



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**Expresión de receptores tipo-Toll 2, 4 y 9,
y perfil de citocinas inflamatorias en
pacientes asmáticos-obesos escolares.**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:**

ALERGIA E INMUNOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

Dr. Omar Josué Saucedo Ramírez

TUTORES DE TESIS:

**Dr. Jaime del Río Chivardi
Dra. Blanca Estela del Río Navarro
Dra. María del Carmen Maldonado Bernal**

ASESORES DE TESIS:

**Dr. Juan José Luis Sienna Monge
Dr. Arturo Berber Eslava**

HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

México D.F.

Febrero 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TUTORES DE TESIS

Jaime Del Rio Chivardi

Médico adscrito del departamento de alergia e inmunología

Hospital Infantil de México Federico Gómez

delriojaime@yahoo.com

Tel 52289917-2150

Blanca Estela del Rio Navarro

Jefa del departamento de alergia e inmunología clínica

Hospital Infantil de México Federico Gómez

blancadelrionavarro@gmail.com

Tel 52289917-2150

Ma del Carmen Maldonado Bernal

Investigadora en Ciencias Médicas C

Unidad de Investigación en Enfermedades Oncológicas

Hospital Infantil de México Federico Gómez

cmaldobe@yahoo.com

Ext 2129

ASESORES DE TESIS

Dr. Juan José Luis Sierra Monge

Profesor adjunto del Curso Universitario de Alergia e Inmunología

Clínica Pediátrica.

Subdirector de Servicios Auxiliares y de diagnóstico del

Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Dr. Arturo Berber E.

Doctor en Ciencias e Inmunología.

Asesor del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del

Hospital Infantil de México Federico Gómez

DEDICATORIAS

Para Paola, Nicolás y el chaparro que viene en camino.

INDICE

MARCO TEÓRICO	5
Asma	5
Obesidad	9
ANTECEDENTES	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	15
OBJETIVO GENERAL	15
Objetivos específicos	15
HIPÓTESIS	16
MATERIAL Y MÉTODOS	17
DEFINICIÓN DE VARIABLES	20
Variables independientes	20
Variables dependientes	21
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	25
CONSIDERACIONES ÉTICAS	25
RESULTADOS	26
ANÁLISIS	35
CONCLUSIONES	37
BIBLIOGRAFÍA	38

MARCO TEÓRICO

Asma

Es una enfermedad de las vías aéreas conductivas, caracterizada por síntomas recurrentes de obstrucción del flujo de aire, hiperreactividad bronquial e inflamación subyacente [1]. Es un estado inflamatorio crónico de las vía aéreas en donde diversas células participan de manera activa; en individuos susceptibles esta inflamación causa episodios recurrentes de tos (sobre todo en las noches o temprano por las mañanas), sibilancias, falta de aire y opresión torácica; siempre es reversible de forma espontánea o con tratamiento médico [1, 2]; y puede ocurrir remodelación de la vía aérea [3].

Epidemiología

El asma es la enfermedad pulmonar crónica más frecuente en la edad pediátrica, es más común entre los pacientes con atopia [4]. Se estima que más de 300 millones de personas padecen dicha patología [2]. Desde mediados del siglo pasado y hasta hace dos décadas, aumentó de manera importante su prevalencia, actualmente esta en un periodo de meseta, no hay grandes cambios.

Una de las herramientas que ha permitido identificar y comparar entre los países, es el Estudio Internacional de Asma y Alergia en la infancia (ISAAC por sus siglas en inglés), que por medio de un cuestionario estandarizado y validado en más de 30 idiomas, recaba toda la información. En el estudio ISAAC del 2009 [5] se estudio la prevalencia del asma en dos grupos de edades (6-7 y 13-14 años), reportando una frecuencia promedio de entre 6.8 y 21.7% en el primer grupo de edad y de 5.1 a 22% en el segundo grupo. En América Latina fue de 17.3% a 15.9%, siendo México de los mas bajos con 8 a 8.7%. La ciudad de México se encuentra ubicada a media posición, reportando entre 6.8% a 9.9% por la Dra Del Río-Navarro y cols [6], en un estudio que siguió la misma metodología que el estudio ISAAC fase IIIb.

Su importancia radica en varios factores asociados, uno es la mortalidad, que se estima es del orden de 5.6 por 100,000 habitantes en México, habiendo aproximadamente 4000 muertes al año imputables al asma; además de las comorbilidades, la afección de la calidad de vida, y los altos costos por el incremento en las hospitalizaciones, ya que en México se estima que en los últimos 40 años se han incrementado 10 veces [7].

Asma y respuesta inmune

La fisiopatología de esta enfermedad es compleja y aún no se comprende del todo, los factores genéticos, exposición ambiental a contaminantes y productos químicos, el tipo de alimentación, un ambiente libre de toxinas bacterianas, son determinantes en el desarrollo del sistema inmune [1-3].

El principal papel del sistema inmune es la capacidad de discernir entre moléculas extrañas con potencial de causar daño, de las moléculas propias del organismo, y su alteración o malfuncionamiento es la causa de enfermedades autoinmunes y/o alérgicas.

La respuesta inmune, innata como adaptativa, media la respuesta inflamatoria en el asma [8]. La primera es un sistema sofisticado presente en todos los seres vivos, es la primera línea de defensa contra los patógenos y permite una rápida respuesta ante la invasión por microorganismos ajenos al huésped, a diferencia de esta, la inmunidad adaptativa monta una respuesta específica, que genera memoria contra cualquier agente extraño [9].

Presentación de antígenos

El tracto respiratorio está cubierto por un epitelio cilíndrico simple ciliado con células productoras de moco y que es llamado epitelio respiratorio [10]. En este sustrato se encuentran las células dendríticas (DC), encargadas de la vigilancia inmunológica en el lumen de la vía aérea [11, 12], capturan y procesan antígenos, para presentarlos a los linfocitos T de los ganglios linfáticos mediastinales por medio del sistema mayor de histocompatibilidad tipo II al

receptor de células T (TCR) [13, 14]. Una vez que el antígeno se presenta al TCR, la reacción depende de la activación de mensajeros intracelulares que se encuentran en la superficie de la DC, como el CD80 (B7.1) o CD86 (B7.2), y del linfocito T como lo es el CD28 [3].

Respuesta Th1/Th2

Una vez presentado el antígeno al linfocito, se genera una respuesta celular, que puede ser de estimulación o de anergia. En ambos casos se deben activar segundos y terceras vías de estimulación, la unión de CD40 con su ligando, la unión del B7 con CD28, el ambiente extracelular y la presencia de ciertas citocinas, se genera una respuesta en el linfocito T, la cual puede ser del tipo cooperador 1 o 2 (Th1, Th2) [3, 10].

En el primer caso, la respuesta esta desencadenada por procesos infecciosos en general, comunes a bacterias, virus y situaciones de estrés. De manera natural montamos este tipo de respuesta. Se caracteriza por la producción y liberación de Interferón gamma (INF γ) e interleucina 12 (IL-12), las cuales favorecen la migración y activación de células mononucleares, fagocitos y complemento [3, 15, 16].

La respuesta Th2 se monta en respuesta ante la presencia de parásitos del tipo helminto, para facilitar su opsonización, y en la respuesta de hipersensibilidad tipo I o alérgica. En este caso se libera IL4, IL5, IL13, encargadas de activar al linfocito B para que se genere el cambio de isotipo de IgM a IgE y estimula la activación y sobrevida del eosinófilo [10].

La IgE producida se une a los receptores específicos de los mastocitos y los basofilos, encargados de montar la respuesta alérgica inmediata, dependiente de IgE, al exponerse al antígeno específico para el cual fueron creados.

En condiciones normales, ningún sujeto debería de montar esta respuesta, pero dado que la alergia es una alteración del sistema inmune, la respuesta contra alérgenos es exagerada. El principal mecanismo de daño es la

inflamación que se ejerce sobre los tejidos y la liberación de radicales de oxígeno.

Uno de los mecanismos por el cual se activa la respuesta Th1 es el estímulo de los receptores de reconocimiento de patrones (PRR), localizados en la superficie celular, los cuales reconocen los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP); las células dendríticas convencionalmente expresan PRR, incluyendo los receptores tipo Toll (TLR), receptores tipo NOD (dominio de oligomerización de unión a nucleótido) así como una variedad de receptores de lectina tipo C que discriminan patrones de glucosilación de proteínas propias de las no propias [10]. El estímulo de cualquiera de estos patrones, genera un ambiente extracelular propicio para la activación de la respuesta, este se caracteriza por la liberación de INF γ e IL-12, citocinas que estimulan y activan otros estirpes celulares que participan en la reacción.

Hasta el momento se han descrito 10 tipos de TLR en los humanos; los TLR se encuentran dentro de los PRR clasificados como de señalamiento, por lo que no únicamente pueden reconocer a los microorganismos sino también disparar vías de señalización; esta señalización activa múltiples factores de transcripción, incluyendo al NF- κ B (factor nuclear κ B) y factores reguladores de interferón (IRF), para finalmente inducir la producción de citocinas inflamatorias y antiinflamatorias. Cada TLR activa vías de señalización similares, pero algunos de ellos activan vías específicas, y esto depende principalmente de las moléculas adaptadoras citoplasmáticas que se asocian a su región intracitoplasmática, la asociación de los receptores tipo Toll 2/4 señalizan por la vía dependiente de MyD88 (gen de respuesta 88 de diferenciación mieloide primaria), el TLR3/4 señala con una vía independiente de MyD88, los TLR 7/9 señalizan por una vía dependiente de MyD88 y se encuentran intracelularmente a diferencia de los previos que se encuentran en la membrana celular; por lo que las vías pueden considerarse como dependientes o independientes de MyD88 [17, 18]. Las señales que activan a los TLR activan a las células presentadoras de antígenos para desarrollar respuestas celulares Th1; bloquear o aumentar la función de los TLR puede modificar el balance Th1/Th2 [17].

Sin embargo, también el epitelio respiratorio, como se había mencionado, expresa PRR como TLR y receptor de proteasas (PAR) 1 al 4, que reconocen motivos microbianos y alérgenos respectivamente [19, 20]. Al unirse estos TLR y PAR a sus ligandos generan una serie de eventos que culminan con la producción de quimiocinas quimiotácticas de neutrófilos, monocitos y DC hacia las vías aéreas, y la producción de citocinas que pueden inducir a la maduración de las DC [21-24], como la linfopoyetina tímica estromal (TSLP), el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), IL1 β , IL-33, osteopontina e IL-25.

Factores de riesgo

Existen diversos factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, siendo uno de los principales la atopia (predisposición genética para producir más IgE); también se encuentran los factores de riesgo ambientales como el humo de tabaco, el ozono, los niveles de contaminación aérea (como partículas diesel) [25, 26], y la obesidad [27].

Obesidad

La obesidad infantil es considerada por la Organización Mundial de la salud, al igual que por las autoridades sanitarias de nuestro país como uno de los problemas de salud pública más importantes.

Definición

La obesidad desde el punto de vista conceptual se define como el exceso de grasa corporal, secundario a un desequilibrio entre la ingesta energética y el gasto energético. En niños y adolescentes la clasificación se debe realizar de acuerdo a las referencias de los Centros de Prevención y Control de Enfermedades, por sus siglas en inglés es CDC (Centers for Disease Control and Prevention), las cuales son específicas para la edad y sexo. De acuerdo a esta clasificación, actualmente se considera un peso normal para la talla si el

IMC se encuentra entre la percentil >5 y <85; sobrepeso entre percentil 85 y 95 y obesidad con percentil igual o mayor a 95.

Epidemiología

La obesidad se encuentra entre las principales patologías de los adolescentes, (cerca del 30%) [28, 29]. Además de que es un problema *per se*, son importantes las comorbilidades, que la acompañan.

Su prevalencia se ha incrementado a más del doble en los últimos 20 años, sin mostrar signos de disminución epidemiológica [30, 31] y llama la atención que en la población infantil es donde se ha presentado el mayor porcentaje de incremento, al igual que las co-morbilidades y complicaciones, éstas se presentan a edades más tempranas. Entre ellas se encuentran los problemas cardiovasculares, metabólicos y respiratorios.

En la encuesta nacional de salud del año 2000, se determinó que el exceso de peso (obesidad más sobrepeso) en el grupo de adolescente masculinos de 10 a 17 años en el área metropolitana de la Ciudad de México fue de 28% y en mujeres de 30.1% [29].

Estudios longitudinales indican que la obesidad antecede al asma y que el riesgo relativo de incidencia de asma es directamente proporcional al incremento de la obesidad. Parecería que la obesidad predispone y empeora el asma [32].

Obesidad y respuesta inmune

Cada vez hay más evidencias de que la obesidad es un estado proinflamatorio [33]. Los estudios iniciales demostraron que existe una asociación entre obesidad y diversos marcadores inflamatorios, como el factor de necrosis tumoral (TNF- α), las interleucinas (IL), como la IL-6, la IL-1 β , y la proteína C reactiva. Se ha demostrado que la IL-6 y el TNF- α se expresan en los

adipocitos y se relacionan directamente con la grasa corporal total. Por otra parte, el TNF- α también está aumentado en el asma y está relacionado con la producción de IL-4 e IL-5 (tipo Th2) por el epitelio bronquial y de IL-6 e IL-1 β . Por lo que podemos inferir que la vía inflamatoria del TNF- α sería la vía común tanto para la obesidad como para el asma.

La leptina, una proteína del gen *Lep*, es una hormona producida por los adipocitos que actúa sobre el hipotálamo como un indicador de saciedad e incrementando el metabolismo basal. La concentración circulante de leptina se ha relacionado positivamente con la grasa corporal [34]. Además, se ha demostrado que también cumple una importante función en la estimulación de la liberación de citocinas proinflamatorias como la IL-6 y el TNF- α por el adipocito. La leptina promueve asimismo la respuesta inmunitaria del tipo Th1 con una mayor secreción de proteínas como el interferón gamma [27, 35, 36]. También se ha descrito que existe una relación entre valores elevados de leptina e IFN γ , (la leptina incrementa la expresión y secreción del IFN γ por las células periféricas mononucleares). Por otra parte, se ha demostrado que en la desnutrición asociada a hipoleptinemia hay una menor respuesta del tipo Th1[27, 35-37].

ANTECEDENTES

La estimulación de TLR4 expresado en DC derivadas pulmonares con dosis bajas de lipopolisacárido (LPS) (componente esencial de la pared de bacterias gram negativas) es suficiente para romper la tolerancia inhalatoria y promover el desarrollo de una respuesta Th2 a través de la vía dependiente del gen de respuesta 88 de diferenciación mieloide primaria (MyD88) [16, 38]; siendo esto de relevancia clínica, ya que alérgenos derivados de cucaracha y ácaro, se encuentran contaminados con LPS y peptidoglicanos [10]. Esto se ha corroborado en estudios murinos, que al exponerlos con ovoalbúmina (OVA) sin LPS, resultó en una fallida sensibilización, pero si se agrega 100ng de LPS y se expone a OVA, se logra su sensibilización, la exposición a dosis mayores de LPS, no induce ninguna una respuesta alérgica, el fenómeno esta mediado por el receptor de LPS que es el TLR4 [16, 39].

No solo el TLR4 está involucrado con la sensibilización alérgica y el desarrollo de asma, el TLR3 a través de su agonista el RNA de doble cadena (dsRNA por sus siglas en inglés) también participa en la sensibilización. En el estudio de Jeon y cols [40] sensibilizaron ratones con OVA y RNA de doble cadena a dosis bajas y altas, observando que con la reexposición a la OVA genera una respuesta inmune mediada por linfocitos Th1 o Th2, con deterioro pulmonar.

Se piensa que las respuestas exageradas mediadas por linfocitos T colaboradores 2 (Th2) favorece el desarrollo de asma [41]. La interleucina IL-4 y la IL-13, responsables del cambio de isotipo de inmunoglobulina E y la IL-5 que regula el crecimiento y función del eosinófilo, pertenecen a este perfil de producción. [4]. El desequilibrio entre las respuestas Th1 y Th2 explica las alteraciones inmunitarias en el asma, pero esta relación es más compleja, involucrando factores como la edad, el tipo de estímulo y otras citocinas.

La dosis del agonista del TLR es importante ya que determina el tipo de respuesta del linfocito T, si se inhala un antígeno, en la presencia de dosis bajas de LPS [16, 38, 42], o dosis bajas de ARN de doble cadena (dsRNA) [40], o infección por virus sincicial respiratorio [43] o dosis bajas de *C pneumoniae*

[44], se suscitará una respuesta hacia Th2, con aumento en la producción eosinófilos, IgE, $IgG_1 > IgG_{2a}$. Mientras que la inhalación del antígeno, con dosis altas de LPS [16, 38, 42], dosis altas de dsRNA [40] o dosis altas de *C pneumoniae* [44], se suscitará una respuesta hacia Th1, con neutrófilos e $IgG_1 < IgG_{2a}$.

El asma y la obesidad representan un problema de salud pública, ambos padecimientos son crónicos y existe evidencia de su asociación [34]. Se ha demostrado que los pacientes asmáticos con sobrepeso y obesidad, cursan con una evolución más grave [45, 46]. Existen diversos factores asociados a la obesidad que ejercen efecto sobre el malfuncionamiento de la mecánica pulmonar, en la obesidad se generan muchas adipocinas, incluyendo IL-6, TNF- α , inhibidor del activador de plasminógeno, eotaxina, factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF por sus siglas en inglés) y proteína quimiotáctica de monocito-1 (MCP por sus siglas en inglés) [35-37], ambos padecimientos tienen una inflamación sistémica persistente y una exacerba a la otra.

En los últimos años se ha demostrado que además de los alérgenos, existen factores genéticos y ambientales, capaces de generar susceptibilidad en individuo para que en el futuro desarrolle o no asma.[16, 38, 47]. Las respuestas inmunes provocadas por compuestos microbianos protegen del desarrollo de enfermedades alérgicas, incluyendo el asma, este concepto fue creado por Strachan al que nombró como hipótesis de la higiene. [38, 47, 48], Se ha demostrando que la exposición a lipopolisacáridos (LPS) y al unión al receptor tipo toll (TLR) 4, protege del desarrollo de enfermedades atópicas [39, 47, 48]; A pesar de estos hallazgos sigue siendo controversial ya que hay varios estudios en contra del concepto [49].

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El asma es una enfermedad crónica, que cursa con un proceso inflamatorio persistente y que afecta mundialmente a millones de personas en el mundo. No es una enfermedad nueva, hay reportes de síntomas respiratorios sugestivos antes de nuestra era y fue Hipócrates quien acuñó el término. Desde entonces y hasta ahora, ha sido difícil de entender sus mecanismos fisiopatológicos, en la década de los 80's, se trató de explicar por la afección de músculo liso y el broncoespasmo, en los 90's, se identificaron las alteraciones en la respuesta inflamatoria y sus diferentes vías, sin embargo continuamos identificando reacciones y productos celulares relacionados que dificultan su total entendimiento.

Actualmente los esfuerzos están dirigidos en encontrar las alteraciones a nivel celular, sabemos que el asma es resultado de un desbalance entre la vía Th1 y Th2, predominando la segunda, asociado a la producción de IL4, IL5 e IL13, con aumento en la producción de IgE, en contraparte, disminuye la concentración de IL2 e INF γ .

Genéticamente los individuos controlamos y equilibramos estas vías, sin embargo, se pierde por la expresión genética y por la alta o baja co-estimulación del linfocito T. En el asma se ha demostrado que la ausencia o mal funcionamiento de los receptores tipo toll, favorece la expresión del perfil Th2 y que adicionar LPS, lipoproteínas o ácidos nucleicos a modelos murinos sensibilizados para algunos alérgenos, disminuye la respuesta inflamatoria alérgica.

Es necesario contar con más evidencia para fundamentar estos conceptos, se requieren de estudios en humanos, con modelos de inflamación, que cuenten con la rigidez metodológica adecuada.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

Tanto el asma como la obesidad son enfermedades inflamatorias persistentes, en donde los receptores tipo Toll dirigen la respuesta hacia Th1 o Th2; por lo que es de interés conocer ¿cuál es la expresión de los TLR y las citocinas en pacientes asmáticos, asmáticos obesos y obesos?

OBJETIVO GENERAL

Determinar si la inflamación modifica la expresión de los receptores tipo toll (TLR) en los monocitos y la concentración de citocinas en un grupo de escolares asmáticos obesos.

Objetivos específicos

1. Cuantificar la expresión de los receptores tipo toll en escolares sanos de 6 a 12 años de edad.
2. Identificar los TLR relacionados con la respuesta inflamatoria en el asma.
3. Identificar los TLR relacionados con la respuesta inflamatoria en la obesidad.
4. Determinar si la expresión del TLR en monocitos se presenta de manera diferente en la respuesta inflamatoria por asma y por obesidad.
5. Demostrar si existen cambios en el perfil de citocinas de la vía Th1 o Th2 en el asma y en la obesidad y si se asocian con alteraciones en la expresión de los TLR.

HIPOTESIS

Los asmáticos tienen disminuida la expresión del TLR2, TLR4 y TLR9 en los monocitos, incrementada la cantidad de IL-4 e IgE.

Los obesos tienen normal o discretamente disminuida la expresión del TLR 4 en monocitos, mientras que TLR 2 esta incrementado al igual que TNF-alfa.

Los pacientes asmáticos obesos tienen disminuida la expresión de TLR2, TLR4 y TLR9 en los monocitos e incrementada la cantidad de IL-4 e IgE

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño.

Se trata de una cohorte transversal, analítica, descriptiva, en un grupo de pacientes escolares asmáticos con obesidad, que acuden de manera regular al servicio de alergia e inmunología y a la clínica de obesidad del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

El presente es un reporte parcial, donde se analizan los datos demográficos, de laboratorios (metabólico e inflamatorio). Solo se presentan los resultados parciales, la expresión de receptores tipo Toll y algunas interleucinas serán presentadas en el trabajo final.

Criterios de inclusión:

- Escolares de 6 a 12 años de edad.
- Ambos géneros.
- Que carezcan de patología asociada, incluyendo asma y obesidad (solo para controles).
- Que desee participar en el estudio y firme en el consentimiento.
- Que los padres estén de acuerdo y firmen el consentimiento informado y el paciente el asentimiento.
- **CONSIDERACIONES ESPECIALES**
 - **Asmáticos:**
 - Asma alérgica leve a moderada.
 - Que tengan el diagnóstico médico de asma o síntomas sugestivos como tos, disnea y sibilancias de 3 meses de evolución o por lo menos 2 episodios de broncoespasmo en los últimos 12 meses.
 - Espirometría con VEF 1 menor del 80% y con reversibilidad con beta dos agonista (salbutamol) igual o mayor al 12%, actual o hasta un año de antigüedad.

- IgE específica para uno o más aeroalergenos elevada, determinada por pruebas de escarificación o en suero.
 - Se permite el uso de los siguientes medicamentos: salbutamol, bromuro de ipatropio, salmeterol, formoterol, montelukast, teofilina o aminofilina, cualquier tipo de antihistamínico.
 - Se permite el uso de esteroide inhalado a una dosis no mayor de 200µgr de fluticasona o su equivalente, sin haberse modificado en las últimas 4 semanas.
- Asmáticos obesos:
 - Que tengan obesidad.
 - Asma alérgica leve a moderada.
 - Que tengan el diagnóstico médico de asma o síntomas sugestivos como tos, disnea y sibilancias de 3 meses de evolución o por lo menos 2 episodios de broncoespasmo en los últimos 12 meses.
 - Espirometría con VEF 1 menor del 80% y con reversibilidad con beta dos agonista igual o mayor al 12%, actual o hasta un año de antigüedad.
 - IgE específica para uno o más aeroalergenos elevada, determinada por pruebas de escarificación o en suero.
 - Se permite el uso de los siguientes medicamentos: salbutamol, bromuro de ipatropio, salmeterol, formoterol, montelukast, teofilina o aminofilina, cualquier tipo de antihistamínico.
 - Se permite el uso de esteroide inhalado a una dosis no mayor de 200µgr de fluticasona o su equivalente, sin haberse modificado en las últimas 4 semanas.
 - Obesos:
 - Que tengan obesidad.

Criterios de no inclusión:

- Alteraciones del sistema inmune, enfermedades reumáticas, enfermedades crónico degenerativas o trastornos del metabolismo diferentes a obesidad.
- Que haya recibido inmunoterapia.
- Que curse con un proceso infeccioso en las últimas 4 semanas previas a su ingreso o que haya recibido antibiótico en las últimas 4 semanas.
- Que hayan utilizado esteroides sistémicos en las últimas 8 semanas.
- Que no acepte participar en el estudio.
- Los padres no deseen firmar el consentimiento informado.
- Obesidad mórbida.
- Que no desee participar en el estudio.
- Asma grave persistente o de difícil control.

Criterios de exclusión:

- Retiro del consentimiento.
- Que no acuda a su cita.
- Embarazo.

Calculo del tamaño de la muestra

Para el presente no se realizó un cálculo ya que no existen reportes similares al respecto, se trata de un estudio exploratorio y dependiendo de sus resultados se planteará una cohorte.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variables independientes

Obesidad.

Definición: es el exceso de grasa corporal.

Tipo de variable: escalar.

Escala de medición: índice de masa corporal.

Unidad de medida expresada en kg/m^2 .

Cuando el IMC es mayor o igual a la percentila 95 para su edad, se considera al sujeto obeso. En IMC se calcula dividiendo el peso en kilogramos, entre la talla en metros al cuadrado ($\text{peso}/\text{talla}^2$).

El peso mide la masa, se realiza en una balanza de pie y palanca, marca "Health o meter" modelo 402 KL, que se calibra de manera constante, que permite una lectura mínima de 100 gr. El paciente debe pesarse en ropa ligera, sin zapatos, de pie, los mismos días de la semana y con una diferencia de +/- una hora.

La talla mide el tamaño de los segmentos. La medición se realiza con un estadímetro "Holtain Limited Crymych", Dyfec (Gran Bretaña), anotando en centímetros (cm) el resultado. El sujeto debe estar descalzo sobre una superficie plana, haciendo ángulo recto con la barra vertical del estadímetro. La cabeza debe estar posicionada en el plano Frankfurt horizontal, (viendo directamente hacia el frente, con el borde orbitario inferior en el mismo plano que el conducto auditivo externo). Los brazos deben colgar libremente, las manos deben colocarse sobre la parte lateral externa del muslo. Los talones deben estar juntos; con los bordes internos medios de los pies se formará un ángulo de 60° . Finalmente, se pide al sujeto que inhale antes de deslizar la cabecera sobre el máximo punto superior de la cabeza del paciente.

Asma.

Definición: enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea, caracterizada por hiperreactividad y obstrucción del flujo aéreo, regularmente reversible, manifestada por tos, sibilancias y disnea.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: intermitente, leve, moderada y grave.

Unidad de medida: intermitente o persistente.

El diagnóstico y clasificación de asma se hace en base a las guías internacionales GINA 2008.

VARIABLES DEPENDIENTES

Toll like receptor

Definición: receptor de membrana celular que reconoce los patrones moleculares asociados a patógenos y a ligandos endógenos. Es uno de los responsables del inicio de la respuesta inmune innata, caracterizada por el incremento en los niveles séricos de TNF- α , IL-1 β entre otras.

Tipo de variable: escalar.

Escala de medición: numérica.

Unidades expresadas en intensidad media de fluorescencia.

Se obtiene una muestra sanguínea de 5 ml y se coloca en un tubo con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), que en este caso tiene la función de anticoagulante. Posteriormente se separan las células mononucleares por gradiente de densidad con Lymphoprep. Se contarán las células y se almacenarán alrededor de 2 millones en criotubos (2 tubos por participante) a -70°C, hasta su análisis. Simultáneamente se colocaron 10000 células en cada uno de 10 portaobjetos para realizar los ensayos de inmunocitoquímica, con anticuerpos monoclonales específicos anti-TLR2, anti-TLR4 y anti-TLR9, además de los controles de isotipo correspondientes.

El aislamiento del RNA se realizará por columna MINI-RNA-PREPARATION con estuches comerciales (Qiagen, Química Valaner, México). Se cuantificará la concentración del RNA por espectrofotometría a 260 nm y la pureza por la relación 260/280. Además se harán geles de agarosa al 1% para conocer la integridad del mismo (bandas 28S y 18S).

El repertorio y nivel de expresión de los TLRs se realizará mediante RT-PCR Tiempo Real, utilizando 1 µg de RNA total para cada determinación y los oligonucleótidos sentido y anti-sentido específicos para cada uno de los TLRs. Se utilizará el equipo de PCR Tiempo Real instalado en el área de Instrumentos de la Coordinación de Investigación del hospital de especialidades CMSXXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Interleucinas

Definición: son proteínas solubles de bajo peso molecular mediadoras de crecimiento celular, inflamación, diferenciación y reparación. Producidas por diversas estirpes celulares, son el principal medio de comunicación intracelular, definen la magnitud y naturaleza de la respuesta inmune.

Tipo de variable: escalar.

Escala de medición: unidades.

Unidad de medición: picogramos/microlitro.

De una muestra de sangre periférica tomada en un tubo sin anticoagulante (5mL), se separó el suero y se conservaron debidamente etiquetados y almacenados a -20°C hasta que se realizaron las pruebas.

Las determinaciones de interleucinas se harán a través de ensayos inmunoenzimáticos de enzima ligada (ELISA) disponibles comercialmente. Los procedimientos se llevarán a cabo de acuerdo a las instrucciones proporcionadas por el fabricante (Pharmingen).

La técnica consiste en lo siguiente, 100µl del suero del paciente por duplicado, se colocan en los pozos de la placa de ELISA, recubiertos previamente con el

anticuerpo de captura de la interleucina a buscar. Después de incubar los sueros por 3 horas, se lavan los pocillos en varias ocasiones y se adiciona el anticuerpo de detección y posteriormente un conjugado de peroxidasa con estreptavidina. Después de otra incubación y lavados, se adicionó el sustrato de la enzima que fue transformado en un producto colorido, medible por espectrofotometría.

En el estudio se correrán las siguientes interleucinas para todos los pacientes: IL1 β , TNF- α , IFN- γ , IL4, IL2, IL10.

IgE específica para aeroalérgenos

Definición. Anticuerpo específico contra aeroalergenos ambientales, que son desencadenantes del asma alérgica.

Tipo de variable: escalar.

Escala de medición: positivo o negativo.

Unidad de medida: milímetros.

Se realiza limpiando la piel de la espalda con alcohol al 96%, se coloca el alérgeno a probar con separaciones entre ellos de al menos 2cm, posteriormente con una lanceta se lesiona la epidermis, se tiene un control positivo con histamina concentración 1:1 y un control negativo con glicerina. Se realiza la lectura después de 15 minutos, anotando el promedio de la reacción, la cual se mide diámetro mayor mas diámetro ortogonal entre dos, y se considera positiva si existe un roncha de 3mm o más sobre el control negativo.

Evaluación de los pacientes

Se reclutarán los pacientes de la clínica de alergia y obesidad, a los padres de cada uno de ellos se les planteará la posibilidad de participar en el estudio. Si aceptan, se les asignará el formato de consentimiento informado, el cual deberá ser firmado por ambos.

El primer procedimiento es la elaboración de una historia clínica completa, la cual incluye antecedentes familiares de asma, atopia y obesidad entre otros, seguido de exploración física completa, que incluye la toma de medidas antropométricas (peso, talla), signos vitales y exploración física.

El siguiente paso es la toma de productos sanguíneos para determinar la expresión de TLR 2,4,9, titular la concentración de IL1 β , IL2, IL4, IL10, TNF- α e IFN- γ . También se medirán glucosa, ácido úrico, colesterol, lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL), triglicéridos e insulina. Si el paciente no se encontrara en ayuno, se cita al día siguiente o en la fecha más cercana para tomar las muestras.

A todos los pacientes se les realizarán pruebas cutáneas para aeroalérgenos, que incluyen: *Cladosporium herbarum*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Ambrosia trífida*, *Chenopodium albus*, *Cynodon dactylon*, *Fraxinus excelsior*, *Phleum pratense*, *Quercus robur* y *Schinus molle*. La prueba se programó en no más de una semana. También el mismo día y antes de realizar las pruebas cutáneas, se realizará una espirometría basal, y cuando el paciente tenga un FEV1 menor al 80% se realizará reversibilidad con 200 μ g de salbutamol (estos resultados se compararán con las tablas de Morris/Polgar).

ANALISIS ESTADÍSTICO

Se estimarán medidas descriptivas para identificar a la población estudiada, para contrastar la hipótesis, la prueba elegida es ANOVA, el intervalo de confianza establecido es de 95%, considerando significativo cualquier valor de $p < 0.05$. Estimaremos riesgos de asociación.

Para variables paramétricas se determinaron las medidas descriptivas y de tendencia central, las diferencias se establecieron por la prueba de χ^2 . Los datos se analizaron en el programa Windows SPSS versión 12.

CONSIDERACIONES ETICAS

No existe beneficio terapéutico para estos adolescentes y como no hay maniobra terapéutica el riesgo para ellos es mínimo, sólo la molestia de la venopunción, sin embargo, como esta pudiera ser substancial en algunos casos, se solicitará autorización verbal al escolar y en todos los casos, por escrito a los padres o tutores legales.

RESULTADOS

Se reclutaron en total 93 pacientes, 56 varones (60.2%) y 37 femeninos (39.8%), de los cuales 24 fueron asmáticos, 22 asmáticos obesos, 24 obesos y 23 pacientes control; no existieron diferencias de género entre ellos que fueran significativas. En los antecedentes familiares, en el grupo de asmáticos y controles, el 66.7% (IC95% 47.8-85.5) y 52.2% (IC95% 31.8-72.6) tenían antecedentes en primer o segundo grado de obesidad o sobrepeso, mientras que en los obesos y asmáticos obesos, 83.3% (IC95% 68.4-98.2) y 86.4% (IC95%72.0-100.7) tenían antecedente de sobrepeso u obesidad, y esta diferencia fue estadísticamente significativa. Este mismo fenómeno ocurrió con el antecedente de diabetes en primer y segundo grado, ya que de nuevo en el grupo de pacientes asmáticos obesos y obesos, el 86.4% (IC95% 72.0-100.7) y 83.3% (IC95% 68.4-98.2) tuvieron este antecedente, y en los pacientes asmático y controles el 54.2% (IC95% 34.2-74.1) y el 47.8% (IC95% 27.4-68.2), lo cual fue significativo. En el antecedente de enfermedades del corazón, los asmáticos obesos tuvieron un antecedente positivo en 45.5% (IC95% 24.6-66.3), que fue significativamente mayor que en los otros tres grupos. El resto de antecedentes familiares fue sin diferencias entre los grupos de pacientes analizados.

La actividad física vigorosa por cuestionario fue significativamente menor ($p < 0.05$) en el grupo de pacientes obesos (20.8%; IC95% 4.6-37.1) vs los controles (60.9%; IC95% 40.9-80.8); ahora bien, si comparamos los pacientes obesos contra los grupos de asmáticos y asmáticos obesos, aunque la actividad también fue notoriamente menor, no existió diferencia significativa. (asmáticos 41.7% [IC95% 21.9-61.4], asmáticos obesos 54.5% [IC 95% 33.7-75.4]).

En la exploración física, se encontró acantosis nigricans en 81.8% (IC95% 65.7-97.9) de los pacientes asmáticos obesos y en 83.3% (IC95% 68.4-98.2) de los pacientes obesos, mientras que en los asmáticos solo en un paciente (4.2%; IC95% -3.8-12.2) y en los controles en ninguno, esto fue significativo. La presencia de giba dorsal se encontró en 31.8% (IC95% 12.4-51.3) de los

pacientes asmáticos obesos y en 33.3% (IC95% 14.5-52.2) de los pacientes obesos, mientras que en los pacientes asmáticos y en los controles en ninguno, esto fue significativo.

Tabla I. Características antropométricas

	Grupo	N	Promedio	Desviación estándar	IC 95%	
					Límite alto	Límite bajo
Edad en años cumplidos	Asmatico	24	9.12	1.85	8.34	9.91
	Asmatico obeso	22	8.18	1.59	7.48	8.89
	Control	23	10.17	1.64	9.46	10.88
	Obeso	24	10.17	1.58	9.50	10.83
Peso [Kg]	Asmatico	24	31.44	7.89	28.11	34.77
	Asmatico obeso	22	42.28	9.88	37.90	46.66
	Control	23	36.81	9.86	32.54	41.07
	Obeso	24	58.32	13.64	52.56	64.08
Talla [cm]	Asmatico	24	135.27	11.85	130.27	140.28
	Asmatico obeso	22	132.01	11.40	126.96	137.07
	Control	23	142.10	12.70	136.61	147.59
	Obeso	24	146.41	10.60	141.93	150.88
IMC [Kg/m ²]	Asmatico	24	16.90	2.01	16.05	17.75
	Asmatico obeso	22	23.90	2.06	22.99	24.82
	Control	23	17.85	1.88	17.03	18.66
	Obeso	24	26.80	3.38	25.38	28.23
pIMC	Asmatico	24	51.71	28.11	39.84	63.58
	Asmatico obeso	22	97.36	1.29	96.79	97.94
	Control	23	55.48	23.81	45.18	65.77
	Obeso	24	97.33	1.44	96.73	97.94

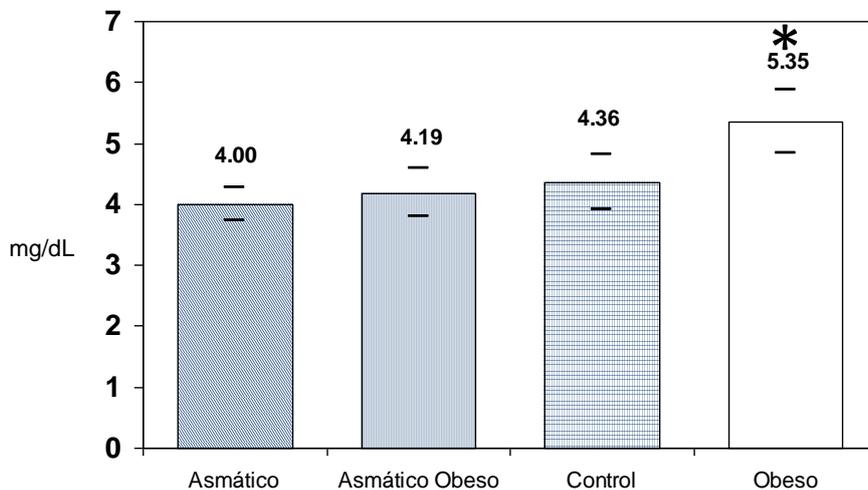
Tabla II. Resultados de laboratorio

	Grupo	N	Promedio	Desviación estándar	IC 95%	
					Límite alto	Límite bajo
Glucosa [mg/dL]	Asmatico	24	88.50	7.51	85.33	91.67
	Asmatico obeso	21	86.81	8.39	82.99	90.63
	Control	23	87.04	8.15	83.52	90.57
	Obeso	23	88.22	12.08	82.99	93.44
Acido úrico [mg/dL]	Asmatico	24	4.00	0.63	3.74	4.27
	Asmatico obeso	21	4.19	0.89	3.78	4.59
	Control	23	4.36	1.04	3.91	4.81
	Obeso	23	5.35	1.22	4.82	5.87
Colesterol [mg/dL]	Asmatico	24	152.50	24.78	142.04	162.96
	Asmatico obeso	21	150.10	26.60	137.99	162.20
	Control	23	156.09	25.83	144.92	167.26
	Obeso	23	149.26	29.14	136.66	161.86
LDL [mg/dL]	Asmatico	24	75.13	16.30	68.24	82.01
	Asmatico obeso	21	74.48	24.68	63.24	85.71
	Control	23	81.91	21.81	72.48	91.35
	Obeso	22	79.73	21.06	70.39	89.07
Triglicéridos [mg/dL]	Asmatico	24	72.13	23.91	62.03	82.22
	Asmatico obeso	21	140.00	74.42	106.13	173.87
	Control	23	84.52	37.02	68.51	100.53
	Obeso	23	125.61	87.26	87.88	163.34
HDL [mg/dL]	Asmatico	24	62.38	12.34	57.16	67.59
	Asmatico obeso	21	45.93	15.02	39.10	52.77
	Control	23	57.09	7.96	53.65	60.53
	Obeso	23	49.78	12.54	44.36	55.21
Insulina ayuno IU/mL	Asmatico	24	5.64	4.24	3.85	7.42
	Asmatico obeso	20	11.43	7.84	7.76	15.10
	Control	23	6.41	3.70	4.81	8.01
	Obeso	24	12.57	6.64	9.77	15.38
Interleucina 2 [pg/mL]	Asmatico	23	78.18	167.70	5.66	150.70
	Asmatico obeso	13	40.55	49.62	10.56	70.53
	Control	21	171.78	72.99	138.56	205.01

	Obeso	20	162.27	68.74	130.10	194.44
Interleucina 10 [pg/mL]	Asmatico	11	32.57	83.07	-23.23	88.38
	Asmatico obeso	8	2.75	1.97	1.10	4.40
	Control	2	0.62	0.21	-1.25	2.49
	Obeso	3	12.33	14.56	-23.85	48.51

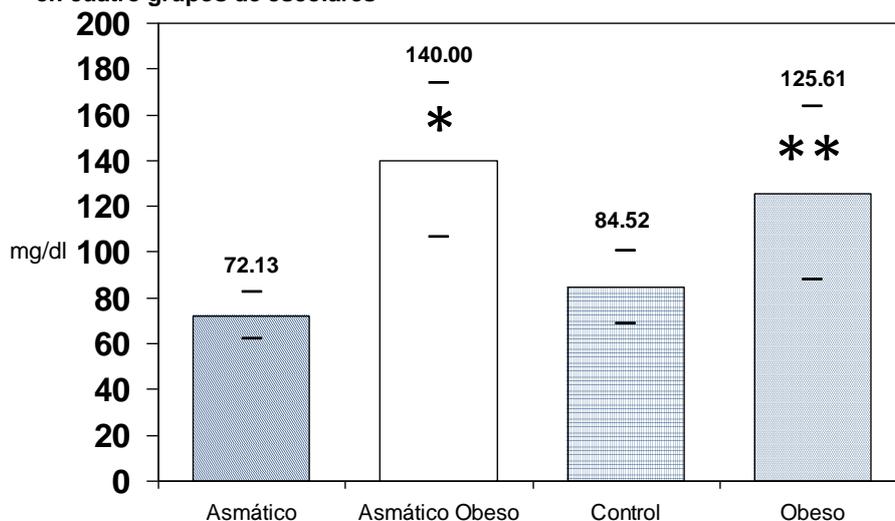
En los resultados de laboratorio, se encontraron diferencias significativas en los valores de ácido úrico (figura 1), triglicéridos (figura 2), lipoproteínas de alta densidad (figura 3), insulina en ayuno (figura 4) e interleucina 2 (figura 5). Como se puede observar en las figuras subsiguientes los obesos con y sin asma desde el punto de vista metabólico tuvieron mayores alteraciones que los asmáticos y controles. En los otros datos de laboratorio referidos en la tabla II, no se encontraron resultados estadísticamente significativos.

Figura 1.
Comparación de los valores medios e IC 95% de ácido úrico en cuatro grupos de escolares



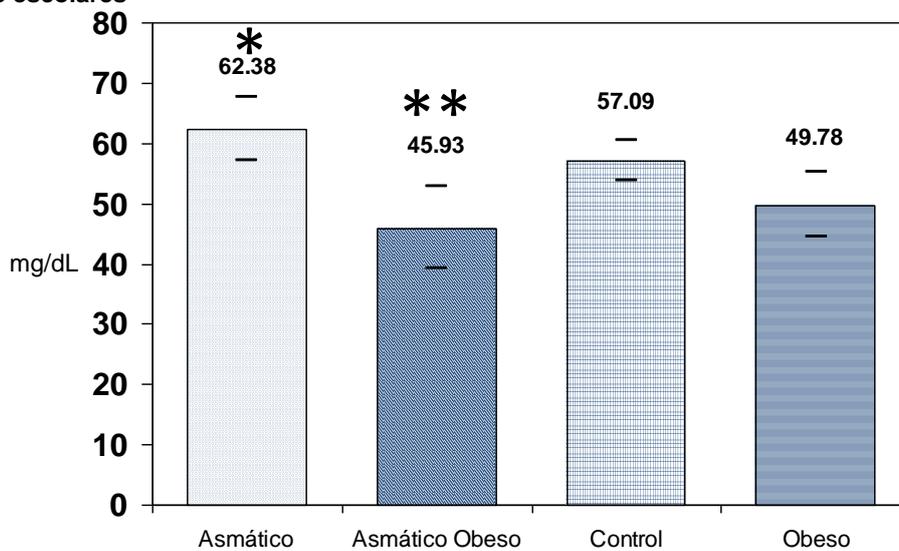
* $P < 0.05$ Obeso VS Asmático, Asmático obeso y Control por ANOVA post Hoc

Figura 2.
Comparación de los valores medios e IC 95% de triglicéridos
en cuatro grupos de escolares



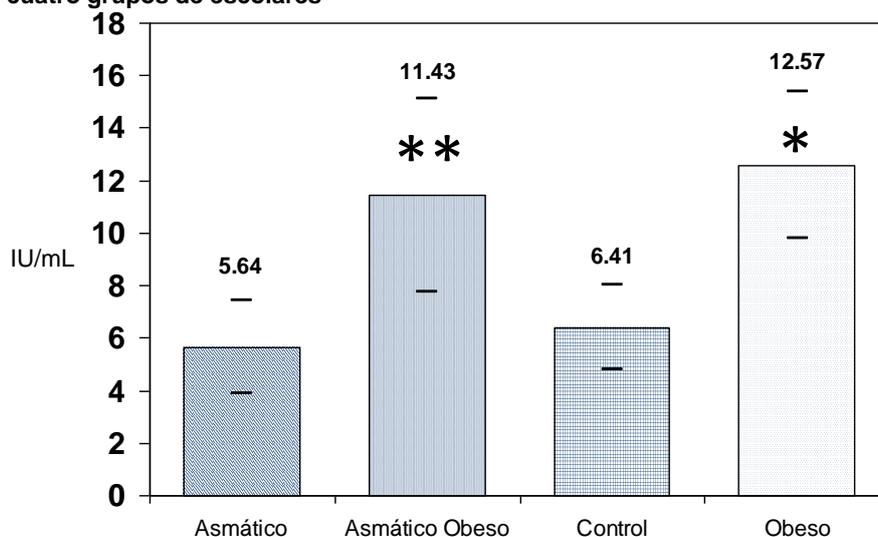
* $p \leq 0.05$ Asmático Obeso VS Asmático y Control; ** Obeso VS Asmático; por ANOVA post Hoc.

Figura 3.
Comparación de los valores medios e IC 95% de HDL en cuatro grupos
de escolares



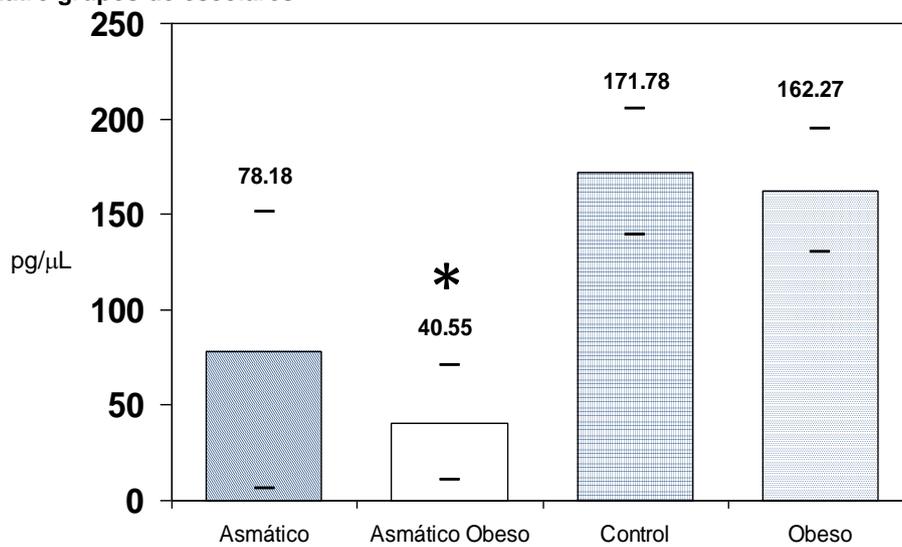
* $p < 0.05$ Asmático VS Asmático Obeso y Obeso; ** $p < 0.05$ Asmático obeso VS Control por ANOVA post Hoc.

Figura 4.
Comparación de los valores medios e IC 95% de insulina
en cuatro grupos de escolares



* $p < 0.05$ Obeso VS Asmático y Control; ** $p < 0.05$ Asmático obeso VS Asmático por ANOVA post Hoc.

Figura 5.
Comparación de los valores medios e IC 95% de IL 2 en
cuatro grupos de escolares



* $p = 0.00$ Asmático Obeso VS Obeso y Control por ANOVA post Hoc

Figura 6.
Comparación de los valores medios e IC 95% de IL 10
en cuatro grupos de escolares

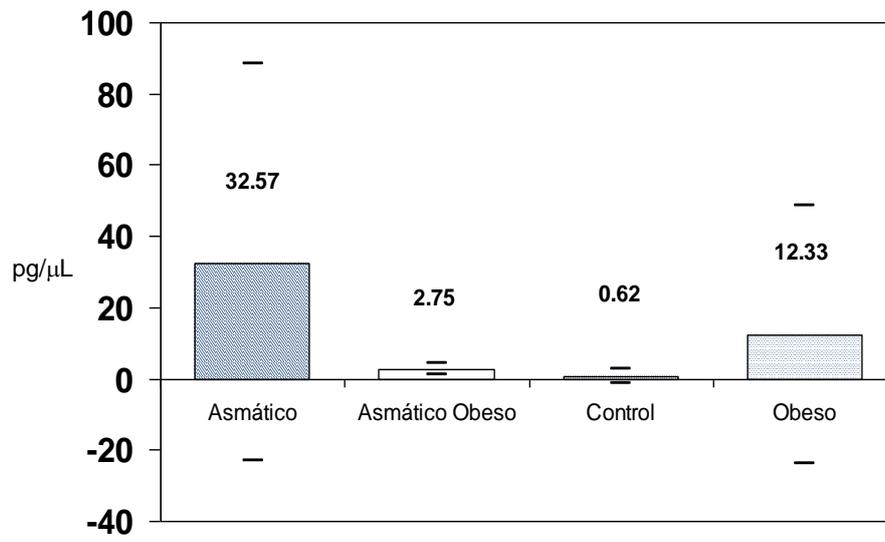


Tabla III. Valores de espirometría

	Grupo	N	Promedio	Desviación estándar	IC 95%	
					Límite alto	Límite bajo
Capacidad vital forzada [%]	Asmatico	24	106.17	11.89	101.15	111.19
	Asmatico obeso	21	116.29	25.57	104.65	127.93
	Control	21	105.71	10.65	100.87	110.56
	Obeso	24	107.42	17.97	99.83	115.00
Volumen espiratorio forzado 1s [%]	Asmatico	24	95.58	18.02	87.97	103.19
	Asmatico obeso	21	106.76	29.68	93.25	120.27
	Control	21	101.52	14.02	95.14	107.91
	Obeso	24	102.29	16.49	95.33	109.25
FEV1/FVC	Asmatico	24	82.42	10.94	77.80	87.04
	Asmatico obeso	21	83.52	8.13	79.82	87.22
	Control	21	88.29	7.24	84.99	91.58
	Obeso	24	88.12	8.32	84.61	91.64
FEF25-75 [%]	Asmatico	24	87.25	34.18	72.82	101.68
	Asmatico obeso	21	93.62	33.83	78.22	109.02
	Control	21	105.19	31.09	91.04	119.34
	Obeso	24	105.62	29.41	93.20	118.05
Reversibilidad [%]	Asmatico	24	4.58	11.05	-0.08	9.25
	Asmatico obeso	21	0.95	8.06	-2.72	4.62
	Control	21	0.29	5.04	-2.01	2.58
	Obeso	24	0.33	5.84	-2.13	2.80

En los valores de espirometría no se encontraron valores significativos entre los grupos estudiados.

Las correlaciones encontradas son las siguientes

Tabla IV. Correlaciones por Pearson

Grupo	Correlación	r
Asmático	Glucosa-Insulina	0.442
	Colesterol-LDL	0.887
	Colesterol-HDL	0.781
	LDL-HDL	0.467
Asmático Obeso	Glucosa-Insulina	0.447
	Colesterol-LDL	0.842
	Triglicéridos-HDL	-0.642
Control	Glucosa-Ácido úrico	0.422
	Ácido úrico-Insulina	0.536
	Colesterol-LDL	0.934
	Colesterol-Triglicéridos	0.421
	Colesterol-Interleucina 2	0.551
	LDL-Interleucina 2	0.462
	Triglicéridos-Insulina	0.692
	Insulina-Interleucina 2	0.452
Obeso	Colesterol-LDL	0.887

El colesterol total con LDL tuvieron una correlación positiva significativa en todos los grupos, con una r de 0.842 a 0.934 y $p < 0.05$.

La correlación de glucosa e insulina en ayuno, se encontró en los dos grupos de asmáticos (con y sin obesidad), con una r que osciló entre 0.442 a 0.447 y $p < 0.05$.

ANÁLISIS

Debido a que el no contamos con los valores de los receptores tipo Toll, se analiza la información de manera parcial con los resultados antropométricos, de función respiratoria, metabólicos e inflamatorio (IL2, IL10, TNF α).

La obesidad representa un problema de salud pública no solo por su alta prevalencia sino por el impacto en la salud que condiciona el exceso de grasa acumulado. Actualmente las dislipidemias y la obesidad por separado, representan factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades metabólicas como la diabetes y las enfermedades cardiovasculares.

Las alteraciones metabólicas como se pudieron observar en nuestro estudio concuerdan con los múltiples reportes publicados, donde las alteraciones de dislipidemia en los obesos son triglicéridos altos, lipoproteínas de baja densidad altas y lipoproteínas de alta densidad bajas [50, 51]. Se ha tratado de elucidar el por qué de estas alteraciones metabólicas, y al momento sabemos que no es únicamente un factor el desencadenante, sino una gran diversidad, como lo son los factores neurológicos y hormonales, siendo de gran relevancia la insulina [51, 52]. El antecedente de sobrepeso y obesidad familiar fue más en los obesos así como la sospecha de resistencia a la insulina, mostrada indirectamente por la acantosis, fue mayor en estos grupos (figuras 2,3 y 4), al igual que los triglicéridos e insulina basal, mientras que las lipoproteínas de alta densidad estaban disminuidas.

Sabemos que existe una relación directamente proporcional entre el índice de masa corporal y la incidencia asma [53]. Se han reportado múltiples cambios en los patrones espirométricos relacionados a asma y obesidad; Tantisira y colaboradores, encontró que tanto el volumen espiratorio forzado del primer segundo (VEF1) como la capacidad vital forzada (CVF), están aumentados en los pacientes asmático obesos, y lo que se encuentra disminuido es la relación entre estos dos (VEF1/CVF), encontrando una proporción inversamente proporcional, donde el aumento del IMC en 5 unidades, corresponde a un descenso del 1% en esta relación [54]; en otro estudio hecho por Spathopoulos

y colaboradores, encontraron en una cohorte de niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad sin asma, que el IMC tenía una relación significativa con reducción en los valores de espirometría [55]; en nuestra cohorte no encontramos ninguna relación significativa, de hecho como podemos observar en la tabla de valores espirométricos (tabla III), tanto los pacientes obesos como controles tienen una media del valor de VEF1/CVF normal y los dos grupos de pacientes asmáticos tienen valores menores pero aún dentro de lo normal, muy probablemente esto se deba a que nuestra cohorte es pequeña y que los tipos de asma que incluimos fue de leve a moderada, además de que los pacientes no tenían obesidad mórbida.

La obesidad y el asma son enfermedades cuyo hallazgo común es la inflamación, por una parte los pacientes asmáticos con una inflamación de predominio Th2 y los pacientes obesos con un perfil de citocinas inflamatorio del tipo Th1; en donde se ha visto que la leptina media la producción de TNF α , IL2 e IL6 [34]; En nuestro estudio la IL2 se reportó aumentada en los pacientes obesos, pero no así en los asmático obesos, probablemente porque los asmáticos tienen una vía inflamatoria diferente al perfil de citocinas medido. Desafortunadamente solo contamos con esta determinación.

CONCLUSIONES

Los antecedentes de sobrepeso, obesidad y diabetes, son factores importantes heredofamiliares para la permanencia de estas patologías en los pacientes pediátricos.

En los pacientes obesos, la actividad es significativamente menor que en los pacientes sanos.

Los pacientes obesos tuvieron estigmas de resistencia a la insulina, como lo es la acantosis nigricans y la giba dorsal.

La dislipidemia caracterizada por aumento de lipoproteínas de baja densidad, aumento de triglicéridos y disminución de lipoproteínas de alta densidad, se corroboró en los pacientes obesos y obesos asmáticos de nuestra cohorte.

Existe una correlación directamente proporcional entre los niveles de colesterol con los niveles de lipoproteína de baja densidad.

No existen alteraciones de la función respiratoria entre los grupos analizados.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007*. J Allergy Clin Immunol, 2007. **120**(5 Suppl): p. S94-138.
2. Bateman, E.D., Hurd, S. S., Barnes, P. J., Bousquet, J., Drazen, J. M., FitzGerald, M., Gibson, P., Ohta, K., O'Byrne, P., Pedersen, S. E., Pizzichini, E., Sullivan, S. D., Wenzel, S. E., Zar, H. J., *Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary*, in *Eur Respir J*. 2008. p. 143-78.
3. Holgate, S.T., *Pathogenesis of asthma*. Clin Exp Allergy, 2008. **38**(6): p. 872-97.
4. Bacharier, L.B., Boner, A., Carlsen, K. H., Eigenmann, P. A., Frischer, T., Gotz, M., Helms, P. J., Hunt, J., Liu, A., Papadopoulos, N., Platts-Mills, T., Pohunek, P., Simons, F. E., Valovirta, E., Wahn, U., Wildhaber, J., *Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report*. Allergy, 2008. **63**(1): p. 5-34.
5. Lai, C.K., Beasley, R., Crane, J., Foliaki, S., Shah, J., Weiland, S., *Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*. Thorax, 2009. **64**(6): p. 476-83.
6. Del-Rio-Navarro, B., Del Rio-Chivardi, J. M., Berber, A., Sienra-Monge, J. J., Rosas-Vargas, M. A., Baeza-Bacab, M., *Asthma prevalence in children living in north Mexico City and a comparison with other Latin American cities and world regions*. Allergy Asthma Proc, 2006. **27**(4): p. 334-40.
7. Masoli, M., Fabian, D., Holt, S., Beasley, R., *The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report*. Allergy, 2004. **59**(5): p. 469-78.
8. Finn, P.W., Bigby, T. D., *Innate immunity and asthma*. Proc Am Thorac Soc, 2009. **6**(3): p. 260-5.
9. Male, D., Brostoff, J., Roth, D., Roitt, I., *Immunology*. Seventh ed. 2007: Elsevier Health. 552.

10. Hammad, H., Lambrecht, B.N., *Dendritic cells and epithelial cells: linking innate and adaptive immunity in asthma*. Nat Rev Immunol, 2008. **8**(3): p. 193-204.
11. Jahnsen, F.L., Strickland, D. H., Thomas, J. A., Tobagus, I. T., Napoli, S., Zosky, G. R., Turner, D. J., Sly, P. D., Stumbles, P. A., Holt, P. G., *Accelerated antigen sampling and transport by airway mucosal dendritic cells following inhalation of a bacterial stimulus*. J Immunol, 2006. **177**(9): p. 5861-7.
12. Chieppa, M., Rescigno, M., Huang, A. Y., Germain, R. N., *Dynamic imaging of dendritic cell extension into the small bowel lumen in response to epithelial cell TLR engagement*. J Exp Med, 2006. **203**(13): p. 2841-52.
13. Vermaelen, K.Y., Carro-Muino, I., Lambrecht, B. N., Pauwels, R. A., *Specific migratory dendritic cells rapidly transport antigen from the airways to the thoracic lymph nodes*. J Exp Med, 2001. **193**(1): p. 51-60.
14. Jakubzick, C., Tacke, F., Llodra, J., van Rooijen, N., Randolph, G. J., *Modulation of dendritic cell trafficking to and from the airways*. J Immunol, 2006. **176**(6): p. 3578-84.
15. Rodriguez, D., Keller, A. C., Faquim-Mauro, E. L., de Macedo, M. S., Cunha, F. Q., Lefort, J., Vargaftig, B. B., Russo, M., *Bacterial lipopolysaccharide signaling through Toll-like receptor 4 suppresses asthma-like responses via nitric oxide synthase 2 activity*. J Immunol, 2003. **171**(2): p. 1001-8.
16. Eisenbarth, S.C., Piggott, D. A., Huleatt, J. W., Visintin, I., Herrick, C. A., Bottomly, K., *Lipopolysaccharide-enhanced, toll-like receptor 4-dependent T helper cell type 2 responses to inhaled antigen*. J Exp Med, 2002. **196**(12): p. 1645-51.
17. Kaisho, T., Akira, S., *Toll-like receptor function and signaling*. J Allergy Clin Immunol, 2006. **117**(5): p. 979-87; quiz 988.
18. Beutler, B., *Innate immunity: an overview*. Mol Immunol, 2004. **40**(12): p. 845-59.
19. Kauffman, H.F., *Innate immune responses to environmental allergens*. Clin Rev Allergy Immunol, 2006. **30**(2): p. 129-40.

20. Kato, A., et al., *TLR3- and Th2 cytokine-dependent production of thymic stromal lymphopoietin in human airway epithelial cells*. J Immunol, 2007. **179**(2): p. 1080-7.
21. Kiss, A., Favoreto, S., Jr., Avila, P. C., Schleimer, R. P., *A new mechanism regulating the initiation of allergic airway inflammation*. J Allergy Clin Immunol, 2007. **120**(2): p. 334-42.
22. Stumbles, P.A., Strickland, D. H., Pimm, C. L., Proksch, S. F., Marsh, A. M., McWilliam, A. S., Bosco, A., Tobagus, I., Thomas, J. A., Napoli, S., Proudfoot, A. E., Wells, T. N., Holt, P. G., *Regulation of dendritic cell recruitment into resting and inflamed airway epithelium: use of alternative chemokine receptors as a function of inducing stimulus*. J Immunol, 2001. **167**(1): p. 228-34.
23. Bilyk, N., Holt, P.G., *Inhibition of the immunosuppressive activity of resident pulmonary alveolar macrophages by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor*. J Exp Med, 1993. **177**(6): p. 1773-7.
24. Ebeling, C., Lam, T., Gordon, J. R., Hollenberg, M. D., Vliagoftis, H., *Proteinase-activated receptor-2 promotes allergic sensitization to an inhaled antigen through a TNF-mediated pathway*. J Immunol, 2007. **179**(5): p. 2910-7.
25. Olivera, D.S., Boggs, S. E., Beenhouwer, C., Aden, J., Knall, C., *Cellular mechanisms of mainstream cigarette smoke-induced lung epithelial tight junction permeability changes in vitro*. Inhal Toxicol, 2007. **19**(1): p. 13-22.
26. Broeckaert, F., Arsalane, K., Hermans, C., Bergamaschi, E., Brustolin, A., Mutti, A., Bernard, A., *Serum clara cell protein: a sensitive biomarker of increased lung epithelium permeability caused by ambient ozone*. Environ Health Perspect, 2000. **108**(6): p. 533-7.
27. Shore, S.A., *Obesity and asthma: possible mechanisms*. J Allergy Clin Immunol, 2008. **121**(5): p. 1087-93; quiz 1094-5.
28. Santos-Preciado, J.I., Villa-Barragan, J. P., Garcia-Aviles, M. A., Leon-Alvarez, G., Quezada-Bolanos, S., Tapia-Conyer, R., *[The epidemiologic transition of the adolescents in Mexico]*. Salud Publica Mex, 2003. **45 Suppl 1**: p. S140-52.

29. Pública, I.N.d.S., *Obesidad Infantil*. Encuesta Nacional de Salud 2006. México 2007.
30. Asher, M.I., Barry, D., Clayton, T., Crane, J., D'Souza, W., Ellwood, P., Ford, R. P., Mackay, R., Mitchell, E. A., Moyes, C., Pattemore, P., Pearce, N., Stewart, A. W., *The burden of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema in children and adolescents in six New Zealand centres: ISAAC Phase One*. N Z Med J, 2001. **114**(1128): p. 114-20.
31. Pekkanen, J., Xu, B., Jarvelin, M.R., *Gestational age and occurrence of atopy at age 31--a prospective birth cohort study in Finland*. Clin Exp Allergy, 2001. **31**(1): p. 95-102.
32. Gilliland, F.D., Berhane, K., Islam, T., McConnell, R., Gauderman, W. J., Gilliland, S. S., Avol, E., Peters, J. M., *Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children*. Am J Epidemiol, 2003. **158**(5): p. 406-15.
33. Inselma, L.S., Milanese, A., Deurloo, A., *Effect of obesity on pulmonary function in children*. Pediatr Pulmonol, 1993. **16**(2): p. 130-7.
34. Fantuzzi, G., *Adipose tissue, adipokines, and inflammation*. J Allergy Clin Immunol, 2005. **115**(5): p. 911-9; quiz 920.
35. Shore, S.A., *Obesity and asthma: lessons from animal models*. J Appl Physiol, 2007. **102**(2): p. 516-28.
36. Shore, S.A., Johnston, R.A., *Obesity and asthma*. Pharmacol Ther, 2006. **110**(1): p. 83-102.
37. Shore, S.A., *Obesity and asthma: implications for treatment*. Curr Opin Pulm Med, 2007. **13**(1): p. 56-62.
38. Piggott, D.A., Eisenbarth, S. C., Xu, L., Constant, S. L., Huleatt, J. W., Herrick, C. A., Bottomly, K., *MyD88-dependent induction of allergic Th2 responses to intranasal antigen*. J Clin Invest, 2005. **115**(2): p. 459-67.
39. Braun-Fahrlander, C., Riedler, J., Herz, U., Eder, W., Waser, M., Grize, L., Maisch, S., Carr, D., Gerlach, F., Bufe, A., Lauener, R. P., Schierl, R., Renz, H., Nowak, D., von Mutius, E., *Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children*. N Engl J Med, 2002. **347**(12): p. 869-77.

40. Jeon, S.G., Oh, S. Y., Park, H. K., Kim, Y. S., Shim, E. J., Lee, H. S., Oh, M. H., Bang, B., Chun, E. Y., Kim, S. H., Gho, Y. S., Zhu, Z., Kim, Y. Y., Kim, Y. K., *TH2 and TH1 lung inflammation induced by airway allergen sensitization with low and high doses of double-stranded RNA*. J Allergy Clin Immunol, 2007. **120**(4): p. 803-12.
41. Umetsu, D.T., Dekruyff, R.H., *Immune dysregulation in asthma*. Curr Opin Immunol, 2006. **18**(6): p. 727-32.
42. Kim, Y.K., Oh, S. Y., Jeon, S. G., Park, H. W., Lee, S. Y., Chun, E. Y., Bang, B., Lee, H. S., Oh, M. H., Kim, Y. S., Kim, J. H., Gho, Y. S., Cho, S. H., Min, K. U., Kim, Y. Y., Zhu, Z., *Airway exposure levels of lipopolysaccharide determine type 1 versus type 2 experimental asthma*. J Immunol, 2007. **178**(8): p. 5375-82.
43. Schwarze, J., Hamelmann, E., Bradley, K. L., Takeda, K., Gelfand, E. W., *Respiratory syncytial virus infection results in airway hyperresponsiveness and enhanced airway sensitization to allergen*. J Clin Invest, 1997. **100**(1): p. 226-33.
44. Schroder, N.W., Crother, T. R., Naiki, Y., Chen, S., Wong, M. H., Yilmaz, A., Slepkin, A., Schulte, D., Alsabeh, R., Doherty, T. M., Peterson, E., Nel, A. E., Arditi, M., *Innate immune responses during respiratory tract infection with a bacterial pathogen induce allergic airway sensitization*. J Allergy Clin Immunol, 2008. **122**(3): p. 595-602 e5.
45. Lemanske, R.F., Jr., Busse, W.W., *6. Asthma*. J Allergy Clin Immunol, 2003. **111**(2 Suppl): p. S502-19.
46. Weinmann, S., Kamtsiuris, P., Henke, K. D., Wickman, M., Jenner, A., Wahn, U., *The costs of atopy and asthma in children: assessment of direct costs and their determinants in a birth cohort*. Pediatr Allergy Immunol, 2003. **14**(1): p. 18-26.
47. Simpson, J.L., Brooks, C., Douwes, J., *Innate immunity in asthma*. Paediatr Respir Rev, 2008. **9**(4): p. 263-70.
48. Strachan, D.P., *Hay fever, hygiene, and household size*. BMJ, 1989. **299**(6710): p. 1259-60.
49. Schwartz, D.A., *Does inhalation of endotoxin cause asthma?* Am J Respir Crit Care Med, 2001. **163**(2): p. 305-6.

50. Howard, B.V., Ruotolo, G., Robbins, D.C., *Obesity and dyslipidemia*. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2003. **32**(4): p. 855-67.
51. Franssen, R., Monajemi, H., Stroes, E. S., Kastelein, J. J., *Obesity and dyslipidemia*. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2008. **37**(3): p. 623-33, viii.
52. Steinberger, J., Daniels, S.R., *Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism)*. *Circulation*, 2003. **107**(10): p. 1448-53.
53. Beuther, D.A., Sutherland, E.R., *Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007. **175**(7): p. 661-6.
54. Tantisira, K.G., Litonjua, A. A., Weiss, S. T., Fuhlbrigge, A. L., *Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP)*. *Thorax*, 2003. **58**(12): p. 1036-41.
55. Spathopoulos, D., Paraskakis, E., Trypsianis, G., Tsalkidis, A., Arvanitidou, V., Emporiadou, M., Bouros, D., Chatzimichael, A., *The effect of obesity on pulmonary lung function of school aged children in Greece*. *Pediatr Pulmonol*, 2009. **44**(3): p. 273-80.