género- con HRB<sup>41</sup>. Siguiendo esta misma línea de investigación con pruebas de función pulmonar en obesidad pudimos observar una HRB silenciosa de predominio en mujeres cuando comparamos reversibilidad bronquial (se considera el cambio mayor del 15% del VEF1 posterior a administrar un beta 2 agonista) en niños con sobrepeso, obesos y no obesos sin asma (Tesis de Pediatría 2002). Otros estudios demuestran en adolescentes del sexo femenino con obesidad y sin diagnóstico de asma, la presencia de una respuesta positiva en pruebas de reversibilidad con salbutamol en un 23% versus 9% en grupo control de eutróficas.<sup>35</sup>

## **Pruebas de Reto e Hiperreactividad Bronquial**

La hiperreactividad bronquial (HRB) es un aumento en el grado de obstrucción de las vías aéreas en respuesta a estímulos broncoconstrictores in vivo. La HRB puede estar presente en una proporción significativa de individuos que no tienen historia de asma o de enfermedades respiratorias, y sin síntomas actuales (HRB asintomática).<sup>43</sup>

La HRB es una de las características que acompaña al asma y es parte de su etiopatogenia.<sup>44, 45</sup> Más del 80 % de los pacientes con historia de asma y del 98 al 100 % de los que presentan asma sintomática tienen HRB. La demostración de un grado intenso de HRB sugiere enormemente la existencia de asma. De esta manera la importancia de la HRB radica en su participación clave en el mecanismo de asma; aunque no en el cien por ciento de los casos; la expresión clínica de la HRB recurrente es el asma.<sup>45</sup>

Según la naturaleza del estímulo broncoconstrictor se puede clasificar en específica e inespecífica. La hiperrespuesta bronquial específica es la respuesta de las vías aéreas frente a sustancias sensibilizantes específicas (alérgenos). Afecta sólo a un grupo de sujetos sensibilizados a un determinado alérgeno. La hiperrespuesta bronquial inespecífica expresa la tendencia de las vías aéreas a reaccionar ante una serie de estímulos físicos, químicos o farmacológicos. Los estímulos son inespecíficos en el sentido de que afectan a la mayoría de sujetos hiperreactivos.<sup>45</sup>

La HRB se mide mediante pruebas de broncoprovocación o pruebas de reto bronquial. Para ello se emplean estímulos broncoconstrictores que actúan a través de diversos mecanismos. La respuesta que hay que medir es la obstrucción al flujo aéreo que puede ser objetivada mediante la realización de pruebas de función pulmonar.<sup>45</sup>

Dentro de las indicaciones para realizar pruebas de reto se encuentra realizar estudios epidemiológicos sobre el asma e hiperrespuesta.<sup>45</sup>

### **Prueba de provocación bronquial con metacolina**

La metacolina es un derivado sintético de la acetilcolina que es la sustancia broncoconstrictora natural. La acetilcolina no es adecuada para la prueba porque se degrada muy rápidamente por la acetilcolinesterasa y otras colinesterasas inespecíficas. La metacolina se degrada de forma tres veces más lenta por la acetilcolinesterasa y es resistente a las colinesterasas inespecíficas, por lo que su efecto más prolongado proporciona tiempo suficiente para medir la respuesta. Su selectividad se manifiesta por efectos nicotínicos leves, con predominio de acciones muscarínicas<sup>46</sup>. Es un broncoconstrictor parasimpático-mimético que se administra de forma inhalada en concentraciones que se incrementan de manera gradual. Una respuesta positiva es obtenida cuando se llega a una disminución del VEF1 de un 20%, con respecto a la determinación basal de este volumen. La reducción de un 20% de este parámetro no causa

efectos graves respiratorios (no controlables). Esta prueba está estandarizada y validada y consiste en ir inhalando (cinco respiraciones en cada preparación) concentraciones cada vez mayores de metacolina (0.625, 0.25, 1,4 hasta 16 mg/ml), suspendiendo la prueba una vez que se llegue con cualquiera de las concentraciones a una disminución del VEF1 del 20% de su predicho. Se inicia la inhalación de metacolina con la concentración más baja (0.625 mg/ml). En sujetos sin asma se espera que la respuesta a metacolina se presente con concentraciones altas (25 mg/ml) mientras que en los asmáticos ocurre con concentraciones tan bajas como la de 0.25 mg/ml. La PC20 es la concentración de metacolina a la que ocurre la caída del 20% del volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

La Academia Americana de Tórax (ATS) clasifica la hiperreactividad en base a la concentración que provoca la caída del FEV1 en un 20% en<sup>46</sup>:

>16 : respuesta bronquial normal

4.0-16: HRB limítrofe

1.0-4.0: HRB leve

< 1.0: HRB de moderada a grave

La prueba de reto con metacolina es considerada la “más útil” para excluir el diagnóstico de asma ya que su valor predictivo negativo es mayor que su valor predictivo positivo<sup>47</sup>. La mejor forma para separar a los pacientes con asma de los sin asma es utilizar el punto de corte de PC20 de 8mg/ml **Error! Marcador no definido.**<sup>6</sup>. Con este punto de corte se ha reportado una sensibilidad que varía del 60% al 85% y una especificidad del 91 al 95%<sup>48-50</sup>. Estas propiedades de la prueba resultan en valores predictivos positivos y negativos del 86% y 69% cuando la prevalencia de asma es grande (50%, como en el ámbito clínico) y del 40% y 95% cuando la prevalencia de asma es baja (10%, como en estudios de población general)<sup>51</sup>. No se tienen valores de referencia de HRB asintomática en población de adolescentes mexicanos asintomáticos o atópicos.

Algunos autores han tratado de utilizar una medida diferente de HRB que permita que todos los sujetos de una población de estudio sean incluidos en un análisis estadístico estándar. Se ha propuesto el uso del decline del FEV1 con el logaritmo de la dosis. Burrow y cols definieron el Índice de Reactividad Bronquial (IRB) como el  $\log ((\% \text{decline VEF1} / \log (\text{concentración final de metacolina en mg/dl})) + 10)$ , como una medida de HRB en niños, para superar los problemas que llevan a calcular la dosis acumulada recibida por el paciente. El IRB no es lineal, y depende del rango de concentraciones usadas.<sup>52</sup>

La significancia de una respuesta bronquial exagerada en individuos sanos asintomáticos es sujeto de actual interés en investigaciones epidemiológicas. En un estudio prospectivo,

longitudinal de 912 sujetos de edad media y mayores, la reactividad a metacolina se correlacionó significativamente con una tasa de decline anual subsecuente del FEV1 y del ratio FEV1/Capacidad vital forzada.<sup>53</sup> Aunque estos estudios y algunos previos sugieren que individuos con hiperreactividad a metacolina tienen una mayor decline de la función pulmonar con la edad<sup>53</sup>, la reactividad anormal podría constituir un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad pulmonar crónica. En un estudio de niños de 9 años que negaron episodios previos de sibilancias, 41 de 547 (7.5%) mostraron HRB a metacolina<sup>55</sup>. Cuando se estudiaron subsecuentemente en tres ocasiones hasta la edad de 26, estos 41 individuos tenían una probabilidad mayor de desarrollar asma o sibilancias. De hecho, del 14 al 58% de los sujetos con HRB asintomática desarrollan asma durante pocos años después de esta observación. Por esta razón se sugiere que la HRB debería ser considerada como un proceso patológico paralelo que puede llevar a síntomas subsecuentes y evidencia clínica de asma<sup>56</sup>.

## ANTECEDENTES

Un meta-análisis reciente ha provisto una estimación precisa de la probabilidad de asma incidente en individuos con sobrepeso u obesos, sugiriendo que la probabilidad de asma incidente está incrementada en un 50% en los individuos obesos o con sobrepeso como un todo. También demostró una relación dosis respuesta entre el IMC y el asma, sugiriendo que el riesgo de asma incrementa a medida que incrementa el IMC<sup>57</sup>.

Los reportes que correlacionan obesidad con síntomas sugestivos de asma (sibilancias, tos, disnea, dificultad para respirar) se basan en cuestionarios y algunos de estos estudios incluyen pruebas de función pulmonar para determinar hiperreactividad bronquial (HRB) pero con muestras muy pequeñas y algunos tienen resultados contradictorios en relación con la obesidad. Entre los estudios a favor se encuentra el de Kaplan<sup>24</sup>, quien corroboró hiperreactividad bronquial al ejercicio en niños obesos versus niños sanos. De igual forma, Gennuso<sup>25</sup> describe mayor frecuencia de HRB en asmáticos obesos versus asmáticos sin obesidad. En el estudio de 11,277 participantes de la Encuesta de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea, se observó un incremento en la HRB en los hombres<sup>58</sup>; y en un estudio longitudinal (Normative Aging Study) hubo también una asociación entre el IMC e HRB con un OR reportado de 7.<sup>26</sup>

Por el contrario, entre los estudios que no han mostrado asociación se encuentra el de Schachter, quien encontró una relación entre obesidad y asma; sin embargo, no hubo relación entre asma e HRB.<sup>59</sup> Similarmente, un IMC alto no se asoció con reactividad a metacolina entre los niños asmáticos que participaron en el estudio CAMP.<sup>60</sup> De igual forma, en datos de adultos blancos con edades entre 17 y 73 años de tres grandes estudios epidemiológicos en Australia, se encontró un riesgo incrementado de asma (OR=2.04, p=0.048), pero no un incremento en la respuesta de la vía aérea a la histamina. **¡Error! Marcador no definido.** Y en un gran estudio poblacional transversal basado en población en Angqing, China, los extremos del Índice de Masa Corporal, ya sea muy bajo o muy alto, se asociaron con un incremento de 2.5 veces de HRB sintomática.<sup>61</sup>

Respecto a la influencia del sexo, en los últimos años más de 20 estudios epidemiológicos, tanto en adultos como en niños, han confirmado la existencia de esta conexión entre la obesidad y la incidencia/ prevalencia del asma, principalmente en el sexo femenino e independiente de la dieta, la actividad física o la condición alérgica. Esta influencia de la obesidad ocurre principalmente con el asma y con la hiperreactividad bronquial, pero no con otras enfermedades alérgicas.<sup>62</sup>

Los estudios transversales brindan datos contradictorios si la asociación del IMC con los resultados de asma es afectada por el género. En muchos estudios, incluyendo una cohorte de nacimiento, estas asociaciones son mayores en niñas que en niños; en contraste, no se encontraron tales diferencias entre los sexos en un número similar de estudios transversales y prospectivos.<sup>63</sup> En la cohorte de Tucson, Castro-Rodríguez et al observaron que la prevalencia de asma fue mayor entre las niñas obesas que tuvieron menarquia temprana (antes de los 11 años de edad) que entre las que la tuvieron después de esa edad.<sup>64</sup> Más tarde, en un estudio en adultos realizado en Francia, Varraso et al confirmaron este hallazgo, ya que observaron que la asociación entre obesidad y asma fue más evidente entre las mujeres con menarquia temprana.<sup>65</sup> Con base en los resultados del estudio internacional de asma y alergia en población pediátrica (ISAAC), se asocia obesidad con síntomas respiratorios pero sólo en mujeres.<sup>66</sup> En un trabajo que se realizó en las trabajadoras del Hospital General de México se confirmó esta relación.<sup>67</sup> Uno de los estudios que mejor demuestran esta relación en el sexo femenino es el de Camargo et al, quienes demostraron el riesgo de asma de nuevo inicio en mujeres adultas que incrementaban el IMC.<sup>68</sup>

Otros autores describen esta alteración en el género masculino, como Litonjua y cols<sup>27</sup> que en un estudio longitudinal en adultos del género masculino demostró HRB con retos con metacolina asociados a un incremento de peso en un período de 3.7 años. En este mismo estudio se hace referencia a una cohorte de 72,284 pacientes mayores de 15 años en donde encontró un riesgo relativo (RR) de 1.70, también en hombres, con un índice de masa corporal mayor a 30 kg/m<sup>2</sup> de desarrollar HRB. **Error! Marcador no definido.** En el estudio Finlandés de Gemelos, el riesgo estimado de asociación entre obesidad y asma fue mayor en los hombres,<sup>69</sup> de igual forma un estudio prospectivo demostró claramente que en niños con sobrepeso, el riesgo de asma de nuevo inicio era evidente en los niños (RR= 2.06, IC 95% 1.33-3.18) y no en niñas (RR=1.25, IC 95% 0.83, 1.88)<sup>70</sup>. En adultos, el estudio ECRHS, encontró que la HRB incrementaba al incrementar el IMC en los hombres, la misma relación, no fue significativa estadísticamente en mujeres.<sup>26</sup>

En nuestra experiencia en niños (Hospital Infantil de México), encontramos una relación inversa entre el índice de masa corporal (IMC) con el volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF1); esto es pacientes con sobrepeso y obesidad -sin predominio de género- con HRB.<sup>71</sup> Siguiendo esta misma línea de investigación con pruebas de función pulmonar en obesidad pudimos observar una HRB silenciosa de predominio en mujeres cuando comparamos reversibilidad bronquial (se considera el cambio mayor del 15% del VEF1 posterior a administrar un beta 2 agonista) en niños con sobrepeso, obesos y no obesos sin asma (Tesis de Pediatría 2002). Otros estudios como Castro-Rodríguez y cols.<sup>35</sup> demuestra en adolescentes del sexo femenino con

obesidad y sin diagnóstico de asma, la presencia de una respuesta positiva en pruebas de reversibilidad con salbutamol en un 23% versus 9% en grupo control de eutróficas.

Sin embargo, estas diferencias no siempre están en conflicto recíproco, ya que resultados positivos y negativos usualmente se relacionan a diferentes parámetros y coexisten en el mismo estudio. Por ejemplo, en la cohorte de Tucson, las mujeres y no los hombres tenían siete veces más probabilidad de desarrollar nuevos síntomas de asma a la edad de 11 o 13 años.<sup>35</sup> En contraste, en esa misma cohorte, se ha comunicado que el sobrepeso/obesidad entre los que tenían sibilancias a los 11 años predecía asma no remitente después de la pubertad tanto en hombres como en mujeres.<sup>72</sup> En un meta-análisis reciente de estudios prospectivos sobre la asociación de obesidad y asma, no se encontró diferencias entre géneros.<sup>17</sup> De la misma forma Celedón<sup>30</sup>, encontró respuesta de reversibilidad al broncodilatador en pacientes adultos de ambos géneros. Cuando se refiere a un efecto de género en la relación entre asma y obesidad en la infancia, es importante especificar no sólo el parámetro tomado en cuenta sino que también la edad a la cual el efecto es observado, ya que las asociaciones pueden verse sólo en algunos “períodos de ventana” del desarrollo.<sup>34</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La obesidad puede provocar por diferentes mecanismos una alteración del funcionamiento del músculo liso bronquial, lo que puede originar una hiperreactividad bronquial.

Se ha sugerido que la obesidad incrementa el riesgo de asma incidental y altera el asma prevalente a un fenotipo más difícil de controlar, sobre todo en mujeres. Sin embargo existen nuevos reportes que también han implicado al hombre en su relación de obesidad e hiperreactividad bronquial.

Desconocemos parcialmente cual es la participación de la obesidad en el adolescente en relación con el sexo.

Pregunta de investigación:

1. ¿Hay diferencia en la frecuencia de hiperreactividad bronquial determinada mediante la prueba de metacolina entre mujeres y hombres adolescentes obesos no asmáticos?
2. ¿Hay diferencia en la frecuencia de hiperreactividad bronquial determinada mediante la prueba de metacolina entre los adolescentes obesos no asmáticos y la población general (no asmáticos, no atópicos)?

## **JUSTIFICACIÓN**

Desafortunadamente no se cuentan con suficientes estudios -y los que existen son contradictorios- en la relación entre HRB y obesidad, por lo anterior es necesario esclarecer si la HRB es un fenómeno que realmente está presente en la obesidad.

Inicialmente los escasos estudios sobre obesidad y alteración de las pruebas de función pulmonar eran relacionados al género femenino, actualmente esta relación está cambiando en vista de los hallazgos positivos en adultos de género masculino con pruebas de reto bronquial.

De esta manera este estudio determinó la HRB en adolescentes femeninos y masculinos con obesidad; para conocer si hay alteración de la función pulmonar ante la prueba de reto con metacolina, y si hay diferencias por sexo.

# **OBJETIVOS**

## **OBJETIVO PRIMARIO:**

Evaluar y comparar la frecuencia de HRB con metacolina en adolescentes femeninos y masculinos; obesos sin asma.

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

- Calcular la PC20 en los adolescentes con prueba de reto con metacolina positiva
- Evaluar el índice de reactividad bronquial con metacolina en ambos sexos
- Comparar la frecuencia de pruebas de metacolina positivas con controles históricos para comparar la frecuencia de hiperreactividad bronquial en adolescentes obesos no asmáticos contra controles históricos (población no asmática, no atópica)

## **HIPOTESIS**

Las adolescentes obesas femeninas sin asma presentan mayor frecuencia de HRB con pruebas de reto bronquial con metacolina vs los adolescentes masculinos obesos sin asma.

Los adolescentes obesos presentan con mayor frecuencia HRB con pruebas de reto bronquial con metacolina que la población general (controles históricos no asmáticos no atópicos)

## **MATERIALES Y METODOS**

Es un estudio observacional, transversal, comparativo de dos grupos:

- 1) Adolescentes femeninas sin asma y con obesidad de acuerdo al National Center for Health Statistics (NCHS) y Centers for Disease Control and Prevention (CDC) <sup>73</sup>.
- 2) Adolescentes masculinos sin asma y con obesidad de acuerdo al National Center for Health Statistics (NCHS) y Centers for Disease Control and Prevention (CDC) <sup>73</sup>.

Este estudio determinó la respuesta al reto con metacolina. Se obtuvo el consentimiento informado a los padres y asentimiento informado a los adolescentes según fue aprobado por el Comité de Ética Local del Hospital Infantil de México (Ver Anexo 1). El Comité no aceptó realizar pruebas de reto bronquial en adolescentes sanos no obesos.

Después de una historia clínica completa con signos vitales estables (FC, FR, T/A, SatO<sub>2</sub>) y una explicación sobre el reto con metacolina, se realizó la prueba de reto. Los pacientes se pesaron en una báscula Health O Meter (hecho en Estados Unidos de América), calibrada a 0 con un error esperado de  $\pm$  50 gramos. Los datos se anotaron en una hoja de recolección de cada paciente escribiendo el peso exacto en kilogramos (Kg) con tres decimales. La talla se determinó con un estadiómetro Holtain Limited Crymych, Dyfed (hecho en Inglaterra) calibrado a 600 mm con un error esperado de  $\pm$  1mm. Anotando en centímetros (cm) el resultado. En los anexos 2 y 3 se describe el procedimiento para realización de prueba de reto con metacolina y la forma para realizar las diluciones de la sustancia. Los datos se consignaron en el formato expuesto en el anexo 4.

En la prueba se utilizaron boquillas marca Sensor Medics FreeFlow que permiten posicionar la lengua del paciente durante las pruebas pulmonares de maneras que no interfiere en las mismas. Está hecha con elastómero 2, libre de látex, de acuerdo a regulaciones de la FDA para artículos de hule. Se reutilizaron de acuerdo al fabricante, siendo esterilizadas en autoclave de vapor, sin perder su capacidad de uso.

En aquellos pacientes que presentaron después del reto disnea, tos u opresión torácica se administró salbutamol a 0.15mg/kgdo y se realizó espirometría 10 minutos posteriores para corroborar que el VEF1 sea 90% o igual a la espirometría basal.

## UNIVERSO

Pacientes femeninos y masculinos adolescentes no asmáticos con obesidad que acudan al Hospital Infantil de México Federico Gómez.

## TAMAÑO DE LA MUESTRA

De acuerdo a las referencias del Taller Metacolina del Colegio Americano de Alergia Asma e Inmunología **Error! Marcador no definido.**, el tamaño de muestra para tener un poder del 95% y un error alfa del 5% fue de 40 pacientes masculinos con obesidad, y 40 pacientes femeninos con obesidad, todos sin diagnóstico de asma. Los datos se analizaron con el paquete SPSS versión 15.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Adolescentes de género femenino y masculino.
- De 10 a 18 años
- Un grupo con índice de masa corporal mayor a la percentila 95 para obesidad para las edades a estudiar en el género masculino y femenino de acuerdo a CDC
- Consentimiento por escrito del padre o tutor y asentimiento de la adolescente.

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Diagnóstico o antecedente de asma o síntomas respiratorios sugerentes de un padecimiento pulmonar crónico (tos, dificultad para respirar, sibilancias, sensación de opresión torácica).
- Pacientes con otras enfermedades pulmonares (fibrosis quística, displasia broncopulmonar, Tb pulmonar).
- Antecedente de infección del tracto respiratorio en las últimas 6 semanas.
- Antecedente de enfermedad atópica
- Antecedente de enfermedad cardíaca
- Pacientes con endocrinopatías (hipotalámica, tiroidea, etc.).
- Pacientes con síndromes somatodismórficos.
- Haber consumido el día del estudio café, té, tabaco, refrescos de cola o chocolate
- Pacientes fumadores activos o pasivos
- Espirometría basal <70%
- Embarazo

- Urticaria Colinérgica

### **CRITERIOS DE ELIMINACION**

- Falta de cooperación por el paciente.
- Incapacidad de realizar maniobras de Espirometría reproducibles
- Intolerancia a la administración de la medicamento metacolina
- Falta de finalización del estudio por cualquier causa.
- Decisión del paciente de abandono del estudio

### **ANÁLISIS ESTADISTICO**

- Las variables paramétricas -edad, percentil de IMC, índice de reactividad bronquial, PC20- se describieron con medidas de tendencia central: todas tuvieron distribución normal por lo que se utilizó media, desviación estándar (SD) e IC 95%. Se compararon con *t-student* para muestras independientes.
- Las variables no paramétricas -género, resultado de las pruebas (positivas o negativas)- se describieron con frecuencias absolutas, relativas, e IC 95%; y se compararon mediante *Chi-cuadrada*.
- En la comparación contra controles históricos se obtuvo la razón de momios (OR) y calculó además el IC95%.
- Se utilizó un valor de significancia estadística de  $\alpha=0.05$

### **DEFINICION DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA**

#### **VARIABLES INDEPENDIENTES:**

- Sexo: femenino o masculino - Universal nominal cualitativa.
- Edad: 10 a 18 años - cuantitativa.
- Obesidad: Percentil IMC para edad y sexo mayor de 95. Ordinal cualitativa (sí o no).

#### **VARIABLES DEPENDIENTES**

- HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL CON METACOLINA: Cualitativa ordinal (sí o no).
- PC20: concentración de metacolina que provoca la caída del 20% del FEV1.
- Índice de Reactividad Bronquial: medida de HRB que permite en estudios comunitarios que los datos de todos los sujetos de la población de estudio sean incluidos en el análisis

estadístico estándar<sup>74</sup>. Fue descrita por Burrows<sup>75</sup> y se utiliza para describir la declinación del FEV1 con el log de la concentración final tolerada en mg/dl.

### **DEFINICIONES:**

**OBESIDAD (definición conceptual):** es un exceso de grasa corporal que por lo general, se ve acompañada por un incremento del peso del cuerpo (57). Se mide a través del índice de masa corporal (IMC) (índice de peso sobre la talla al cuadrado) por arriba de la percentila 95 como método preferencial para poder expresar el porcentaje de grasa corporal a partir de mediciones clínicas (57).

**OBESIDAD (definición operacional):** se define cuando el índice de masa corporal ( $\text{peso}/\text{talla}^2 = \text{kg}/\text{m}^2$ ) se encuentra por arriba de p95 según la edad y sexo de acuerdo a las tablas de CDC (57).

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

**HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL CON METACOLINA (definición operacional):** descenso igual o mayor al 20% del VEF1 con respecto a la determinación basal posterior a la exposición a concentraciones establecidas de cloruro de metacolina.

**VOLUMEN ESPIRATORIO FORZADO EN EL PRIMER SEGUNDO (VEF1) (definición conceptual):** volumen máximo de una espiración forzada en un segundo, se mide a través de espirometría y reportando su valor en litros/ segundo.

**VOLUMEN ESPIRATORIO FORZADO EN EL PRIMER SEGUNDO (VEF1) (definición operacional):** valor pre establecido en espirómetro de acuerdo al sexo, talla y edad del sujeto. El espirómetro lo registra y además de medirlo en litros/segundo le da un valor en porcentaje de acuerdo a la basal conocida para el paciente.

**ÍNDICE DE REACTIVIDAD BRONQUIAL (definición conceptual):** Medida de hiperreactividad bronquial que permite un análisis estadístico estándar.

**ÍNDICE DE REACTIVIDAD BRONQUIAL (definición conceptual):** Se define como el log (% de decline en el FEV1/log(concentración final de metacolina en mg/dl)) +10

**PC20 (definición conceptual):** Concentración de metacolina que provoca la caída del VEF1 basal en un 20%.

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

$$PC20 = \text{Antilog} (\log C1 + ((\log C2 - \log C1)(20 - R1) / (R2 - R1)))$$

En donde: C1 es la concentración de metacolina previa a la que produjo la caída del FEV1  $\geq 20\%$ , C2 es la concentración de metacolina que produjo la caída del FEV1  $\geq 20\%$ , R1 es la magnitud de la caída del VEF1 con C1, y R2 es la magnitud de la caída del FEV1 con C2.

**HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL DE MODERADA A GRAVE:** Prueba positiva de metacolina con una PC20 < 1.0 mg/ml. (Guías ATS 1999) **¡Error! Marcador no definido.**

**HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL LEVE:** Prueba positiva de metacolina con una PC20 de 1.0 a 4.0 mg/ml. (Guías ATS 1999) **¡Error! Marcador no definido.**

**HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL LIMITROFE** Prueba positiva de metacolina con una PC20 de 4.0 a 16.0 mg/dl. (Guías ATS 1999) **¡Error! Marcador no definido.**

**RESPUESTA BRONQUIAL NORMAL:** Prueba de metacolina negativa (caída del VEF1 a una concentración mayor de 16.0 mg/ml). (Guías ATS 1999) **¡Error! Marcador no definido.**

**PREVALENCIA DE HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL CON METACOLINA EN CONTROLES HISTÓRICOS (definición conceptual):** Prevalencia de pruebas de metacolina positivas en la población general asintomática.

**PREVALENCIA DE HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL CON METACOLINA EN CONTROLES HISTÓRICOS (definición operativa):** Según datos publicados internacionalmente esta prevalencia es del 5-9% para el valor de corte de PC20=8mg/ml. **¡Error! Marcador no definido. ¡Error! Marcador no definido.**

## **RECURSOS HUMANOS**

- Médica alergóloga capacitada en la realización de pruebas de reto bronquial.
- Médica residente de alergia e inmunología clínica de quinto año capacitada en la realización de pruebas de reto bronquial.

## **RECURSOS MATERIALES**

- Departamento de Alergia del Hospital Infantil De México Federico Gómez.
- Espirómetro

- Boquillas
- Filtros
- Nebulizador con dosímetro para metacolina (Metapharm)
- Liofilizado de Metacolina (Provocolina)
- Solución Salina Normal 0.9% con fenol al 0.6%
- Jeringas de 3ml, 5ml, y 10 ml
- Salbutamol para nebulizar solución al 0.5%
- Oxígeno
- Aire comprimido

## RESULTADOS

El total de pacientes estudiados fue de 76 adolescentes obesos. La distribución de los pacientes por sexo es de 38 del sexo femenino y 38 del sexo masculino. La media de la edad del grupo fue de 13.75 años (SD±1.6), con un mínimo de 10.4 años y un máximo de 18.74. La media de edad para el sexo femenino fue de 13.89 años (SD±1.42), para el sexo masculino de 13.61 años (SD±1.80), sin diferencia estadística entre ambos sexos ( $t=0.745$ ,  $P=0.46$ ) (Ver Tabla 1 y Gráfico 1).

La media del percentil de IMC en el grupo fue de 97.90 (SD±1.27), con un rango de 95.00 a 99.88. La distribución del percentil de IMC fue similar en ambos sexos: el sexo femenino tuvo una media de 97.78 (SD±1.27) y el sexo masculino de 98.01 (SD±1.28); sin diferencia estadística significativa entre ellas ( $t=-0.794$ ,  $P=0.43$ ) (Ver Tabla 1 y Gráfico 2).

Al establecer como punto de corte para definir la hiperreactividad bronquial una PC20 de 16mg/m, se obtuvieron 19 (25%) pruebas positivas, 7(18.4%) de estas en adolescentes femeninas y 12 (31.6%) en adolescentes masculinos. Al compararlas mediante la prueba *chi cuadrado*, la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $X^2=1.75$ ,  $p=0.18$ ) (Ver Tabla1 y Gráfica 3).

La prueba razón de momios (OR) mostró un resultado de 2.04 (IC 95% 0.63 - 6.81) a favor del sexo masculino sobre el sexo femenino respecto a la asociación con una prueba positiva.

Al realizar una correlación entre el percentil del IMC y la positividad de la prueba mediante un coeficiente de correlación de *Spearman*, se obtuvo un  $r=0.139$ , sin significancia estadística ( $P=0.23$ ) (Ver gráfico 4).

Con este mismo punto de corte, el valor medio de la PC20 fue de 6.79 (SD±5.37), con un mínimo de 0.06 y un máximo de 16. El sexo femenino tuvo un valor en la media de 5.39 mg/ml (SD±4.48), y el sexo masculino de 7.6 mg/ml (SD±5.8); la diferencia no fue significativa ( $t=-0.858$ ,  $p=0.40$ ). (Tabla 1).

La distribución de los resultados de la prueba de metacolina en base al grado de hiperreactividad fue la siguiente: 3(3.9%) de moderada a grave (PC20<1mg/ml), 5 (6.6%) leves (1<PC20<4mg/ml), 11 limitrofes (25%) (4<PC20<16 mg/ml), y 57 (75%) normales (PC20<16). (Ver Tabla 2 y Gráfica 5 para distribución por sexo).

Al establecer el valor del punto de corte para una prueba positiva en 8 mg/dl<sup>46,48-50</sup>, el total de pruebas positivas fue de 14 (18%), en el sexo femenino el número fue 6 (16%), y en el sexo masculino 8 (21%). Al compararlas mediante *Chi cuadrado* la diferencia no es significativa ( $X^2=0.35$ ,  $p=0.55$ ) (Ver Tabla 1 y Gráfico 6).

El valor medio de la PC20 fue de 4.02mg/ml ( $\pm$ SD 2.64), un valor mínimo de 0.06mg/ml y un valor máximo de 8mg/ml. En el sexo femenino la media fue de 3.97mg/dl ( $SD\pm 2.7$ ) y en el sexo masculino de 4.05 ( $SD\pm 2.8$ ). Tampoco hubo diferencia significativa entre ambos, ( $t=-0.57$ ,  $p=0.96$ ).

Para poder hacer una comparación de todas las pruebas entre sí (negativas y positivas) se utilizó la escala logarítmica del Índice de reactividad en la cual se mide el grado de caída del VEF1 con la concentración máxima de metacolina tolerada. El IR en la población total fue de 1.11 ( $\pm 0.14$ ), en el sexo femenino fue de 1.07 ( $\pm 0.14$ ), y en el sexo masculino de 1.14 ( $\pm 0.13$ ), Ver grafico 7. Mediante comparación con t-student para muestras independientes, se encontró diferencia significativa entre ambos sexos ( $P=0.04$ ), lo que indica un mayor grado reactividad bronquial en el sexo masculino sobre el sexo femenino.

Además, se realizó una comparación entre el total de las pruebas positivas con controles históricos utilizando el punto de corte en 8 mg/ml<sup>48, 49</sup>. Utilizando la prueba de *Chi cuadrado* se muestra una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de adolescentes obesos y la población general (prevalencia media de HRB asintomática del 7%), con una  $p=0.02$ ,  $X^2$  de 5.36, OR 3.00 (IC95%1.06-8.77).

Tabla 1. Resumen de los resultados, total y por sexo

Característica	SEXO			P
	Total	Femenino	Masculino	
Número	76	38	38	-
Porcentaje	100%	50%	50%	-
Edad ( $\mu\pm$ DS)	13.75 $\pm$ 1.62	13.89 $\pm$ 1.42	13.62 $\pm$ 1.80	0.46
Percentil IMC( $\mu\pm$ DS)	97.90 $\pm$ 1.27	97.78 $\pm$ 1.27	98.01 $\pm$ 1.28	0.43
Metacolina Positiva	19 (25%)	7 (18.4%)	12 (31.6%)	0.18
PC20 $\leq$ 16mg/dl n(%)				
PC20 $\leq$ 16 ( $\mu\pm$ DS)	6.78 $\pm$ 5.37	5.39 $\pm$ 4.48	7.6 $\pm$ 5.8	0.40
Metacolina Positiva	14 (18%)	6 (16%)	8 (21%)	0.55
PC20<8mg/dl n(%)				
PC20 $\leq$ 8 ( $\mu\pm$ DS)	4.02 $\pm$ 2.64	3.97 $\pm$ 2.67	4.06 $\pm$ 2.8	0.96
IRB	1.11 $\pm$ 0.14	1.07 $\pm$ 0.14	1.14 $\pm$ 0.13	0.04

Tabla 2. Distribución del Grado de HRB por sexos

Grado de RB	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino		N	%
	N	%	N	%		
Moderada-Grave	1	2.6%	2	5.3%	3	3.9%
Leve	3	7.9%	2	5.3%	5	6.6%
Limitrofe	3	7.9%	8	21.1%	11	14.5%
Normal	31	81.6%	26	68.4%	57	75%
Total	38	100%	38	100%	76	100%

Gráfico 2. Distribución de la edad respecto al sexo

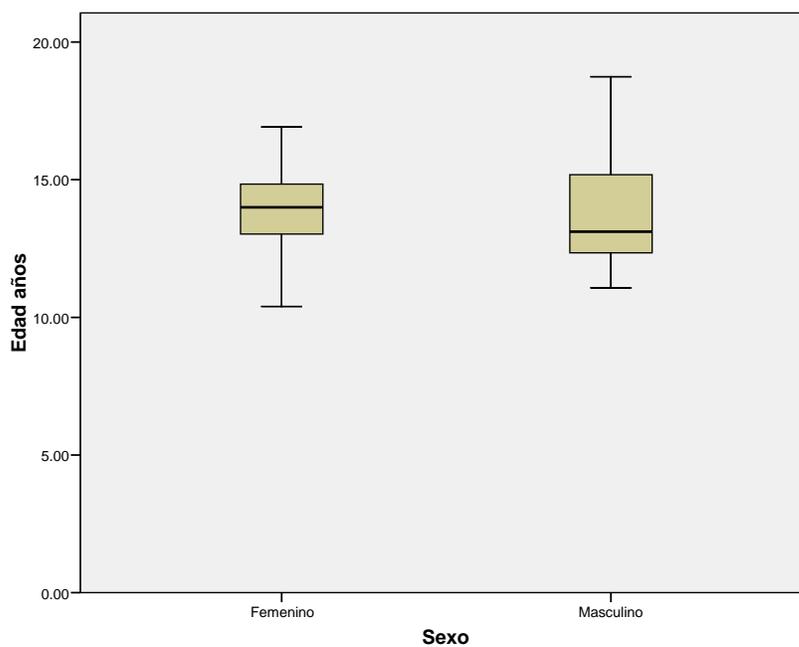


Gráfico 2. Distribución del Percentil de IMC respecto al sexo

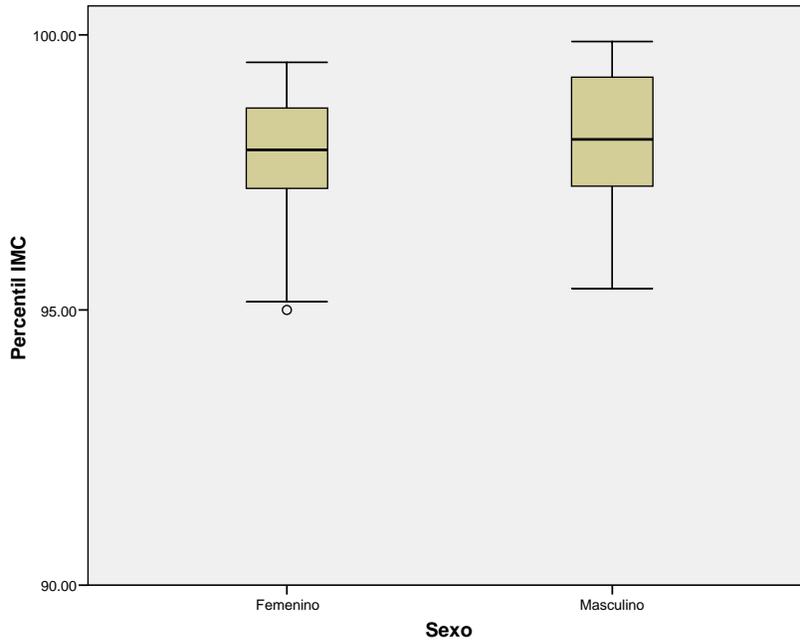


Gráfico 3. Distribución de Porcentaje de Positividad e IC95% de Pruebas con PC20<16 mg/dl por sexo

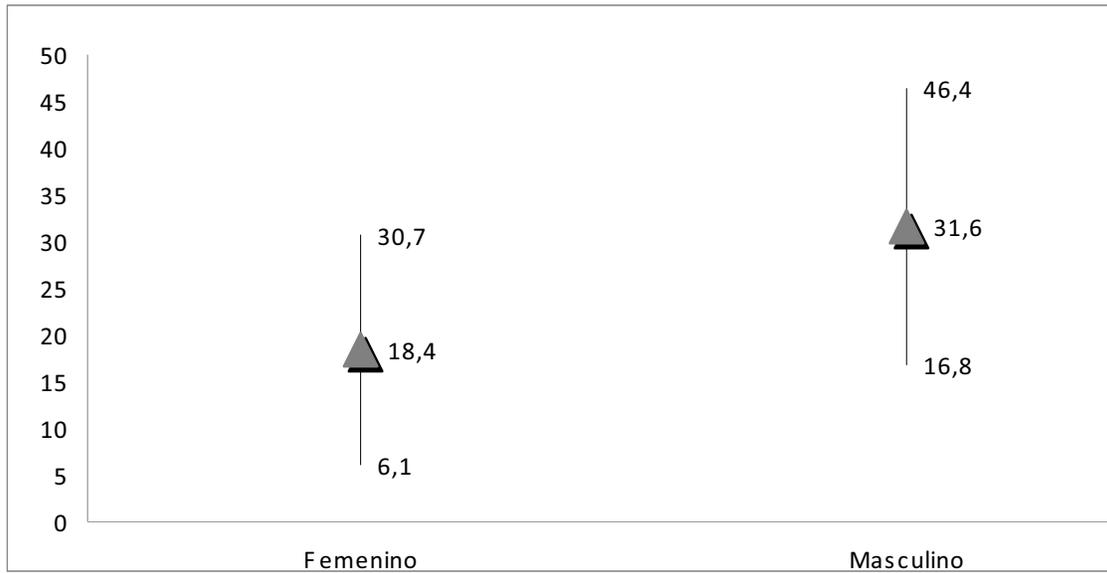


Gráfico 4. Correlación entre el Percentil de IMC y la prueba de Metacolina

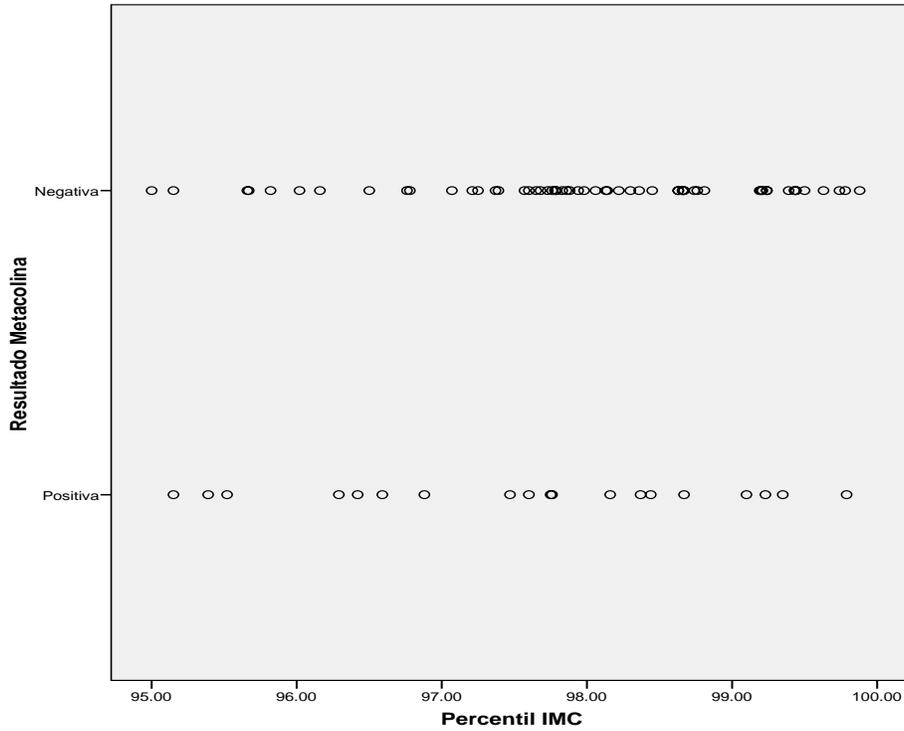


Gráfico 5. Distribución del Grado de Reactividad Bronquial de acuerdo al sexo

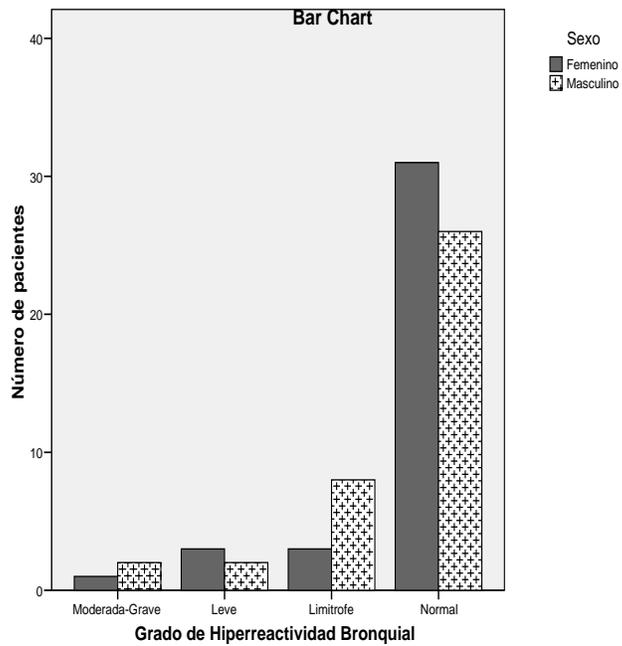


Gráfico 6. Distribución de Porcentaje de Positividad e IC95% de Pruebas con PC20<8 mg/dl por sexo

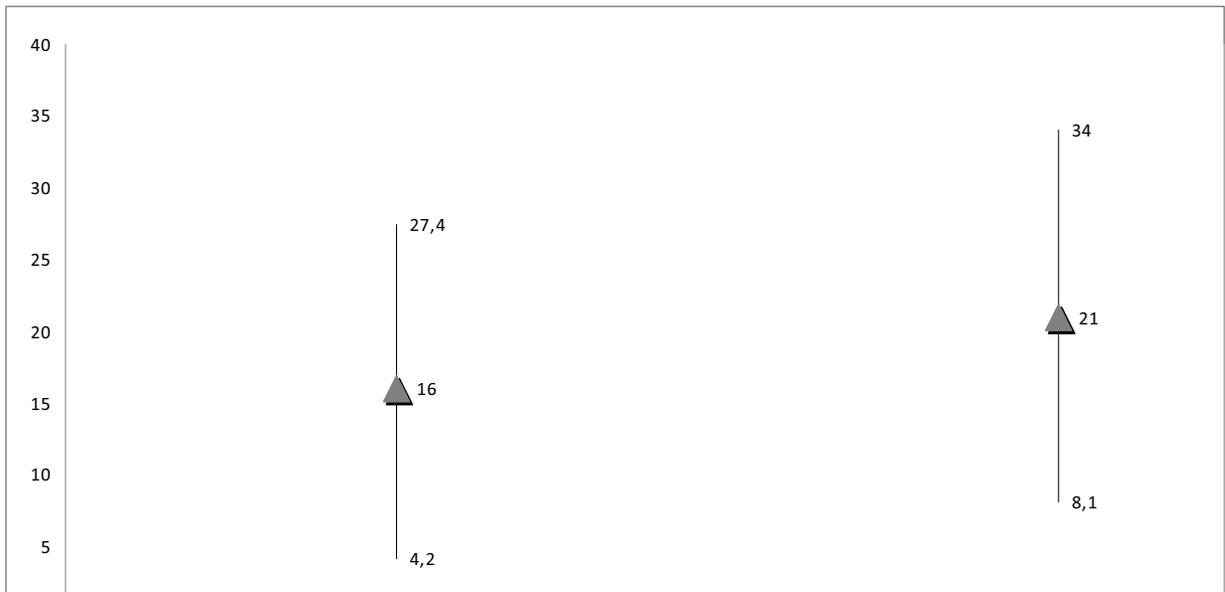
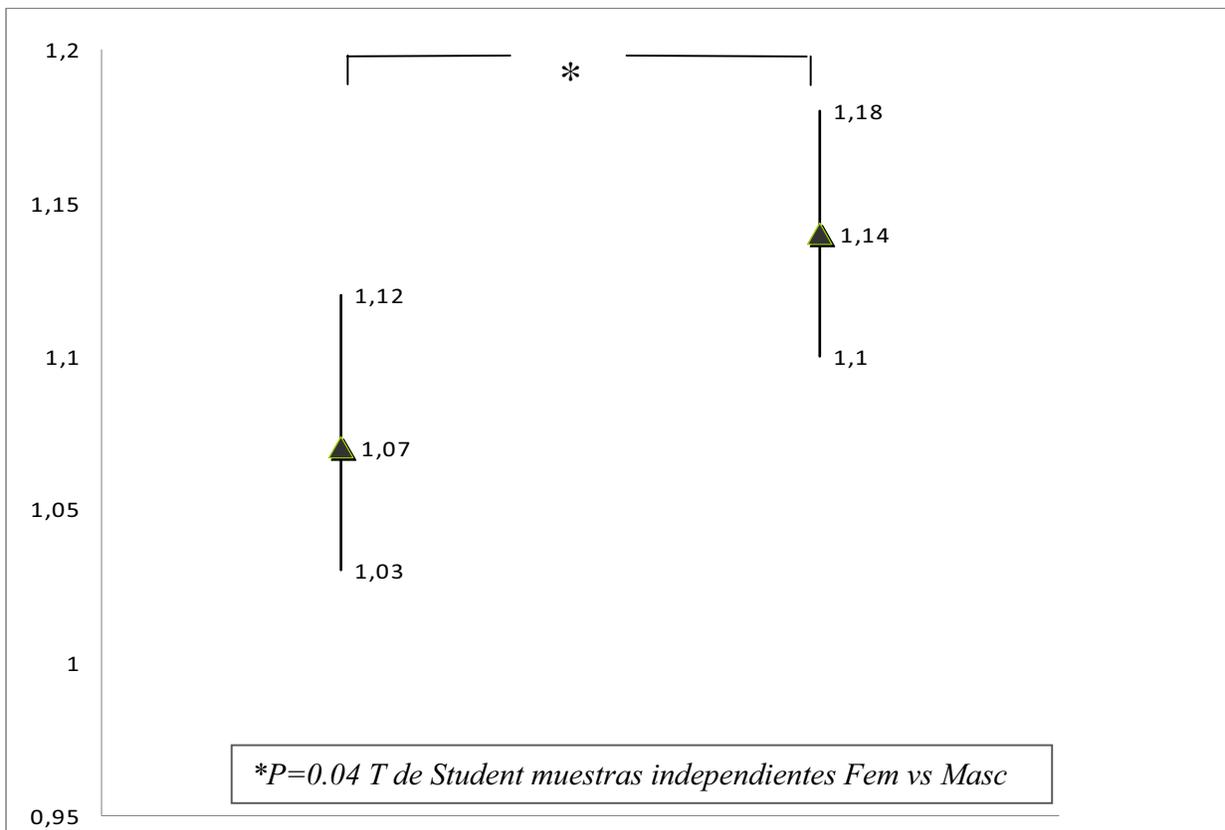


Gráfico 7. Distribución de Media e IC95% del Índice de Reactividad Bronquial (IRB) por sexos



## DISCUSIÓN

Muchos de los estudios basados en población, transversales, y casos y controles, al igual que algunos estudios prospectivos han apoyado el vínculo entre la obesidad y el diagnóstico de sibilancias o asma en niños. Los OR llegan hasta 9 cuando se consideran subgrupos peculiares de población.<sup>76</sup> En adultos, varios estudios transversales y longitudinales han demostrado que la obesidad incrementa el riesgo de asma; el riesgo relativo de desarrollar asma varía de 1.6 a 2.7 y ha sido mayor en mujeres que en hombres.<sup>77</sup>

El principal problema de los estudios transversales es que no pueden demostrar causalidad directa entre la obesidad y el asma, ya que no se puede demostrar si la obesidad precedió al asma. Por esta razón este estudio fue diseñado para evaluar la frecuencia de hiperreactividad bronquial medida con metacolina en adolescentes obesos sin diagnóstico previo de asma ni síntomas respiratorios que lo sugieran, y evaluar si hay diferencias entre géneros, las cuales son controvertidas. Además, conocer si presentan pruebas de reto bronquial con metacolina positivas con mayor frecuencia que la población general, lo que ya ha sido demostrado que incrementa el riesgo de padecer asma en el futuro.

Nosotros fallamos en demostrar diferencias en la frecuencia de HRB entre géneros cuando la variable HRB se maneja en forma dicotómica (positiva o negativa), con valores de corte de PC20 de 8 ó 16 mg/ml. Debido a que el valor estadístico de una variable continua es mayor que la de una variable dicotómica, se decidió convertir el resultado de las pruebas a un índice propuesto previamente por Burrows (Índice de Reactividad Bronquial o IRB). Se decidió usar esta medida debida a las limitaciones de nuestro estudio de no haber medido PD20, sino que PC20, por lo que no se pudo calcular la pendiente de la curva dosis-respuesta como se ha hecho en algunos otros trabajos (Por ejemplo en la European Community Respiratory Health Survey). <sup>iError! Marcador no definido.</sup> Mediante este índice, se logró identificar una diferencia estadísticamente significativa, con un mayor HRB en los hombres que en las mujeres ( $p=0.04$ ). Este hallazgo fue contrario a la hipótesis de trabajo planteada inicialmente. Previamente varios autores habían demostraron una mayor incidencia de síntomas de asma en el sexo femenino, por ejemplo, dentro del estudio Tucson, se mostró que las niñas que tenían sobrepeso u obesidad a la edad de 11 años tenían mayor probabilidad de tener sibilancias a las edades de 11 y 13 años, y tenían un riesgo 7 veces mayor de desarrollar nuevos síntomas de asma e hiperreactividad bronquial (medidas por variabilidad del pico flujo y la respuesta posbroncodilatadora) ( $p=0.0002$ ). <sup>iError! Marcador no definido.</sup> En Taiwan, Huang y cols, encontraron una relación entre el IMC y atopía en adolescentes femeninas, datos que no fueron encontrados en los adolescentes masculinos; sin embargo no encontró

diferencias significativas al comparar la presencia de HRB con prueba de metacolina en adolescentes no atópicos: 11.4% en el sexo femenino, vs 8% en el sexo masculino ( $P=0.08$ ), y en el último quintil de IMC 13.6% vs 15.6 respectivamente ( $p>0.05$ ).<sup>78</sup> A diferencia de estos resultados, Guilliand y cols tomaron datos de los participantes del Estudio de Salud de Niños en California, y encontraron que el riesgo de asma de nuevo inicio era mayor en los niños (sexo masculino) que tenían sobrepeso ( $RR=1.52$ ) u obesidad ( $RR=1.60$ ), riesgo que no se encontró en las niñas, sin embargo, no estudiaron hiperreactividad bronquial. En adultos, el estudio ECRHS (European Community Respiratory Health Survey) demostró que la HRB, mediante prueba de metacolina, incrementó a medida que incrementó el IMC en los hombres ( $p=0.002$ ), pero la relación no fue significativa en las mujeres ( $p=0.14$ ).<sup>26</sup> Y finalmente, también a favor de una asociación entre la HRB y obesidad en el sexo masculino, el estudio NAS (Normative Aging Study), un estudio de cohorte de adultos hombres, encontró que un incremento en el IMC está asociado con el desarrollo de HRB ( $OR=10.0$ ).<sup>27</sup> Como podemos observar, no hay datos concluyentes sobre la asociación entre un determinado sexo y la presencia de HRB en pacientes obesos; por lo que los resultados de nuestro estudio aunque contrarios a la hipótesis son positivos, y apoyan a los estudios que han demostrado que hay mayor frecuencia de hiperreactividad bronquial en el sexo masculino que en el femenino.

La asociación del IMC con la HRB ha sido sujeto de controversia, nosotros hicimos una comparación del total de los datos obtenidos contra controles históricos (debido a que el Comité de Ética hospitalario no aprobó realizar la prueba de reto en controles sanos), tomando como media de la prevalencia de pruebas positivas en sujetos asintomáticos el valor de 7% (se ha descrito que va de 5 a 9%). **¡Error! Marcador no definido. ¡Error! Marcador no definido.** De esta forma encontramos una diferencia estadísticamente significativa entre los adolescentes obesos y la población general ( $p=0.02$ ), con un OR para la obesidad a favor de tener una prueba de metacolina positiva sobre la población general de 3.0 (IC95% 1.08-8.77).

La asociación entre obesidad e HRB es de igual forma controvertida, en el Hospital Infantil de México se llevó a cabo un estudio con prueba de reto con ejercicio, y los resultados mostraron que los niños obesos no asmáticos tenían una caída significativa en el VEF1, semejante a los asmáticos no obesos ( $p=0.05$ ), y los obesos asmáticos tenían caídas del VEF1 mayores que los asmáticos no obesos ( $p=0.001$ ), concluyendo que la obesidad era un condicionante para hiperreactividad bronquial al ejercicio. **¡Error! Marcador no definido.** Previamente Kaplan había confirmado la HRB en niños obesos con  $IMC>$ percentil 95, encontrando un efecto predominante en la vía aérea pequeña (FEF 25-75%). **¡Error! Marcador no definido.** Otros estudios en los que se encontró una asociación entre la obesidad y el incremento de IMC ya fueron comentados previamente (Tucson<sup>26</sup>, ECRHS<sup>27</sup> y NAS<sup>35</sup>). Por el contrario, hay otros estudios que han fallado en encontrar tal relación: Bibi y cols en Israel en un estudio en 6000 niños encontraron que los obesos

tendían a tener más sibilancias que los no obesos: 14.5% vs 10.5% ( $p < 0.038$ ), sin embargo, la HRB fue más frecuente en el grupo de asmáticos no obesos: 51.4% vs 27.8% ( $p < 0.001$ ). Esto sugirió que el IMC elevado era causa de síntomas que mimetizan al asma.<sup>79</sup> De igual forma en los participantes del estudio CAMP, no se encontró asociación entre sensibilidad a metacolina y un IMC alto.<sup>80</sup> Otro estudio de adultos en Australia encontró que la obesidad era un riesgo significativo para asma reciente (OR 2.04,  $p = 0.048$ ), sibilancias en los 12 meses previos (OR 2.6,  $p = 0.001$ ), y uso de medicamentos en los 12 meses previos (OR 2.83,  $p = 0.005$ ), pero no para HRB medida con histamina (OR 0.87,  $p = 0.78$ ). Y entre las mujeres participantes del estudio Dunedin, la obesidad se asoció con asma que iniciaba después de la pubertad, pero no con HRB.

De esta forma los resultados de nuestro estudio apoyan la presencia de hiperreactividad bronquial en los adolescentes obesos, aunque los resultados se basan en comparación contra controles históricos (por problemas éticos ya mencionados), su validez sería mayor si se pudiesen comparar contra adolescentes mexicanos eutróficos no obesos no asmáticos, ya que la utilización de controles históricos puede generar un sesgo de información. Los mecanismos mediante los cuales se ha postulado que la obesidad provoca HRB ya fueron descritos previamente. **¡Error! Marcador no definido.**

La fisiopatología y significancia de la HRB asintomático ha sido discutida por varios autores previamente, y aún no se ha definido precisamente. Laprise y Boulet sugieren que la HRB asintomática se asocia con inflamación de la vía aérea y remodelación, y que la aparición de los síntomas de asma se asocia con un incremento en estas características.<sup>81</sup> Hay evidencia sustancial de varios estudios que la HRB asintomática usualmente precede el desarrollo de asma sintomática y puede ser considerada como riesgo para la enfermedad. De hecho, del 14 al 58% de los sujetos con HRB asintomática desarrollan asma durante pocos años después de esta observación.<sup>81-83</sup> Además, un estudio prospectivo la HRB asintomática se correlacionó con un subsecuente decline anual en el FEV1 y en el ratio VEF1/Capacidad vital forzada (CVF). **¡Error! Marcador no definido.** Por lo tanto, se considera que la HRB asintomática debería ser vista como un proceso paralelo que puede llevar a síntomas y evidencia clínica subsecuente de asma.

Por estas razones es de gran importancia el hecho que los adolescentes obesos tengan mayor frecuencia de pruebas de HRB con metacolina que la descrita usualmente, ya que esto está a favor de una relación de riesgo a futuro de desarrollar síntomas respiratorios en los siguientes años.



## **CONCLUSIONES**

- Los adolescentes obesos no asmáticos tuvieron una frecuencia de HRB medida con metacolina de 16 a 21%.
- Los adolescentes masculinos obesos no asmáticos tuvieron mayor frecuencia de pruebas de HRB con metacolina que las adolescentes femeninas, esta diferencia no fue estadísticamente significativa al analizar la variable en forma dicotómica. Sin embargo al convertirla en una variable continua y analizar todas las pruebas en conjunto, se encontró que los adolescentes masculinos tienen mayor HRB medida por IRB que las adolescentes femeninas.
- Este hallazgo descarta nuestra hipótesis de trabajo que las adolescentes femeninas obesas no asmáticas tienen mayor frecuencia de HRB asintomática con metacolina que los adolescentes masculinos.
- Los adolescentes obesos no asmáticos tienen una mayor frecuencia de pruebas de reto con metacolina positivas que la población general (controles históricos no asmáticos no atópicos), lo que apoya el vínculo entre la obesidad y la hiperreactividad bronquial.
- Como ya ha sido demostrado previamente, la hiperreactividad bronquial asintomática es un factor de riesgo para el desarrollo futuro de síntomas respiratorios, ya que del 14 al 48% de estos sujetos en el futuro podrían desarrollar asma. Por lo tanto, con este hallazgo podríamos inferir que los adolescentes obesos con HRB asintomática tienen un riesgo incrementado de asma en el futuro.
- Se necesitaría incrementar la muestra de la población en estudio para aumentar la precisión y el poder estadístico.
- Para que la significancia de los hallazgos tenga una mayor validez, se deberán comparar los resultados obtenidos contra controles sanos eutróficos dentro del mismo estudio que cumplan similares características poblacionales.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1 Gotmaker S, Dietz W, Sobol. Increasing pediatric obesity in the United States. *Am J Dis Child* 1987;141:535-540.
- 2 Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva, World Health Organization (WHO Technical Report Series, No. 894). 2000. Reprint 2004.
- 3 Vargas MH, Sienra-Monge JLL, Díaz-Mejía G, Olvera-Castillo R, De León-González M. Grupo de Estudio del Asma en el Niño, "Aspectos Epidemiológicos del Asma en México". *Gac Med Mex*, 1996: 132; 255-265.
- 4 Baeza-Bacab MA, Prevalencia del Asma en México en Sienra-Monge JLL, Alergia e Inmunología, México, Ed. Mc Graw-Hill Interamericana, 1997: 155-160.
- 5 Mossberg H. 40 years follow-up over overweight children. *Lancet* 1989; 26:491-3.
- 6 Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, Sepúlveda-Amor J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
- 7 Freedman DS. The relationship of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. *Pediatr* 1999; 103: 1175-1182.
- 8 Pinhas O, Dolan L, Daniel S, Standiford D, Khoury P, Zeitler P. Increased incidence of non-insulin dependant diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr* 1996; 128: 608-615.
- 9 Must A, Strauss R. Risk and consequences of childhood and adolescents obesity. *Int J Obes* 1999; 23: S2-11.
- 10 Dietz W. Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. *Am J Dis Child Pediatr*. 1998; 101: 518-25.
- 11 Mallory GB. Sleep associated breathing disorders in morbidly obese children and adolescents. *J Pediatr* 1989;115: 892-97.
- 12 Dehghan M, Akhtar-Danesh N and Anwar T M. Childhood obesity, prevalence and prevention *Nutrition Journal* 2005, 4:24
- 13 World Health Organization. *Preventing chronic diseases: a vital investment*. Geneva, Switzerland:WHO, 2005.
- 14 Castro-Rodríguez J, Relación entre la obesidad y asma. *Arch Bronconeumol*. 2007;43(3):171-5
- 15 Ford E., The epidemiology of obesity and asthma (*J Allergy Clin Immunol* 2005;115:897-909.)
- 16 Redd S., Mokdad A. Invited Commentary: Obesity and Asthma—New Perspectives, Research Needs, and Implications for Control Programs. *Am J Epidemiol* 2002; 155:198-200.
- 17 Beuther D. and Rand E., Overweight, Obesity and Incident Asthma: A meta-analysis of Prospective Epidemiologic Studies *Am J Respir Crit Care Med* 2007: 175: 661.
- 18 Beuther D, Weiss S, Rand-Sutherland E. Obesity and asthma, pulmonary perspective *Am J Respir Crit Care Med*: 2006;174:112-119.
- 19 Beuther D, Obesity and Asthma. *Am j Respir Crit Care Med* 2006;174; 112-9
- 20 Fredberg JJ, Inouye D, Miller B, Nathan M, Jafari S, Raboudi SH, et al. Airway smooth muscle, tidal stretches, and dynamically determined contractile states. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:1752-9.
- 21 Fredberg JJ, Inouye D, Mijailovich SM, Butler JP. Perturbed equilibrium of myosin binding in airway smooth muscle and its implications in bronchoesasm. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:959-67
- 22 Shore SA, Fredberg JJ. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:925-7
- 23 Weiss ST, Shore S. Obesity and asthma. Directions for research. *AM J Resp Crit Care Med* 2004; 169: 963-8.
- 24 Kaplan Ta, Montana E. Exercise induced bronchospasm in nonasthmatic obese children *Clin Pediatrics* 1990; 29: 368-73.
- 25 Gennuso J, Epstein LH. The relationship between asthma and obesity in urban minority children and adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 1197-200.

- 
- 26 Chinn S, Jarvis D, and Burney P. Relation of bronchial responsiveness to body mass index in the ECRHS. *Thorax* 2002;57:1028-1033.
- 27 Litonjua AA, Sparrow D, Zeledón 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; 57:581–585.
- 28 Schachter LM, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax* 2001;56:4-8
- 29 Tansira KG, Litonjua AA, Weiss ST, Fuhlbrigge AL, Childhood Asthma Management Program Research Group. Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *Thorax* 2003; 58:1036-41
- 30 Zeledón JC, Palmer LJ, Litonjua AA, Weiss ST, Wang B, Fang Z, Xu X. Body mass index and asthma in adults in families of subjects with asthma in Anqing, China. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1835-1840.
- 31 Schaub B, Von Mutius E. Obesity and asthma, what are the links? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5:185-93.
- 32 Cooper C, Kuh D, Egger P, Wadsworth M, Barker D. Childhood growth and age at menarche. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996;103:814-7.
- 33 Kaplowitz P. Delayed puberty in obese boys: comparison with constitutional delayed puberty and response to testosterone therapy. *J Pediatr*. 1998;133:745-9.
- 34 Matricardi P.M., Grüber C., Wahn U., Lau S. The asthma –obesity link in childhood: open questions, complex evidence, a few answers only. *Clinical and Experimental Allergy*. 2007;37:476–484.
- 35 Castro J, Holberg C, Morgan W, Wright A, Martinez F. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 1344-1349.
- 36 Varraso R, Siroux V, Maccario J, Pin I, Kauffmann F. Asthma severity is associated with body mass index and early menarche in women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:334-9.
- 37 The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Steering Committee Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225-32.
- 38 Del Rio-Navarro B, Fanghanel G, Berber A, Sanchez Reyes L, Estrada Reyes E, Sienna Monge JLL. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2003;13:116-121.
- 39 Camargo CA Jr, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med*. 1999;159:2582-8
- 40 Huovinen E, Kaprio J, Koskenvuo M. Factors associated to lifestyle and risk of adult onset asthma. *Respir Med* 2003;97:273-80.
- 41 Gilliland FD, Berhane K, Islam T et al. Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in schoolage children. *Am J Epidemiol* 2003; 158:406–15.
- 42 Del Río Navarro BE, Cisneros Rivero MG, Sienna Monge. Exercise induced bronchospasm in asthmatic and non asthmatic obese children . *Allergol et Immunopathol* 2000; 28: 5-11
- 43 Boulet LP. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a curiosity or an opportunity to prevent asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:371–378.
- 44 Smith L, McFadden ER Jr. Bronchial hyperreactivity revisited. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;74:454–470.
- 45 Asensio de la Cruz O, Cordón A, Elorz J, Moreno. Respiratory function assessment in cooperative patients. Part II *A An Pediatr (Barc)*. 2007 May;66(5):518-30
- 46 American Thoracic Society. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 161: 309-29.
- 47 American College of Allergy, Asthma and Immunology. Annual Meeting. November 15-20, 2002. Methacholine Challenge Workshop
- 48 Hopp RJ, Bewtra AK, Nair NM, et al: Specificity and sensitivity of methacholine inhalation challenge in normal and asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74:154.
- 49 Cockcroft DW, Murdock KY, Berscheid BA, et al: Sensitivity and specificity of histamine PC20 determination in a random selection of young college students. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89:23.

- 
- 50 JE Fish. Unpublished observations
- 51 James A, Ryan G. Testing airway responsiveness using methacholine or histamine. *Respirology* 1997; 2(2):97-105
- 52 Chinn Susan. Methodology of Bronchial responsiveness. *Thorax* 1998;53:984-988
- 53 O'Connor GT, Sparrow D, Weiss ST: A prospective, longitudinal study of methacholine airway responsiveness as a predictor of pulmonary function decline. *Normative Aging Study. Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:87.
- 54 Barter CE, Campbell AH: Relationship of constitutional factors and cigarette smoking to decrease in 1-second forced expiratory volume. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113:305.
- 55 Rasmussen F, Taylor DR, Flannery EM, et al: Outcome in adulthood of asymptomatic airway hyperresponsiveness in childhood: a longitudinal population study. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34:164.
- 56 Adkinson NF, Fish JE, Peters S. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*, Chapter 40 – Bronchial Challenge Testing. Philadelphia, Pennsylvania: Mosby, 6th Edition, 2003.
- 57 Beuther D. and Rand E., Overweight, Obesity and Incident Asthma: A meta-analysis of Prospective Epidemiologic Studies *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 661.
- 58 Chinn S, Jarvis D, and Burney P. Relation of bronchial responsiveness to body mass index in the ECRHS. *Thorax* 2002;57:1028-1033.
- 59 Schachter LM, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax* 2001;56:4-8
- 60 Tansira KG, Litonjua AA, Weiss ST, Fuhlbrigge AL, Childhood Asthma Management Program Research Group. Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *Thorax* 2003; 58:1036-41
- 61 Zeledón JC, Palmer LJ, Litonjua AA, Weiss ST, Wang B, Fang Z, Xu X. Body mass index and asthma in adults in families of subjects with asthma in Anqing, China. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1835-1840.
- 62 Schaub B, Von Mutius E. Obesity and asthma, what are the links? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005;5:185-93.
- 63 Matricardi P.M., Grüber C., Wahn U., Lau S. The asthma –obesity link in childhood: open questions, complex evidence, a few answers only. *Clinical and Experimental Allergy.* 2007;37:476–484.
- 64 Castro J, Holberg C, Morgan W, Wright A, Martinez F. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163: 1344-1349.
- 65 Varraso R, Siroux V, Maccario J, Pin I, Kauffmann F. Asthma severity is associated with body mass index and early menarche in women. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:334-9.
- 66 The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Steering Committee Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225-32.
- 67 Del Rio-Navarro B, Fanghanel G, Berber A, Sanchez Reyes L, Estrada Reyes E, Sierra Monge JLL. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2003;13:116-121.
- 68 Camargo CA Jr, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med.* 1999;159:2582-8
- 69 Huovinen E, Kaprio J, Koskenvuo M. Factors associated to lifestyle and risk of adult onset asthma. *Respir Med* 2003;97:273-80.
- 70 Gilliland FD, Berhane K, Islam T et al. Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in schoolage children. *Am J Epidemiol* 2003; 158:406–15.
- 71 Del Río Navarro BE, Cisneros Rivero MG, Sierra Monge. Exercise induced bronchospasm in asthmatic and non asthmatic obese children . *Allergol et Immunopathol* 2000; 28: 5-11
- 72 Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, Sherrill DL, Holberg CJ, Martínez FD. Persistence of asthma symptoms during adolescence: role of obesity and age at the onset of puberty. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:78-85.
- 73 <http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/growthcharts/training/modules/module2/text/module2print.pdf>
- 74 Chinn S. Methodology of bronchial responsiveness. *Thorax* 1998;53:984–988.

- 
- 75 Burrows B, Sears MR, Flannery EM, *et al.* Relationships of bronchial responsiveness assessed by methacholine to serum IgE, lung function, symptoms, and diagnoses in 11-year-old New Zealand children. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:376–85.
- 76 Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, Sherrill DL, Holberg CJ, Martinez FD. Persistence of asthma symptoms during adolescence: role of obesity and age at the onset of puberty. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:78–85.
- 77 Chen Y, Rennie D, Cormier Y, Dosman J. Sex specificity of asthma associated with objectively measured body mass index and waist circumference: the Humboldt study. *Chest* 2005; 128: 3048–3054.
- 78 S.-L. HUANG, G.-M. SHIAO\* and P. CHOU Association between body mass index and allergy in teenage girls in Taiwan. *Clinical and Experimental Allergy*, 1999, Volume 29, pages 323–329
- 79 Bibi H, Shoseyov D, Feigenbaum D *et al.* The relationship between asthma and obesity in children: is it real or a case of over diagnosis? *J Asthma* 2004; 41:403–10.
- 80 Tantisira KG, Litonjua AA, Weiss ST, Fuhlbrigge AL. Childhood Asthma Management Program Research Group. Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *Thorax* 2003; 58:1036–41.
- 81 Laprise, Laviolette, Boutet. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: relationships with airway inflammation and remodeling. *Eur Respir J* 1999; 14: 63±73
- 82 Hopp RJ, Robert G, Townley RG, Biven RE, Bewtra AK, Nair NM. The presence of airway reactivity before the development of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:2–8.
- 83 Zhong NS, Chen RC, Yang MO, Wu ZY, Zheng JP, Li YF. Is asymptomatic bronchial hyperresponsiveness an indication of potential asthma? A two-year follow-up of young students with bronchial hyperresponsiveness. *Chest* 1992;102:1104–1109.

## ANEXO 1

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO “FEDERICO GOMEZ”

DEPARTAMENTO DE ALERGIA

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

México D.F. Día \_\_\_ Mes \_\_\_ Año \_\_\_\_\_

A quien corresponda:

Yo \_\_\_\_\_, declaro libre y  
voluntariamente que acepto que mi hijo (a)  
\_\_\_\_\_ participe en el proyecto de  
investigación “DETERMINACIÓN Y COMPARACION DE LA HIPERREACTIVIDAD  
BRONQUIAL CON METACOLINA VERSUS SOLUCION HIPERTONICA EN MUJERES  
Y HOMBRES ADOLESCENTES CON SOBEPESO Y OBESIDAD SIN ASMA”.

El **objetivo** principal es conocer el estado de la función pulmonar mediante dos métodos de diagnóstico que son las pruebas de reto con metacolina y con solución hipertónica. Estos sirven para determinar la presencia de una reacción exagerada bronquial que se llama hiperreactividad bronquial; que en el caso de nuestro estudio se realizará a mujeres y hombres adolescentes con sobrepeso y obesidad. Sabemos si su hijo (a) tiene sobrepeso u obesidad ya que sobrepasa el promedio de peso de acuerdo a su edad, talla y sexo y se obtiene por medio de lo que se llama índice de masa corporal (IMC) que se calcula al dividir su peso (en kilogramos) entre el cuadrado de su estatura (en metros), es decir, peso/estatura<sup>2</sup>. El IMC que esté por encima del percentil 85 tiene sobrepeso y cuando es mayor del percentil 95 tiene obesidad.

Las pruebas de reto con metacolina y solución hipertónica son comúnmente usadas. Cuando la prueba es positiva se diagnostica hiperreactividad bronquial. Se **justifica** la realización de estas pruebas para determinar hiperreactividad bronquial por la necesidad de vigilar a este grupo de personas a través de seguimiento clínico y de pruebas de función pulmonar por la posibilidad de que en el futuro desarrollaran una enfermedad pulmonar crónica como el asma. Así, a través de las pruebas que se realizaran en el estudio los adolescentes que presenten hiperreactividad bronquial tendrán el **beneficio** no sólo de conocer que su función pulmonar se encuentra alterada por la presencia de hiperreactividad, sino que además se vigilará la evolución clínica y de la función pulmonar para intervenir oportuna y verazmente con manejo médico. Ninguno de las pruebas ni tampoco el seguimiento tendrá costo alguno.

#### **Procedimiento:**

La prueba con metacolina consisten en la aspiración controlada a través de un nebulizador de la metacolina que origina -de acuerdo a la concentración que se utilice-

una respuesta que en caso de ser positiva podría ocasionar tos y/sibilancias (silbido en el pecho). En otros adolescentes en que se ha realizado esta prueba sólo el 2 % de los casos presentaron estos síntomas. En el 98% restante de los que tenían hiperreactividad bronquial, lo que se presentó fue una caída de la función pulmonar detectada en un estudio de espirometría. Estos pacientes no presentaban síntomas. Sin embargo, es importante dejar claro que aunque la posibilidad de molestias sea baja el/la paciente sí podría presentar las molestias referidas. En ese caso (que se presenten) se dará por finalizada la prueba y se administrará un medicamento llamado salbutamol con oxígeno para quitar el efecto. Su hijo(a) respirará normalmente a través de una mascarilla siendo supervisado(a) por un médico Pediatra Alergólogo del Departamento de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica del Hospital Infantil De México Federico Gómez. Durante el estudio se estarán realizando pruebas respiratorias (espirometrías) para monitorizar cualquier cambio en los pulmones de su hijo(a). En caso de cualquier daño ocasionado por los procedimientos a llevarse a cabo en la investigación; los gastos serán asumidos por el Departamento de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez a través del presupuesto asignado para este protocolo. La espirometría es un procedimiento no invasivo, no doloroso, que evalúa los volúmenes y capacidades pulmonares, este procedimiento se realiza cuando el/la paciente hace una espiración forzada ante un tubo que se coloca en la boca, el aire espirado es detectado mediante un sensor que indicara las características de su función pulmonar.

**Este estudio está contraindicado en pacientes embarazadas por lo que asevero que en el caso de pacientes mujeres actualmente no está llevando una vida sexual activa y/o está con control anticonceptivo.**

**El estudio amerita que su hijo (a) acuda en dos ocasiones con una diferencia de una semana. En la primera se le asignara de manera aleatoria el tipo de sustancia a probar durante la prueba de provocación bronquial controlada, en la siguiente semana se realizaría la segunda visita para probar la otra sustancia que determina si hay HRB. El tiempo en cada prueba lleva aproximadamente 10 a 15 minutos y las espirometrías que se realizaran pueden ser de tres a cinco de acuerdo a la respuesta.**

**Aunque existen otras sustancias para realizar este tipo de pruebas llamadas histamina y adenosina estas no tienen ninguna ventaja sobre las que vamos a utilizar en nuestro estudio.**

**En caso de tener alguna duda la Dra. Blanca Del Rio o cualquier integrante de su equipo tiene la obligación de aclarárselas.**

**Es de mi conocimiento que al momento de reportar los resultados del estudio la identidad de mi hija será confidencial, así como la información relacionada con su privacidad. Además a lo largo del estudio se me informará de cualquier actualización que se sepa con respecto a las pruebas que se llevarán a cabo en el estudio aunque estas afecten la voluntad de continuar participando en el estudio. Seré libre de retirar a mi hijo (a) de esta**

**Investigación en el momento que lo desee, sin que esto afecte o le sea negada la atención médica necesaria para su tratamiento en esta institución.**

Declaro que me han explicado los procedimientos que estar sujeta mi hijo(a) y se cual será la contribución de los resultados de este estudio no sólo para la salud de mi hija sino para la sociedad medica ante el aumento de la obesidad y el sobrepeso.

Nombre del Investigador Principal Dra. Blanca Estela Del Río Navarro  
Teléfono: 5 228 99 17 extensión 1120.

Firma\_\_\_\_\_

Nombre del padre o tutor\_\_\_\_\_

**Firma**\_\_\_\_\_

Domicilio\_\_\_\_\_

**Testigos**

Nombre\_\_\_\_\_

Firma\_\_\_\_\_

Domicilio\_\_\_\_\_

Nombre\_\_\_\_\_

Firma\_\_\_\_\_

Domicilio\_\_\_\_\_

Atentamente

Dra. Blanca Estela Del Río Navarro

Departamento de Alergia e Inmunología

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GOMEZ

DEPARTAMENTO DE ALERGIA

**ASENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES ENTRE 12 Y 18 AÑOS DE EDAD**

**““DETERMINACIÓN Y COMPARACION DE LA HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL  
CON METACOLINA VERSUS SOLUCION HIPERTONICA EN MUJERES Y HOMBRES  
ADOLESCENTES CON SOBREPESO Y OBESIDAD SIN ASMA””.**

**PROTOCOLO: HIM/2003/046**

**Nombre del Investigador: Blanca Estela Del Río Navarro.**

**Nombre del Centro: Hospital Infantil de México Federico Gómez  
Dr. Márquez 162. Colonia Doctores. CP 06720. México DF.**

Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito en las páginas anteriores que mis padres, tutores o representantes legales han firmado.

La decisión de participar la he tomado por mi mismo y tengo derecho a decidir no seguir participando en cualquier momento del estudio.

Me han explicado en qué consiste, he realizado las preguntas que he querido y me las han respondido.

No tengo la obligación de participar en este estudio si no lo deseo.

Si deseo interrumpir cualquier prueba en cualquier momento, se lo comunicare al médico investigador para que las suspenda de inmediato.

Puede decidir no seguir participando en el estudio por cualquier razón y nadie se enojará conmigo por negarme a participar y seguiré recibiendo atención médica

Nombre y apellido del paciente \_\_\_\_\_

**Edad** \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

## ANEXO 2. DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTO

La realización de la prueba se lleva a cabo por personal capacitado y entrenado para cualquier evento adverso contando con un equipo del carro de paro (de urgencias), oxigenoterapia, oxímetro de pulso y camilla de traslado para urgencia.

**Las pacientes serán pesadas en una báscula Health O Meter (hecho en Estados Unidos de América), calibrada a 0 con un error esperado de  $\pm 50$  gramos. Los datos se anotarán en una hoja de recolección de cada paciente escribiendo el peso exacto en kilogramos (Kg) con tres decimales. La talla se determinará con un estadiómetro Holtain Limited Crymych, Dyfed (hecho en Inglaterra) calibrado a 600 mm con un error esperado de  $\pm 1$ mm. Anotando en centímetros (cm) el resultado.**

**Después de una historia clínica completa con signos vitales estables (FC, FR, T/A, SatO<sub>2</sub>) y una explicación sobre el reto con metacolina y solución hipertónica, se aleatorizarán a los pacientes para programar el día y la hora de la prueba de reto. Esto con el fin de evitar sesgos de selección, ya que las condiciones ambientales pueden influir en los resultados de la prueba.**

**Las espirometrías se realizarán con un aparato Sensor Medics modelo Spectra Vmax (hecho en Estados Unidos de América) calibrado diariamente a 3Lts con un error esperado de  $\pm 3\%$  de error. Se harán determinaciones de acuerdo a la técnica establecida por la Sociedad Americana de tórax y se escoge el mejor esfuerzo de 3 espiraciones forzadas. La temperatura promedio de 20 grados centígrados y una humedad relativa 80%.**

### PROCEDIMIENTO PARA REALIZACIÓN DE PRUEBA DE RETO CON METACOLINA:

1. Los pacientes no deben haber consumido el día del estudio café, té, tabaco, refrescos de cola o chocolate.
2. La metacolina que se debe mantener en refrigeración de forma habitual deberá sacarse del refrigerador 30 minutos antes de la realización del estudio. Se reconstituye en solución salina 0.9% estéril.
3. Se realizará una espirometría basal de acuerdo a los requerimientos de la Sociedad Americana de Tórax en la que deberá tener VEF1 mayor del 60%, sin síntomas.

4. Se aplica con una jeringa estéril 2ml-3ml de diluyente en el dosímetro. Se verifica que el dosímetro este funcionando.
5. Colocación de clip nasal.
6. Inicio de nebulización con boquilla (concentración: inicial de 0.625mg/ml).
7. Indicar al paciente que posterior a exhalar debe inhalar lenta y profundamente.
8. Se dispara el dosímetro al iniciar la primera inhalación (automático).  
5 segundos de inhalación 5 segundos de pausa en 5 ocasiones (no deberá tomar más de 2 minutos).
9. Repetir espirometría a los 30 y 90 segundos después de la 5ta inhalación. La maniobra de espirometría no debe tomar más de 3 minutos.
10. El tiempo que transcurre entre la siguiente concentración de metacolina no será mayor de 5 minutos.
11. Repetir pasos del 6 al 10 a concentraciones subsecuentes: 0.250 mg/ml, 1 mg/ml, 4 mg/ml y 16mg/ml
11. Si el VEF1 cae 20% o más termina el estudio. Si no el estudio continúa hasta alcanzar caída del VEF1 del 20% o hasta haber llegado a la máxima concentración de metacolina (16mg/ml).
12. Signos y síntomas se van anotando.

En caso necesario se administrará broncodilatador y se realizará espirometría 10 minutos posteriores para corroborar que el VEF1 sea 90% o igual a la espirometría basal.

ANEXO 3

**SECUENCIA DE DILUCIONES CON METACOLINA**

	SECUENCIA DE DILUCIONES POR PACIENTE CON METACOLINA	CONCENTRACIONES
FRASCOS	Instrucciones	
A	Agregar 6.25ml de fenol al frasco 100mg de metacolina. Este será frasco A	16mg/ml
B	Tomar 3 ml del frasco A, pasarlo a otro frasco y agregar 9 ml de fenol. Este será frasco B	4mg/ml
C	Tomar 3ml del frasco A, pasarlo a otro frasco y agregar 9ml de fenol. Este será frasco C	1mg/ml
D	Tomar 3ml del frasco C, pasarlo a otro frasco y agregar 9ml de fenol. Este es frasco D	0.25 mg/ml
E	Tomar 3ml del frasco D, pasarlo a otro frasco y agregar 9ml de fenol. Este es frasco E y se prepara el día del reto.	0.0625mg/ml

#### ANEXO 4 . RETO CON METACOLINA

REGISTRO: \_\_\_\_\_ NOMBRE: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_ TIEMPO: \_\_\_\_\_

EDAD: \_\_\_\_\_

SEXO: \_\_\_\_\_ MEDICACIÓN: SI\_\_\_ NO\_\_\_

TALLA \_\_\_\_\_ PESO \_\_\_\_\_

METODO UTILIZADO: \_\_\_\_\_

TIEMPO	FASE DEL ESTUDIO	VEF 1	CALIFICACIÓN QC	D VEF1(% DE BASE)
9:00	Basal			
9:10	Diluyente			
9:15	0.06mg/ml			
9:20	0.25mg/ml			
9:25	1 mg/ml			
9:30	4mg/ml			
9:45	Recuperación			

Signos y síntomas \_\_\_\_\_

$\beta$ 2 administrado: SI\_\_\_ NO\_\_\_

VEF1% FINAL \_\_\_\_\_