



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”

**Asociación de la función pulmonar medida por
oscilometría de impulso con la grasa corporal y los niveles
de adipocinas y proteínas inflamatorias en niños**

PRODUCCION CIENTÍFICA
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA
LAURA GRACIELA GOCHICOA RANGEL

TUTOR
MARIO HUMBERTO VARGAS BECERRA
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR
ISABEL SADA OVALLE
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”

CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”

CIUDAD DE MÉXICO, JUNIO 2017



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 está 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.

CONTENIDO

RESUMEN.....	3
ANTECEDENTES	4
La malnutrición: un problema de salud pública	4
La obesidad como un estado inflamatorio	5
Impacto de la obesidad en la función pulmonar	7
JUSTIFICACIÓN	11
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	11
OBJETIVOS.....	12
Objetivo general	12
Objetivos específicos	12
HIPÓTESIS	13
MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
Diseño del estudio	13
Criterios de selección	13
<i>Criterios de inclusión:</i>	13
<i>Criterios de exclusión:</i>	13
<i>Criterios de eliminación:</i>	14
Descripción del estudio	14
Variables	14
Mediciones antropométricas	16
Medición de los marcadores inflamatorios	17
Medición de la IOS	18
Muestreo y tamaño de la muestra	20
Análisis de los datos	21
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	21
RESULTADOS.....	21
Características antropométricas	21
Resultados de función pulmonar	22
Correlación de función pulmonar y variables antropométricas	24
Correlación de analitos en saliva con variables antropométricas y función pulmonar	27
DISCUSION	35
REFERENCIAS	41
Anexo 1.	44
Anexo 2.	45
Anexo 3.	46

RESUMEN

ANTECEDENTES: El tejido adiposo excesivo produce un estado inflamatorio crónico promovido por adipocinas. Existe poca información sobre la asociación de la inflamación promovida por el tejido graso y la función pulmonar. La oscilometría de impulso (IOS) es una técnica no invasiva que mide la impedancia del sistema respiratorio (Zrs), tanto en su componente resistivo (resistencias, Rrs) como capacitativo/inercial (reactancias, Xrs) y puede dar información sobre el sitio que está siendo afectado por el tejido graso, ya sea de forma directa o por las citocinas que libera. **OBJETIVO:** Identificar variables de IOS que correlacionen con parámetros clínicos y de laboratorio relacionados con el tejido graso. **MÉTODOS:** Estudio prospectivo, transversal, observacional y analítico. Se estudiaron niños de 6-13 años de edad, sanos respiratorios, en todo el espectro de valores z del índice de masa corporal (IMC). Previo consentimiento se realizó antropometría e IOS, se solicitó una muestra de saliva para medición de marcadores bioquímicos y citocinas inflamatorias. Estudio aprobado por el Comité de Ciencia y Bioética del INER: C07-14. **RESULTADOS:** Se reclutaron 180 participantes, 97 (53.9%) niñas. No existieron diferencias entre niños y niñas en las mediciones antropométricas ni en las pruebas de función respiratoria. Las variables antropométricas, en especial el índice cintura-cadera, correlacionaron positivamente con las Rrs y, por correspondencia, negativamente con las Xrs . La principal asociación entre los valores antropométricos y los marcadores bioquímicos fue una correlación positiva con insulina. En el análisis bivariado las Rrs y Xrs tuvieron correlación con algunas citocinas, pero debido a que hubo diferencias notables según el sexo, el análisis multivariado de regresión lineal se hizo por separado para hombres y mujeres. Este análisis demostró que en los hombres la IOS tuvo buenas asociaciones con el IMC, glucagón, GIP y péptido C. Por contraste, en las mujeres, solo hubo asociación entre algunos parámetros de la IOS y el IMC. **CONCLUSIÓN:** Existe una asociación positiva entre los índices antropométricos de obesidad y las Rrs , y una asociación negativa con las Xrs . La medición de marcadores en saliva mediante multiplex permite detectar ciertas citocinas que muestran correlaciones con los datos antropométricos y la Zrs .

ANTECEDENTES

La malnutrición: un problema de salud pública

El estado nutricional en la edad pediátrica representa un indicador importante sobre los rezagos en salud y tiene un impacto directo sobre la presencia de enfermedad. Anteriormente el principal problema de malnutrición era la desnutrición, pero actualmente el sobrepeso y la obesidad han adquirido relevancia extrema por su impacto negativo sobre la salud.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) se considera desnutrido a aquel niño con un puntaje z por debajo de -2 desviaciones estándar. Si se trata de talla para la edad se considera *desnutrición crónica*, si es peso para la talla se considera *desnutrición aguda* o *emaciación* y si es peso para la edad se considera *bajo peso*. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012 mostró que en México el 2.8% de los menores de 5 años presentan bajo peso, 13.6% tienen desnutrición crónica y 1.6% padecen desnutrición aguda ¹. La baja talla (desnutrición crónica) en preescolares ha tenido una clara disminución, al pasar de 26.9% en 1988 a 13.6% en 2012, una reducción de 13.3 puntos porcentuales. Las mayores prevalencias de baja talla se encuentran en el sur del país con 19.2%; a su vez, las localidades rurales de esta región presentan una prevalencia del 27.5%, 13.9 puntos porcentuales arriba del promedio nacional (13.6%). De 1988 a 2012, el bajo peso se redujo de 10.8% a 2.8%, lo equivalente a 8.0 puntos porcentuales.

La OMS clasifica con sobrepeso a los escolares y adolescentes con puntajes z entre $+1$ y $+2$ desviaciones estándar, y como obesos arriba de $+2$ desviaciones estándar. De acuerdo a la ENSANUT 2012, el sobrepeso y la obesidad en menores de 5 años ha tenido un ligero ascenso entre 1988 y 2012, pasando de 7.8% a 9.7% ¹. El principal aumento de la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad se observa en la región norte del país, con 12%. Los niños en edad escolar (ambos sexos), de 5 a 11 años, presentaron una prevalencia

nacional combinada de sobrepeso y obesidad en 2012 de 34.4%, 19.8% para sobrepeso y 14.6% para obesidad. En el mismo grupo de edad, las niñas presentaron una prevalencia combinada del 32% de sobrepeso y obesidad, 20.2% y 11.8%, respectivamente, mientras que los niños mostraron una prevalencia de sobrepeso del 19.5% y 17.4% de obesidad, 36.9% combinados. Al analizar las tendencias puede observarse que las cifras de sobrepeso y obesidad en escolares no han aumentado en los últimos seis años (2006 a 2012). Durante ese periodo la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en ambos sexos disminuyó 0.4 puntos porcentuales, al pasar de 34.8% a 34.4%. Este aumento en la frecuencia de obesidad en niños y adolescentes que se ha registrado en las últimas décadas es actualmente un problema de salud pública por las graves repercusiones que ocasiona a nivel metabólico y cardiovascular.

La obesidad como un estado inflamatorio

La obesidad, incluyendo al sobrepeso como un estado pre-mórbido, es una enfermedad crónica caracterizada por el almacenamiento en exceso de tejido adiposo en el organismo, acompañada de alteraciones metabólicas que predisponen a la presentación de trastornos que deterioran el estado de salud, asociada en la mayoría de los casos a patología endócrina, cardiovascular y ortopédica.

El tejido adiposo está compuesto por adipocitos (30%-50%), pre-adipocitos y fibroblastos, además de la matriz de fibra y colágeno, vasos sanguíneos y células inmunes. Los adipocitos juegan un papel muy importante en el almacenamiento del exceso de calorías en forma de triacilglicerol, pero además de ello, el tejido adiposo es una glándula endócrina. Conforme este tejido se expande, su habilidad de servir de almacén disminuye resultando en una elevación sérica de triacilglicerol y de ácidos grasos libres. Como consecuencia, estos lípidos se acumulan en sitios ectópicos como en el músculo esquelético, el hígado y el páncreas (que genera resistencia a insulina e hiperglicemia). Este tejido adiposo adquiere un fenotipo inflamatorio en el cual los adipocitos y el estroma (vasos sanguíneos, macrófagos, fibroblastos, etc.) producen un exceso de citocinas pro-inflamatorias (TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-18, MCP-1), adipocinas pro-inflamatorias (leptina y resistina) y disminuye

su producción de adipocinas anti-inflamatorias como la adiponectina. La consecuencia de estos eventos es una inflamación sistémica que a fin de cuentas deteriora el sistema inmune innato y adaptativo induciendo estrés del retículo endoplásmico, lipotoxicidad, estrés oxidativo y resistencia a leptina². Por lo tanto, se considera entonces que el tejido adiposo excesivo produce un estado de inflamación crónica promovido principalmente por las adipocinas pro-inflamatorias.

Se ha visto que este incremento en la liberación de mediadores inflamatorios contribuye a la inflamación de la vía aérea, y en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas como el asma genera un mal control de la enfermedad con progresión e hiperreactividad de la vía aérea. En pacientes obesos sin enfermedad respiratoria también se ha documentado esta hiperreactividad con el doble de frecuencia que en pacientes con sobrepeso o con pacientes con peso normal³.

La obesidad central o abdominal es el principal factor que contribuye a la respuesta inflamatoria crónica en pacientes obesos.⁴ Canoz y col. encontraron una correlación positiva entre marcadores bioquímicos (PCR, TNF- α , IL-6) y los parámetros de la obesidad, tales como índice de masa corporal (IMC), circunferencia de la cintura e índice cintura-cadera.⁵ Por su parte, Choi y col. realizaron un meta-análisis de 51 estudios, confirmando la estrecha asociación entre los parámetros de obesidad y los niveles séricos de PCR, siendo esto más notable entre las mujeres.⁶

Algunos estudios han reportado que la IL-6 se llega a encontrar 2-3 veces más elevada en obesos asmáticos, sin embargo, Jensen y col. documentaron que la IL-6 y la PCR no estaban más elevadas en los asmáticos o no asmáticos con obesidad⁷, lo cual concuerda con otros estudios que tampoco han encontrado aumento del TNF- α . Por lo tanto, debe haber un punto de inflexión en el cual se elevan las citocinas conforme aumenta el IMC. Estos mismos autores hacen la observación de que aunque la leptina se observa 2-3 veces más elevada en adultos y niños obesos, existe gran variabilidad en los niveles de leptina en obesos asmáticos. Cuando se hacen intervenciones como disminuir de peso, se ha

observado que disminuyen las adipocinas pro y antiinflamatorias, y la disminución de leptina se ha catalogado como un factor predictor de mejoría en la función pulmonar.⁸

Habitualmente los mediadores de la inflamación son medidos en suero, pero estudios recientes han demostrado que en una muestra de saliva pueden detectarse sustancias como hormonas y citocinas, incluyendo adipocinas y que algunas de estas sustancias guardan cierta correlación con los niveles en suero⁹.

Impacto de la obesidad en la función pulmonar

Diversos estudios han mostrado que la obesidad afecta la función pulmonar, tanto el intercambio gaseoso (difusión de monóxido de carbono, saturación de oxígeno) como la mecánica respiratoria, las pruebas de respuesta ventilatoria y las pruebas dinámicas¹⁰. Sin embargo, existe controversia sobre las alteraciones que pueden tener los sujetos con obesidad. Las pruebas de mecánica respiratoria han sido las más estudiadas ya que el exceso de tejido adiposo ejerce un efecto mecánico sobre los pulmones, generando cierta disminución del volumen espiratorio forzado del primer segundo (FEV₁) y de la capacidad vital forzada (FVC)¹¹. La grasa abdominal o de tipo androide reduce la capacidad del diafragma para moverse hacia la cavidad abdominal limitando así el llenado pulmonar. El tejido graso en la región torácica disminuye el volumen en la cavidad torácica y disminuye el movimiento de la pared del tórax. La función pulmonar suele evaluarse mediante espirometría, la cual es una prueba de mecánica respiratoria que requiere la cooperación plena del paciente. Esta prueba evalúa la cantidad de aire y el flujo que puede exhalar un individuo después de una inhalación total hasta capacidad pulmonar total. La pletismografía, al igual que la espirometría, evalúa la mecánica respiratoria, pero esta prueba permite cuantificar el volumen residual y con ello la capacidad pulmonar total (TLC). Los hallazgos más contundentes encontrados en los pacientes con obesidad (ver figura 1) es una reducción de los volúmenes pulmonares, principalmente el volumen de reserva espiratoria (ERV) y de la capacidad funcional residual (FRC)¹⁰, así como disminución de la distensibilidad e ineficiencia de los músculos respiratorios. La TLC y el volumen residual también pueden disminuir pero en menor grado¹²⁻¹⁴.

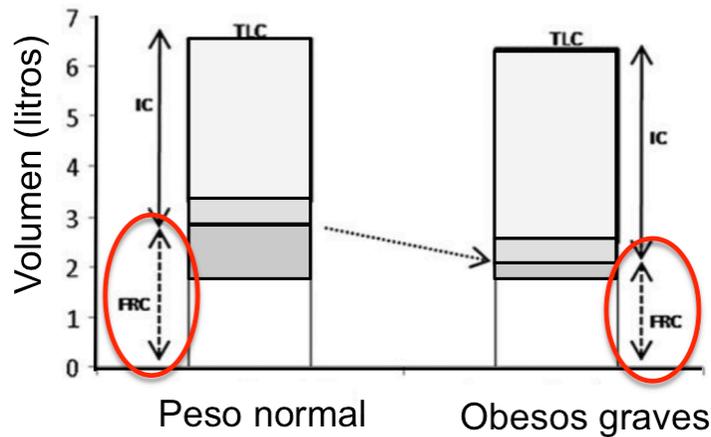


Figura 1. Efecto de la obesidad sobre los volúmenes pulmonares, y la capacidad funcional residual (FRC).

Existen varios estudios donde han examinado la relación entre el IMC y la función pulmonar, algunos autores han encontrado una asociación negativa y otros no, esto posiblemente porque el IMC es un marcador crudo de obesidad donde no se toma en cuenta la cantidad y distribución de la grasa y del tejido muscular. La medición de pliegues y de circunferencia de cintura parece relacionarse más con las alteraciones de la función pulmonar, aunque parecen ser poco sensibles y repetibles, por lo que la medición de la composición corporal, cuantificando la cantidad de grasa y músculo, es importante.

La composición corporal y la distribución de grasa es diferente entre hombres y mujeres, lo que podría contribuir a las diferencias observadas en la mecánica pulmonar entre ambos sexos. Scott y col. encontraron que existe un efecto mecánico negativo entre el tejido adiposo y la función pulmonar, tanto en sujetos con una distribución de grasa de tipo androide (abdominal) como en aquellos con distribución de grasa en tórax, lo cual fue más evidente en mujeres ¹⁵. Lo más interesante es que mientras la masa muscular de tipo androide y torácica estuvo asociada de forma positiva en los hombres, dicha asociación fue negativa en las mujeres.

En los niños se ha reportado que los obesos asmáticos del sexo masculino presentan un FEV₁/FVC disminuido, mientras que, paradójicamente, en las mujeres la obesidad se ha asociado con una mejor función pulmonar.^{8,16} Por otro lado, Vo y col. ¹⁷ observaron que la

relación FEV₁/FVC es menor en niños con sobrepeso u obesidad en comparación con niños de peso normal. Estos resultados sugieren que pequeños incrementos en el peso generan disminución en las mediciones espirométricas, específicamente el FEV₁/FVC, el cual es el parámetro que define obstrucción de la vía aérea desde el punto de vista funcional. Por otro lado, existen varios reportes en adolescentes acerca del efecto de la obesidad sobre la función pulmonar y la persistencia de síntomas respiratorios en pacientes asmáticos. Noal y col. investigaron el efecto de la obesidad al comienzo de la adolescencia sobre la prevalencia, incidencia y persistencia de sibilancias en niños de 11-15 años de edad, en una cohorte de Brasil; la asociación encontrada fue positiva.¹⁸

Prácticamente todos los estudios anteriores enfatizan el efecto mecánico de la obesidad sobre la función pulmonar. Sin embargo, a diferencia de este factor mecánico, el posible efecto negativo que pudieran ejercer las adipocinas pro-inflamatorias sobre la función pulmonar está muy poco explorado. Algunos estudios han encontrado que marcadores de inflamación como la PCR o algunas adipocinas afectan la función pulmonar. Por ejemplo, Sunyer y col. estudiaron 134 pacientes que hacía algunos años habían tenido infarto del miocardio, y encontraron que los niveles séricos de PCR e IL-6 se asociaban en forma inversa con el FEV₁, la FVC y el flujo espiratorio forzado entre el 25 y 75% de la capacidad vital (FEF₂₅₋₇₅)¹⁹. En Israel, Aronson y col. estudiaron 1131 sujetos aparentemente sanos y encontraron una asociación inversa entre PCR y el FEV₁.²⁰ Hickson y col. estudiaron 4679 afroamericanos en EUA y encontraron una correlación inversa entre niveles de leptina y los parámetros espirométricos, tanto en mujeres obesas como en todos los hombres, independientemente del nivel de obesidad²¹.

Basándose en estos antecedentes, queda clara la necesidad de evaluar la función pulmonar en niños con sobrepeso y obesidad, en especial tratando de evaluar el efecto de las adipocinas y de marcadores de inflamación.

Recientemente se dispone de una técnica no invasiva que mide diversos parámetros funcionales respiratorios, la cual ha tomado auge últimamente dentro de las pruebas de función respiratoria, ya que además de que las mediciones son realizadas durante la

respiración tranquila permite diferenciar el componente respiratorio que está siendo afectado. A esta técnica se le conoce como sistema de oscilometría de impulso (IOS, por sus siglas en inglés) y mide la resistencia y reactancia del pulmón. Esta técnica se basa en el envío al aparato respiratorio de pequeños impulsos de presión a diferentes frecuencias de oscilación (5, 10, 15 y 20 Hz). Al evaluar el efecto que estos impulsos tienen sobre el flujo respiratorio normal el equipo es capaz de calcular la impedancia del sistema respiratorio (Z_{rs}), descompuesta en sus dos componentes, la resistencia (R_{rs}) y la reactancia (X_{rs}) a cada una de las diferentes frecuencias de oscilación. Mientras que la espirometría solo evalúa la función pulmonar de forma global a través de la cuantificación de volúmenes pulmonares, la IOS permite diferenciar si la región anatómica es central (oscilación a 20 Hz) o distal (oscilación a 5 Hz), y si la afectación está a nivel del componente resistivo (resistencias), o de la combinación del componente capacitativo e inercial (reactancias). Por lo tanto, esta herramienta podría dar información más precisa que la espirometría acerca del sitio y elementos que están siendo afectados por el tejido graso²².

Hasta ahora los estudios que emplean IOS para evaluar el impacto de la obesidad son muy escasos. Zerah-Lancer y col. evaluaron 120 pacientes antes y después de una cirugía bariátrica mediante espirometría, prueba de reto bronquial con metacolina, fracción exhalada de óxido nítrico (Fe_{NO}) y la técnica de oscilometría forzada (FOT, que es una técnica anterior a la IOS y que estaba basada en los mismos principios). Cabe señalar que la mayoría de los pacientes eran del sexo femenino ($n=106$). Encontraron que después de la cirugía había un aumento en los volúmenes pulmonares, no encontraron cambios en la prueba de reto bronquial ni en el Fe_{NO} y en la FOT encontraron que existía una disminución de las resistencias.²³

Con respecto a la edad pediátrica, Kalhoff y col. evaluaron 518 niños de 6 años de edad mediante IOS, de los cuales alrededor del 10% presentaban sobrepeso (50 niños) y 3% obesidad (15 niños). Estos autores no encontraron cambios significativos en la resistencia ni reactancia a 5 Hz con el aumento del IMC. Sin embargo, en este estudio no se reportan el resto de las mediciones de IOS (área de reactancia, resistencia y reactancias a 10, 15 y 20 Hz)²⁴.

Ninguno de estos dos estudios midió adipocinas o marcadores de inflamación.

JUSTIFICACIÓN

El 34.4% de los niños entre 5 y 11 años de edad presentan sobrepeso u obesidad en México. La acumulación excesiva de tejido graso se acompaña de un estado inflamatorio crónico inducido principalmente por un desequilibrio en la producción de citocinas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias. En pacientes con enfermedades respiratorias crónicas como el asma esto se asocia con un mal control de la enfermedad, pero también se ha documentado que aun los pacientes con obesidad sin enfermedades respiratorias crónicas tienen alteraciones en la función pulmonar. La mayoría de estos estudios se han realizado en adultos y evalúan principalmente aspectos clínicos del sobrepeso u obesidad, siendo muy escasos los que han tratado de dilucidar el tipo de adipocina o de marcador de inflamación que está más asociado con el deterioro funcional respiratorio. Además, la mayoría de ellos han empleado pruebas tradicionales de la mecánica pulmonar como la espirometría y la pletismografía, que evalúan de forma global la función pulmonar. En la actualidad se dispone de la IOS, que permite evaluar el sitio del aparato respiratorio (de acuerdo a la frecuencia en Hz con que se envía el estímulo oscilatorio) y el componente funcional, ya sea resistivo (medido por las resistencias), o capacitativo e inercial (medidos por las reactancias) que están siendo afectados por la obesidad.

Por lo anterior, en el presente estudio se pretende identificar cuáles de las variables medidas por la IOS correlacionan con los diversos parámetros clínicos y de laboratorio relacionados con el tejido graso.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Habrá una relación inversa entre la función pulmonar medida por IOS y las variables clínicas y de laboratorio relacionadas con el tejido graso?

¿Cuál es el principal sitio del aparato respiratorio afectado en los niños con obesidad y cuál es el componente funcional que se modifica (resistencia o reactancia)?

¿Cuál de las principales adipocinas o marcadores de inflamación está más relacionado con la afectación funcional respiratoria?

OBJETIVOS

Objetivo general

Investigar si existe asociación entre la resistencia y la reactancia respiratorias con los diversos parámetros clínicos y de laboratorio relacionados con el tejido graso así como con citocinas inflamatorias en niños en edad escolar.

Objetivos específicos

- a. Describir las asociaciones que existen entre los parámetros de la IOS (resistencias y reactancias a diferentes frecuencias de oscilación) y los siguientes parámetros clínicos del tejido graso:
 - *IMC*
 - *Bioimpedancia (% de grasa corporal)*
 - *Circunferencia de cintura*
 - *Circunferencia de cadera*
 - *Índice cintura/cadera (ICC)*
 - *Índice cintura/talla (ICT)*
- b. Describir las asociaciones que existen entre los parámetros de la IOS (resistencias y reactancias a diferentes frecuencias de oscilación) y los siguientes parámetros de laboratorio relacionados con el tejido graso, medidos en una muestra de saliva:
 - *Adipocinas (leptina, resistina, adiponectina, TNF- α , IL-6, IL-18).*
 - *IL-1 β , IL-4, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17.*
 - *G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , MCP-1, MIP-1 β , TNF- α , Péptido-C, Grelina, GIP, GLP-1, Glucagon, Insulina, PAI-1, Visfatina*
- c. Evaluar si las posibles asociaciones descritas en los dos objetivos específicos anteriores se modifican con el sexo y la edad.

HIPÓTESIS

1. Existe una asociación entre uno o más de los parámetros de la IOS y el IMC
2. Existe una asociación entre uno o más de los parámetros relativos a tejido grado (clínico o bioquímico) y uno o más de los parámetros de la IOS (resistencias y reactancias a diferentes frecuencias).
3. A mayor IMC las resistencias serán más elevadas y las reactancias más disminuidas en todos los espectros de frecuencia.
4. A mayor índice de masa corporal las citocinas inflamatorias se encontrarán más elevadas y las citocinas anti-inflamatorias disminuidas

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio prospectivo, transversal, observacional y analítico. Se estudiaron niños que acudían a escuelas primarias del Estado de México.

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

1. Hombres y mujeres, en edad escolar (6 a 12 años de edad).
2. Que sus padres y abuelos hayan nacido en México.
3. Sanos respiratorios por cuestionario y exploración física.

Criterios de exclusión:

Pacientes con datos sugestivos de enfermedad periodontal o con enfermedades cardiológicas, renales, hepáticas, enfermedad por reflujo gastroesofágico, enfermedades neuromusculares, reumatológicas, con datos clínicos de pubertad, niños con tabaquismo

pasivo y aquellos niños que estén cursando con alguna enfermedad inflamatoria aguda o crónica.

Criterios de eliminación:

Sujetos que no lograron realizar la maniobra de IOS satisfactoriamente o que no pudieron dar la muestra de saliva.

Descripción del estudio

Se reclutaron niños de primarias públicas del Estado de México. Después de obtener el permiso correspondiente de las autoridades educativas, se envió a los padres de los niños una carta de información donde se explicó el propósito del estudio y, en caso de estar de acuerdo con la participación de su hijo, se les pidió que llenaran un breve cuestionario para evaluar la salud respiratoria de su hijo (**anexo 1**) y que firmaran la carta de consentimiento informado (**anexo 2**). El día posterior al envío de estos documentos se acudió a la(s) escuela(s) correspondiente(s) y a los niños que cumplían con los criterios de selección y cuyos padres hubieran aceptado la participación mediante la firma del consentimiento informado se les explicó el estudio. Se les midió la estatura en bipedestación, el peso, composición corporal, circunferencia de cintura y cadera, saturación periférica de oxígeno mediante oximetría de pulso y la medición de la resistencia y reactancia mediante la IOS.

Variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medición
Variables independientes				
Género	Categoría de un individuo basada en los cromosomas sexuales y su expresión fenotípica	Se determinará en femenino o masculino según fenotipo.	Cualitativa dicotómica	Masculino, Femenino
Edad	Duración de la existencia de un individuo medida en unidades de tiempo a partir de su nacimiento	La misma que la definición conceptual. Se calculará con la fecha de nacimiento.	Cuantitativa continua	Años

Talla parado	Es la medición de una persona de pie, desde la tangente superior de la cabeza hasta el plano de sustentación de los pies	El valor que resulta de la medición desde la cabeza hasta los pies estando el niño en posición erecta.	Cuantitativa continua	Centímetros
Talla sentado	Es la medición de una persona sentada, desde la tangente superior de la cabeza hasta su plano de sustentación	El valor que resulta de la medición desde la cabeza hasta la superficie horizontal de la silla donde está sentada la persona	Cuantitativa continua	Centímetros
Bioimpedancia	Método utilizado para conocer la composición aproximada del cuerpo	Método basado en la ley de Ohm que consiste en medir el porcentaje de grasa, agua y masa magra al aplicar una corriente eléctrica por el cuerpo.	Cuantitativa continua	Porcentaje
Circunferencia de cuello	Es el perímetro del cuello al colocar la cinta inmediatamente por encima del cartílago tiroideos.	Valor resultante al estar el sujeto sentado y la cinta métrica posicionada en forma perpendicular al eje longitudinal de la cabeza, ubicada en el plano de Frankfort. Los dedos índices y medios garantizan adhesión de la cinta al contorno.	Cuantitativa continua	Centímetros
Circunferencia de cintura	Es el perímetro en la zona abdominal, a un nivel intermedio entre el último arco costal y la cresta ilíaca, en la posición más estrecha del abdomen.	Valor resultante de la medición con cinta métrica del perímetro abdominal en la zona más estrecha del abdomen	Cuantitativa continua	Centímetros
Circunferencia de cadera	Es el perímetro de la cadera, a nivel del máximo relieve de los músculos glúteos, casi siempre coincidente con el nivel de la sínfisis pubiana en la parte frontal del sujeto.	Valor resultante de la medición con cinta métrica del perímetro de cadera mientras el sujeto permanece parado con los pies juntos y la masa glútea completamente relajada.	Cuantitativa continua	Centímetros
Adipocinas	Conjunto de citocinas liberadas por el tejido graso (adipocitos y/o estroma).	La misma que la conceptual. En el estudio se cuantificarán en saliva las siguientes adipocinas: leptina, resistina, adiponectina, RBP4, ANGPTL2, TNF- α , IL-6, IL-18, CCL2 y CXCL5.	Cuantitativa continua	pg/ml

Marcadores inflamatorios	Conjunto de compuestos cuya concentración suele incrementarse durante los procesos inflamatorios y correlacionar con el grado de intensidad del mismo.	La misma que la conceptual. En el estudio se cuantificarán en saliva los siguientes marcadores de inflamación: proteína C reactiva, GM-CSF, IL-1 β , IL-4, IL-12, IFN- γ .	Cuantitativa continua	pg/ml
Insulina	Proteína liberada por las células beta del páncreas y cuyo efecto principal es favorecer la captación de glucosa en los tejidos periféricos.	La misma que la conceptual. En el estudio se cuantificará su concentración en saliva.	Cuantitativa continua	pg/ml
Variables dependientes				
Resistencia de las vías aéreas por el método de oscilometría de Impulso	Respuesta de flujo y presión que genera la vía aérea a diferentes frecuencias de presión	Valor de resistencia obtenido mediante el método de oscilometría de impulso, a frecuencias de 5Hz, 10Hz, 15Hz, 20Hz y 25Hz en respiración de volumen corriente	Cuantitativa continua	KPa·L·s ⁻¹
Reactancia de las vías aéreas por el método de oscilometría de Impulso	Componente reactivo de la impedancia respiratoria, incluyen las fuerzas de masas inerciales del movimiento de la columna de aire en las vías aéreas de conducción, denominada inercia y propiedades elásticas del pulmón periférico, denominada capacitancia	Valor de reactancia obtenido mediante el método de oscilometría de impulso, a frecuencias de 5Hz, 10Hz, 15Hz, 20Hz y 25Hz en respiración de volumen corriente	Cuantitativa continua	KPa·L·s ⁻¹

Mediciones antropométricas

1. Talla en bipedestación: estando el niño en posición de pie, se obtuvo la estatura con un estadímetro de pared marca SECA modelo 206 (Seca GMBH & Co., Hamburgo, Alemania). Esta medición se realizó colocando los talones juntos, pegados a la pared, así como las pantorrillas, las nalgas, las escápulas y la cabeza. La cabeza se posicionó pidiéndole al sujeto que mirara hacia enfrente, manteniendo el canto externo de la órbita horizontal en relación con el meato auditivo (plano de Frankfurt).

2. Peso: estando el niño con ropa ligera, se obtuvo el peso utilizando una báscula digital de precisión marca SECA modelo 813 (Seca GMBH & Co., Hamburgo, Alemania).
3. Medición de bioimpedancia: estando el niño con ropa ligera, se solicitó que se quite los zapatos y calcetines o calcetas y se le pidió que se subiera a la báscula con electrodos y tomara con sus manos las agarraderas para el cálculo de la composición corporal. Antes de cada medición los electrodos se humedecieron ligeramente empleando toallas desechables impregnadas con una solución desinfectante.
4. Medición de saturación de oxígeno. El niño permaneció sentado durante 5 minutos, en reposo y en silencio. Se le colocó el oxímetro de pulso marca Nonin (Onyx 9500, Nonin Medical Inc.) en el dedo índice de la mano derecha. La mano permaneció sobre el muslo derecho. Una vez que se obtuvo una señal de pulso adecuada identificada en el equipo por una luz verde pulsátil, se realizaron 6 lecturas, una cada 10 segundos. El mismo registro se realizó para la frecuencia cardíaca.
5. Perímetro de cintura: utilizando una cinta métrica de 0.5 cm de ancho (2-3 m de largo), flexible pero inextensible, con una resolución de lectura de 0.1 cm se procedió a medir el perímetro en la zona abdominal, a un nivel intermedio entre el último arco costal y la cresta ilíaca, en la posición más estrecha del abdomen. Si la zona más estrecha no era aparente, arbitrariamente se decidió el nivel de medición. Se utilizó la técnica de cinta yuxtapuesta, sostenida en nivel horizontal.
6. Perímetro de cadera (o glúteo): utilizando una cinta métrica de 0.5 cm de ancho (2-3 m de largo), flexible pero inextensible, con una resolución de lectura de 0.1 cm se procedió a medir el perímetro de la cadera, a nivel del máximo relieve de los músculos glúteos, casi siempre coincidente con el nivel de la sínfisis pubiana en la parte frontal del sujeto. Durante la medición el sujeto permaneció parado con los pies juntos y la masa glútea completamente relajada.

Medición de los marcadores inflamatorios

Para la recolección de la muestra de saliva se les pidió a los niños que enjuagara su boca por 10 segundos con 30 ml de agua destilada a temperatura ambiental y que la deglutieran.

Posteriormente se les pidió que reunieran la saliva y la colocaran directamente en un tubo. Una vez que se reunieron 5 ml de saliva la muestra fue centrifugada y colocada en refrigeración (4°C) y antes de 12 horas fue almacenada en ultracongelación (-70°C).

Para el análisis de las muestras de saliva, éstas fueron descongeladas a temperatura ambiental y fueron procesadas mediante la técnica Multiplex en un equipo Luminex Bio-Plex 200, Bio-Rad (Austin, TX, EUA) y empleando microesferas con anticuerpos contra cada uno de los compuestos a evaluar, es decir, adipocinas, marcadores de inflamación e insulina, adquiridas de la compañía R&D Systems (Minneapolis, EUA). Esta tecnología se basa en que los anticuerpos unidos a las microesferas detectan los compuestos contra los cuales van dirigidos y que están presentes en las muestras de saliva. Las microesferas contienen fluoróforos de diferente intensidad que permiten la diferenciación específica de cada una de las esferas y, por lo tanto, de los compuestos capturados. Un segundo anticuerpo marcado con un colorante (estreptavidina-ficoeritrina) permite evaluar la concentración del compuesto detectado. Esta técnica permite la detección simultánea de hasta 100 elementos diferentes en una sola muestra. En este estudio los compuestos analizados en saliva fueron:

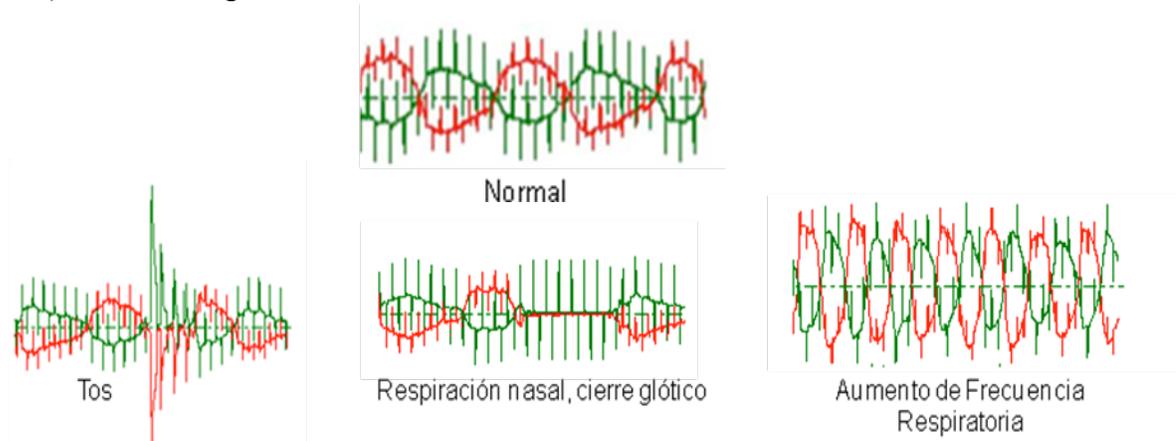
- Bio-Plex Human Cytokine 17-Plex (Bio-Rad): IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , MCP-1, MIP-1 β , TNF- α
- Bio-Plex Human Diabetes 10-Plex (Bio-Rad): Grelina, GIP, GLP-1, Glucagón, Insulina, Leptina, PAI-1, Resistina, Visfatina, Péptido C
- Bio-Plex Human Diabetes Adiponectina (Bio-Rad): Adiponectina

Medición de la IOS

De acuerdo a las recomendaciones publicadas por diferentes autores la medición de la impedancia por el método de IOS se realizó de la siguiente manera:

- 1) Se explicó el procedimiento que se iba a realizar al niño y los siguientes conceptos
 - a) Estaría sentado durante la prueba.

- b) Se le colocaría una pinza en la nariz para evitar que respirara por la misma.
 - c) Una persona (personal de salud) presionaría sus mejillas.
 - d) Se le colocó una boquilla con filtro en la boca en la cual no debía meter la lengua, ni morderla, debía sellar los labios alrededor de la misma y respirar tranquilamente.
 - e) Se le demostró el ruido que realiza el aparato cada vez que mide la resistencia, y se le explicó que no debía asustarse y que debería seguir respirando tranquilamente.
- 2) Una vez explicado el procedimiento se realizaron 3 mediciones de 30 segundos cada una, para obtener la media como resultado, las cuales debían tener los siguientes criterios de aceptabilidad.
- a) El paciente debía tener al menos 4 respiraciones en volumen corriente y de forma regular
 - b) La morfología de las curvas debían estar libres de artefactos:



- 3) Las mediciones debían de contar con los siguientes criterios de repetibilidad
- a) La medición debía durar 30 segundos, si existía algún artefacto, se eliminaba y se recalculaban los valores.
 - b) Debía de pasar un minuto entre las mediciones realizadas.
 - c) Debía haber un espectro de frecuencia entre 5 Hz y 25 Hz.
 - d) La coherencia que determina la correlación que existe entre las señales que entran y salen debía ser de 0.6 a 5Hz y de 0.9 a 10 Hz.
 - e) Debía existir una variabilidad entre las mediciones menor al 10%.

El estudio fue realizado con un equipo para medición de resistencias respiratorias mediante IOS de la compañía CareFusion marca Jaeger MS-IOS. De acuerdo a las instrucciones del fabricante, la calibración del equipo se hizo para flujo y presión.

- 1) La calibración del flujo se realizó diariamente y se realizó verificación de la calibración. Se llevó a cabo con una jeringa de 3 L certificada, la cual se conectó a un filtro y éste a su vez al transductor. Se realizó una maniobra simulando máxima espiración seguida de una maniobra que simula una inspiración máxima. La variabilidad máxima aceptada fue de 3%.
- 2) Se verificó linealidad. Con la misma jeringa de 3 L certificada se calibró para flujo semanalmente a 3 flujos diferentes <2 L/seg, 4-6 L/seg y >8 L/seg.
- 3) Se verificó la calibración de presión diariamente. Se colocó una impedancia de referencia conocida de 0.2 KPa, la cual viene con el equipo. La variabilidad de la presión debía ser de ± 0.01 KPa.

Muestreo y tamaño de la muestra

Dado que no hay antecedentes de trabajos similares que nos permitieran hacer un cálculo formal de tamaño de muestra, considerando que el objetivo principal era buscar si los parámetros de la IOS **correlacionaban** con el IMC, entonces:

- o para obtener un coeficiente de correlación de Pearson de entre $r=0.30$ y $r=0.50$, con valor alfa de 0.05 a dos colas y valor beta de 0.20 a una cola, se requerían entre 85 y 30 sujetos, según la fórmula recomendada por Zar JH ²⁵ considerando un 10% de pérdidas la $n=95$ niños (distribuidos en el espectro de IMC).

$$N = \left[\frac{Z\beta + Z\alpha}{\zeta} \right]^2 + 3 = \left[\frac{0.84 + 1.96}{0.5493} \right]^2 + 3 = 29$$

← Transformación Z para una $r=0.50$

$$N = \left[\frac{Z\beta + Z\alpha}{\zeta} \right]^2 + 3 = \left[\frac{0.84 + 1.96}{0.3095} \right]^2 + 3 = 85$$

← Transformación Z para una $r=0.30$

De acuerdo a factibilidad, la muestra pudo incrementarse notablemente para incluir 180 participantes. Sin embargo, para el análisis de los analitos en saliva por cuestiones presupuestales se decidió incluir solamente una selección aleatoria de 114 niños.

Análisis de los datos

Las variables se expresaron en medianas y mínimos-máximos ya que la mayoría de las variables mostraron una distribución no normal; de igual forma, las asociaciones se realizaron mediante la *r* de Spearman y las comparaciones entre los grupos (niños y niñas) mediante la *U* de Mann-Whitney. Se realizaron modelos de regresión lineal múltiple considerando como variable dependiente a cada parámetro de la IOS y como variables independientes a aquellas que en el análisis bivariado resultaron con un valor de $p < 0.01$

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Solo participaron en este estudio los niños cuyos padres y ellos mismos aceptaron su participación en el estudio mediante la firma del consentimiento. El protocolo se sometió al Comité de Ciencia y Bioética para Investigación del INER y fue aceptado con número de aprobación: C07-14. La medición de la IOS así como la toma de muestra de saliva son procedimientos sencillos, breves, no invasivos y que no causaron molestias para los niños. De acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, se trató de un estudio con riesgo mínimo.

RESULTADOS

Características antropométricas

Aceptaron participar 763 alumnos, de los cuales 186 cumplieron con los criterios de selección; de éstos, 6 fueron excluidos debido a que al momento del estudio tres presentaban algún cuadro infeccioso respiratorio agudo y tres varicela. Por lo tanto, se reclutaron 180 participantes, de los cuales 97 (53.9%) fueron niñas. Como se puede observar en el **cuadro 1**, no hubo diferencias significativas en los datos antropométricos entre niñas y niños.

Cuadro 1. Características antropométricas de los niños.

	Todos, n=180	Niños, n=83	Niñas, n=97	p*
Edad, años	9.5 (6 - 12.4)	9.5 (6 - 12.4)	9.6 (6 - 11.8)	0.83
Peso, kg	31.9 (16.8 - 65.9)	31.4 (16.8 - 61.5)	32 (17.1 - 65.9)	0.49
Talla, cm	134 (108 - 161)	133 (109 - 152)	135 (108 - 161)	0.36
IMC, kg/m ²	17.4 (13.4 - 27.7)	17 (13.8 - 27.7)	17.7 (13.4 - 27.2)	0.71
IMC, valor z	0.6 (-1.6 - 4.7)	0.5 (-1.6 - 4.7)	0.6 (-1.5 - 3.7)	0.83
Grasa corporal, %	23.5 (11.9 - 47.3)	21.8 (11.9 - 47.3)	24.3 (15 - 39.4)	0.1
Cintura, cm	61.5 (48.5 - 97.5)	62 (48.5 - 93)	61.5 (52 - 97.5)	0.69
Cadera, cm	70.5 (55 - 100.5)	71.5 (55 - 98)	70 (55.5 - 100.5)	0.91
ICC, %	88.8 (78.6 - 109.1)	88.6 (81.5 - 109.1)	88.9 (78.6 - 99.4)	0.68
ICT, %	0.5 (0.4 - 0.7)	0.5 (0.4 - 0.7)	0.5 (0.4 - 0.7)	0.58

Los datos corresponden a promedio \pm desviación estándar (mínimo-máximo). *Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para evaluar las diferencias entre niños y niñas. IMC=índice de masa corporal, ICC=índice cintura/cadera, ICT=índice cintura/talla.

Resultados de función pulmonar

En el **cuadro 2**, se observan los resultados de 166 (92.2%) niños que lograron realizar espirometría, difusión pulmonar de monóxido de carbono (DL_{CO}), presiones inspiratoria ($PiMax$) y espiratoria ($PeMax$) máximas y saturación de oxígeno (SpO_2). Como se muestra en ese cuadro, existieron diferencias significativas entre niños y niñas en FEV_1 , FVC, $PiMax$, DL_{CO} , volumen alveolar (VA) y oxigenación; sin embargo, al hacer el ajuste de acuerdo a los valores de referencia, estas diferencias desaparecieron.^{26, 27} Con respecto a la oximetría de pulso, solo un niño presentaba una saturación por debajo del límite inferior de la normalidad (90.6%) que para nuestra altitud es de 91.4%²⁸

Los resultados de la oscilometría de impulso muestran que no hubo diferencias entre ambos sexos, ya sea en los valores crudos o en los reportados en valores z (**cuadro 3**), excepto en el valor z de frecuencia de resonancia (Fres). Como puede observarse, solo se muestran los resultados de 172 niños ya que, aunque se realizaron las pruebas en los 180, al exportar los

datos en 7 niños se perdieron los resultados de algunas variables de la IOS, por lo que decidimos eliminarlos del análisis, y en un niño en retrospectiva la calidad del estudio no era la adecuada y tenía valores fuera de rango, por lo que también se eliminó del análisis.

Cuadro 2. Pruebas de función respiratoria.

Variable	Todos, n=166	Niños, n=76	Niñas, n=90	p*
FEV ₁ , L	1.78 (0.8 - 3.23)	1.89 (0.98 - 2.86)	1.63 (0.8 - 3.23)	0.02
FVC, L	2.08 (1.05 - 3.4)	2.21 (1.23 - 3.37)	1.92 (1.05 - 3.4)	0.02
FEV ₁ /FVC, %	87 (69 - 100)	86 (75 - 98)	87 (69 - 100)	0.07
PEF, L/s	4.1 (1.8 - 6.9)	4.3 (1.8 - 6.6)	4 (1.7 - 6.9)	0.27
DL _{CO} , ml/min/mmHg	20.5 (6.4 - 35.8)	22 (12 - 35.8)	19.6 (6.4 - 31.6)	0.01
VA, L	2.62 (1.13 - 4.5)	2.76 (1.37 - 4.09)	2.52 (1.13 - 4.5)	0.02
PiMax, cmH ₂ O	56 (14 - 118)	60 (14 - 118)	52 (17 - 108)	0.02
PeMax, cmH ₂ O	57 (21 - 124)	58 (29 - 118)	56 (21 - 124)	0.29
Oximetría de pulso, %	95 (91 - 99)	95 (91 - 99)	96 (93 - 98)	0.001

FEV₁=volumen espirado forzado en el primer segundo; FVC=capacidad vital forzada; PEF=flujo espiratorio máximo; DL_{CO}=difusión pulmonar de monóxido de carbono; VA=volumen alveolar; PiMax=presión inspiratoria máxima; PeMax=presión espiratoria máxima. El valor de p fue calculado con la prueba U de Mann-Whitney.

Cuadro 3. Resultados de la oscilometría de impulso.

Variable	Todos, n=172	Niños, n=76	Niñas, n=96	p*
Rrs 5Hz (KPa/L/s)	0.63 (0.31 - 1.07)	0.63 (0.31 - 1.07)	0.63 (0.31 - 0.98)	0.62
Rrs 5Hz (Valor z)	0.34 (-1.92 - 3.34)	0.15 (-1.23 - 3.34)	0.42 (-1.92 - 2.25)	0.1
Rrs 10Hz (KPa/L/s)	0.53 (0.25 - 0.87)	0.54 (0.27 - 0.87)	0.52 (0.25 - 0.86)	0.9
Rrs 10Hz (Valor z)	0.34 (-2.33 - 2.2)	0.22 (-1.29 - 2.1)	0.4 (-2.33 - 2.2)	0.3
Rrs 15Hz (KPa/L/s)	0.49 (0.24 - 0.82)	0.49 (0.26 - 0.82)	0.49 (0.24 - 0.82)	0.6
Rrs 15Hz (Valor z)	0.44 (-2.36 - 2.43)	0.33 (-1.33 - 2.39)	0.49 (-2.36 - 2.43)	0.3
Rrs 20Hz (KPa/L/s)	0.45 (0.24 - 0.79)	0.45 (0.25 - 0.76)	0.45 (0.24 - 0.79)	0.32
Rrs 20Hz (Valor z)	0.44 (-2.45 - 2.85)	0.35 (-1.62 - 2.44)	0.5 (-2.45 - 2.85)	0.15
Xrs 5Hz (KPa/L/s)	-0.22 (-0.55 - -0.03)	-0.22 (-0.43 - -0.11)	-0.23 (-0.55 - -0.03)	0.34

Xrs 5Hz (Valor z)	-0.21 (-2.94 - 2.55)	-0.2 (-1.99 - 1.75)	-0.25 (-2.94 - 2.55)	0.53
Xrs 10Hz (KPa/L/s)	-0.11 (-0.38 - 0)	-0.1 (-0.38 - -0.02)	-0.11 (-0.34 - 0)	0.7
Xrs 10Hz (Valor z)	-0.06 (-4.5 - 1.94)	0.01 (-4.5 - 1.23)	-0.1 (-4.42 - 1.94)	0.78
Xrs 15Hz (KPa/L/s)	-0.06 (-0.33 - 0.04)	-0.06 (-0.33 - 0.03)	-0.06 (-0.24 - 0.04)	0.62
Xrs 15Hz (Valor z)	0 (-4.37 - 1.71)	0.1 (-4.37 - 1.61)	-0.11 (-3.35 - 1.71)	0.20
Xrs 20Hz (KPa/L/s)	-0.01 (-0.22 - 0.08)	-0.01 (-0.22 - 0.07)	-0.01 (-0.12 - 0.08)	0.65
Xrs 20Hz (Valor z)	-0.24 (-4.96 - 2.62)	-0.21 (-4.96 - 1.67)	-0.25 (-2.62 - 2.62)	0.38
Fres (Hz)	20.9 (10.07 - 34.61)	20.89 (11.95 - 34.61)	20.91 (10.07 - 28.79)	0.58
Fres (Valor z)	0.35 (-3.46 - 4.65)	0.16 (-2.35 - 4.65)	0.38 (-3.46 - 3.05)	0.06
AX (KPa/L)	1.46 (0.09 - 6.03)	1.39 (0.39 - 6.03)	1.53 (0.09 - 4.22)	0.9
AX (Valor z)	0.08 (-1.79 - 4.91)	-0.02 (-1.48 - 4.91)	0.13 (-1.79 - 3.33)	0.26

Resistencias (Rrs) y reactancias (Xrs) a diferentes hertz (Hz), así como su valor z. Fres, frecuencia de resonancia; AX, área de reactancia; El valor de p fue calculado con la prueba U de Mann-Whitney

Correlación de función pulmonar y variables antropométricas

Las principales asociaciones encontradas entre las resistencias respiratorias y los parámetros antropométricos fueron con el ICC, mientras que las reactancias correlacionaron con el valor z del índice de masa corporal y el ICC. En la espirometría el parámetro que más se asoció fue el ICC (**cuadro 4**).

Cuadro 4. Asociación entre las variables clínicas antropométricas, índice de masa corporal, índice cintura/talla, grasa corporal e índice cintura/cadera y las variables funcionales de oscilometría de impulso y espirometría.

	IMC, valor-Z	ICC	ICT	Grasa Corporal
Rrs 5Hz	0.23 [†]	0.36 [†]	0.28 [†]	0.23 [†]
Rrs 10Hz	0.26 [†]	0.38 [†]	0.33 [†]	0.27 [†]
Rrs 15Hz	0.17*	0.34 [†]	0.24 [†]	0.20*
Rrs 20Hz	0.11	0.28 [†]	0.18	0.16
Xrs 5Hz	-0.22 [†]	-0.33 [†]	-0.27 [†]	-0.26 [†]
Xrs 10Hz	-0.37 [†]	-0.39 [†]	-0.36 [†]	-0.33 [†]
Xrs 15Hz	-0.40 [†]	-0.42 [†]	-0.38 [†]	-0.35 [†]
Xrs 20Hz	-0.40 [†]	-0.42 [†]	-0.33 [†]	-0.34 [†]

AX	0.40 [†]	0.42 [†]	0.34 [†]	0.36 [†]
Fres	0.36 [†]	0.40 [†]	0.32 [†]	0.30 [†]
FEV ₁	-0.09	-0.23 [†]	-0.09	-0.10
FVC	-0.06	-0.12	-0.00	-0.04
FEV ₁ /FVC	-0.12	-0.30 [†]	-0.19*	-0.08

Los valores de la oscilometría de impulso y de la espirometría están expresados en valores z. Las asociaciones fueron calculadas mediante el coeficiente de correlación de Spearman. * p<0.01, [†]p<0.05

En la **figura 1A y 1B** se muestran las asociaciones de la IOS y espirometría con el ICC. Los gráficos con el resto de las asociaciones entre la IOS y los parámetros antropométricos se muestran en el material suplementario (**anexo 1**), expresados tanto en valores z como en porcentaje del predicho.

En la DL_{CO} se encontró asociación únicamente entre el volumen alveolar y el IMC ($r_s = -0.16$, $p = 0.04$). En la evaluación de las presiones respiratorias máximas, solo se encontró asociación entre el porcentaje del predicho de la PeMax y el ICT ($r_s = 0.20$, $p < 0.03$), sin embargo, los valores de referencia con los que se compararon las presiones respiratorias máxima no provienen de población mexicana, adicionalmente se calculó asociación con el porcentaje del predicho de PeMax ya que no se encontraron los datos necesarios para poder obtener el valor z para estas mediciones (**cuadro 5**).

Cuadro 5. Asociación entre las variables clínicas antropométricas y los valores de la difusión pulmonar de monóxido de carbono y las presiones respiratorias máximas.

	IMC, valor-Z	ICC	ICT	Grasa Corporal
DL _{CO} (ml/min/mmHg)	-0.02	-0.03	-0.09	-0.10
VA (L)	-0.16 [†]	-0.14	-0.18	-0.17
PiMax (% Pred)	-0.12	0.02	-0.12	-0.03
PeMax (% Pred)	0.12	-0.05	0.20 [†]	0.06

Los valores de la oscilometría de la difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) y del volumen alveolar (VA) están expresados en valores z; los valores de la presión inspiratoria máxima (PiMax) y de la presión espiratoria máxima (PeMax) en porcentaje del predicho. Las asociaciones fueron calculadas mediante el coeficiente de correlación de Spearman. [†]p<0.05

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre niños y niñas en las asociaciones de la IOS, espirometría, DL_{CO} y PRM con los parámetros antropométricos.

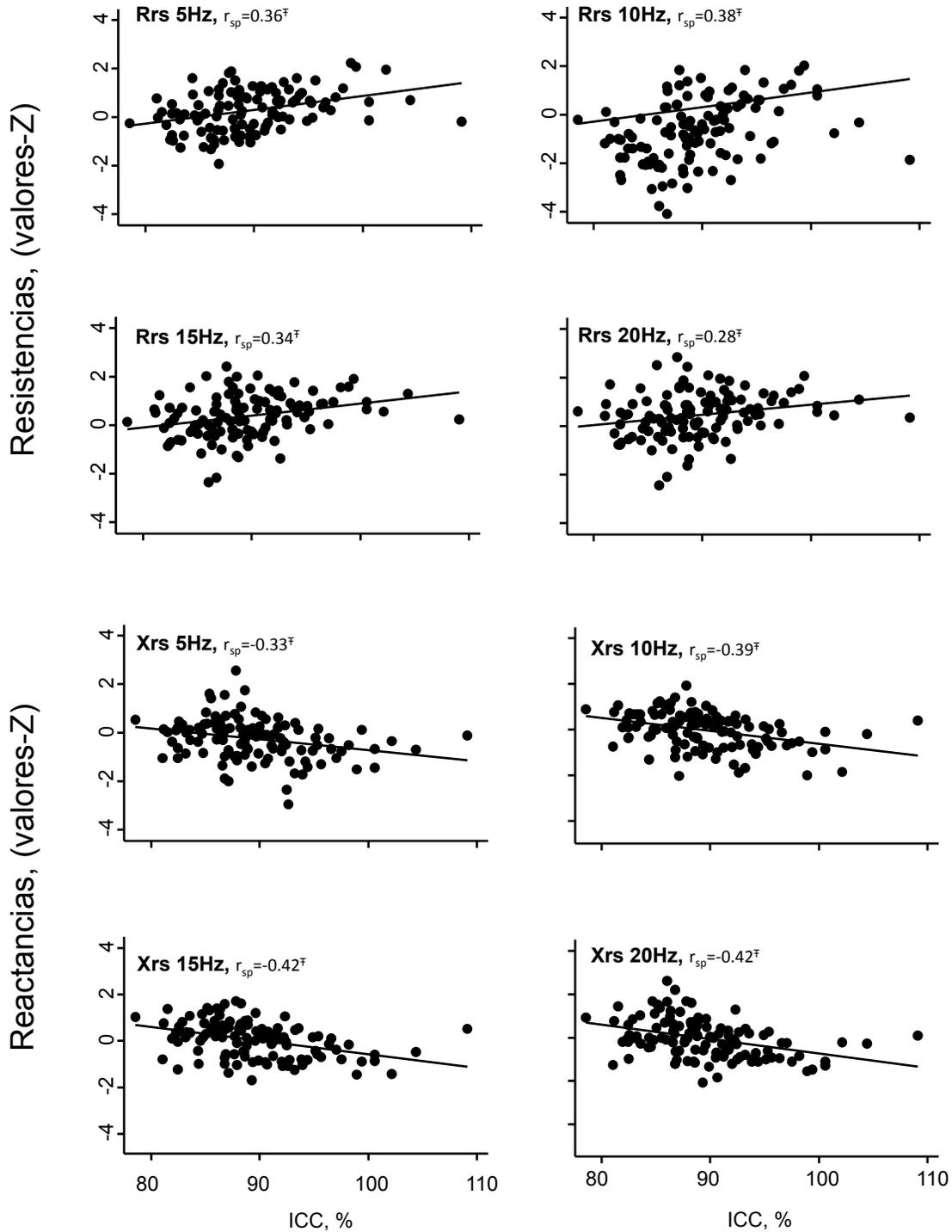


Fig 1A. Asociaciones entre las resistencias (Rrs) y reactancias (Xrs) de la IOS y el índice cintura-cadera (ICC). * $p < 0.05$; [‡] $p < 0.01$

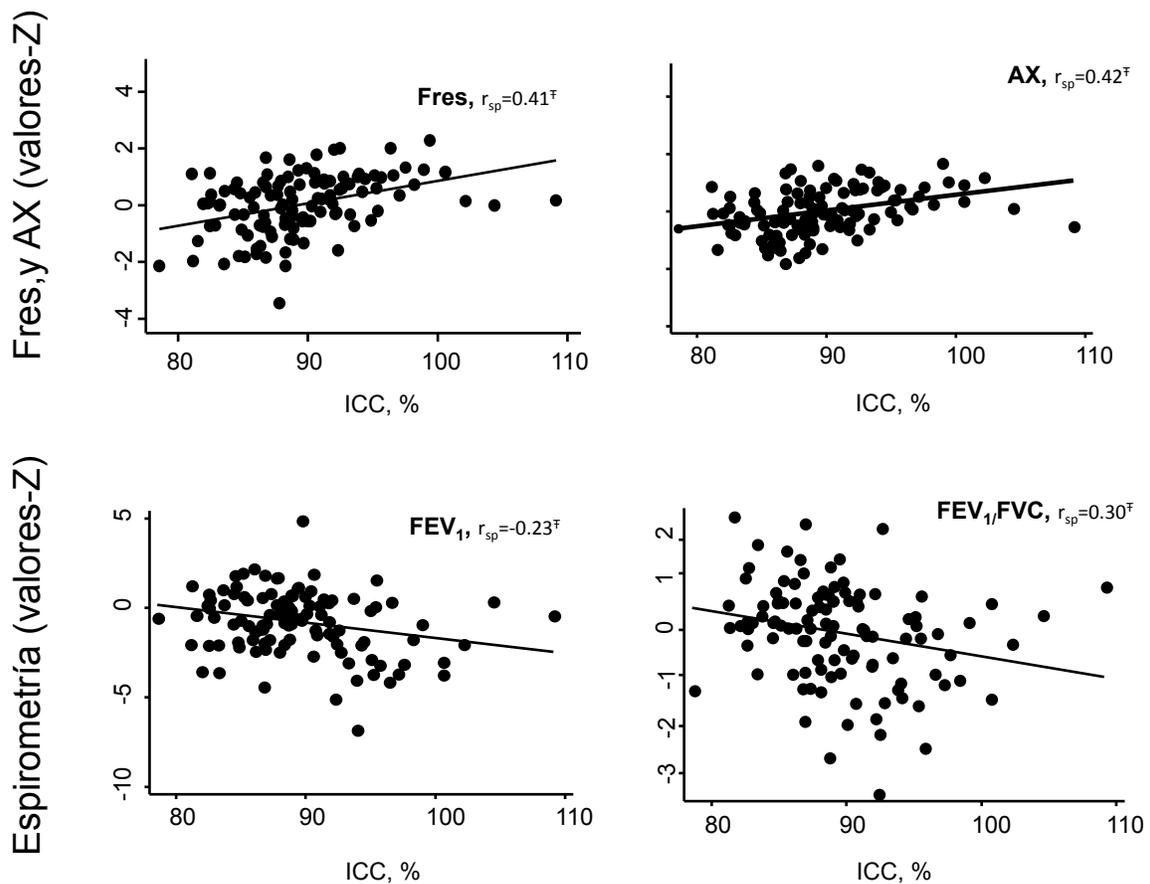


Fig 1B. Asociaciones entre la frecuencia de resonancia (Fres), el área de reactancia (AX) de la IOS, así como el FEV₁ y el FEV₁/FVC de la espirometría con el índice cintura-cadera (ICC). * $p < 0.05$; $\ddagger p < 0.01$

Correlación de analitos en saliva con variables antropométricas y función pulmonar

Para el análisis de los analitos en saliva se incluyeron 114 niños de los cuales 61 (54%) fueron niñas, estos participantes fueron tomados al azar, distribuidos en todo el espectro de IMC. La principal asociación entre los marcadores estudiados y los valores antropométricos fue con insulina, aunque también se observó correlación entre el ICT y G-CSF, GM-CSF y MCP-1. No hubo diferencias entre hombres y mujeres (**cuadro 6**).

Cuadro 6. Asociaciones entre las mediciones antropométricas y los diferentes marcadores bioquímicos.

	IMC (valor-Z)	ICC (%)	ICT (%)	Grasa corporal (%)
IL-1 β	-0.02	-0.03	0.16	0.11
IL-4	0.07	0.01	0.15	0.11
IL-6	0.15	0.05	0.20	0.17
IL-7	0.14	0.15	0.22	0.15
IL-8	0.01	0.00	0.10	0.09
IL-10	0.12	0.17	0.24*	0.14
IL-12	0.10	0.12	0.17	0.09
IL-13	0.06	0.02	0.12	0.03
IL-17	0.01	0.10	0.14	0.06
G-CSF	0.07	0.08	0.27*	0.19
GM-CSF	0.20	0.16	0.24*	0.14
IFN- γ	-0.02	-0.06	0.04	-0.09
MCP-1	0.15	0.20	0.32*	0.22
MIP-1 β	0.01	-0.02	0.09	0.00
TNF- α	0.05	0.00	0.14	0.09
Adiponectina	-0.04	-0.04	0.07	0.06
Péptido-C	0.19*	0.05	0.22	0.17
Grelina	0.16	0.10	0.15	0.09
GIP	-0.02	0.03	0.10	-0.03
GLP-1	0.12	0.02	0.14	0.11
Glucagon	0.11	-0.03	0.12	0.07
Insulina	0.39 \ddagger	0.29 \ddagger	0.40 \ddagger	0.38 \ddagger
Leptina	0.09	0.03	0.13	0.09
PAI-1	0.12	0.09	0.21	0.20
Resistina	0.03	-0.04	0.05	0.09
Visfatina	0.14	0.06	0.23	0.21

*p<0.05; \ddagger p<0.01

Se probaron las asociaciones entre las pruebas de función respiratorias y los marcadores bioquímicos, no se encontraron asociaciones entre los compuestos medidos en saliva y la espirometría, las presiones respiratorias máximas o la difusión pulmonar de monóxido de carbono.

Cuadro 7A. Asociaciones entre las resistencias obtenidas por oscilometría de impulso y los diferentes marcadores bioquímicos.

	Rrs 5Hz	Rrs 10Hz	Rrs 15Hz	Rrs 20Hz
IL-1 β	0.02	-0.02	-0.07	-0.10
IL-4	-0.02	-0.02	-0.04	-0.09
IL-6	0.04	0.04	-0.02	-0.08
IL-7	0.08	0.11	0.09	0.03
IL-8	-0.21*	-0.17	-0.18	-0.20*
IL-10	0.08	0.12	0.08	0.03
IL-12	0.01	0.04	0.00	-0.06
IL-13	-0.12	-0.04	-0.06	-0.10
IL-17	-0.10	-0.06	-0.06	-0.08
G-CSF	-0.05	0.01	-0.03	-0.05
GM-CSF	0.08	0.02	-0.06	-0.12
IFN- γ	-0.01	0.01	0.00	-0.01
MCP-1	-0.02	0.03	0.00	-0.03
MIP-1 β	0.00	0.02	0.02	0.02
TNF- α	-0.13	-0.12	-0.14	-0.16
Adiponectina	-0.10	-0.12	-0.13	-0.14
Péptido-C	-0.18	-0.18	-0.21*	-0.27
Grelina	-0.11	-0.12	-0.12	-0.18
GIP	-0.03	-0.03	-0.10	-0.16
GLP-1	-0.25 \ddagger	-0.27 \ddagger	-0.30 \ddagger	-0.35 \ddagger
Glucagon	-0.26 \ddagger	-0.29 \ddagger	-0.32 \ddagger	-0.35 \ddagger
Insulina	0.09	0.07	-0.04	-0.12
Leptina	-0.20*	-0.20*	-0.22*	-0.28 \ddagger
PAI-1	-0.11	-0.10	-0.11	-0.13
Resistina	-0.10	-0.12	-0.15	-0.17
Visfatina	-0.08	-0.12	-0.16	-0.20*

Las resistencias (Rsr) se encuentran expresadas en valores-Z. *p<0.05; \ddagger p<0.01

En la IOS se encontraron asociaciones significativas entre el GLP-1, glucagón y leptina con las resistencias respiratorias, mientras que las reactividades mostraron una mayor asociación con IL-7, IL-10, GMCSF, glucagón e insulina. Los resultados de estas asociaciones se muestran en los cuadros 7A y 7B.

Cuadro 7B. Asociaciones entre las reactancias, el AX y la Fres obtenidas por oscilometría de impulso y los diferentes marcadores bioquímicos.

	Xrs 5Hz	Xrs 10Hz	Xrs 15Hz	Xrs 20Hz	AX	Fres
IL-1 β	-0.08	-0.14	-0.15	-0.04	0.11	-0.02
IL-4	-0.07	-0.05	-0.08	-0.09	0.07	0.02
IL-6	-0.10	-0.17	-0.15	-0.09	0.12	0.06
IL-7	-0.14	-0.14	-0.19*	-0.20*	0.19*	0.11
IL-8	0.03	0.07	0.05	0.05	-0.08	-0.06
IL-10	-0.17	-0.19*	-0.23*	-0.26 \ddagger	0.22*	0.20*
IL-12	-0.08	-0.09	-0.14	-0.14	0.12	0.06
IL-13	0.00	0.04	0.00	-0.06	-0.02	0.00
IL-17	-0.09	0.00	-0.03	-0.06	0.03	-0.01
G-CSF	-0.10	-0.07	-0.08	-0.03	0.07	0.01
GM-CSF	-0.04	-0.24*	-0.24*	-0.17	0.21*	0.13
IFN- γ	-0.09	-0.06	-0.06	-0.04	0.06	-0.04
MCP-1	-0.05	-0.08	-0.12	-0.04	0.06	0.01
MIP-1 β	-0.03	-0.03	-0.02	-0.01	0.04	0.00
TNF- α	-0.01	0.01	-0.02	0.00	-0.01	-0.05
Adiponectina	0.02	-0.04	-0.04	-0.06	0.03	0.03
Péptido-C	0.07	0.03	0.00	-0.01	-0.06	0.00
Grelina	0.09	0.02	0.00	-0.04	-0.05	0.05
GIP	-0.01	-0.11	-0.15	-0.09	0.08	0.07
GLP-1	0.12	0.06	0.06	0.14	-0.13	-0.11
Glucagon	0.18	0.11	0.11	0.21*	-0.20*	-0.17
Insulina	-0.08	-0.23*	-0.31 \ddagger	-0.19*	0.24 \ddagger	0.15
Leptina	0.07	0.02	0.00	0.05	-0.05	-0.05
PAI-1	-0.06	-0.06	-0.09	-0.12	0.08	0.06
Resistina	0.08	0.02	-0.03	0.01	-0.02	-0.01
Visfatina	0.01	-0.08	-0.11	-0.09	0.07	0.04

Las reactancias (Xrs), el área de reactancia (AX) y la frecuencia de resonancia (Fres) se encuentran expresadas en valores-Z.
*p<0.05; \ddagger p<0.01

Se realizaron regresiones lineales múltiples donde se incluyeron los marcadores bioquímicos, las mediciones antropométricas y los resultados de las pruebas de función respiratoria; se observó que la oscilometría de impulso tiene buenas asociaciones con el IMC en valores z, el glucagon, GIP y péptido C sin embargo estas asociaciones fueron diferentes entre hombres y mujeres.

Cuadro 8: Coeficientes β estandarizados de la oscilometría de impulso, el índice de masa corporal, glucagon, polipéptido insulínico dependiente de glucosa y el péptido C, de acuerdo al género de los participantes.

Mujeres					
	IMC	Glucagon	GIP	Péptido C	R2 ajustada
Rrs 5Hz	-	-	-	-	-
Rrs 10Hz	0.259	-	-	-	0.06
Rrs 15Hz	-	-	-	-	-
Rrs 20Hz	-	-	-	-	-
Xrs 5Hz	-	-	-	-	-
Xrs 10Hz	-	-	-	-	-
Xrs 15Hz	-0.306	-	-	-	0.08
Xrs 20Hz	-0.395	-	-	-	0.15
AX	0.314	-	-	-	0.08
Fres	0.318	-	-	-	0.09
Hombres					
	IMC	Glucagon	GIP	Péptido-C	R2 ajustada
Rrs 5Hz	0.364	-0.662	0.613		0.36
Rrs 10Hz	0.417	-0.646	0.592		0.37
Rrs 15Hz	-	-0.493	0.398		0.16
Rrs 20Hz	-	-	-		
Xrs 5Hz	-	-	-		
Xrs 10Hz	-0.459	0.551	-0.568		0.34
Xrs 15Hz	-0.541	0.528	-0.604		0.41
Xrs 20Hz	-0.331	1.029		-0.926	0.36
AX	0.464	-0.620	0.606		0.39
Fres	0.297	-0.916		0.930	0.31

IMC=índice de masa corporal; Rrs=resistencias; Xrs=reactancias; AX=área de reactancia; Fres=frecuencia de resonancia. El IMC y los valores de oscilometría de impulso están expresados en valores z

En el **cuadro 8** se puede apreciar que las niñas solo mostraron asociación con algunos parámetros del IOS y el IMC, mientras que los niños las asociaciones fueron más relevantes con los marcadores señalados.

En las **figuras 2A, 2B, 2C y 2D** se muestran los gráficos de correlación parcial, también llamados avplots, del índice de masa corporal y los marcadores bioquímicos con las variables de la oscilometría de impulso en mujeres y hombres. Estos graficos derivan del modelo de regresión lineal múltiple y representan la asociación de cada variable una vez que se ha ajustado por la influencia potencial del resto de las variables.

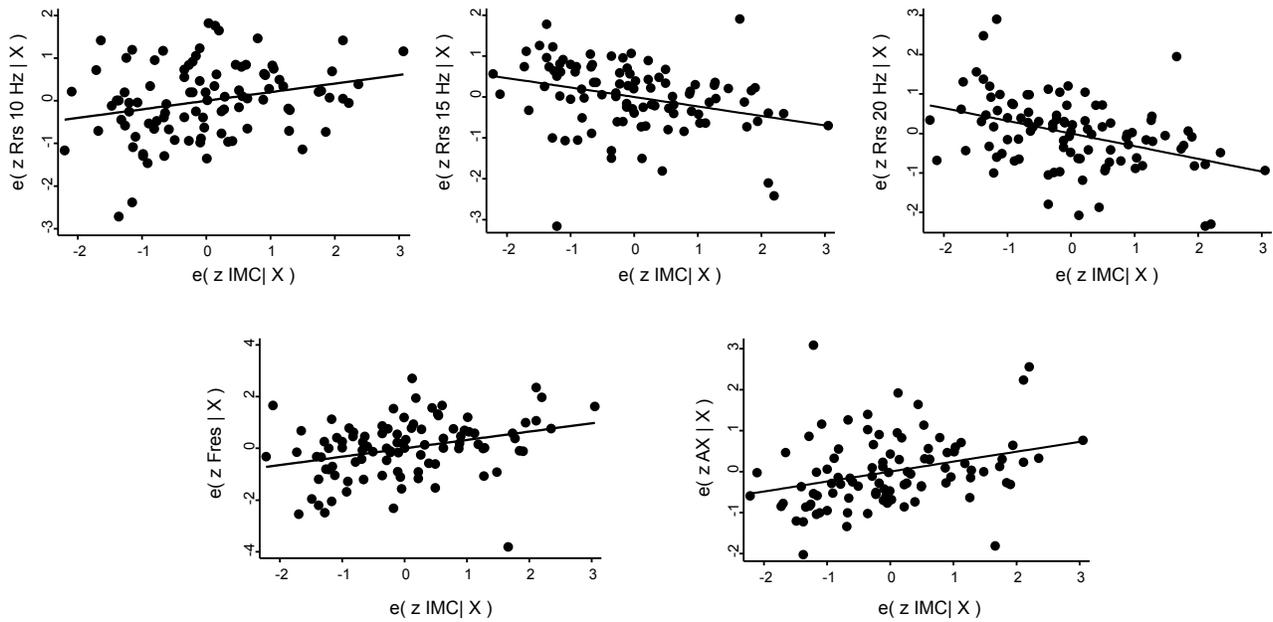


Figura 2A: Gráficos de correlación parcial (AVPLOTS) del índice de masa corporal y marcadores bioquímicos con las variables de la oscilometría de impulso en mujeres. Estos graficos derivan del modelo de regresión lineal múltiple y representan la asociación de cada variable una vez que se ha ajustado por la influencia potencial del resto de las variables. (Rrs, resistencias; AX, área de reactancia; Fres, frecuencia de resonancia; IMC, índice de masa corporal (IMC). Los valores de oscilometría de impulso y el IMC entraron como valores-z en el modelo de regresión.

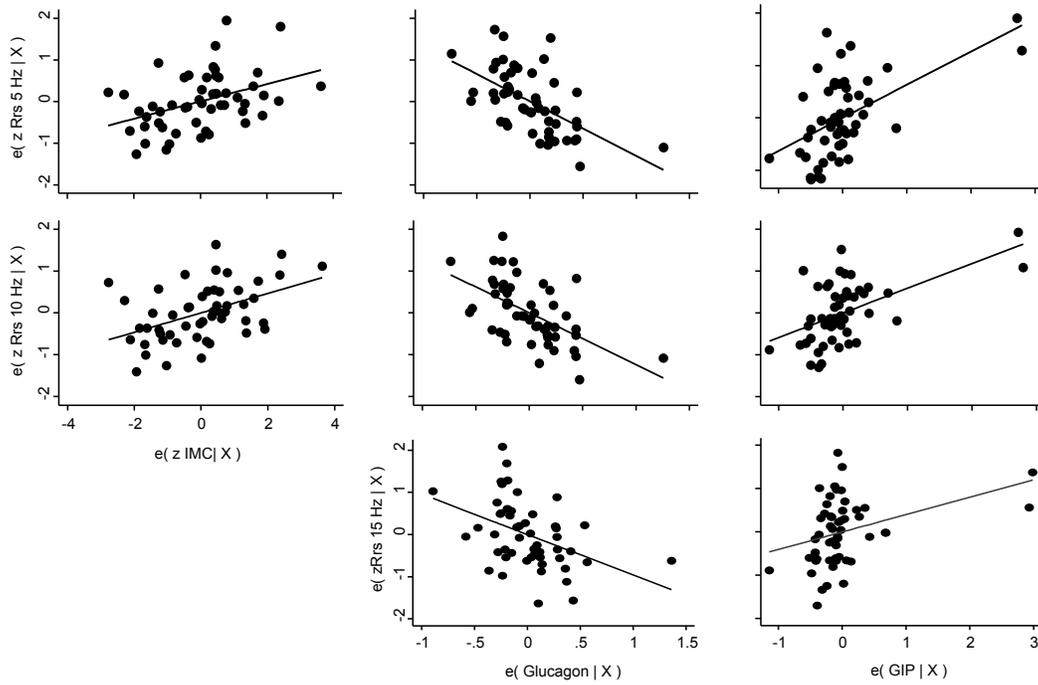


Figura 2B: Gráficos de correlación parcial (AVPLOTS) del índice de masa corporal y marcadores bioquímicos con las variables de la oscilometría de impulso en hombres. Estos graficos derivan del modelo de regresión lineal múltiple y representan la asociación de cada variable una vez que se ha ajustado por la influencia potencial del resto de las variables. (Rrs, resistencias; IMC, índice de masa corporal (IMC)). Los valores de oscilometría de impulso y el IMC entraron como valores-z en el modelo de regresión.

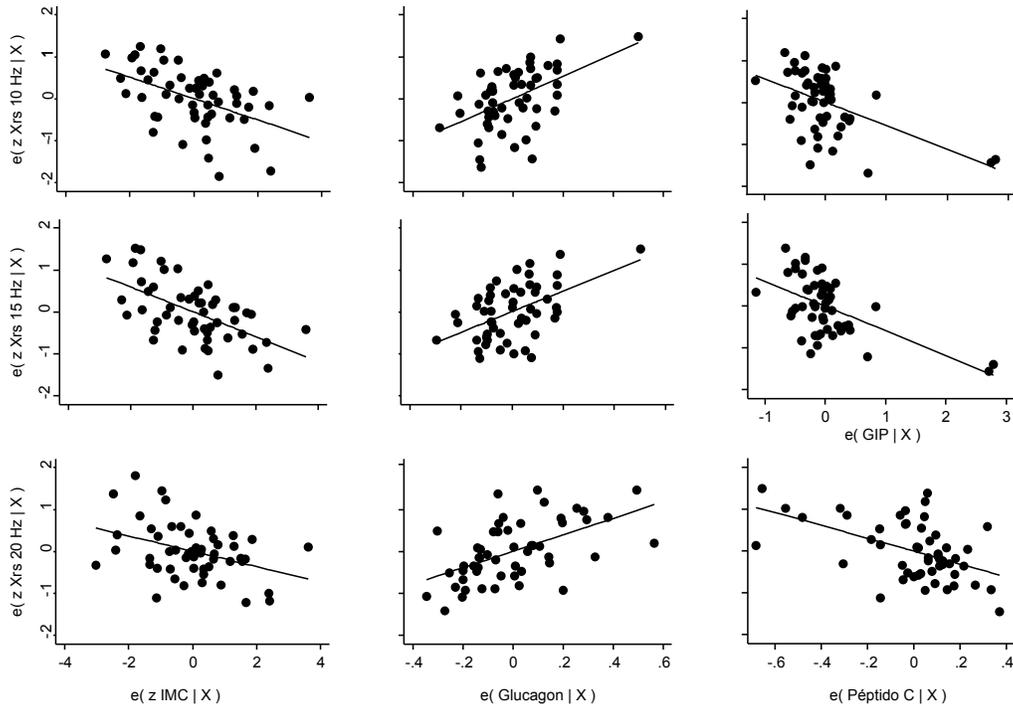


Figura 2C: Gráficos de correlación parcial (AVPLOTS) del índice de masa corporal y marcadores bioquímicos con las variables de la oscilometría de impulso en hombres. Estos graficos derivan del modelo de regresión lineal múltiple y representan la asociación de cada variable una vez que se ha ajustado por la influencia potencial del resto de las variables. (Xrs, reactancias; IMC, índice de masa corporal (IMC)). Los valores de oscilometría de impulso y el IMC entraron como valores-z en el modelo de regresión.

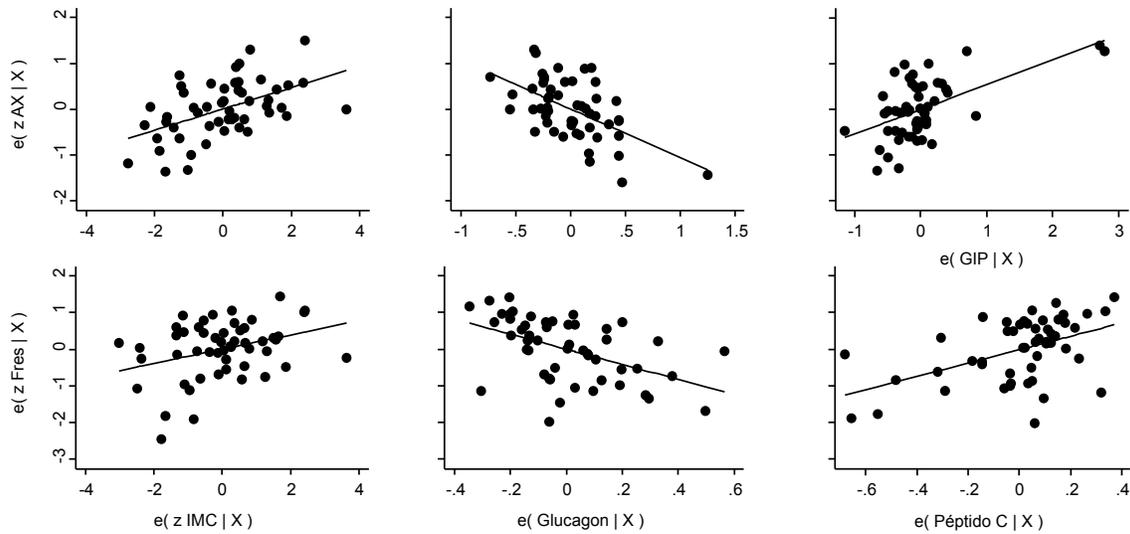


Figura 2D: Gráficos de correlación parcial (AVPLOTS) del índice de masa corporal y marcadores bioquímicos con las variables de la oscilometría de impulso en hombres. Estos gráficos derivan del modelo de regresión lineal múltiple y representan la asociación de cada variable una vez que se ha ajustado por la influencia potencial del resto de las variables. (AX, área de reactancia; Fres, frecuencia de resonancia; IMC, índice de masa corporal (IMC)). Los valores de oscilometría de impulso y el IMC entraron como valores-z en el modelo de regresión.

Se analizaron los índices leptina/glucagon (L/G), insulina/glucagon (I/G), leptina/adiponectina (L/A) y los valores antropométricos y de IOS de los participantes, no se encontraron diferencias significativas entre niños y niñas, y como podemos observar en el **cuadro 9** el índice I/G presentó buenas asociaciones con los valores antropométricos, mientras que en la IOS presentó mejores asociaciones con las reactancias. Las principales asociaciones de las resistencias fueron con el índice L/G.

Cuadro 9. Asociaciones entre los índices leptina/glucagon, insulina/glucagon, leptina/adiponectina y los valores antropométricos y de IOS de los niños.

	Leptina/ Glucagon	Insulina/ Glucagon	Leptina/ Adiponectina
Valores Antropométricos			
IMC	-0.15	0.38 †	-0.07
ICC, %	-0.24*	0.37 †	-0.05
ICT, %	-0.22	0.32 †	-0.04
Grasa corporal (%)	-0.19	0.34 †	-0.02
Oscilometría de Impulso			

Rrs 5Hz	-0.29 †	0.14	-0.18*
Rrs 10Hz	-0.31 †	0.10	-0.19*
Rrs 15Hz	-0.34 †	0.01	-0.22*
Rrs 20Hz	-0.37 †	-0.03	-0.27 †
Xrs 5Hz	0.17	-0.10	0.03
Xrs 10Hz	0.13	-0.21*	-0.04
Xrs 15Hz	0.12	-0.29 †	-0.06
Xrs 20Hz	0.20*	-0.20*	-0.02
AX	-0.18*	0.26 †	0.02
Fres	-0.18*	0.13	0.00

IMC=índice de masa corporal; ICC=índice cintura/cadera; ICT=índice cintura/talla. Rrs=resistencias; Xrs=reactancias; AX=área de reactancia; Fres=frecuencia de resonancia. Los valores de oscilometría de impulso y el IMC se encuentran expresados en valores z. *p<0.05; †p<0.01

En el material anexo se muestran todos los gráficos de todas las variables dependientes e independientes, así como las curvas estándar de las citocinas medidas por el multiplex. La DL_{CO} y las presiones respiratorias máximas no mostraron asociación con los marcadores analizados.

DISCUSION

Los resultados obtenidos demuestran que existe una asociación positiva entre las mediciones de resistencia, frecuencia de resonancia y área de reactancia y las variables clínicas antropométricas, y una asociación negativa con las reactancias. Así mismo, se encontraron buenas asociaciones entre las variables de IOS y algunos marcadores medidos por el método de multiplex en saliva.

A diferencia a lo reportado por Kalhoff y col.²⁴ quienes no encontraron cambios significativos en la resistencia ni reactancia a 5 Hz con el aumento de IMC, nosotros encontramos que conforme aumenta el IMC expresado en valores z existe un aumento en

las resistencias respiratorias, principalmente a 5 Hz y 10 Hz, un aumento en la frecuencia de resonancia y área de reactancia, y una disminución de las reactancias en prácticamente todo el espectro de frecuencias. Estos hallazgos coinciden con los reportados por autores que han realizado estudios en adultos obesos, tanto en diseños transversales como longitudinales (antes y después de cirugía bariátrica) ^{23, 29}. Es posible que Kalhoff y col. no hayan encontrado diferencias porque su análisis no fue realizado en base al valor z del IMC ni tampoco con el valor z de las mediciones. Adicionalmente solo se reportan las resistencias y reactancias a 5 Hz, lo que no permite una buena evaluación del IMC y su asociación con la IOS. Así mismo, nosotros encontramos buenas asociaciones entre la IOS y otros parámetros antropométricos como la grasa corporal, el ICC y el ICT lo cual no había sido reportado por otros autores. Sin embargo, a pesar de que el IMC expresado en valores z ha sido propuesto como un buen marcador de obesidad en niños, se ha visto que presenta ciertas limitantes para determinar la grasa corporal, de igual forma el ICC no ha demostrado ser buen indicador de la distribución de grasa corporal, ni ha logrado establecer el riesgo de enfermedad en los niños; pero a pesar de ello, nosotros encontramos buenas asociaciones tanto para resistencia como para reactancia al usar el ICC. El mejor índice actualmente aceptado como marcador de obesidad en niños es el ICT, ya que ha resultado de mejor utilidad clínica para detectar obesidad visceral y alteraciones metabólicas en la edad pediátrica. En niños mexicanos se ha establecido un punto de corte por arriba de 0.5 para considerar obesidad visceral que en nuestra población el 41% de los niños se encontraban con ICT por arriba de 0.5 sin embargo, este valor de corte es controversial ³⁰⁻³². Aunque encontramos ciertas asociaciones con la medición de la composición corporal mediante el análisis de bioimpedancia, la precisión de este instrumento depende mucho de la ecuación de referencia que se esté utilizando para el cálculo del agua corporal total y así poder estimar el porcentaje de grasa corporal, habiendo diferencias significativas dependiendo del grupo étnico de donde provenga dicha ecuación ³³, por lo que los resultados obtenidos con esta medición deben tomarse con reserva.

Al igual que otros autores, nuestros resultados indican que la mecánica respiratoria puede verse afectada en individuos con IMC más elevado ya que encontramos una asociación negativa con el FEV₁/FVC ^{17, 18, 34, 35}. Esta asociación podría representar un diagnóstico

funcional respiratorio de obstrucción, ya que encontramos una asociación inversa con AX ($r=-0.3$, $p<0.001$) y Fres ($r=-0.2$, $p=0.0108$), ambos catalogados como variables indicativas de obstrucción.

Los resultados de los marcadores inflamatorios y bioquímicos indican que la mejor asociación con los índices antropométricos es la insulina, la cual se mostró un coeficiente positivo con el valor z del IMC, el ICC, el ICT y la grasa corporal; este hallazgo concuerda con los resultados de Goodson y col.³⁶ quienes encontraron que la concentración de insulina como biomarcador en saliva se encontraba aumentada en los niños con sobrepeso y obesidad, mientras que existía una disminución de la leptina y adiponectina. El presente estudio no encontró ninguna relación de los índices antropométricos con las concentraciones de leptina ni adiponectina.

Se han identificado varios mecanismos que contribuyen a la inflamación relacionada a la obesidad, uno de ellos es que los adipocitos hiperplásicos e hipertróficos sintetizan adipocinas inflamatorias, así los macrófagos migran al tejido adiposo, donde la polarización de M2 a M1 se ve aumentada, generando que los niveles de citocinas proinflamatorias aumenten durante la obesidad. Sin embargo, otros autores han descrito que no solo los niveles de adipocinas pro-inflamatorias aumentan sino también los de las adipocinas antiinflamatorias³⁷; en el análisis bivariado encontramos algunas asociaciones entre algunas citocinas (MCP-1, G-CSF, GM-CSF) y el ICT.

El MCP-1 parece ser un componente necesario en la respuesta inflamatoria que se requiere para la protección del tejido adiposo y aunque se sabe que está ligado a la adiposidad y acumulación de macrófagos, los mecanismos que han sido evaluados para definir esta citocina aún son ambiguos³⁸. Estudios realizados en niños han mostrado una correlación estadísticamente significativa entre el MCP-1 medido en suero y los diferentes parámetros de composición corporal medidos por absorciometría dual de rayos X (DXA)³⁹. Existe poca información sobre la obesidad central y la inflamación en niños, y pocos marcadores inflamatorios han sido investigados y, al igual que nosotros, otros autores han encontrado

una buena asociación del MCP-1 y la obesidad central en niños medida por circunferencia abdominal, no así con el IMC; en nuestro caso, la mejor asociación fue con el ICC y el ICT. Varios estudios han demostrado que el GM-CSF puede actuar como un quimioatrayente de monocitos y es un factor de activación y maduración de macrófagos en el pulmón. Se conoce que el GM-CSF tiene un papel importante en el tejido adiposo para reclutar y activar macrófagos, pero también parece influir sobre la producción en los niveles generales de citocinas proinflamatorias.

En el análisis bivariado de la oscilometría de impulso y los diferentes marcadores bioquímicos, encontramos que las mejores asociaciones con las resistencias respiratorias fueron con GLP-1, glucagón y leptina; mientras que las reactancias mostraron mejor asociación con glucagón e insulina.

Al realizar el análisis de regresión múltiple encontramos que las diferentes variables de oscilometría de impulso se asociaron principalmente con el IMC, así como con el glucagón, el GIP y en algunas de ellas (Xrs 20 Hz y Fres) con péptido C. Pero sorprendentemente estas asociaciones solo se encontraron entre los niños. En las niñas las variables de IOS solo se asociaron con IMC.

Existen receptores de GIP en los adipocitos, y el GIP parece incrementar el almacenamiento de grasa en los adipocitos, probablemente promoviendo el paso de glucosa hacia las células adiposas y estudios recientes han demostrado que el GIP actúa como un regulador de insulina y de glucagón. El GIP se ha asociado a un IMC elevado y cuando se han realizado intervenciones como restricción en la dieta se observa una disminución de esta citocina.⁴⁰ Nosotros no encontramos una asociación directa de la elevación del GIP y el IMC, pero al ajustar por otros factores y marcadores bioquímicos, vemos que muestra un efecto sobre las resistencias y reactancias respiratorias.

Se sabe que el glucagón es la hormona contrarreguladora de insulina y que tiene diferentes efectos en tejidos extrahepáticos, incluyendo efectos inotrópicos positivos sobre el corazón, lipólisis en el tejido adiposo, induce señales de saciedad en el sistema nervioso central y

tiene efectos reguladores en el índice de filtración glomerular en los riñones. El receptor de glucagón es miembro de la familia de receptores transmembranales acoplados a proteínas G, en este caso a la proteína G estimuladora (Gs); cuando el glucagón se une a su receptor, la subunidad alfa de la proteína G genera la activación de la adenil-ciclase con un incremento subsecuente en los niveles intracelulares de AMPc. El AMPc regula muchas funciones celulares del músculo liso de la vía aérea (proliferación, migración, secreción de mediadores de la inflamación y producción extracelular de los componentes de la matriz extracelular), teniendo un efecto importante sobre el mecanismo de contracción y relajación del músculo liso de la vía aérea. Existen algunos reportes en la literatura que han mostrado que el glucagón tiene propiedades de relajación del músculo liso de la vía aérea.⁴¹ Estos resultados van de la mano con lo encontrado en el presente estudio, ya que las resistencias respiratorias mostraron una asociación negativa con glucagón, es decir, a mayor cantidad de glucagón menor resistencia de la vía aérea, menor área de reactancia y frecuencia de resonancia.

Recientemente Aldhoon-Hainerová I, y col.⁴² analizaron los perfiles hormonales de adolescentes obesos sensibles y resistentes a insulina; encontraron que el perfil hormonal para predecir el índice HOMA-IR era diferente entre mujeres y hombres. Los adolescentes obesos del género masculino con resistencia a insulina, presentaban niveles más elevados de glucagón comparados con los niños insulino-sensibles. En el análisis de regresión múltiple, el glucagón predecía HOMA-IR únicamente en los niños. Estos autores explican que las diferencias en los niveles de glucagón entre los obesos insulino-resistentes y los insulino-sensibles pueden reflejar un efecto supresor de los estrógenos sobre la secreción de glucagón en las mujeres. Aunque en nuestro estudio no se estudió la resistencia o no a insulina o el índice HOMA, la diferencia entre niños y niñas y su asociación con la interacción del IMC, glucagón y GIP concuerda con los hallazgos de estos autores, y al parecer estas diferencias se encuentran desde edades más jóvenes, donde no existe el efecto supresor de los estrógenos sobre el glucagón en las mujeres.

Estos resultados sugieren que las citocinas inflamatorias asociadas a obesidad guardan una correlación con la impedancia respiratoria, se sabe que el incremento en la liberación de

mediadores inflamatorios contribuye a la inflamación de la vía aérea, y en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas como el asma genera un mal control de la enfermedad con progresión e hiperreactividad de la vía aérea. En pacientes obesos sin enfermedad respiratoria también se ha documentado hiperreactividad con el doble de frecuencia que en pacientes con sobrepeso o con peso normal. Al parecer la obesidad central o abdominal es el principal factor que contribuye a la respuesta inflamatoria crónica en pacientes obesos.⁴
⁵ Al igual que otros estudios encontrados en la literatura nuestros resultados refuerzan el concepto de un efecto negativo de citocinas proinflamatorias y la función pulmonar.

En adolescentes se ha encontrado que aquellos individuos con adiposidad troncal o general tienen valores más bajos de volúmenes pulmonares (volumen residual, volumen de reserva espiratoria, capacidad residual funcional) y mayor capacidad inspiratoria que los adolescentes con peso normal; adicionalmente se ha observado que los adolescentes con un HOMA-IR elevado o una HDL baja, presentan un FEV₁/FVC más bajo, aun ajustado por confusores; así mismo, la asociación inversa de resistencia a insulina con el ERV después de ser ajustado para adiposidad troncal o general, sugiere que puede estar asociado con resistencia de la vía aérea debido a un compromiso de los volúmenes pulmonares, de forma que la presencia de adiposidad y anormalidades metabólicas podrían ser predictores de la función pulmonar. Sin embargo, los mecanismos que podrían explicar estas asociaciones no están claras, ni tampoco la pregunta de cómo la inflamación sistémica asociada a la resistencia a insulina y dislipidemia pudieran, estar mediando el efecto de las anormalidades metabólicas en la función pulmonar, por lo que se requiere más investigación al respecto⁴³.

Aunque existen algunas limitantes, los resultados de nuestro estudio muestran que existe una asociación positiva entre los índices antropométricos de obesidad y las resistencias respiratorias, y una asociación negativa con las reactancias. Así mismo, la medición de marcadores en saliva mediante multiplex permite detectar ciertas citocinas que muestran correlaciones positivas con los datos antropométricos y la impedancia respiratoria.

REFERENCIAS

1. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud 2012
2. Mancuso P. Obesity and respiratory infections: Does excess adiposity weigh down host defense? *Pulmonary Pharmacol Therap* 2012;1-8.
3. Badier M, Guillot C, Delpierre S. Increased asymptomatic airway hyper-responsiveness in obese individuals. *J Asthma* 2013;Apr(11):In Press.
4. Franssen FM, O'Donnell DE, Goossens GH, Blaak EE, Schols AM. Obesity and the lung: 5. Obesity and COPD. *Thorax* 2008;63(12):1110-1117.
5. Canoz M, Erdenen F, Uzun H, Muderrisoglu C, Aydin S. The relationship of inflammatory cytokines with asthma and obesity. *Clin Invest Med* 2008;31(6):E373-379.
6. Choi J, Joseph L, Pilote L. Obesity and C-reactive protein in various populations: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2013;14(3):232-244.
7. Jensen ME, Gibson PG, Collins CE, Wood LG. Airway and systemic inflammation in obese children with asthma. *Eur Respir J* 2013;42(4):1012-1019.
8. Leao da Silva P, de Mello MT, Cheik NC, Sanches PL, Munhoz da Silveira Campos R, Carnier J, et al. Reduction in the leptin concentration as a predictor of improvement in lung function in obese adolescents. *Obes Facts* 2012;5(6):806-820.
9. Browne RW, Kantarci A, LaMonte MJ, Andrews CA, Hovey KM, Falkner KL, et al. Performance of Multiplex Cytokine assays in Serum and Saliva among Community-Dwelling Postmenopausal Women. *PLoS One* 2013;8(4):e59498.
10. Littleton SW. Impact of Obesity on respiratory function. *Respirology* 2012;17:43-49.
11. Salome CM, King GG, Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *J Appl Physiol* 2010;108:206-211.
12. Pelosi P, Crosi M, Ravagnan I. The effects of body mass on lung volumes, respiratory mechanics, and gas exchange during general anesthesia. *Anesth Analg* 1998;87(3):654-660.
13. Ashburn DD, Antonio AD, Reed MJ. Pulmonary System and Obesity. *Crit Care Clin* 2010;26:597-602.
14. Jones R, Nzekwu M. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest* 2006;130(3):827-833.
15. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Pretto JJ, Morgan PJ, Callister R, et al. Relationship between body composition, inflammation and lung function in overweight and obese asthma. *Respir Res* 2012;13:10.
16. Lang JE, Holbrook JT, Wise RA, Dixon AE, Teague WG, Wei CY, et al. Obesity in children with poorly controlled asthma: Sex differences. *Pediatr Pulmonol* 2013;48(9):847-856.
17. Vo P, Makker K, Matta-Arroyo E, Hall CB, Arens R, Rastogi D. The association of overweight and obesity with spirometric values in minority children referred for asthma evaluation. *J Asthma* 2013;50(1):56-63.

18. Noal RB, Menezes AM, Macedo SE, Dumith SC, Perez-Padilla R, Araujo CL, et al. Is obesity a risk factor for wheezing among adolescents? A prospective study in southern Brazil. *J Adolesc Health* 2012;51(6 Suppl):S38-45.
19. Sunyer J, Pistelli R, Plana E, Andreani M, Baldari F, Kolz M, et al. Systemic inflammation, genetic susceptibility and lung function. *Eur Respir J* 2008;32(1):92-97.
20. Aronson D, Roterman I, Yigla M, Kerner A, Avizohar O, Sella R, et al. Inverse association between pulmonary function and C-reactive protein in apparently healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(6):626-632.
21. Hickson DA, Burchfiel CM, Petrini MF, Liu J, Campbell-Jenkins BW, Bhagat R, et al. Leptin is inversely associated with lung function in African Americans, independent of adiposity: the Jackson Heart Study. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19(5):1054-1061.
22. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(12):1304-1345.
23. Zerah-Lancner F, Boyer L, Rezaiguia-Delclaux S, D'Ortho MP, Drouot X, Guilloteau-Schoennagel I, et al. Airway responsiveness measured by forced oscillation technique in severely obese patients, before and after bariatric surgery. *J Asthma* 2011;48(8):818-823.
24. Kalhoff H, Breidenbach R, Smith HJ, Marek W. Impulse oscillometry in preschool children and association with body mass index. *Respirology* 2011;16(1):174-179.
25. Zar J. *Biostatistical analysis*. Upper Saddle River:Prentice Hall; 1999.
26. Pérez-Padilla R, Regalado-Pineda J, Rojas M, et al. Spirometric Function in children of Mexico City Compared to Mexican-American Children. *Pediatr Pulmonol* 2003;35:177-183.
27. Domenech-Clar R, Lopez-Andreu JA, Compte-Torrero L, De Diego-Damia A, Macian-Gisbert V, Perpina-Tordera M, et al. Maximal static respiratory pressures in children and adolescents. *Pediatr Pulmonol* 2003;35(2):126-132.
28. Group SON, Gochicoa-Rangel L, Perez-Padilla JR, Rodriguez-Moreno L, Montero-Matamoros A, Ojeda-Luna N, et al. Altitude Above Sea Level and Body Mass Index as Determinants of Oxygen Saturation in Children: The SON@ Study. *Rev Invest Clin* 2015;67(6):366-371.
29. Albuquerque CGd, Andrade FMDd, Rocha MAdA, Oliveira AFFd, Ladosky W, Victor EG, et al. Determining respiratory system resistance and reactance by impulse oscillometry in obese individuals. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2015;41:422-426.
30. Valle-Leal J, Abundis-Castro L, Hernandez-Escareno J, Flores-Rubio S. [Waist-to-height ratio is an indicator of metabolic risk in children]. *Rev Chil Pediatr* 2016;87(3):180-185.
31. Rodea-Montero ER, Evia-Viscarra ML, Apolinar-Jimenez E. Waist-to-Height Ratio Is a Better Anthropometric Index than Waist Circumference and BMI in

- Predicting Metabolic Syndrome among Obese Mexican Adolescents. *Int J Endocrinol* 2014;2014:195407.
32. Arjona-Villicaña RD, Gómez-Díaz RAI, Aguilar-Salinas CA. Controversias en el diagnóstico del síndrome metabólico en poblaciones pediátricas. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2008;65:488-501.
 33. Meyer KA, Friend S, Hannan PJ, Himes JH, Demerath EW, Neumark-Sztainer D. Ethnic variation in body composition assessment in a sample of adolescent girls. *Int J Pediatr Obes* 2011;6(5-6):481-490.
 34. Salome CM, King GG, Berend N. Effects of Obesity on Lung Function. 2013:1-20.
 35. Perez-Padilla R, Rojas R, Torres V, Borja-Aburto V, Olaiz G, The Empece Working G. Obesity among children residing in Mexico City and its impact on lung function: a comparison with Mexican-Americans. *Arch Med Res* 2006;37(1):165-171.
 36. Goodson JM, Kantarci A, Hartman ML, Denis GV, Stephens D, Hasturk H, et al. Metabolic disease risk in children by salivary biomarker analysis. *PLoS One* 2014;9(6):e98799.
 37. Schmidt FM, Weschenfelder J, Sander C, Minkwitz J, Thormann J, Chittka T, et al. Inflammatory cytokines in general and central obesity and modulating effects of physical activity. *PLoS One* 2015;10(3):e0121971.
 38. Cranford TL, Enos RT, Velazquez KT, McClellan JL, Davis JM, Singh UP, et al. Role of MCP-1 on inflammatory processes and metabolic dysfunction following high-fat feedings in the FVB/N strain. *Int J Obes (Lond)* 2016;40(5):844-851.
 39. Utsal L, Tillmann V, Zilmer M, Maestu J, Purge P, Jurimae J, et al. Elevated serum IL-6, IL-8, MCP-1, CRP, and IFN-gamma levels in 10- to 11-year-old boys with increased BMI. *Horm Res Paediatr* 2012;78(1):31-39.
 40. Christensen M, Calanna S, Sparre-Ulrich AH, Kristensen PL, Rosenkilde MM, Faber J, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide augments glucagon responses to hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes* 2015;64(1):72-78.
 41. Insuela DB, Daleprane JB, Coelho LP, Silva AR, e Silva PM, Martins MA, et al. Glucagon induces airway smooth muscle relaxation by nitric oxide and prostaglandin E(2). *J Endocrinol* 2015;225(3):205-217.
 42. Aldhoon-Hainerova I, Zamrazilova H, Hill M, Hainer V. Insulin sensitivity and its relation to hormones in adolescent boys and girls. *Metabolism* 2017;67:90-98.
 43. Rastogi D, Bhalani K, Hall CB, Isasi CR. Association of pulmonary function with adiposity and metabolic abnormalities in urban minority adolescents. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11(5):744-752.

Anexo 1.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

(Lea cuidadosamente la siguiente información, si está de acuerdo llene y firme los espacios correspondientes)

México D.F. a ____ de _____ de 201__.

Investigadores del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias están realizando un estudio llamado: **Asociación de la función pulmonar medida por oscilometría de impulso con la grasa corporal y los niveles de adipocinas y proteínas inflamatorias en niños**. Estos investigadores solicitan su apoyo con el objetivo de encontrar la asociación entre la función pulmonar y marcadores de la inflamación, así como la grasa corporal en niños en edad escolar y adolescencia.

Por medio de la presente acepto que mi hijo(a) _____ participe en el proyecto de investigación titulado “**Asociación de la función pulmonar medida por oscilometría de impulso con la grasa corporal y los niveles de adipocinas y proteínas inflamatorias en niños**”. Este estudio se está efectuando en muchas escuelas primarias y se piensa incluir a 360 niños en total.

Se me ha explicado que primero una doctora o una enfermera calificada van a medir y pesar a mi hijo (a) y realizarán mediciones de la circunferencia de cuello, abdomen y cadera; así mismo realizarán la medición de la oxigenación mediante un aparato llamado oxímetro de pulso, en el cual mi hijo(a) tendrá que colocar su dedo índice derecho dentro de un equipo el cual emite una luz que detecta el pulso y mide el oxígeno. Posteriormente realizarán una exploración física del aparato respiratorio de mi hijo(a), y se hará la medición de la oscilometría de impulso, para ello colocarán una boquilla completamente estéril en la boca de mi hijo(a), a través de la cual mi hijo(a) respirará tranquilamente durante 3 lapsos de 30 segundos cada uno. Se me ha explicado que la medición de la resistencia de las vías aéreas por este método es un procedimiento sencillo, breve, y que no causa molestias al niño. En una segunda fase del estudio se escogerán al azar a 120 niños para tomar una muestra de saliva y una de sangre. Por lo tanto, si mi hijo es seleccionado se le pedirá que enjuague su boca por 10 segundos con 30 ml de agua destilada a temperatura ambiental y que la degluta, y que después reúna saliva y la coloque directamente en un tubo con tapa hasta reunir 5 ml de saliva. Finalmente, se le tomarán 5 ml de sangre de una vena de su brazo.

Entiendo que para asegurar que este estudio cumple con las normas éticas, el protocolo ha sido revisado y registrado por el comité de ética del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (número de aprobación: _____). Se me ha explicado que mi hijo(a) no obtendrá un beneficio directo de su participación en este estudio, pero que servirá para que los médicos conozcan cuales son las asociaciones entre la función pulmonar medido por un sistema llamado Oscilometría de Impulso, y ciertos marcadores de inflamación, así como la grasa corporal. El investigador principal se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relativo a la investigación. Entiendo que conservo el derecho de retirar del estudio a mi hijo(a) en cualquier momento, incluso aunque ya haya firmado esta carta, y que si decido hacerlo nadie se molestará conmigo o con mi hijo(a) y que esta decisión no afectará para nada la atención y cuidados que recibe en la escuela. El investigador principal me ha asegurado que no se identificará a mi hijo(a) por su nombre en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con su privacidad serán manejados en forma confidencial.

Nombre y Firma del Padre, Madre o Tutor

Nombre y firma del investigador

Anexo 2.

CARTA DE INFORMACION Y ASENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO: “Asociación de la función pulmonar medida por oscilometría de impulso con la grasa corporal y los niveles de adipocinas y proteínas inflamatorias en niños”

México D.F. a ____ de _____ de 201_.

YO _____ DE _____ años de edad estoy enterado que investigadores del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias están realizando un estudio llamado: “Asociación de la función pulmonar medida por oscilometría de impulso con la grasa corporal y los niveles de adipocinas y proteínas inflamatorias en niños”. Este estudio se está haciendo en muchas escuelas primarias y se piensa incluir un total de 360 niños.

Me han comentado que primero una doctora o una enfermera calificada me medirán y pesarán además realizarán mediciones de la circunferencia de mi cuello, abdomen y cadera; así mismo realizarán la medición de la oxigenación mediante un aparato llamado oxímetro de pulso. Posteriormente realizarán una exploración física del aparato respiratorio y me realizarán un estudio llamado oscilometría de impulso, para ello colocarán una boquilla completamente estéril a través de la cual respiraré tranquilamente durante 3 lapsos de 30 segundos cada uno. Se me ha explicado que esta medición es un procedimiento sencillo, breve, y que no causa molestias. Posteriormente se escogerán a 120 niños para tomarles una muestra de saliva y de sangre, por lo que si salgo seleccionado se me pedirá que enjuague mi boca por 10 segundos con 30 ml de agua y que reúna saliva y la coloque directamente en un tubo con tapa, hasta reunir 5 ml de saliva y por último se me tomará una muestra de 5 ml de sangre, tomada con una jeringa de una vena de mi brazo.

Por medio de esta carta ACEPTO participar en este proyecto y ACEPTO las mediciones de peso, talla, circunferencias, pliegues, saturación de oxígeno, oscilometría de impulso, así como dar una muestra de 5 ml de saliva y tal vez de 5 ml de sangre.

Entiendo que para asegurar que este estudio cumple con las normas éticas, el protocolo ha sido revisado y registrado por el comité de ética del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (número de aprobación: _____).

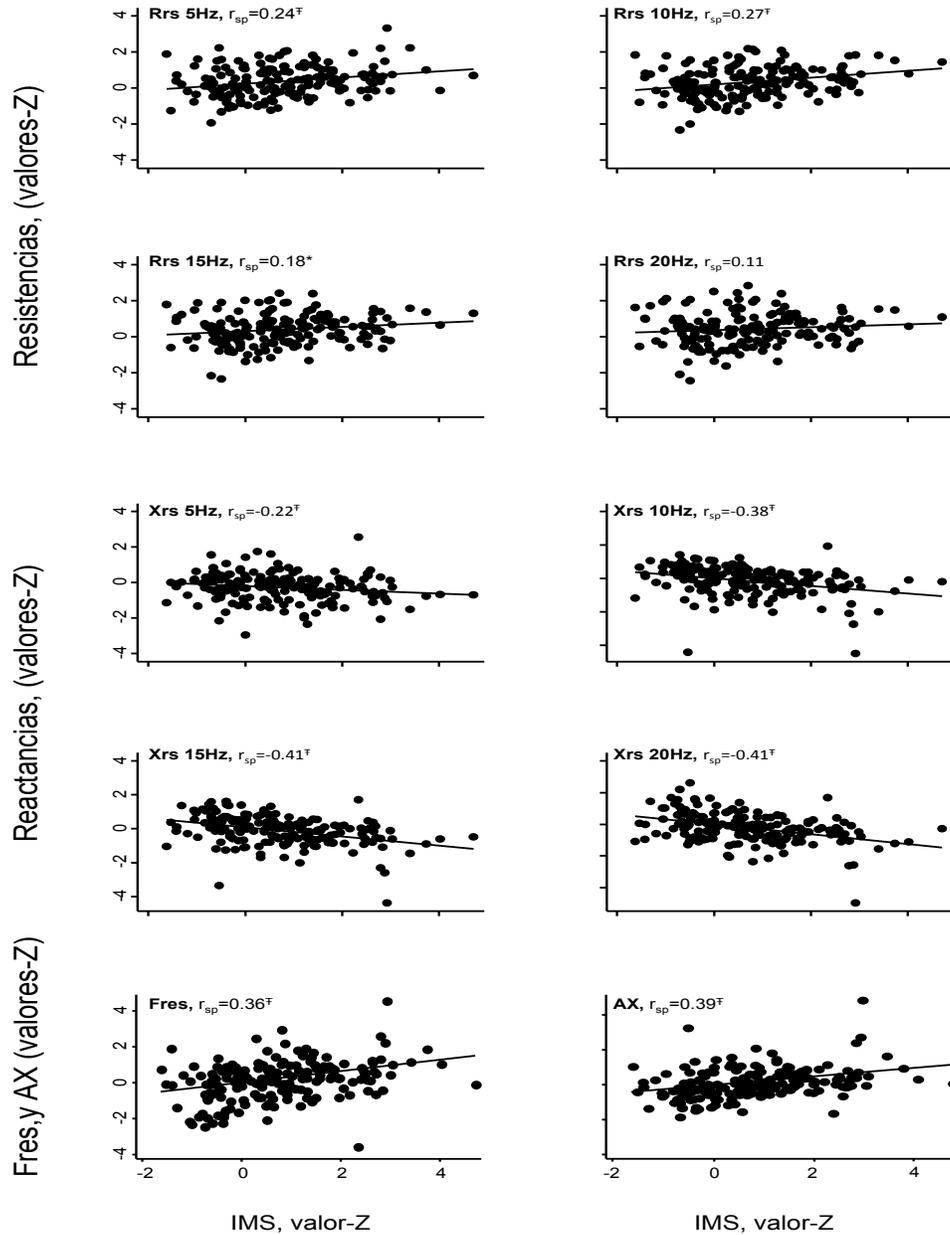
Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento, incluso aunque ya haya firmado esta carta, y que si decido hacerlo nadie se molestará conmigo y que esta decisión no afectará para nada la atención y cuidados que recibo en mi institución. El investigador principal me ha asegurado que no me identificará por mi nombre en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial.

Nombre y Firma del niño(a)

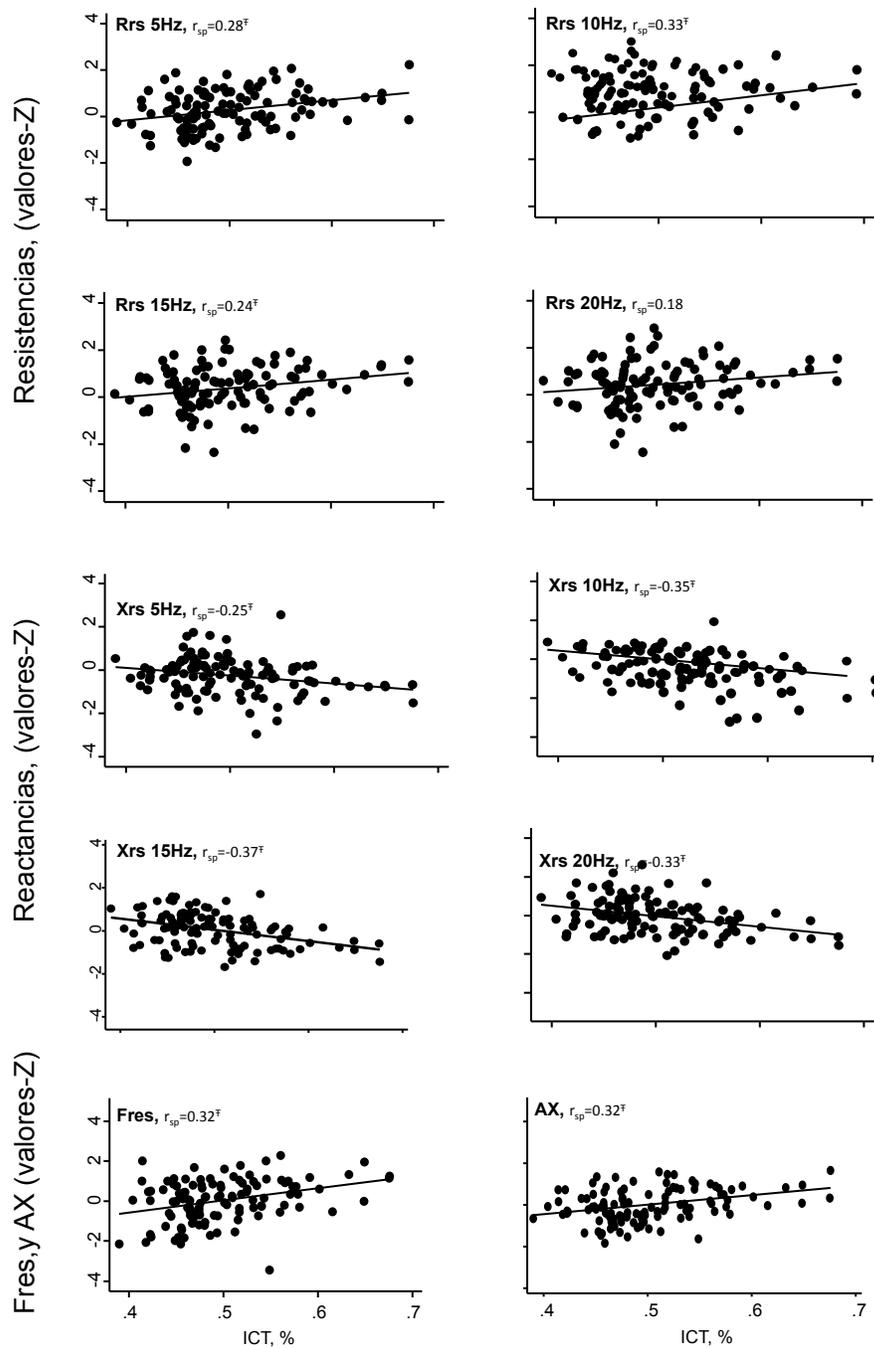
Nombre y firma del investigador

Anexo 3.

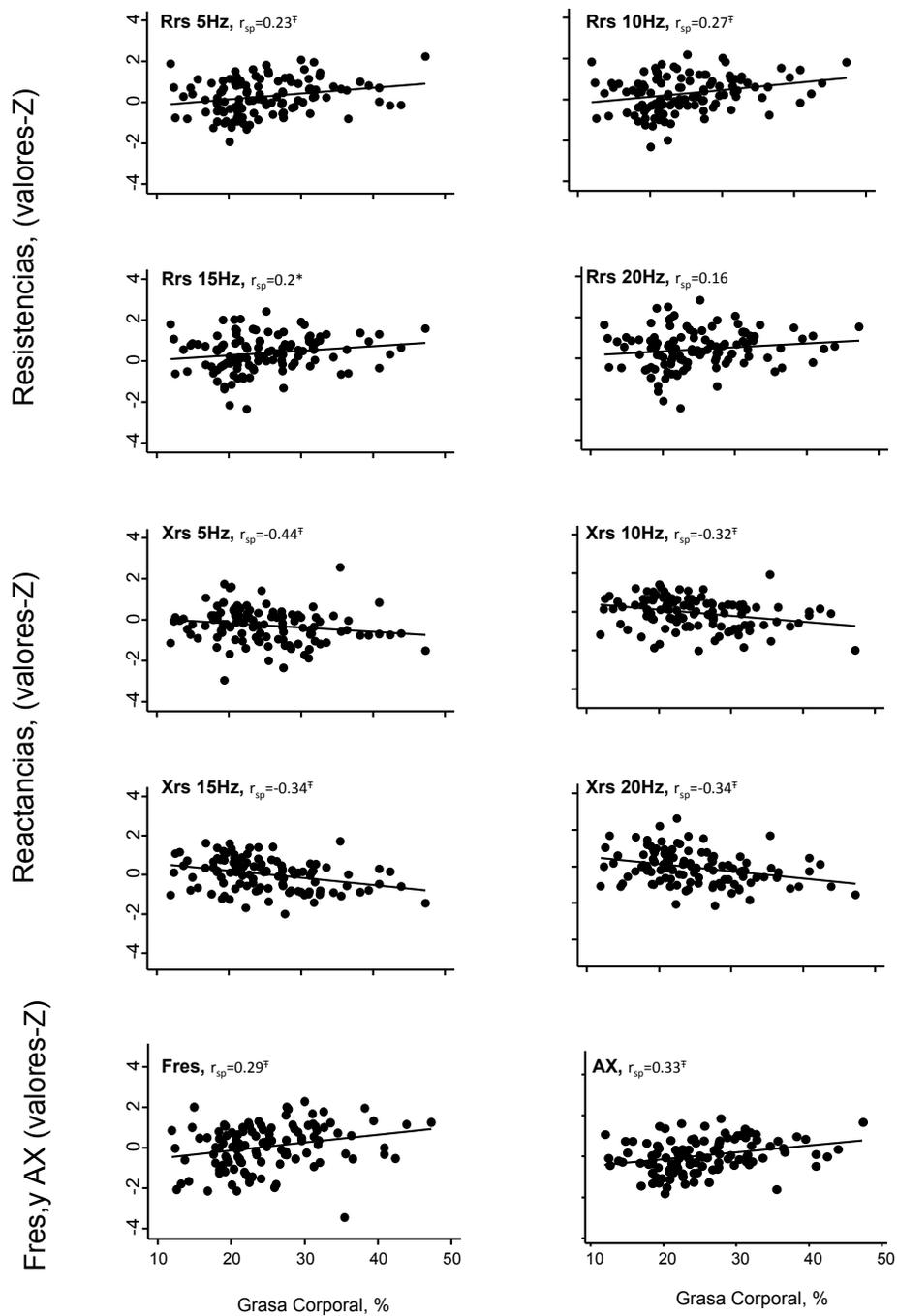
En las siguientes figuras se muestran las asociaciones entre la IOS y las variables clínicas antropométricas. En todos los casos la significancia estadística está expresada por * $p < 0.05$; † $p < 0.01$



Anexo 3A. Asociaciones entre las resistencias (Rrs) y reactancias (Xrs) de la IOS y el índice de masa corporal (IMC). * $p < 0.05$; † $p < 0.01$



Anexo 3B. Asociaciones entre las resistencias (Rrs) y reactancias (Xrs) de la IOS y el índice cintura-talla (ICT). * $p < 0.05$; † $p < 0.01$



Anexo 3C. Asociaciones entre las resistencias (Rrs) y reactancias (Xrs) de la IOS y el porcentaje de grasa corporal. * $p < 0.05$; $\ddagger p < 0.01$