



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

Prevalencia de alteraciones en la glucosa,
colesterol, HDL, LDL en escolares de 5 a 12 años
con síntomas de asma de acuerdo al estudio
Global Asthma Network (GAN) fase 2 en la
Ciudad de México.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA
PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dra. Sofía Catherine Calpa Cárdenas

TUTORES:

Dra. Blanca Estela Del Río Navarro

Dra. Nayely Reyes Noriega

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2023





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOJA DE FIRMAS

**DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA,
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ADÉMICO DEL
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

DIRECTOR DE TESIS



DRA. BLANCA ESTELA DEL RÍO NAVARRO

**JEFE DEL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA PEDIÁTRICA DEL
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

ASESORA METODOLÓGICA



DRA. MAYELY REYES NORUEGA

**MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA
PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

Dedicatoria

A Conacyt (Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología) por su apoyo y acompañamiento durante este proceso, para generar conocimiento que ayude a la población pediátrica.

A mis tutores por su ayuda, paciencia y dedicación. Mi admiración y gratitud siempre.

A mi esposo por ser mi refugio seguro, por continuar caminando sin desfallecer, por siempre ver en las adversidades una oportunidad de aprender de seguir siendo más fuerte, reinventarse y volver a empezar.

A mis padres por su paciencia, su sacrificio, su ejemplo y palabra justa, por creer en mí, las palabras y la vida no me alcanzaran para retornar todo su amor y generosidad.

1. Índice General

| | | |
|-----|--|----|
| 1. | Índice General..... | 4 |
| 2. | Antecedentes..... | 5 |
| 3. | Marco Teórico | 6 |
| 5. | Pregunta de Investigación | 38 |
| 6. | Justificación | 39 |
| 7. | Hipótesis..... | 40 |
| 8. | Objetivos..... | 41 |
| 9. | Metodología | 42 |
| 10. | Plan de Análisis Estadístico..... | 44 |
| 11. | Descripción de las Variables..... | 45 |
| 12. | Resultados | 50 |
| 13. | Discusión..... | 53 |
| 14. | Conclusiones..... | 57 |
| 15. | Cronograma de Actividades..... | 58 |
| 16. | Referencias Bibliográficas..... | 59 |
| 17. | Limitación del Estudio | 66 |
| | ANEXOS..... | 67 |

2. Antecedentes

Asma es una enfermedad heterogénea, generalmente caracterizada por una inflamación crónica de las vías respiratorias. Se define por la historia de síntomas respiratorios como sibilancias, dificultad para respirar, opresión en el pecho y tos que varían con el tiempo y en intensidad, junto con una limitación variable del flujo de aire espiratorio (Global Initiative for Asthma (GINA), 2021).

El asma es una de las enfermedades crónicas más comunes en el mundo. Se estima que alrededor de 300 millones de personas en el mundo actualmente tienen asma (Masoli et al., 2004).

Entre los niños, el asma es la enfermedad crónica más común y se encuentra entre las 20 principales condiciones en todo el mundo para los años de vida ajustados por discapacidad en los niños (Vos et al., 2012).

La información sobre la prevalencia de asma en los niños se evaluó en 1991 con el International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) el cual involucró a más de 100 países y casi 2 millones de niños (*The International Study of Asthma and Allergies in Childhood*, 2012). Posteriormente La Red Global de Asma (GAN) la cual se estableció en el 2012, la red es una colaboración entre el estudio ISAAC y The Union (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease), la cual es la continuación del Informe mundial sobre el asma 2011, destacó una visión general de lo que se sabe y lo que se desconoce sobre las causas y los factores desencadenantes de la enfermedad, la prevalencia mundial, la implementación de las pautas de manejo, el progreso que se está logrando, desafíos actuales y futuros (*Global Asthma Network*, 2014).

Las comorbilidades metabólicas frecuentemente asociadas a asma son la obesidad, dislipidemia e hiperinsulinemia, las cuales pueden influir en los mecanismos de defensa tanto innatos como adaptativos del tracto respiratorio, estimulando la expresión de múltiples citocinas y quimiocinas proinflamatorias, reduciendo la actividad antiinflamatoria endógena y aumentando del tono broncomotor (Cottrell et al., 2011).

3. Marco Teórico

El asma afecta del 1 – 18% de la población de diferentes países (Global Initiative for Asthma (GINA), 2021). La prevalencia de sibilancias corresponde a > 20% en países de habla inglesa y América Latina y los síntomas de asma grave corresponden a >7.5%. En la Ciudad de México, la prevalencia de sibilancias en adolescentes osciló entre 3.9% de acuerdo al estudio ISAAC Fase tres (Lai et al., 2009).

The International Study of Asthma and Allergies in Childhood, fue un programa de investigación epidemiológico único en el mundo, establecido en 1991, para investigar el asma, la rinitis y el eccema en niños. Su origen se debió a la preocupación por el aumento en la prevalencia de enfermedades alérgicas en los países occidentales y en desarrollo. Se convirtió en el mayor proyecto de investigación colaborativo a nivel mundial, el cual involucró a más de 100 países y casi 2 millones de niños. Su objetivo fue desarrollar medidas ambientales y monitoreo de enfermedades para formar la base de futuras intervenciones que pudieran reducir la carga de enfermedades alérgicas y no enfermedades alérgicas, especialmente en los niños de los países en desarrollo (*The International Study of Asthma and Allergies in Childhood*, 2012).

Investigaciones anteriores han analizado diversos factores que confieren mayor riesgo de desarrollar enfermedades alérgicas como el asma, la rinitis y el eccema. Un factor de riesgo importante y ya descrito es el historial familiar de enfermedad atópica (Williams et al., 1999). Sin embargo, el resto de factores ambientales y propios de cada población han arrojado poca luz sobre las razones por las que existe variación en la presentación de estas enfermedades a diferentes edades. Un obstáculo para la investigación de las diferencias demográficas (y de las tendencias) y factores de riesgo han sido la falta de un método adecuado y estandarizado para medir la prevalencia y la gravedad del asma en los niños de todo el mundo (*The International Study of Asthma and Allergies in Childhood*, 2012).

La Fase Uno de ISAAC fue un estudio transversal multicéntrico y multinacional que involucró a 2 grupos de edad de niños en edad escolar, 13-14 años (adolescentes) y 6-7 años (niños). Las escuelas fueron seleccionadas al azar de un área geográfica definida. Los adolescentes completaron cuestionarios escritos sobre síntomas de asma, rinitis y eczema (traducidos del inglés) en la escuela y en casa los padres de los niños. Un video cuestionario de síntomas de asma para los adolescentes fue opcional. Se utilizó un tamaño de muestra de 3000 por grupo de edad para dar suficiente potencia (90 % a un nivel de significancia del 1 %) y se requería una alta tasa de participación. En la Fase Uno participaron más de 700.000 niños. El trabajo de campo se llevó a cabo en la mayoría de los centros entre 1994 y 1995. Luego, los datos se enviaron al Centro Internacional de Datos en Auckland, Nueva Zelanda. Los hallazgos científicos clave de la Fase Uno fueron la descripción de la prevalencia y la gravedad del asma, la rinitis y el eccema en estos 2 grupos de edad, en 156 centros de 56 países, la mayoría de los cuales nunca antes habían realizado una investigación de esta naturaleza. De las grandes variaciones en la prevalencia de síntomas de asma y enfermedades alérgicas en todo el mundo (más de 20 veces entre centros) y entre personas de origen genético similar que viven en diferentes entornos, concluyeron que los factores ambientales eran

la causa de estas grandes variaciones(*The International Study of Asthma and Allergies in Childhood*, 2012).

El Comité Directivo de ISAAC desarrolló un protocolo más intensivo conocido como "Fase Dos de ISAAC - Internacional". Este estudio investigó las variaciones en la prevalencia que surgieron de la Fase Uno utilizando módulos de contacto con niños que involucraban a niños de 10 a 12 años. Se realizaron comparaciones entre poblaciones (centros) utilizando medidas objetivas de la enfermedad y la evaluación del entorno, el estilo de vida y el tratamiento clínico. Se incluyeron poblaciones que eran potencialmente informativas, como aquellas con prevalencia contrastante de enfermedades, exposiciones ambientales, manejo o factores genéticos. Se eligió el grupo de edad de 10 a 12 años porque era más probable que cumplieran mejor con los estudios objetivos. La Fase Dos de ISAAC comenzó en 1998 y fue coordinada por El profesor Stephan Weiland en Munster y posteriormente en Ulm, Alemania, que es el centro de datos de la fase dos(*The International Study of Asthma and Allergies in Childhood*, 2012).

Las mediciones en muestras representativas de estas poblaciones se realizaron utilizando instrumentos ISAAC estandarizados. El tamaño de muestra fue menor que el recomendado para la Fase Uno para reflejar los procedimientos de muestreo más intensivos por lo que se recomendó un tamaño de muestra de 1000 niños por centro(*The International Study of Asthma and Allergies in Childhood*, 2012).

La Fase Dos de ISAAC midió características de asma, rinoconjuntivitis y eccema que no se midieron en la Fase Uno. También se desarrollaron preguntas estandarizadas adicionales sobre la tos y la atención médica del asma, la rinitis, eccema, factores de riesgo, un examen físico, pruebas de respuesta de las vías respiratorias mediante provocación con aerosol de solución salina hipertónica, pruebas de punción cutánea para atopia, IgE sérica total y específica, toma de muestras de sangre para análisis genéticos y medición de antígenos de endotoxinas y ácaros del polvo doméstico en los hogares. ISAAC Phase Two International se llevó a cabo en 30 centros en 22 países. Diecinueve de estos centros de 13 países son de la Unión Europea: Albania, Estonia, Francia, Alemania (2 centros), Grecia (2 centros), Islandia, Italia, Letonia, Países Bajos, Noruega, España (4 centros), Suecia (2 centros) y el Reino Unido. Los 11 centros fuera de Europa están en 9 países: Brasil, China (3 centros), Ecuador, Georgia, Ghana, India, Nueva Zelanda, Turquía y Palestina(*The International Study of Asthma and Allergies in Childhood*, 2012).

Inicialmente, la Fase Tres de ISAAC deseaba investigar tendencias temporales divergentes que eran de particular interés para explorar el papel de los factores ambientales. Sin embargo, hubo un enorme interés por parte de los centros que no habían realizado previamente ISAAC, debido a que habían reportado una prevalencia creciente de estas afecciones y deseaban documentarlo al participar en la Fase Tres de ISAAC. La Fase Tres de ISAAC repitió la Fase Uno después de al menos cinco años con el propósito de realizar un análisis de tendencias temporales. Se incluyeron nuevos centros que no realizaron la Fase Uno (mapas de prevalencia mundial ampliados) y se agregó un cuestionario ambiental (EQ). El EQ hizo preguntas sobre la dieta, la altura, el peso, los combustibles para calentar y cocinar, el ejercicio, las mascotas, el tamaño de la familia y el orden de nacimiento, el nivel socioeconómico, la inmigración y la exposición

al humo del tabaco. El trabajo de campo de la Fase Tres se llevó a cabo durante 2001-2003. Se utilizó el mismo marco de muestreo, método de selección de escuelas y método de selección de niños dentro de las escuelas (*The International Study of Asthma and Allergies in Childhood*, 2012).

Durante el periodo de 2001 – 2003, se describió la prevalencia y gravedad del asma en 237 centros de estudio. Se incluyeron 98 países que no habían sido considerados previamente para la Fase Uno de ISAAC. De acuerdo con los resultados globales de la Fase Tres de ISAAC, la prevalencia más alta de asma en adolescentes (≥ 20 %) se observó en los países de habla inglesa de Australasia, Europa y América del Norte, y en partes de América Latina donde participaron diez centros de ocho ciudades; la prevalencia de sibilancias actuales (sibilancias en los últimos 12 meses) en adolescentes osciló entre 3.9 % en la Ciudad de México y 14.4 % en la Ciudad de Victoria, Tamaulipas (*The International Study of Asthma and Allergies in Childhood*, 2012).

La Red Global de Asma (Global Asthma Network o GAN en inglés) se estableció en 2012 para mejorar la atención del asma a nivel mundial, con un enfoque en los países de ingresos bajos y medianos, a través de una mejor vigilancia, colaboración en investigación, desarrollo de capacidades y acceso a medicamentos esenciales de calidad garantizada. La Red es una colaboración entre el estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) y The Union (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease). La Red Global de Asma es la continuación del Informe mundial sobre el asma 2011, lanzado durante la Reunión de alto nivel de las Naciones Unidas sobre enfermedades no transmisibles en Nueva York los días 19 y 20 de septiembre de 2011. El Informe mundial sobre el asma 2011 destacó cuestiones en torno al asma, la enfermedad crónica más común entre los niños que también afecta a millones de adultos en todo el mundo (Dharmage et al., 2019). Proporcionó una visión general de lo que se sabe y lo que se desconoce sobre las causas y los factores desencadenantes de la enfermedad, la prevalencia mundial, la implementación de las pautas de manejo, el progreso que se está logrando, desafíos actuales y futuros. Fue diseñado para involucrar a los ministros del gobierno, los responsables políticos, los trabajadores de la salud, las personas que padecen asma, los donantes y los medios de comunicación en los esfuerzos para mejorar la atención del asma a nivel mundial. Se basa en el trabajo realizado por el programa ISAAC en los últimos 20 años. Opera sobre el mismo principio de aplicación colaborativa y sistemática de metodologías estandarizadas. El trabajo de vigilancia global del asma promovido por ISAAC se ha fusionado con las actividades que The Union ha llevado a cabo a lo largo de los años (*Global Asthma Network*, 2014).

GAN uso la misma metodología utilizada en las fases 1 y 3 de ISAAC, sin embargo, se agregaron preguntas sobre los factores de riesgo y el manejo del asma. Los objetivos de la Fase I de GAN fueron estudiar asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica en escolares y adolescentes de diferentes países, para investigar y evaluar la prevalencia, la gravedad, el manejo y los factores de riesgo en referencia a la Fase Tres de ISAAC. Es un estudio epidemiológico transversal multicéntrico e internacional. Las escuelas primarias y secundarias fueron seleccionadas aleatoriamente de una lista por centro para representar a la población objetivo. Esta fase incluyó 15 centros en 14 ciudades de México. El estudio se llevó a cabo en niños de 6 a 7 años, donde los padres completaron

los cuestionarios y de 13 a 14 años que los autocompletaron en la escuela. GAN usó los mismos cuestionarios básicos escritos estandarizados desarrollados para las Fases uno y tres de ISAAC, con la adición de un diagnóstico confirmado por un médico de asma, rinitis y eccema. Los cuestionarios se enfocaron en características demográficas y antropométricas como edad, fecha de nacimiento, sexo, escuela y fecha de la entrevista, así como preguntas sobre prevalencia y severidad del asma, manejo del asma y factores de riesgo como el uso de paracetamol, antibióticos, actividad física, consumo de alimentos y contaminación del aire. Los datos fueron ingresados desde octubre 2015 hasta diciembre 2019 (*Global Asthma Network*, 2014).

En total, se incluyeron 35780 escolares de 570 escuelas y 41339 adolescentes de 220 escuelas. La prevalencia de sibilancias fue de 26.2 % en los escolares (95% CI 25.8% - 26.7%) y de 23.9% en adolescentes (95% CI 23.4% a 24.3%). La frecuencia de sibilancias recurrentes fue del 10.2% (95% CI 9.9% to 10.5%) vs 11.6% (95% CI 11.2% to 11.9%). Los factores de riesgo para sibilancias recurrente en escolares fueron: rinitis (OR 4.484; 95% CI 3.915% - 5.134%) y eccema (OR 1.735; 95% CI 1.461% - 2.059%) y en adolescentes fueron: rinitis (OR 3.492; 95% CI 3.188% - 3.825%), rinitis alérgica (OR 2.144; 95% CI 1.787% - 2.572%). Existió en los dos grupos de edad una asociación negativa de síntomas en centros con altitud mayor 1500 msnm ($p < 0.005$). Los factores de riesgo más importante para síntomas de asma en los dos grupos fueron la presencia de síntomas de rinitis y eccema (Del-Río-Navarro et al., 2020).

FISIOPATOLOGIA

El asma es una enfermedad con diferentes procesos patológicos subyacentes. Los grupos reconocibles de características demográficas, clínicas y/o fisiopatológicas a menudo se denominan "fenotipos de asma" (Bel, 2004) (Wenzel, 2012). En pacientes con asma más grave, están disponibles algunos tratamientos guiados por fenotipo. Sin embargo, no se ha encontrado una fuerte relación entre características patológicas específicas y patrones clínicos particulares o respuestas al tratamiento (Wenzel, 2012). Se necesita más investigación para comprender la utilidad clínica de la clasificación fenotípica en el asma (Global Initiative for Asthma (GINA), 2021).

- Asma alérgica: este es el fenotipo de asma más fácilmente reconocible, que a menudo comienza en la niñez y se asocia con antecedentes o antecedentes familiares de enfermedades alérgicas como eczema, rinitis alérgica o alergia a alimentos o medicamentos. El examen del esputo inducido de estos pacientes antes del tratamiento a menudo revela inflamación eosinofílica de las vías respiratorias. Los pacientes con este fenotipo de asma suelen responder bien al tratamiento con corticosteroides inhalados (ICS) (Woodruff et al., 2009)(Global Initiative for Asthma (GINA), 2021).

- Asma no alérgica: algunos pacientes tienen asma que no está asociada con la alergia. El perfil celular del esputo de estos pacientes puede ser neutrofílico, eosinofílico o contener pocas células inflamatorias (paucigranulocíticas). Los pacientes con asma no alérgica a menudo demuestran una menor respuesta a corto plazo a los ICS (Woodruff et al., 2009)(Global Initiative for Asthma (GINA), 2021).

- Asma de inicio en adultos (inicio tardío): algunos adultos, particularmente mujeres, presentan asma por primera vez en la vida adulta. Estos pacientes tienden a no ser alérgicos y, a menudo, requieren dosis más altas de ICS o son relativamente refractarios al tratamiento con corticosteroides. El asma ocupacional (es decir, asma debido a exposiciones en el trabajo) debe descartarse en pacientes que presentan asma de inicio en la edad adulta(Wenzel, 2012). (Global Initiative for Asthma (GINA), 2021).
- Asma con limitación persistente del flujo aéreo: algunos pacientes con asma de larga evolución desarrollan una limitación persistente o incompletamente reversible del flujo aéreo. Se cree que esto se debe a la remodelación de la pared de las vías respiratorias(Bel, 2004)(Global Initiative for Asthma (GINA), 2021).
- Asma con obesidad: algunos pacientes obesos con asma tienen síntomas respiratorios prominentes y poca inflamación eosinofílica de las vías respiratorias (Wenzel, 2012) (Global Initiative for Asthma (GINA), 2021).

Obesidad y asma

Diversos estudios prospectivos realizados en los adultos han reportado que el exceso de peso está asociado con el asma(Ford, 2005). La situación en los pacientes pediátricos es quizás más compleja. Los estudios transversales en este grupo de edad no muestran de forma consistente una asociación significativa entre el exceso de peso y el asma(Chinn, 2003). Sin embargo, al menos 3 estudios de cohorte proporcionaron evidencia de que el exceso de peso en los niños podría aumentar la probabilidad de desarrollar asma, especialmente en las mujeres(Gilliland et al., 2003) (Gold et al., 2003). Sin embargo, puede ser controvertido debido a las posibles limitaciones metodológicas inherentes en los estudios. El cálculo de la fracción atribuible a la población, suponiendo una prevalencia de obesidad del 30 % entre los adultos de EE. UU y estimaciones del riesgo relativo que oscilan entre 1.6 y 3.0, sugiere que alrededor del 15 % al 38 % del asma en adultos podría ser causado por la obesidad (Ford, 2005).

En análisis prospectivos de la relación del índice de masa corporal (IMC) con la incidencia de asma en un estudio longitudinal de 9828 niños de 6 a 14 años examinados anualmente 5 años en seis ciudades de EEUU, reportó un mayor riesgo para el diagnóstico de asma en las niñas y se asoció con un IMC alto al ingresar al estudio y con el incremento del IMC durante el seguimiento en comparación con las niñas en el quintil más delgado de IMC al ingreso; las niñas del quintil superior tenían un riesgo 2.2 veces mayor de asma en años subsecuentes y las niñas con incremento en la tasa anual de IMC tenía 1.5 veces más riesgo de asma con sibilancias y 2.2 veces riesgo de asma con sibilancias persistentes(Gold et al., 2003).

Síndrome metabólico y asma

El síndrome metabólico en niños y adolescentes de acuerdo al consenso de expertos de la Federación Internacional de Diabetes (IDF), el cual dividió en grupos etarios de 6 a menos de 10 años, 10 a 16 años, y mayores de 16 años y por índice de masa corporal, sugiere que por debajo de los 10 años el síndrome metabólico como entidad no se diagnostica ya que se requiere la presencia de obesidad abdominal más la presencia de dos o más de los otros componentes (triglicéridos elevados, colesterol bajo en

lipoproteínas de alta densidad (HDL), presión arterial alta y glucosa plasmática elevada). Los criterios para adultos se pueden usar en adolescentes mayores de 16 años (Zimmet et al., 2007).

Fig 6. La definición de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) de grupo de riesgo y síndrome metabólico en niños y adolescentes

| Grupo de edad (años) | Obesidad (CC) | Triglicéridos | HDL-C | Presión arterial (PA) | Glucosa |
|--------------------------|---|--|--|---|--|
| 6 - < 10+ | > 90 th percentil | | | | |
| 10 - < 16 | > 90 th percentil o corte de adulto si es más bajo | ≥1.7 mmol/L (≥150 mg/dl) | < 1.03 mmol/L (< 40 mg/dl) | Sistólica PS ≥130 o diastólica PD ≥ 85 mmHg | GRP ≥5.6 mmol/L (100 mg/dl) ** o DMT2 conocida |
| 16 (Criterios de adulto) | CC ≥ 94 cm hombres caucásicos y ≥ 80 cm mujeres caucásicas con valores específicos por grupos étnicos ^{*)} | ≥1.7 mmol/L (≥150 mg/dl) o tratamiento específico para triglicéridos altos | < 1.03 mmol/L (< 40 mg/dl) en hombres y <1.29 mmol/L (<50 mg/dl) en mujeres o con tratamiento específico para HDL bajo | Sistólica PS ≥130 o diastólica PD ≥ 85 mmHg o tratamiento previo para diagnóstico de hipertensión | GRP ≥5.6 mmol/L (100 mg/dl) ** o DMT2 conocida |

PA: presión arterial; HDL-C: Colesterol lipoproteína de alta densidad; GRP: glucosa rápida en plasma; IDF: Federación internacional de diabetes; DMT2: diabetes mellitus tipo 2, CC circunferencia de cintura.

* Para aquellos del sur y sudeste de Asia, japoneses y originarios de etnias del sur y centro América los cortes deben ser ≥ 90 cm para hombres y ≥ 80 mujeres. El grupo de consenso FID reconoce las diferencias étnicas, de género y edad, pero aún se necesita investigación sobre los resultados para establecer el riesgo

+ Síndrome metabólico no puede diagnosticarse, pero se deben realizar más mediciones si hay antecedentes familiares de síndrome metabólico, DMT2, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, hipertensión y/o obesidad

** Para propósito clínico, pero no para diagnosticar el MetS si GRP 5.6- 6.9 mmol/L (100 -125 mg/dl) y no se sabe que tiene diabetes, se debe realizar una prueba de tolerancia a la glucosa oral.

El diagnóstico de síndrome metabólico requiere la presencia de obesidad central más 2 de los otros 4 factores

Fig 6. Imagen obtenida (Zimmet et al., 2007)

En un estudio transversal realizado en la Ciudad de México se encontró que los adolescentes obesos con asma persistente leve tienen mayor frecuencia de síndrome metabólico que los adolescentes obesos sin asma, sin embargo, esta asociación ocurrió principalmente entre los hombres, (44,2 % versus 36,4 %, p < 0,05)(Del-Rio-Navarro et al., 2010).

Dislipidemia y asma

Con respecto en la relación entre el perfil de lípidos y asma, en un estudio transversal desarrollado en Corea donde se comparó la prevalencia de asma entre grupos de lípidos de alto riesgo y bajo riesgo, en el primer grupo (bajo riesgo) obtuvieron una prevalencia de asma de 3.852%, en el segundo, tercero y cuarto grupo (alto riesgo) la prevalencia osciló de 4.741% al 7.644%(Ko et al., 2018).

En el estudio retrospectivo desarrollado por Al-Shawwa B et al., se investigó el aumento del colesterol sérico y su relación con el asma. Se identificó que el grupo con asma presentaba mayores niveles de colesterol en comparación del grupo sin asma $176,7 \pm 39,8$ vs $162,9 \pm 12,8$ ($P < 0.05$), 42% de los pacientes con asma era obesos y, en el análisis de regresión logística solo la hipercolesterolemia y la obesidad se identificaron como factores de riesgo para el asma (por cada incremento de mg/ml de colesterol incrementó el riesgo log 7,54; IC del 95%, 1,13–50,7) (Al-Shawwa et al., 2006).

También se asoció el asma bronquial con diabetes. Si bien, este fenómeno se describió en 1930, se realizó un estudio de casos y controles en un periodo comprendido entre 2007 y 2010 donde se reportaron alteraciones en la liberación de insulina y sus efectos hipoglicemiantes en pacientes con asma, donde los pacientes con asma liberaron menos insulina después de inyección con tolbutamina (3.7 ± 0.96 mU/min vs 6.9 ± 1.37 mU/min en el grupo no asmático). Respecto a la glicemia, fueron similares al inicio pero se registraron valores más bajos a los 60 y 90 min en los pacientes sanos, por lo cual se sugirió que dichas alteraciones podrían ser protectores en los pacientes asmáticos contra la diabetes (Szczeplik et al., 1980).

La hiperlipidemia se ha visto implicada en el desarrollo de diferentes enfermedades como el asma, a través de la inducción y potenciación de la inflamación, la expresión de genes proinflamatorios, moléculas de adhesión celular y citocinas proinflamatorias. Sin embargo, el efecto de la hiperlipidemia sobre la función pulmonar en pacientes eutróficos, con sobrepeso y obesidad, está poco establecido por lo que se requieren estudios de asociación (Perez & Piedimonte, 2014a).

El asma se considera una enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias que produce hiperreactividad de las vías respiratorias, obstrucción, hiperproducción de moco y remodelación de la pared de las vías respiratorias. La remodelación de las vías respiratorias se caracteriza por el engrosamiento de la pared, lo cual lleva a consecuencias mecánicas como el estrechamiento y contribuye a la progresión crónica de la enfermedad(Kudo et al., 2013).

La transición epitelial a mesenquimal juega un papel importante en la remodelación de las vías respiratorias. Estas células epiteliales y mesenquimales provocan la persistencia de la infiltración inflamatoria e inducen cambios histológicos en la pared de la vía aérea, aumentando el grosor de la membrana basal, depósito de colágeno e hipertrofia e hiperplasia del músculo liso. Como resultado de la inflamación de las vías respiratorias, la remodelación de las vías respiratorias conduce al engrosamiento de la pared de las vías respiratorias e induce un aumento de la masa del músculo liso de las vías respiratorias, lo que genera síntomas asmáticos(Kudo et al., 2013).

Similar a otros músculos la contracción del músculo liso de las vías aéreas, la contracción es provocada por iones de calcio intracelulares que provienen del ambiente extracelular a través del canal de calcio dependiente de voltaje o de los depósitos del retículo sarcoplásmico. La fuente de pico de calcio en el músculo de las vías aéreas proviene principalmente de las reservas del retículo sarcoplásmico intracelular más que del calcio extracelular(Kudo et al., 2013).

Dentro de las posibles explicaciones por las cuales las alteraciones metabólicas se pueden relacionar con el desarrollo se puede establecer la implicación de la vía del mevalonato (**Fig 1**) la cual es una vía bioquímica, presente en todas las células, los metabolitos posteriores incluyen metabolitos de esterol (escualeno, colesterol) e isoprenoide. Los isoprenoides son esenciales para la función de las pequeñas familias GTPasas Rho, Rab y Ras(Zeki & Elbadawi-Sidhu, 2018). La formación del farnesil y geranil pirofosfato compuestos esenciales en la prenilación de proteínas pequeñas de unión a guanosina trifosfato (proteínas G monoméricas) las cuales requieren de prenilación para su activación y anclaje a las membranas celulares lo cual finaliza en una serie de eventos de traducción de señales(Pacheco-Pantoja & Alvarez-Nemegyei, 2014) (Fernandes et al., 2007).

A continuación, se explican las GTPasas y posibles contribuciones en la fisiopatología del asma.

Rho

La familia de la Rho GTPasa de mamíferos consta de 7 proteínas distintas:

- Rho: isoformas A, B, C
- Rac: isoformas 1 y 2
- Cdc42: isoformas Cdc42Hs y G25K
- RhoD
- RhoG
- RhoE
- TC10

Las proteínas Rho actúan como interruptores moleculares para controlar los procesos celulares mediante el ciclo entre estados activos, unidos a GTP e inactivos unidos a GDP. La activación de la GTPasa, a través del intercambio de GDP-GTP, es promovida por factores de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF) (Mackay & Hall, 1998). La quinasa asociada a Rho (Rho quinasa también denominada ROK o ROCK), también inhibe la miosina fosfatasa mediante la fosforilación de su subunidad de unión a miosina en Thr-696 y Thr-853 y por fosforilación de CPI-17 (inhibidor de fosfatasa potenciado por proteína-quinasa-C) en Thr-38, Por lo tanto, la Rho quinasa promueve la fosforilación de MLC por fosforilación directa y por inactivación de la miosina fosfatasa que facilita la activación de la actividad ATPasa de la miosina II, que es crucial para la contracción (Ren et al., 2004).

Se ha demostrado que la activación de Rho en fibroblastos provoca el agrupamiento de filamentos de actina en fibras de tensión y de integrinas y proteínas asociadas en complejos de adhesión focal(Mackay & Hall, 1998).

La habilidad de Rho de alternar entre estado activo e inactivo es regulado por 3 grupos de proteínas: GDI (inhibidor de la disociación de guanina), GEF (factores de intercambio guanina), GAP (proteínas activadoras de GTPasa). En la forma unida a GDP inactiva, Rho se localiza en el citosol, donde se une a una GDI que previene el intercambio de nucleótidos y por lo tanto, la activación. Después de la activación por agonista de receptores acoplados a proteína G específicos en la superficie celular, la Rho inactiva unida a GDP se convierte en Rho activada unida a GTP mediante la acción de los GEF. La activación de Rho desencadena su migración a sitios específicos en la membrana celular donde activa su proteína efectora Rho quinasa. Las GAP inactivan Rho acelerando su actividad GTPasa intrínseca, lo que da como resultado la conversión de Rho unida a GTP de nuevo a su forma unida a GDP, finalmente, esta forma inactiva de Rho unida a GDP se transloca de regreso al citoplasma donde puede volver a asociarse con proteínas GDI (Mackay & Hall, 1998) (Fernandes et al., 2007). Esto permite que el Rho funcione como un interruptor molecular en el control de la transducción de señales (Pacheco-Pantoja & Alvarez-Nemegyei, 2014) (Fernandes et al., 2007). Los isoprenoides como farnesilpírofosfato (FPP) y geranilgeranilpírofosfato (GGPP) que participan en la localización de la membrana y la activación de pequeñas GTPasas de las familias Ras y Rho (Takeda et al., 2006).

Contracción: Se demostró que uno de los efectores Rho aguas abajo, la Rho-quinasa (ROCK, ROK) eleva la fosforilación de MLC al inhibir la fosfatasa de MLC, posterior se estableció que la Rho-quinasa también puede tomar el lugar de la MLC quinasa (MLCK) fosforilando directamente la MLC reguladora y mejorando así la activación de la miosina. Se estableció entonces que Rho promueve la contractilidad de la miosina y que la tensión resultante impulsa la formación de fibras de tensión y adherencias focales (**Fig 2**) (Katoh et al., 2001).

Tráfico vesicular: Dentro de las funciones de Rho GTPasa se encuentra el tráfico vesicular ya que regula la internalización del receptor de transferrina, factor de crecimiento epidérmico (EGF) y participa en la internalización del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Los receptores de EGF activados se eliminan de la superficie celular mediante endocitosis y posterior degradación en el lisosoma. La internalización dependiente de ligando puede ser un proceso principal que regula la duración y propagación de la señal iniciada por el receptor de tirosina quinasa, evitando así la sobreestimulación. Tras la estimulación del ligando, se demostró que el complejo Cbl / CIN85 / endofilina promueve la internalización del receptor de EGF. Cbl, que es una ubiquitina ligasa, induce la internalización del receptor a través de una vía que es funcionalmente separable de su actividad de ubiquitina ligasa y depende de interacciones con la proteína adaptadora CIN85. La unión de CIN85 a Cbl está mediada a través de sus dominios SH3 y se ve reforzada por la fosforilación de tirosina de Cbl inducida por EGF, mientras que la región rica en prolina de CIN85 interactúa constitutivamente con endofilina (Kaneko et al., 2005). CIN85 parece reclutar rápidamente endofilina para activar el complejo receptor, controlando así la internalización del receptor. La inhibición de la interacción Cbl / CIN85 / endofilina es suficiente para bloquear la endocitosis y degradación del receptor de EGF. Este mecanismo parece ser común entre ciertos receptores de tirosina quinasa; por ejemplo, se ha informado de que la vía de Cbl / CIN85 / endofilina está implicada en la endocitosis

de factor de crecimiento de hepatocitos, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), y c-Kit. En las células en reposo, la CIN85 y la endofilina están asociadas constitutivamente y no están unidas a los receptores Cbl o EGF. La activación inducida por ligando de los receptores de EGF induce la translocación del complejo endofilina/CIN85 en la vecindad de los receptores de EGF activos, por lo que la endofilina regula la endocitosis. La Rho-quinasa fosforila la endofilina A1 e inhibe la unión entre la endofilina A1 y CIN85. Por tanto, la activación de la señal de Rho / Rho-quinasa previene la endocitosis del receptor de EGF, porque la endofilina no puede reclutarse en la vecindad de los receptores de EGF activos. **(Fig 2)** (Kaneko et al., 2005).

Proliferación de células del músculo liso de las vías respiratorias: La remodelación de las paredes de las vías respiratorias conduce a un aumento de la hiperreactividad de las vías respiratorias y a una reducción de la reversibilidad de la limitación del flujo aéreo y es responsable de la gravedad del asma bronquial. El aumento de la masa de músculo liso de las vías respiratorias, que se debe al aumento de la proliferación (hiperplasia) y la hipertrofia de las células del músculo liso, puede estar implicada en los procesos relacionados con la reconstrucción de la estructura de las vías respiratorias. Las células del músculo liso proliferan en respuesta a tres grupos de mitógenos: factores de crecimiento polipeptídicos (factor de crecimiento derivado de plaquetas/PDGF, factor de crecimiento epidérmico/EGF), agentes contráctiles (tromboxanos, leucotrieno D4) y citocinas proinflamatorias (IL-1 β , TNF- α); es por esto que Rho también se ve implicado en la proliferación de células del músculo liso de las vías respiratorias (Takeda et al., 2006).

Inflamación de las vías respiratorias: Los eosinófilos, una fuente de factores de crecimiento, proteínas granulares básicas, lípidos, citocinas y quimiocinas, se han asociado durante mucho tiempo con el asma. Es importante destacar que los eosinófilos se asocian con acumulación de moco, daño epitelial, disfunción de los autorreceptores M2 en los nervios colinérgicos de las vías respiratorias, remodelación de las vías respiratorias e hiperreactividad de las vías respiratorias. La quinasa Rho / Rho juega un papel importante en la quimiotaxis de eosinófilos inducida por eotaxina y en la migración de los eosinófilos a través de las monocapas de las células endoteliales. La activación de Rho/Rho quinasa está involucrada en la migración transendotelial de monocitos, neutrófilos, en la polarización y migración de linfocitos T. **(Fig 3)** (Fernandes et al., 2007).

Se ha reportado que los eosinófilos expresan ROCK II (ROK α). Rho A y ROCK II se activan en eosinófilos estimulados con eotaxina. Estas moléculas son críticas para la quimiotaxis de eosinófilos y la producción de ROS. **(Fig 3)** (Adachi et al., 2001).

Remodelación de las vías respiratorias: la remodelación de las vías respiratorias en el asma implica hipertrofia e hiperplasia del músculo liso de las vías respiratorias, hiperplasia de las glándulas mucosas y aumento del grosor de la capa subepitelial, lo que contribuye a un aumento del grosor de la pared de las vías respiratorias. Esta remodelación de las vías respiratorias puede contribuir a la hiperreactividad bronquial, otra característica común del asma. La respuesta proliferativa de las células del músculo liso de las vías respiratorias humanas al ácido lisofosfatídico (LPA) implica la activación de Rho, lo que implica un papel de la quinasa Rho / Rho en la proliferación de miocitos (Fernandes et al., 2007).

Fibrosis de las vías respiratorias: La fibrosis es un rasgo característico de la remodelación de las vías respiratorias. El perfil de las proteínas de la matriz extracelular se altera en las vías respiratorias asmáticas, con un mayor depósito de fibronectina y colágeno en el espacio subepitelial. La fibronectina puede contribuir a cambios estructurales en las vías respiratorias mejorando y / o prolongando la contractilidad de las fibrillas de colágeno y alterando la velocidad de reparación del epitelio. En una línea celular de carcinoma de pulmón humano, la fibronectina reduce la expresión de la proteína inhibidora del ciclo celular p21, estimulando así la proliferación celular en parte a través de la señalización de la quinasa Rho. Se sugiere que la Rho quinasa también puede estar involucrada en la fibrosis de las vías respiratorias. La migración de las células del músculo liso de las vías respiratorias y los fibroblastos es necesaria para la reparación del tejido y, como tal, puede contribuir a los cambios estructurales asociados con la remodelación de las vías respiratorias. Se ha demostrado que la migración celular implica la fosforilación de la cadena ligera de miosina, lo que sugiere un mecanismo por el cual la Rho quinasa puede modular la migración de las células del músculo liso de las vías respiratorias. Además, la vía de la quinasa Rho / Rho es un regulador clave del citoesqueleto de actina, con cambios en la forma celular y la adhesión que impulsa la migración celular (Fernandes et al., 2007).

Ras

La secreción de moco está mediada por la inducción del gen MUC5AC en las células caliciformes a través de varias vías independientes incluidas las vías dependientes de CLCA1 (a serpin) y 15-lipooxigenasa-1. Estas vías se activan tras la unión de IL-13 a su receptor y la fosforilación y traslocación de STAT6 al núcleo. El factor de transcripción SPDEF es otro regulador de la diferenciación de células caliciformes al inhibir FOXA2 y activar otros genes en estas células. Otro mecanismo que regula la secreción de moco a través de la vía STAT-6 implica la proteína canal 1 del cloruro activado por calcio (CLCA1). CLCA1 puede inducir MUC5AC expresión génica a través de la vía MAP quinasa y MAPK13 (p38 δ -MAPK). La activación de STAT6 mediada por IL-13 aumenta la expresión del factor similar a ETS (SPDEF) que también comparte un papel importante en la regulación de la producción de moco. Sin embargo, la actividad de SPDEF también está modulada en parte por FOXM1, un miembro de la familia FOX (Athari, 2019). La unión de estos ligandos, por otro lado, activa el dominio quinasa EGFR e induce cascadas de señalización, lo que conduce a la expresión del gen MUC5AC. La cascada de señalización de EGFR se inicia mediante la activación de las isoformas PKC δ y PKC θ . La unión del ligando EGFR también activa la vía Ras-Raf-MEK1 / 2-ERK1 / 2, que finalmente conduce a la expresión de MUC5AC a través del factor de transcripción Sp1. **(Fig 4)** (Athari, 2019).

Rab

La GTPasa Rab 27 pequeña regula el tráfico de vesículas intracelulares e intercelulares. La exofilina-5 es una proteína de unión a Rab27 que regula la liberación de superóxido extracelular, la producción de ROS intracelular y la actividad de la fosfoinositida 3-quinasa mediante el control del tráfico intracelular de vesículas que contienen Nox2. Se demostró que se expresaba en gran medida en las células epiteliales pulmonares y en la población de células Th2 patógenas productoras especializadas de IL-5 e IL-13. La

deficiencia de exofilina-5 aumentó la secreción de IL-33 por las células epiteliales pulmonares y la producción de IL-5 e IL-13 en respuesta a la estimulación de TCR e IL-33 de células Th2 patógenas (Agache et al., 2022).

Rab27 es una GTPasa pequeña que pertenece a la superfamilia Rab y es reconocida como un jugador esencial en la secreción regulada. Regula positivamente la secreción de gránulos citotóxicos por células citotóxicas como las células NK y las células T citotóxicas y la mutación de Rab27a en humanos da como resultado el síndrome de Griscelli tipo II, uno de los síndromes hemofagocíticos familiares acompañados de inmunodeficiencia disfunción y albinismo. Además, Rab27a regula las funciones celulares al controlar el tráfico intracelular de vesículas que contienen NADPH oxidasa y la posterior producción intracelular de ROS en macrófagos y neutrófilos. Por otro lado, aunque se reporta que Rab27 se expresa en otras células inmunes como los mastocitos donde regula la exocitosis, células dendríticas, linfocitos T CD4, células epiteliales del pulmón todas las cuales desempeñan funciones esenciales en las respuestas inmunitarias alérgicas específicas de antígeno en el pulmón, el rol de la Rb27 en la respuesta inmunitaria neta in vivo aún se desconocen (**Fig 5**) (Okunishi et al., 2020).

Se planteó la hipótesis de que la exofilina-5 regula la inflamación pulmonar alérgica al controlar la secreción de citocinas. Aunque las células epiteliales pulmonares deficientes en exofilina-5 aumentaron la liberación de IL-33, posiblemente debido a su fragilidad, las células inmunitarias hematopoyéticas deficientes en exofilina-5 no mostraron una secreción alterada de citoquinas. La deficiencia de exofilina-5 aumenta la producción de IL-5 e IL-13 a través del aumento de la señalización de PI3K/Akt/mTOR en células Th2 patógenas, y que Nox2, una NADPH oxidasa, es el objetivo de la exofilina-5 en este contexto. Se sabe que las NADPH oxidasas modulan las actividades de las quinasas al alterar la producción intracelular de ROS. Las células T y otras 3 fracciones de linfocitos t CD4 de tipo memoria, donde la exofilina-5 se une a Nox2 a través de Rab27a, y la exofilina-5 regula positivamente el tráfico de Nox2 desde el citoplasma a la membrana plasmática tras la estimulación en células Th2 patógenas. La deficiencia de exofilina-5 inhibe el tráfico intracelular de Nox2 tras la estimulación, lo que aumenta la producción de ROS intracelular, actividad de la vía PI3K/Akt/mTOR, expresión de IL-33R y finalmente la producción de IL-5 e IL-13 en respuesta a IL-33 en células Th2 patógenas. Los hallazgos sugieren que Nox2 en las células Th2 patógenas alivia el estrés celular al liberar superóxido al espacio extracelular para inhibir la sobreactivación de las células en respuesta a estímulos externos adicionales como la IL-33 la exofilina-5 funciona como un freno a esta sobreactivación de las células Th2 patógenas mediadas por IL-33. Las citocinas IL-5 e IL-13 son responsables del desarrollo de algunas de las características asmáticas como la infiltración de eosinófilos, producción de moco y la hiperreactividad de las vías respiratorias. (Okunishi et al., 2020).

Se ha reportado que deficiencia de exofilina-5 aumenta la producción de IL-5 e IL-13 a través del aumento de la señalización de PI3K/Akt/mTOR en células Th2 patógenas. Nox2, una NADPH oxidasa, es el objetivo de la exofilina-5 en este contexto. Se sabe que las NADPH oxidasas modulan las actividades de las quinasas al alterar la producción intracelular de ROS. Aunque se informa que Nox2 se expresa en células T en las que media la liberación de superóxido extracelular tras la estimulación de TCR, la exofilina-

5 se une a Nox2 a través de Rab27a, y que la exofilina-5 regula positivamente el tráfico de Nox2 desde el citoplasma a la membrana plasmática tras la estimulación en células Th2 patógenas. La deficiencia de exofilina-5 inhibe el tráfico intracelular de Nox2 tras la estimulación, lo que aumenta la producción de ROS intracelular, la actividad de la vía PI3K/Akt/mTOR, la expresión de IL-33R y, finalmente, la producción de IL-5 e IL-13 en respuesta a IL-33 en células Th2 patógenas. **(Fig 5)** (Okunishi et al., 2020).

Se ha demostrado que la IL-17A está elevado en pacientes con asma grave y las células del músculo liso de la vía aérea responde muy bien a la IL-17A, es importante mencionar que la IL-17RC es un receptor requerido para la IL-17A. En el análisis de espectrometría de masas mostró que Rab35 interactúa específicamente con IL-17RC, pero no con la subunidad del receptor de IL-17RB. Dentro de la variedad de las funciones celulares de la Rab35 incluye la dinámica en la actina, la Rab35 controla la formación de paquetes de actina mediante el reclutamiento de fascina como una proteína efectora. Fascina es una proteína de unión de actina F, que es importante para la formación de protuberancias basadas en actina y para mantener los haces de actina F citoplásmica. Rab oscila entre un estado activo unido a GTP e inactivo unido a GDP que es regulado por factores de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF). DennD1C es un GEF relevante para Rab35 facilitando el impacto de Rab35 en la función de actina. Se demostró que DennD1C interactúa con actina/fascina a través de su dominio de unión a actina C-terminal donde media el intercambio de GDP a GTP en Rab35. Se encontró que tras la estimulación con IL-17A, DennD1C fue reclutado para el complejo IL-17R/Act1 y se propuso que el DennD1C reclutado tiene dos funciones en el complejo receptor: mediar en la conversión de Rab35/GDP a Rab35/GTP; y llevar los haces de actina/fascina al complejo IL-17R/Act1 a través de su motivo de unión a actina C-terminal. El complejo Act1/Rab35/GTP media la activación de PKC α . DennD1C acerca los haces de actina/fascina al complejo. La PKC α activada luego interactúa y fosforila fascin en Ser39, lo que resulta en la disociación de fascin de los haces de actina. La liberación de haces de actina por fascin les permite interactuar con la miosina ensamblando las fibras de tensión, generando la fuerza de contracción. **(Fig 5)** (Bulek et al., 2019).

DIAGNÓSTICO

Para hacer el diagnóstico de asma se debe identificar un patrón característico de síntomas respiratorios como sibilancias, disnea, opresión torácica, tos y limitación del flujo espiratorio (Levy et al., 2006).

Estos síntomas suelen empeorar en la noche o temprano en la mañana, varían con el tiempo y la intensidad, pueden tener desencadenantes como infecciones virales, ejercicio, exposición a alérgenos o risa. Se puede documentar la limitación variable del flujo de aire espirado mediante pruebas de función pulmonar, donde el FEV1 de la espirometría es más confiable que el flujo espiratorio máximo (PEF), FEV1/FVC en comparación con el límite inferior, lo cual indica limitación del flujo de aire espiratorio. Una vez se ha confirmado un defecto obstructivo la variación en la limitación del flujo de aire, generalmente se evalúa a partir de la variación de FEV1 o PEF, donde variabilidad se refiere a la mejora y/o deterioro de los síntomas y la función pulmonar (variabilidad se puede identificar en el transcurso de un día a otro, estacionalmente o en una prueba de reversibilidad), actualmente denominada “prueba de respuesta

broncodilatadora”(Graham et al., 2019) (Barjaktarevic et al., 2018). La reversibilidad se refiere a la rápida mejoría en FEV1, minutos después de la inhalación de un broncodilatador de acción rápida (200 – 400 mcg) o mejora sostenida durante días o semanas después de la introducción de un tratamiento controlador como esteroides inhalados (Barjaktarevic et al., 2018) (Pellegrino et al., 2005) (Global Initiative for Asthma (GINA), 2021).

En un paciente con síntomas respiratorios típicos de asma, el aumento o disminución de FEV1 > 12% y > 200 ml desde el inicio es consistente con el diagnóstico de asma (Graham et al., 2019). Si el FEV1 está dentro del rango normal predicho cuando el paciente experimenta síntomas, se reduce la probabilidad de que los síntomas se deban al asma. Sin embargo, los pacientes cuyo FEV1 basal es >80 % del valor teórico, pueden tener una aumento importante de la función pulmonar con tratamiento broncodilatador o de control (Barjaktarevic et al., 2018) (Global Initiative for Asthma (GINA), 2021). Si es posible, se debe documentar evidencia de limitación variable del flujo de aire espiratorio antes de iniciar el tratamiento. Esto es porque la variabilidad generalmente disminuye con el tratamiento a medida que mejora la función pulmonar. Además, cualquier aumento en la función pulmonar después de iniciar el tratamiento de control puede ayudar a confirmar el diagnóstico de asma (Global Initiative for Asthma (GINA), 2021).

Otras pruebas incluyen la prueba de provocación bronquial (que incluyen metacolina inhalada), histamina, ejercicio eucapnico, hiperventilación voluntaria o manitol inhalado. Estas son moderadamente sensibles pero tienen una especificidad limitada, por ejemplo, la hiperreactividad de las vías respiratorias a metacolina inhalada se ha descrito en pacientes con rinitis alérgica, fibrosis quística, displasia broncopulmonar y EPOC (Ramsdale et al., 1984). La fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) se asocia modestamente con los niveles de esputo y eosinofilia en sangre, y esta prueba es más alta en el asma que se caracteriza por inflamación de las vías respiratorias de tipo 2 aunque también se eleva en otros padecimientos como bronquitis eosinofílica, atopia, rinitis alérgica, eccema y no se eleva en algunos fenotipos de asma (neutrofílica), es menor en los fumadores, durante la broncoconstricción; en las primeras fases de la respuesta alérgica, puede aumentar o disminuir durante las infecciones respiratorias virales(Global Initiative for Asthma (GINA), 2021).

TRATAMIENTO

Los objetivos a largo plazo del control de asma desde una perspectiva clínica son (Alobid et al., 2020):

- Lograr un buen control de los síntomas y mantener niveles normales de actividad.
- Minimizar el riesgo de muerte relacionada con el asma, exacerbaciones, limitación persistente del flujo de aire y efectos secundarios(Global Initiative for Asthma (GINA), 2021).

Por seguridad no se recomienda el tratamiento para adultos y adolescentes con solo agonistas beta de acción corta (Short-Acting Beta Agonists - SABA); todos los adultos y adolescentes debe recibir un tratamiento de control que contenga esteroides inhalados

para reducir el riesgo de exacerbaciones graves y controlar síntomas (Beasley et al., 2019) (Global Initiative for Asthma (GINA), 2021).

El controlador que contenga esteroides inhalados se puede administrar con un tratamiento diario regular como esteroide inhalado-formoterol según sea necesario para el alivio de los síntomas (O'Byrne et al., 2018). El tratamiento puede aumentarse o disminuirse dentro de una vía usando el mismo alivio en cada paso, o el tratamiento puede cambiarse entre vías, según las necesidades individuales del paciente (Global Initiative for Asthma (GINA), 2021).

- Vía 1: Para alivio, dosis baja de esteroide inhalado-formoterol. Cuando un paciente en cualquier paso de tratamiento tiene síntomas de asma, se usa dosis baja de ICS-formoterol según sea necesario para aliviar los síntomas. En los pasos 3 a 5, también se recomienda esteroide inhalado-formoterol como tratamiento habitual. Se prefiere este enfoque porque reduce el riesgo de exacerbaciones graves en comparación con el uso de un calmante SABA.
- Vía 2: en el contexto en el que el alivio es un SABA, cuando este no es posible la vía 1 o no es preferido por el paciente. En el paso 1, el paciente se encuentra con SABA y esteroide inhalado de dosis baja en conjunto para aliviar los síntomas (puede ser combinado o con esteroide inhalado inmediatamente posterior al SABA). En los pasos 2 – 5, el de rescate es con SABA. Antes de considerar SABA como de rescate, se debe considerar el cumplimiento del tratamiento que contiene esteroide inhalado ya que de lo contrario se correría mayor riesgo de exacerbaciones (Nwaru et al., 2020) (Global Initiative for Asthma (GINA), 2021).

Niños de 6 a 11 años

Paso 1

Las posibles opciones incluyen administrar esteroides inhalados siempre que se use agonistas beta de acción corta (Short-Acting Beta Agonists - SABA) con inhaladores separados en niños y adolescentes (Sumino et al., 2020). Los esteroides inhalados regulares con SABA según sea necesario también son una opción posible para este grupo de edad, se debe tener en cuenta la probabilidad de mala adherencia en niños con síntomas poco frecuentes (Global Initiative for Asthma (GINA), 2021).

Paso 2

- Dosis baja regular de esteroide inhalados con SABA según sea necesario.
- Alternativa: Dosis baja de esteroide inhalado cada vez que se use SABA en inhaladores separados (Martinez et al., 2011). Otra opción son los antagonistas de los receptores de leucotrienos (LTRA- Leukotriene receptor antagonists) que es menos efectivo que ICS (Chauhan & Ducharme, 2012) (Global Initiative for Asthma (GINA), 2021).

Paso 3

- Aumentar los esteroides inhalados a dosis media (Adams & Jones, 2006).

- Combinación de esteroide inhalado (dosis baja)- agonistas beta de acción prolongada (Vaessen-Verberne et al., 2010).
 - Los anteriores con SABA de alivio según sea necesario
- Terapia de mantenimiento y alivio con una dosis muy baja de esteroide inhalado-formoterol (Bisgaard et al., 2006) (Global Initiative for Asthma (GINA), 2021).

Paso 4

- Esteroide inhalado (dosis media) con LABA (Stempel et al., 2016), si no se controla con este manejo la recomendación es derivar con asesores expertos.
- Alternativa:
 - Aumentar esteroide inhalado (dosis altas) con LABA. Tiotropio (antagonista muscarínico de acción prolongada) se puede usar como terapia adicional en niños de 6 años o más, mejora modestamente la función pulmonar y reduce las exacerbaciones (Rodrigo & Neffen, 2017).
 - Si no se ha probado antes se puede agregar LTRA, teniendo en cuenta la advertencia de la FDA (FDA, 2020) (Global Initiative for Asthma (GINA), 2021).

Paso 5

- Derivar para evaluación de expertos, fenotipado y terapia adicional (Global Initiative for Asthma (GINA), 2021).

Tabla de evidencia

| Autor, año y lugar | Población | Exposición/ Intervención | Comparación | Resultados | Estudio | Comentarios |
|---|--|--|---|--|----------------------------|---|
| <p>Del Rio-Navarro BE et al. 2013, Ciudad de México</p> | <p>450 niños (10-18 años) de escuelas públicas de la ciudad de México.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 260 cumplieron criterios de inclusión ▪ 229 tenían pruebas de provocación con metacolina y función pulmonar reproducible - 40 tenían peso normal (IMC) - 116 obesidad - 73 obesidad mórbida | <p>- Mediciones antropométricas</p> <p>- Espirometría pre y pos broncodilatador</p> <p>- Pruebas de provocación con metacolina</p> | <p>- Obesidad vs peso normal</p> <p>- Obesidad mórbida vs peso normal</p> <p>- Obesidad vs obesidad mórbida</p> | <p>- Niños con obesidad mórbida tenían porcentaje mayor de FVC vs grupo con peso normal</p> <p>- Niños obesos tenían % pico más alto PEF vs grupos obesidad mórbida y peso normal</p> <p>- Prueba de provocación con metacolina (hiperreactividad bronquial)</p> <ul style="list-style-type: none"> • FEV1 basal obesos más bajos que obesidad mórbida ○ FEV1 más bajo entre obesos vs obesidad mórbida ○ Metacolina 0,25 – 1 – 6 y 16 mg/ml ▪ Hiperreactividad bronquial positivo PC₂₀ < 16 • Mayor obesos y | <p>Estudio transversal</p> | <p>No se encontró relación entre la obesidad y disminución del Vol corriente.</p> <p>La metacolina no es una técnica adecuada para evaluar la broncoconstricción en la población obesa.</p> <p>Los hallazgos muestran que la obesidad por si sola no es una condición suficiente para alterar la respuesta de las vías respiratorias a la metacolina.</p> <p>Nuestros hallazgos no confirman la hipótesis que la obesidad es un factor de riesgo para la broncoconstricción</p> <p>Sugiere que cualquier efecto de la obesidad sobre la broncoconstricción no es un</p> |

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | | | | <p>obesidad mórbida vs peso normal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mayor proporción niños en los grupos de obesos y obesos mórbidos tenían menos PC20 vs peso normal | <p>efecto directo de la obesidad por si sola.</p> <p>Solo se encontró un efecto en la hiperreactividad bronquial sobre la obesidad, pero no en niños con obesidad mórbida.</p> <p>Probable se necesite un tamaño de muestra más grande para detectar otro efecto.</p> <p>El estudio podría limitarse por un poder estadístico inadecuado para detectar diferencias de bronconstricción .</p> <p>Faltó un grupo control con obesidad sin asma.</p> <p>Faltó determinar alteración metabólica (glucosa, HDL, LDL, Tg) como condición adyuvante en alterar la respuesta de las vías metabólicas a metacolina.</p> |
|--|--|--|--|--|--|

| | | | | | | |
|---|---|--|--|--|---------------------|--|
| <p>Del Rio-Navarro BE et al. 2010, Ciudad de México .</p> | <p>Se reclutaron 500 adolescentes escuelas secundarias Del servicio de alergias del HIMFG (N= 443+57) - Se negaron a asistir a la visita clínica inicial: 57 (11.4%) - Se incluyeron: 111 OA (obesidad + asma) 198 ONA (obesidad sin asma) 63 NOA (no asma + obesidad) 71 NONA (no obesidad no asma) • Pacientes obesos IMC $p > 95$ por CDC • Con asma basado en directrices de GINA (intermitente o</p> | <p>- Medidas antropométricas (peso, talla, circunferencia de cintura, circunferencia del brazo, grosor del pliegue cutáneo) - Mediciones clínicas (PA, Tanner) - Mediciones bioquímicas (glu, CT, HDL, AU, insulina, glu 2h poscarga) - Evaluación de actividad física</p> | <p>-OA (obesidad + asma) -ONA (obesidad sin asma) -NOA (no asma + obesidad) -NONA (no obesidad no asma)</p> | <p>1) ONA tenían IMC más alto que OA (pero con percentil de IMC similar) 2) No hubo diferencias entre niveles de: HDL, glu basal, glucosa a las 2 horas entre los 4 grupos 3) Nivel de colesterol fue similar: OA, ONA y NOA - Obesos tenían niveles más altos que del grupo NONA 4) Nivel de Tg, ácido úrico, insulina basal, insulina a las 2 horas y HOMA-IR - Similar entre OA y ONA - Similar entre NOA y NONA 5) Prevalencia de alteración de glucosa en ayunas fue: - Mayor entre hombres con ONA vs OA (14,7 % IC 95 % 6,7-22,7) vs 3,7 % [0-7,8], respectivamente, $p < 0,05$ - Sin diferencia entre mujeres ONA vs OA:</p> | <p>Transversa l</p> | <p>- Hipótesis: el síndrome metabólico es más prevalente entre asmáticos vs adolescentes obesos no asmáticos. - Los hombres obesos con asma persistente leve tenían tasas más altas de síndrome metabólico que los hombres obesos sin asma; sin embargo, el asma pareció conferir un efecto protector contra el desarrollo de prediabetes Depósito de grasa disfuncional ectópica (obesos) induce la síntesis y suministro de adiponectinas y otras sustancias proinflamatorias/aterogénicas esto lleva a resistencia de insulina. La adiponectina produce un efecto protector mediante la inhibición de la producción de</p> |
|---|---|--|--|--|---------------------|--|

| | | | | | |
|--|--|--|--|---|--|
| | <p>persisten te leve) no usaban ICS inhalado s</p> | | | <p>(9,3 % 1,5–17) vs 7,1 % (0,4– 13,9) p > 0,05) - Grupo obesos: prevalencia de alt glu en ayunas mayor pero no significativo entre hombre NONA vs NOA (7,7 % 0–16,1) vs 2,8 % [0– 8,1] p>.05 - No casos de alteración de Glu ayunas entre las mujeres 6) Intolerancia a la glucosa - Prevalencia Hombre ONA >OA pero no significativa (4,9% 0,2-9,7 y 0%) - En mujeres cifras: 3,6% [0- 8,4] y 0% - No existió intolerancia entre grupos NONA y NOA 7) Síndrome metabólico - OA > ONA (hombres y mujeres) (44,2 % versus 36,4 %, p < 0,05, según los criterios de Ferranti)</p> | <p>IL6 y citocinas proinflamatorias. Los niveles bajos de adiponectina se encuentran en pacientes con inflamación crónica (obesidad visceral, resistencia a la insulina).</p> |
|--|--|--|--|---|--|

| | | | | | |
|--|--|--|--|---|--|
| | | | | <p>8) Usando criterios de Ferranti</p> <ul style="list-style-type: none"> - OA tenían glu más baja y PA más alta que ONA - Entre hombres: OA tuvo frecuencias más altas de anomalías metabólicas que ONA (PA más alta, cc más alta, >3 anomalías metabólicas) <p>9) Niveles de glu más altos en hombres ONA vs OA</p> <p>10) En mujeres no hubo diferencias significativas entre OA y ONA</p> <p>11) Hombres con OA tenían Tg más altos y >3 anomalías metabólicas vs mujeres</p> <p>12) Mujeres ONA tenían una PA más alta vs hombres ONA</p> <p>13) Adolescente NONA tenían más ejercicio vigoroso y menos tiempo</p> | |
|--|--|--|--|---|--|

| | | | | | | |
|--|--|---|--|---|-------------|---|
| | | | | de pantalla que otros grupos | | |
| Del Rio-Navarro BE et al. 2008, Ciudad de México . | Pacientes con asma y obesidad del HIMFG -Total 89 pacientes -Se dividió por Diagnóstico: Grupo A: n=19 asma Grupo B: n=37 obesos Grupo C: n=33 obesos y asma Control: -20 pacientes sanos no obesos no asmáticos | - Mediciones bioquímicas: E-selectina (sE), sICAM-1, sVCAM, PCR, CT, Concentración de insulina, IR-HOMA | - obesos y obesos + asma vs asma y control - obesos vs obesos +asma - Entre mol de adhesión * sE vs IMC, PCR, VCAM, ICAM * ICAM vs PCR, Tg, IMC * PCR vs IMC | 1) Características de la población - Obesos y obesos + asma: niveles más altos de IMC, PAS/PAD, nivel más alto de insulina y HOMA vs control y asmáticos - No hay diferencias entre IMC, PAS/PAD, perfil de lípidos, glucosa, insulina, HOMA entre obesos y obesos asmáticos 2) Marcadores de activación endotelial e inflamación sistémica - Obesos y asma + obesos: niveles séricos más altos de ICAM-1 vs niños sanos - Concentración sE y sVCAM no diferencias | Transversal | - Asma leve no exacerbó la activación endotelial en obesos - Inflamación sistémica se asoció con la activación endotelial en niños asmáticos - Confirmó la activación endotelial en niños obesos y la correlación negativa entre edad y concentración de sE - Los niveles de ICAM-1 y sE se reportaron más altos en pacientes con asma estable que en controles sanos y aumentaron más en casos de asma aguda - Este estudio mostró que el asma alérgica no exacerbaba la activación endotelial en niños obesos * Se encontró una asociación significativa |

| | | | | |
|--|--|--|---|--|
| | | | <p>en los 4 grupos</p> <p>3) Correlación entre moléculas de adhesión y PCR</p> <ul style="list-style-type: none"> - sE correlaciona (+) con IMC, PCR, VCAM-1, ICAM - ICAM-1 correlación entre PCR, IMC y Tg - PCR mostró relación débil pero significativa con IMC - No se encontró correlación (+) entre VCAM-1 e IMC o PCR - No se encontró asociación entre VCAM-1 y PCR <p>4) Análisis de regresión múltiple entre PCR o moléculas de adhesión y otros marcadores de riesgo cardiovascular</p> <ul style="list-style-type: none"> - En todos los grupos PCR depende de ICAM-1 | <p>entre la inflamación sistémica y la activación endotelial en niños asmáticos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tamaño de la muestra con solo 89 niños obesos o asmáticos - Ausencia de datos sobre la inflamación de las vías respiratorias en los sujetos del estudio. - Ausencia de grupo de obesos grave con asma grave - Se observó activación endotelial en niños obesos. |
|--|--|--|---|--|

| | | | | | | |
|----------------------------------|---|--|--|---|-------------------|---|
| | | | | - sE depende de la edad e IMC - ICAM-1 depende de IMC y PCR - VCAM -1 depende de edad | | |
| GLUCOSA | | | | | | |
| Szczeklik A et al. 1980, Polonia | 31 pacientes con asma bronquial atópica (18 a 33 años) y 21 estudiantes sanos (16 a 30 años). | - Adm tolbutamina 10 gr IV por 3 min - Medidas bioquímicas: glucosa, insulina, GH (previo adm tolbutamina) y posterior (5, 10, 15, 30, 60 y 120) - Insulina cristalina rápida (noche) 0.1 U/Kg. Determinación Glu post insulina (5,10, | | TEST DE TOLBUTAMINA (sulfonilureas). Niveles basales de insulina similares en los dos grupos. Pacientes con asma liberaron menos insulina después de la inyección con tolbutamina. En el grupo asmático (media +/- SEM DE 3.7 +/- 0.96 mU/min) que en el grupo sano (6.9 +/- 1.37 mU/min) La glicemia no mostró diferencias en los 2 grupos DE/SEM los niveles iniciales de glucosa en los 2 grupos | Casos y controles | Alteraciones en la liberación de insulina y sus efectos hipoglicemiantes en pacientes con asma alérgica, lo cual sugiere que estas alteraciones protegen a los pacientes asmáticos contra la diabetes |

| | | | | | |
|--|--|---|--|--|--|
| | | <p>15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 90 y 120) después de la determinación de glucosa</p> | | <p>sanos (n=11) y asmáticos (n=19) fue de 4.4 +/- 0.3 y 4.5 +/- 0.1 mmol/L (79 +/- 6 y 81 +/- 2 mg/dl) 54 / 5000 alcanzó los valores más bajos 30 min después de la tolbutamida (2.5 y 2.8 mmol/L; 45 y 50.4 mg/dl), y después gradualmente regresaron a lo normal de la pre inyección</p> <p>La GH no mostro diferencias entre los grupos estudiados hasta 60 min después de la inyección de tolbutamina cuando los asmáticos liberaron más hormona</p> <p>Aumento evidente de la producción de GH en los pacientes después de 120 min de la prueba (ocurrió 30 min</p> | |
|--|--|---|--|--|--|

| | | | | | | |
|-----------------------------|---|--|--|---|-----------------------|---|
| | | | | <p>después de la hipoglucemia más profunda)</p> <p>TEST DE INSULINA En los 2 grupos la media de glicemia fue similares al inicio y 40 min después Pero la recuperación de la glucosa se ralentizo en el grupo de pacientes asmáticos y se registraron valores más bajos a los 60 y 90 min después de la inyección de insulina entre los pacientes asma que en los sujetos sanos.</p> | | |
| COLESTEROL | | | | | | |
| Al-Shawwa B et al. 2006, EU | Pacientes entre 4 y 20 años de edad entre junio 2002 y julio 2004 en una clínica pediátrica de atención primaria medio oeste de EEUU. Incluyeron: todos los | - Recolección de datos de historias clínicas: Todas las visitas (incluida extracción muestra | | Regresión logística multivariable: Identificar las variables relacionadas con la probabilidad de tener asma. - Colesterol sérico total: Grupo con asma 176,7 ± 39,8 vs Grupo | Estudio retrospectivo | - Se encontró que la hipercolesterolemia se asocia con mayor frecuencia al diagnóstico de asma incluso cuando se controlaron otras posibles variables de confusión como |

| | | | | |
|--|---|--|---|--|
| | <p>niños que acudieron (evaluación niño sano)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 189 historias clínicas (se excluyó 1 falta exp) - 50 (27%): Asma | <p>s). Peso, talla, antecedentes filiar asma/alergia, exposición a humo de tabaco, diagnóstico asma)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mediciones bioquímicas: colesterol serico total | <p>sin asma 162,9 ± 12,8 (P < 0.05)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 21 pctes (42%) con asma eran obesos vs 31 (22%) sin asma (p < 0.05) - IMC grupo asma 22.6 ± 6,14 vs grupo no asma 20,3 ± 5,52 (p< 0.05) - En el análisis de regresión logística multivariable solo la hipercolesterolemia y la obesidad se identificaron como factores de riesgo para el asma - Aumento niveles de colesterol se asoció significativamente con asma (por cada incremento Log 7,54; IC del 95%, 1,13–50,7 - Obesos tenían mayor riesgo de asma (2,29; IC del 95%, 1,13–4,63) - Obesidad y hipercolesterolemia aumentaron la | <p>la edad, el sexo y la obesidad.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Es posible que la hipercolesterolemia aumente el riesgo de asma al promover un estado proinflamatorio en las vías respiratorias (aumento de TNFα, IL-6) - El efecto del hipercolesterolemia sobre el asma encontrado en este estudio fue independiente de la obesidad. - Si bien este estudio es un análisis retrospectivo, tiene suficiente poder estadístico para mostrar efectos significativos independientes de la hipercolesterolemia sobre la frecuencia del asma en un análisis de regresión multivariante. |
|--|---|--|---|--|

| | | | | | | |
|--------------------------------|---|---|--|--|---------------------|--|
| | | | | probabilidad asma de forma independiente sin interacción entre ambas (p=0.6) | | |
| TRIGLICERIDOS | | | | | | |
| Sun-Hye Ko et al. 2018, Corea. | - 2841 sujetos de 11 a 18 años - 123 con asma - 2718 sin asma (control) Se dividió en 4 grupos: 1. No tener grupos de AR 2. Tener un grupo de AR 3. Tener 2 grupos de AR 4. Tener 3 o 4 grupos AR Prevalencia: asma/grupos AR | - Cuestionario - Mediciones antropométricas - Mediciones bioquímicas: CT, TG, LDL-C, HDL-C - Cálculo: NHDL-C (TC - HDL-C), CT/HDL-C, LDL-C/HDL-C y TG/HDL-C - Se dividió: *Q4: cuartil más alto excepto HDL (más bajo) | | - Análisis de datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de Corea (KNHANES V) de 2010-2012 KNHANES encuesta transversal nacional para estimar el estado nutricional y de salud de la población coreana. - Diseño de muestra móvil con muestreo probabilístico por conglomerados estratificados * Se muestreo total 31596 personas * Participaron 25 533 tasa de respuesta del 80.8%: ▪ 3443 sujetos de 11 a 18 años | Estudio transversal | - Se comparó la prevalencia de asma entre los grupos de lípidos de alto riesgo y bajo riesgo - Cociente: *CT/HDL-C, *LDL-C/HDL-C - Niveles no-HDL - Más alto en grupo de asma que sin asma (p<0.05) - Grupos de alto riesgo mostraron prevalencia de asma significativamente más alta (más alto CT, TG, LDL-C y no HDL-C, relación TG/HDL-C) que los de bajo riesgo (p<0.05) - Después de ajustar por posibles factores de confusión: |

| | | | | | | |
|--|--|---|--|--|--|--|
| | | <p>“Grupos de alto riesgo AR”</p> <p>* El resto “grupos de bajo riesgo BR”</p> <p>Análisis estadístico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Regresión logística multivariada analizar asociación [] lípidos séricos y prevalencia de asma - Comparo riesgo de asma en grupo AR para cada lípido vs grupos BR | | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Criterios de Exclusión: tiempo ayuno insuficiente (n=350), falta de datos para análisis (n=252) ▪ Se analizaron 2841 sujetos: <ul style="list-style-type: none"> - 123 se Dx asma por un médico - Grupo asma: Mayor tendencia a residir en área urbana, ingesta de energía y grasas, hombres * Relaciones CT/HDL-C, LDL-C/HDL-C y niveles de NHDL-C más alto vs sin asma P = 0,014, 0,0277 y 0,0499 * No diferencia significativa niveles TC, TG, HDL-C y LDL-C entre ambos grupos - Prevalencia de asma | | <p>*Grupos de alto riesgo se asociaron con asma según sus niveles más altos de CT (OR, 1,69 IC 95%1,012–2,822) y cocientes de TG/HDL-C (OR 1,665; IC 95 %, 1,006–2,756)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Niveles séricos más altos de TC, TG, LDL-C, NHDL-C y relación TG/HDL-C se asociaron mayor prevalencia de asma. - Proporción elevada de Tg/HDL se correlacionó con la resistencia a insulina, hígado graso no alcohólico, aterosclerosis - Hipercolesterolemia regula al alza las moléculas de adhesión cel al endotelio - Asociación entre dislipidemia y asma puede ser el tráfico de colesterol y |
|--|--|---|--|--|--|--|

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | | <p>Construyo 3 modelo para cada lípido:</p> <p>- Modelo 1: Ajustes por edad, sexo</p> <p>- Modelo 2: ajustes por lugar residencia, ejercicio, ingresos bajos, duración de sueño</p> <p>- Modelo 3: similar modelo 2 + ajuste por ingesta de energía y grasas</p> | <p>grupos AR vs BR</p> <p>AR (TC, TG, LDL-C, TG/HDL-C y NHDL-C) > BR</p> <p>P = 0,006, 0,010, 0,021, 0,004 y 0,041</p> <p>Asma AR (HDL) > BR (5,038 frente a 3,712, P = 0,160)</p> <p>- Prevalencia asma</p> <p>* 1 grupo AR: 3,852 (22.22)</p> <p>* 2 grupos AR: 4,741 (27.38)</p> <p>* 3 o 4 grupos AR: 7,644 (4.23)</p> <p>(P for trend = 0.005)</p> <p>La prevalencia de asma aumentó linealmente con el aumento de número de grupos de AR</p> <p>Modelo 1: Grupos AR (TC, TG, LDL, TG/HDL-C y NHDL-C) asma > BR</p> <p>Modelo 2: seguía siendo significativo</p> | <p>cambio de la respuesta inmunitaria innata</p> <p>LIMITACIONES</p> <p>- Transversal: asociación entre asma y dislipidemia puede no implicar una relación causal</p> <p>- No se pudo analizar los datos según el fenotipo del asma (atópica o no atópica) no se tomó IgE, PCT</p> <p>- No incluía datos del uso de medicamentos, función pulmonar (no se determinó relación gravedad de asma y dislipidemia)</p> <p>- Relación positiva dislipidemia y asma con IMC y PA normales</p> <p>Sugiere que la dislipidemia es un factor de riesgo independiente de obesidad</p> |
|--|--|--|--|--|

| | | | | | |
|--|--|--|--|---|--|
| | | | | <p>Modelo 3: CT OR asma 1.69 (IC 95 %, 1,012–2,822) AR vs BR TG/HDL 1,665 (IC 95 %, 1,006–2,756) Asma AR (TG, LDL-C y NHDL-C) de ser significativa</p> | <p>En el modelo 3 al involucrar la parte de ingesta se puede contrarrestar se sugiere análisis por conglomerados condicionan un riesgo para asma</p> |
|--|--|--|--|---|--|

4. Planteamiento del Problema

El asma pediátrica es un grave problema de salud pública en todo el mundo (Masoli et al., 2004). A pesar de que la muerte relacionada con el asma debería ser prevenible, la tasa de mortalidad por niños con asma de 5 a 11 años es de 3.4 casos por millón de habitantes al año. (Most Recent National Asthma Data | CDC. (2021, 30 marzo). Centers for Disease Control and Prevention. Recuperado 22 de mayo de 2022, de https://www.cdc.gov/asthma/most_recent_national_asthma_data.htm).

La Red Global de Asma es la continuación del Informe mundial sobre el asma 2011, lanzado durante la Reunión de alto nivel de las Naciones Unidas sobre enfermedades no transmisibles en Nueva York los días 19 y 20 de septiembre de 2011. El Informe mundial sobre el asma 2011 destacó cuestiones entorno al asma, la enfermedad crónica más común entre los niños que también afecta a millones de adultos en todo el mundo (Dharmage et al., 2019) (*European Community Respiratory Health Survey*, 2018) (Burney, 1996) Proporcionó una visión general de lo que se sabe y lo que se desconoce sobre las causas y los factores desencadenantes de la enfermedad, la prevalencia mundial, la implementación de las pautas de manejo, el progreso que se está logrando, desafíos actuales y futuro (*Global Asthma Network*, 2014).

Al ser el estudio GAN un estudio epidemiológico transversal, multicéntrico internacional donde uso la misma metodología utilizadas en las fases 1 y 3 de ISAAC adicionando preguntas sobre los factores de riesgo y el manejo del asma, en la fase 2 donde se incluye 15 centros en 14 ciudades de México, realizado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez donde se usó los mismos cuestionarios básicos escritos estandarizados desarrollados para ISAAC pero para el propósito de GAN fueron modificadas algunas preguntas para mejorar la comprensión de los síntomas de asma, dicho cuestionario incluyó peso y talla para estimar el IMC y toma de muestra sanguínea para realizar cuantificación de IgE sérica y perfil metabólico (*Global Asthma Network*, 2014) por lo cual fue posible conocer la prevalencia de síntomas de asma y alteraciones en glucosa, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL en escolares de 5 a 12 años.

Las alteraciones metabólicas incluyendo la hiperlipidemia se ha visto implicada en el desarrollo de diferentes enfermedades incluyendo asma a través de la inducción y potenciación de la inflamación, los niveles altos de colesterol en el plasma mejoran la expresión de genes proinflamatorios, moléculas de adhesión celular y citocinas proinflamatorias. El efecto de las alteraciones en la glucosa, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL con los síntomas del asma está poco establecido ya que la mayoría de los estudios se basan en cohortes seleccionadas de niños con obesidad (Perez & Piedimonte, 2014b).

5. Pregunta de Investigación

¿Cuál es la prevalencia de escolares de 5 a 12 años con alteraciones en la glucosa, colesterol, triglicéridos, HDL y LDL y síntomas de asma de acuerdo con el estudio Global Asthma Network (GAN) fase 2 en la Ciudad de México?

6. Justificación

El asma es una enfermedad que afecta del 1-18% de la población de diferentes países (Global Initiative for Asthma (GINA), 2021), su prevalencia ha aumentado en la última década (Girirajan et al., 2011). De acuerdo con los resultados globales de la Fase Tres de ISAAC, la prevalencia más alta de asma en adolescentes ($\geq 20\%$) se observó en los países de habla inglesa de Australasia, Europa y América del Norte, y en partes de América Latina donde participaron diez centros de ocho ciudades; la prevalencia de sibilancias actuales (sibilancias en los últimos 12 meses) en adolescentes osciló entre 3.9 % en la Ciudad de México y 14.4 % en la Ciudad de Victoria, Tamaulipas (*The International Study of Asthma and Allergies in Childhood*, 2012).

La Red Global de Asma se estableció en 2012 para mejorar la atención del asma a nivel mundial, con un enfoque en los países de ingresos bajos y medianos (Dharmage et al., 2019) (*European Community Respiratory Health Survey*, 2018).

GAN uso la misma metodología utilizada en las fases 1 y 3 de ISAAC, sin embargo, se agregaron preguntas sobre los factores de riesgo y el manejo del asma. Los objetivos de la Fase I de GAN fueron estudiar asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica en escolares y adolescentes de diferentes países, para investigar y evaluar la prevalencia, la gravedad, el manejo y los factores de riesgo en referencia a la Fase Tres de ISAAC (*Global Asthma Network*, 2014). En total, se incluyeron 35780 escolares de 570 escuelas y 41339 adolescentes de 220 escuelas. La prevalencia de sibilancias fue de 26.2 % en los escolares (95% CI 25.8% a 26.7%) y de 23.9% en adolescentes (95% CI 23.4% a 24.3%). La frecuencia de sibilancias recurrentes fue del 10.2% (95% CI 9.9% a 10.5%) vs 11.6% (95% CI 11.2% a 11.9%). Los factores de riesgo para sibilancias recurrente en escolares fueron: rinitis (OR 4.484; 95% CI 3.915% - 5.134%) y eccema (OR 1.735; 95% CI 1.461% - 2.059%) y en adolescentes fueron: rinitis (OR 3.492; 95% CI 3.188% - 3.825%), rinitis alérgica (OR 2.144; 95% CI 1.787% - 2.572%). Los factores de riesgo más importante para síntomas de asma en los dos grupos fueron la presencia de síntomas de rinitis y eccema (Del-Río-Navarro et al., 2020).

Las comorbilidades se han asociado al desarrollo de asma como la relación del perfil metabólico y asma Al-Shawwa B et al identificó que el grupo con asma presentaba mayores niveles de colesterol en comparación del grupo sin asma y en el análisis de regresión logística la hipercolesterolemia y la obesidad se identificaron como factores de riesgo para el asma (Al-Shawwa et al., 2006), en un estudio transversal realizado en la Ciudad de México se encontró que los adolescentes obesos con asma persistente leve tienen mayor frecuencia de síndrome metabólico que los adolescentes obesos sin asma, sin embargo, esta asociación ocurrió principalmente entre los hombres (Del-Río-Navarro et al., 2010). La relación entre la prevalencia de alteraciones metabólicas (glucosa, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL) y los síntomas de asma de acuerdo con el estudio Global Asthma Network (GAN) fase 2 en la Ciudad de México no es conocida, dar a conocer su relación es importante para poder trabajar en la disminución de su impacto en enfermedades crónicas como el asma.

7. Hipótesis

Ho

La prevalencia de síntomas de asma reportados en el cuestionario y alteraciones en glucosa, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL en escolares de 5 a 12 años en la Ciudad de México será igual a la reportada por Sun-Hye Ko et al. (Ko et al., 2018).

Ha

La prevalencia de síntomas de asma reportados en el cuestionario y alteraciones en glucosa, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL en escolares de 5 a 12 años en la Ciudad de México será de al menos 7.6% con base en lo reportado en el 2018 por Sun-Hye Ko et al. (Ko et al., 2018).

8. Objetivos

A. OBJETIVO GENERAL

Conocer la prevalencia de síntomas de asma y alteraciones en glucosa, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL en escolares de 5 a 12 años de acuerdo al estudio Global Asthma Network (GAN) fase 2 en la ciudad de México.

B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características sociodemográficas y clínicas de los escolares de 5 a 12 años de acuerdo con el estudio Global Asthma Network (GAN) fase 2 en la Ciudad de México.
- Conocer la prevalencia de escolares de 5 a 12 años con síntomas de asma (tos, dificultad respiratoria, sibilancias y tos con ejercicio) y las alteraciones metabólicas (glucosa, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL).
- Conocer la prevalencia de escolares de 5 a 12 años con síntomas de asma y alteraciones metabólicas (glucosa, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL) de acuerdo con su Índice de Masa Corporal (IMC) (eutrófico, sobrepeso y obesidad).

9. Metodología

Diseño del estudio

Estudio transversal analítico llamado Global Asthma Network (GAN) fase 2, en la Ciudad de México.

Población

Se incluyeron escolares de 5 a 12 años eutróficos, con sobrepeso y obesidad con síntomas de asma de acuerdo con el cuestionario Global Asthma Network (GAN) fase 2 realizado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. El muestreo fue no probabilístico por conveniencia.

Se utilizó el instrumento GAN fase 2 el cual corresponde a cuestionario de síntomas y factores de riesgo, previamente estandarizados y traducidos al español del estudio ISAAC en la fase II; para el propósito del estudio GAN fase 2 fueron modificadas algunas preguntas para mejorar la comprensión de los síntomas de asma (tos, sibilancias, limitación a la actividad física, despertares nocturnos), rinoconjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, que se consideran de interés para evaluar factores ambientales. En el cuestionario se incluyó peso y talla para estimar el IMC de los pacientes. Cabe mencionar que este protocolo está aprobado por los Comités de Investigación, Ética y Bioseguridad del Hospital Infantil de México con el número HIM/2018/093.

Métodos

Se realizó toma de muestra sanguínea de 6 ml para la obtención de IgE sérica y perfil metabólico, así como pruebas prick to prick, pruebas de espirometría pre y post broncodilatador.

Criterios de inclusión

- Escolares de 5 a 12 años
- Sexo masculino o femenino
- De cualquier grupo étnico
- Eutróficos, con sobrepeso y obesidad
- Síntomas de asma (tos, dificultad respiratoria, sibilancias y tos con ejercicio)
- Con toma de perfil metabólico (glucosa, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL)

Criterios de exclusión

- Pacientes con cuestionario de síntomas incompleto > 10%
- Sin perfil metabólico
- Tratamiento con hipolipemiantes, hipoglicemiantes o insulina

Tamaño de muestra

El tamaño de muestra se realizó por medio de la fórmula de cálculo para una proporción, donde se

tomó como proporción observada la prevalencia de pacientes pediátricos con síndrome metabólico y asma el cual corresponde al 44.2% reportado por Del-Rio-Navarro, B. E con un valor de alfa igual a 0.05 y nivel de precisión del 0.08 asumiendo un error tipo β del 80%. De acuerdo con lo anterior, el tamaño mínimo de muestra es de 177 escolares de 5 a 12 años.

10. Plan de Análisis Estadístico

El plan de análisis estadístico se llevó a cabo de la siguiente manera:

Los datos fueron evaluados por medio de la prueba de Shapiro Wilk y Kolmogorov-Smirnov para conocer su distribución. Para las variables cuantitativas con libre distribución se obtuvieron medianas y rangos intercuartilares. Para las variables cualitativas, se estimaron frecuencias y porcentajes con los intervalos de confianza 95% (IC 95%). Dichas variables cualitativas se utilizaron para estimar la prevalencia de alteraciones en la glucosa, triglicéridos, colesterol, HDL y LDL, prevalencia de síntomas de asma, diagnóstico médico de asma, síntomas nocturnos, síntomas con el ejercicio y las variables cuantitativas para describir Índice de masa corporal (IMC).

Para el análisis bivariado de las variables cualitativas, se utilizó el test de Chi-cuadrada, y para las variables cuantitativas t de Student y ANOVA de una sola vía, considerando una p significativa menor de 0.05.

Se utilizó el programa Microsoft Excel 2019 v16.35 (Microsoft Corporation) para la recolección y el ordenamiento de los datos, y el programa IBM SPSS Statistics v25.0 (SPSS Inc. IBM Company) para el análisis estadístico.

11. Descripción de las Variables

| Variable | Definición Conceptual | Definición Operacional | Tipo de variables | Análisis estadístico |
|--------------------------------------|--|-------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| VARIABLES DEPENDIENTES | | | | |
| Glucosa | Una fuente primaria de energía para los organismos vivos. Es natural y se encuentra en frutas y otras partes de las plantas en su estado libre. (Mesh terms) Prueba para determinar la capacidad de un individuo para mantener la HOMEOSTASIS de la GLUCOSA EN SANGRE. (Mesh terms) | mg/dl ≥100 < 100 | Cualitativa nominal Dicotómica | Chi cuadrada |
| | Definido por la Federación Internacional de Diabetes (IDF) glucosa rápida en plasma >100 mg/dl (Zimmet et al., 2007) | | | |
| Colesterol | El esteroles principal de todos los animales superiores, distribuido en los tejidos del cuerpo, especialmente el cerebro y la médula espinal, y en las grasas y aceites animales. (Mesh terms) | mg/dl ≥200 < 200 | Cualitativa nominal Dicotómica | Chi cuadrada |
| | Alto ≥ 200 mg/dl (Engorn et al., 2015) | | | |
| HDL Lipoproteína de alta densidad | Colesterol que está contenido o unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL), incluidos ÉSTERES DE COLESTEROL y colesterol libre. (Mesh terms) | mg/dl < 40 mg/dl > 40 mg/dl | Cualitativa nominal Dicotómica | Chi cuadrada |
| | Definido por la Federación Internacional de Diabetes (IDF) glucosa rápida en plasma 10 - <16 años: < 40 mg/dl (Zimmet et al., 2007) (Engorn et al., 2015) | | | |
| LDL Lipoproteína de baja densidad | Colesterol que está contenido o unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL), incluidos ÉSTERES DE COLESTEROL y colesterol libre. (Mesh terms) | mg/dl > 130 mg/dl < 130 mg/dl | Cualitativa nominal Dicotómica | Chi cuadrada |
| | ≥ 130 mg/dl THE HARRIET LANE HANDBOOK (20. ^a ed., p. 228). | | | |

| | | | | |
|---------------------------------|---|---|--------------------------------|--------------|
| | (2015). (20. ^a ed.). Philadelphia: Elsevier. | | | |
| Triglicéridos (esta es nueva) | Un éster formado a partir de GLICEROL y tres grupos de ácidos grasos. (Mesh terms) Definido por la Federación Internacional de Diabetes (IDF) glucosa rápida en plasma 10 - <16 años: ≥ 150 mg/dl (Engorn et al., 2015) | mg/dl > 150 mg/dl < 150 mg/dl | Cualitativa nominal Dicotómica | Chi cuadrada |
| VARIABLES INDEPENDIENTES | | | | |
| Edad | Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales(<i>REAL ACADEMIA ESPAÑOLA, 2014</i>). | En años y meses | Cuantitativa continua | T de Student |
| Sexo | Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas(<i>REAL ACADEMIA ESPAÑOLA, 2014</i>). | 1=masculino 2=femenino | Cualitativa nominal Dicotómica | Chi cuadrada |
| Control | Regulación de un sistema, proceso o parámetro fisiológicos, bien de forma natural, bien de forma terapéutica en caso de alteración o enfermedad(<i>REAL ACADEMIA ESPAÑOLA, 2014</i>). En el cuestionario se tomará en cuenta la respuesta a la pregunta No 15 . “En los últimos 12 meses ¿Cuántos cuadros de tos con sibilancias o silbido de pecho ha tenido su hijo?” Pregunta No 21 . “En los últimos 12 meses ¿Ha tenido su hijo tos seca por la noche que no sea por gripe o resfriado?” | 1 = Ninguno 2 = 1 a 3 3 = 4 a 12 4 = Más de 12 | Cualitativa ordinal | Chi cuadrada |
| Asma | Una forma de trastorno bronquial con tres componentes distintos: hipersensibilidad de las vías respiratorias (hipersensibilidad respiratoria), inflamación de las vías respiratorias y obstrucción intermitente. Se caracteriza por contracción espasmódica del músculo liso de las vías | 1 = Si 2 = No | Cualitativa nominal-Dicotómica | Chi cuadrada |

| | | | | |
|--------------------|--|--------------------------|---------------------------------------|---------------------|
| | <p>respiratorias, sibilancias y disnea. (Mesh terms)</p> <p>En el cuestionario se tomará en cuenta la respuesta a la pregunta No 14. “En los últimos 12 meses ¿Su hijo ha tenido tos con silbido de pecho?”</p> <p>Pregunta No 18. “¿Le han dicho que su hijo tiene asma?”</p> <p>Pregunta No 19. “¿El asma de su hijo ha sido diagnosticado por un doctor?”</p> <p>Pregunta No 45. “En los últimos 12 meses ¿Su hijo ha tenido tos con sibilancias o silbido de pecho cuando no estaban resfriados o con gripe?”</p> | | | |
| Sibilancias | <p>Ruidos, normales y anormales, escuchados en la auscultación sobre cualquier parte del TRACTO RESPIRATORIO (Mesh terms)</p> <p>En el cuestionario se tomará en cuenta la respuesta a la pregunta No 13. “Alguna vez ¿Su hijo ha tenido tos con sibilancias o silbido en el pecho?”</p> | <p>1 = Si 2 = No</p> | <p>Cualitativa nominal-Dicotómica</p> | <p>Chi cuadrada</p> |
| Tos | <p>Una expulsión repentina y audible de aire de los pulmones a través de una glotis parcialmente cerrada, precedida por una inhalación. Es una respuesta protectora que sirve para limpiar la tráquea, los bronquios y/o los pulmones de irritantes y secreciones, o para evitar la aspiración de materiales extraños a los pulmones. (Mesh terms)</p> <p>En el cuestionario se tomará en cuenta la respuesta a la pregunta No 39. “En los últimos 12 meses ¿Su hijo usualmente ha estado congestionado del pecho o ha tenido tos con flemas cuando no estaba resfriado o con gripe?”</p> | <p>1 = Si 2 = No</p> | <p>Cualitativa nominal-Dicotómica</p> | <p>Chi cuadrada</p> |

| | | | | |
|---------------------------------------|---|------------------|--------------------------------|------------------|
| | Pregunta No 40 “¿Su hijo se encuentra congestionado del pecho o tose con flemas la mayoría de los días (4 o más días a la semana) por lo menos durante 3 meses del año?” | | | |
| Síntomas con ejercicio | <p>Síntoma: Manifestación de una enfermedad o de un síndrome que solo es percibida por el individuo que lo padece. Cuando una alteración puede ser percibida tanto por el enfermo como por un observador externo(<i>REAL ACADEMIA ESPAÑOLA</i>, 2014).</p> <p>Ejercicio: Acción de ejercitar o de ejercitarse(<i>REAL ACADEMIA ESPAÑOLA</i>, 2014).</p> <p>En el cuestionario se tomará en cuenta la respuesta a la pregunta No 20. “En los últimos 12 meses ¿Su hijo ha tenido un cuadro de tos, sibilancias o silbido de pecho durante o después del ejercicio?”</p> <p>Pregunta No 42 “En los últimos 12 meses ¿Su hijo ha presentado silbido de pecho durante o después del ejercicio?”</p> | 1 = Si 2 = No | Cualitativa nominal-Dicotómica | Chi cuadrada |
| Dificultad respiratoria Disnea | <p>Respiración difícil o dificultosa. (Mesh terms)</p> <p>En el cuestionario se tomará en cuenta la respuesta a la pregunta No 17. “En los últimos 12 meses ¿Su hijo ha tenido tos con sibilancias y silbido tan intenso que al hablar tuviera que tomar aire entre una palabra y otra?”</p> <p>Pregunta No 46 “Alguna vez ¿Se ha despertado su hijo por dificultad para respirar?”</p> <p>Pregunta No 47 “Alguna vez ¿Se ha despertado su hijo sintiendo opresión en el pecho?”</p> | 1 = Si 2 = No | Cualitativa nominal-Dicotómica | Chi cuadrada |
| Índice de masa corporal (IMC) | Un indicador de la densidad corporal determinada por la relación del peso corporal con la | Percentiles | Cualitativa ordinal | ANOVA de una vía |

| | | | | |
|--|---|---|--|--|
| | <p>altura corporal. IMC=peso (kg)/talla al cuadrado (m²). El IMC se correlaciona con la grasa corporal (TEJIDO ADIPOSO). Su relación varía con la edad y el sexo. (Mesh terms)</p> | <p>Eutrófico P>5 - <85 Sobrepeso P85 - <95 Obesidad ≥P95</p> | | |
| | <p>CDC niños 2 años o más (Gallagher & National Collaborative on Childhood Obesity Research, 2020)</p> | | | |

12. Resultados

Se reclutaron 424 escolares de 6 años y 1 mes hasta 10 años y 11 meses, en el periodo comprendido entre 2016 a 2019.

Datos demográficos.

Del total de la muestra (424) teniendo en cuenta la asimetría y curtosis de la población se analiza como de libre distribución por lo cual la mediana de edad corresponde a 8 años con un RI (7.41 – 9.08). El 60.1% (255) eran de sexo femenino. Con respecto al índice de masa corporal el 61.6% (261) fueron eutróficos, 17.7% (75) padecían sobrepeso y el 20.8% (88) obesidad.

De los pacientes que fueron eutróficos el 64.7% (165) fueron mujeres, en el caso de los pacientes con sobrepeso el 20% (51) fueron mujeres y en los pacientes con obesidad al menos el 29% (49) fueron hombres.

Parámetros bioquímicos

De los 424 pacientes incluidos en la muestra del estudio, cabe mencionar que 13 pacientes no contaron con parámetros bioquímicos. De los 411 pacientes, se calcularon las medianas y rangos intercuartiles de glucosa, triglicéridos, colesterol, HDL, LDL, los cuales se encuentran en la tabla 1. El parámetro más alterado fue el colesterol total con una mediana de 161 mg/dl (145 – 183) seguido de LDL con mediana 92.6 mg/dl (79.8 – 111.6).

Teniendo en cuenta al consenso de expertos de la Federación Internacional de Diabetes (IDF), la distribución de la población con respecto a los parámetros bioquímicos se encuentra en la tabla 2. El parámetro bioquímico más afectado en el total de la población es el HDL con un 18.9% < 40 mg/dl.

Síntomas de asma

Los síntomas de asma incluyeron sibilancias, limitación a la actividad física, diagnóstico de asma por un médico, síntomas nocturnos, disnea, limitación a la actividad física, despertares nocturnos se visualizan en la tabla 3 y tabla 4. El 52.1% de los pacientes manifestaron presentar en algún momento tos con sibilancias y el 34.9% en los últimos 12 meses. Sin embargo, solo el 9.2% fue diagnosticado con asma por un médico. Llama la atención que por lo menos, el 21% de los pacientes presentaron síntomas nocturnos.

Frecuencia de parámetros bioquímicos por variable de síntoma de asma

De los 424 pacientes incluidos en la muestra del estudio, 13 pacientes no contaron con parámetros bioquímicos. De forma general, por lo menos el 11% de los pacientes presentaron alguna alteración metabólica. El parámetro bioquímico más

afectado en el total de las preguntas del cuestionario aplicado corresponde al HDL con un promedio del 20% (<40 mg/dl). El aumento de los triglicéridos fue el segundo parámetro afectado, con una frecuencia del 10% (>150 mg/dl), seguido por el colesterol total con una frecuencia del 9% (>200 mg/dl). El parámetro bioquímico menos afectado en el total de las preguntas del cuestionario aplicado a los pacientes fue la glicemia. Tabla 5.

Los síntomas de asma que más alteraciones metabólicas reportaron corresponden a tos y/o sibilancias, diagnóstico de asma por médico, congestión la mayoría de los días durante los últimos 3 meses. El 19.5% de los pacientes con tos y/o sibilancias presentaron HDL < 40 mg/dl, mientras que el 11.2% tuvieron colesterol > 200 mg/dl. De los pacientes con diagnóstico de asma, el 23.7% presentaron HDL < 40mg/dl y el 10.5% colesterol mayor de 200 mg/dl. Sin embargo, el 19.8% de los pacientes que manifestaron tener congestión la mayoría de los días durante 3 meses, presentó HDL < 40 mg/dl.

Tabla 5. Gráfico 1.

Adicionalmente, el 19.3% de los pacientes que manifestaron tener despertares nocturnos por dificultad respiratoria, tuvieron HDL < 40 mg/dl y el 10.2% de estos casos, mostraron triglicéridos > 150 mg/dl. Tabla 5.

Con respecto a los pacientes que presentaron síntomas con el ejercicio, el 18.2% presentaron HDL < 40 mg/dl y 15.2% triglicéridos > 150 mg/dl. Gráfico 1.

Variables metabólicas en función de la categoría IMC (eutróficos, sobrepeso, obesidad)

De los 411 pacientes que contaron con parámetros bioquímicos, existió gran variabilidad con respecto a la muestra para los pacientes eutróficos (250), sobrepeso (73) y obesidad (88).

En el grupo de pacientes con obesidad (IMC \geq P95 según CDC), el 31.6% presentaron glucosa > 100 mg/dl, el 32.7% colesterol > 200 mg/dl, 42.5% para HDL < 40 mg/dl, 36.1% para LDL y 68.3% para triglicéridos. En el grupo de pacientes con sobrepeso (IMC P89 - < 95), los parámetros que se afectaron con mayor frecuencia fueron los siguientes: glucosa > 100 mg/dl en el 31.6%, HDL < 40 mg/dl en 25%, LDL > 130 mg/dl y colesterol en el 16.3%. Finalmente, en los pacientes eutróficos (IMC P>5-< 85) el 51% se encontró colesterol > 200 mg/dl. Tabla 6.

Frecuencia de síntomas de asma de acuerdo con el índice de masa corporal (eutróficos, sobrepeso, obesidad)

Con respecto a los síntomas de asma de acuerdo con su índice de masa corporal, el 18.6% de los pacientes con obesidad (IMC \geq P95 según CDC) presentaron tos con sibilancias, 28.4% tos más de 4 días durante 3 meses del año, el 26.2%

presentó dificultad respiratoria, el 30.2% presentó sibilancias con el ejercicio y 26.9% despertares nocturnos por tos o sibilancias. Esta prevalencia fue similar a la encontrada en los pacientes con sobrepeso (IMC P89 - < 95) con respecto a tos con sibilancias, dificultad respiratoria (31.6% y 25% respectivamente) y una prevalencia menor en los síntomas de despertares nocturnos con el 11.8%, 15.8% sibilancias con el ejercicio y 13.6% tos más de 4 días a la semana por 3 meses. Cabe mencionar que de los 148 pacientes que manifestaron presentar síntomas de asma, solo 39 pacientes recibieron diagnóstico de asma por un médico. Tabla 7.

Síntomas de asma y alteraciones metabólicas de acuerdo con su índice de masa corporal (eutróficos, sobrepeso, obesidad)

De los pacientes con diagnóstico de asma y obesidad (IMC \geq P95 según CDC), con un total de 12 pacientes (tabla 7), no se encontró diferencias significativas con respecto a los parámetros bioquímicos estudiados, siendo el más representativo el 2.8% de los pacientes con LDL > 130 mg/dl. Tabla 8. Sin embargo, los pacientes con asma y sobrepeso (IMC P89 - < 95) que correspondieron a un total de 5 pacientes, se reportó que el 5.3% tuvo una glucosa > 100 mg/dl, 2.5% HDL < 40 mg/dl y 2.4% triglicéridos > 150 mg/dl. Tabla 9.

Doce pacientes presentaron sibilancias en los últimos 12 meses y IMC \geq P95, con una prevalencia del 15.8% de glucosa > 100 mg/dl, 12.2% para colesterol > 200 mg/dl, 12.5% para HDL < 40 mg/dl, 16.7% para LDL > 130 mg/dl y del 19.5% para triglicéridos > 150 mg/dl. Tabla 10. Con respecto a los pacientes con IMC entre P89 y < 95 y sibilancias en los últimos 12 meses (28 pacientes), reportaron una prevalencia del 10.5% para colesterol > 100 mg/dl, 8.2% para colesterol > 200 mg/dl, 8.8% para HDL < 40 mg/dl y del 13.9% para LDL > 130 mg/dl. Tabla 11.

13. Discusión

Del total de la muestra analizada, el 20.8% de los pacientes padecen de obesidad siendo mayor a la reportada por la CDC (CDC, 2022), el cual reporta que el 15.5% de los niños entre 9 -12 años en Estado Unidos padecen de obesidad y similar a la reportado por Cottrel et al., (Cottrell et al., 2011) quienes reportaron que el 20.9% de los niños tenían obesidad u obesidad mórbida. Con respecto a los pacientes con sobrepeso, el presente estudio reportó 1.6 puntos porcentuales más que la prevalencia reportada en Estados Unidos de América de 16.1% en el 2019 (CDC, 2022).

En el caso de la obesidad, el 29% de los pacientes del sexo masculino y el 20% del sexo femenino padecieron sobrepeso, similar a la reportado por Del Río-Navarro (Del Río-Navarro et al., 2004) en la Ciudad de México en el 2004, cuya prevalencia de sobrepeso u obesidad fue del 30.1% en mujeres y 28% en hombres adolescentes.

Parámetros bioquímicos

Los parámetros bioquímicos más alterados en este estudio fueron el colesterol total y LDL, con una mediana de 161 mg/dl y 92.6 mg/dl. Estos resultados coinciden con lo reportado por Ko y colaboradores, (Ko et al., 2018) donde el parámetro más frecuentemente afectado en los grupos con asma y sin asma fue el colesterol total con media de 160.5 mg/dl y 155.5 mg/dl, respectivamente.

Teniendo en cuenta el consenso de expertos de la Federación Internacional de Diabetes (IDF), donde el diagnóstico de síndrome metabólico en pacientes menores de 10 años, requiere la presencia de obesidad abdominal y la presencia de 2 o más de alteraciones en los niveles de triglicéridos, colesterol, HDL, presión arterial y glucosa plasmática elevada, en este estudio solo el 4.5% del total de la muestra analizada presentaron una glucosa > 100 mg/dl, el 18.9% con HDL < 40 mg/dl y el 9.7% con triglicéridos > 150 mg/dl, lo cual es diferente a lo reportado por De Ferranti et al., (De Ferranti et al., 2004) quien basado en los datos de NHANES III de adolescentes estadounidenses de 12 a 19 años, reportó que el 63.4% tenían al menos una alteración metabólica y el 9.2% fue diagnosticado con síndrome metabólico.

Síntomas de asma

Con respecto a los síntomas de asma en la muestra general, el 52.1% de los pacientes reportaron tos con sibilancias en algún momento de la vida y el 34.9% en el último año. Estas prevalencias son mayores a la reportadas en la literatura por Lai et al., (Lai et al., 2009) quien describió que la prevalencia de sibilancias fue mayor, 20% en países de habla inglesa y América Latina y la prevalencia de síntomas de asma grave fue mayor del 7.5%. En la Ciudad de México, la prevalencia de sibilancias en adolescentes osciló entre 3.9% de acuerdo al estudio ISAAC Fase tres (*The International Study of Asthma and Allergies in Childhood*, 2012), y Burney

et al., (Burney, 1996) reportó una prevalencia del 20.7% para sibilancias y del 9.8% sibilancias con disnea.

Frecuencia de parámetros bioquímicos por variable de síntoma de asma

En el total de las preguntas del cuestionario el 20% de los pacientes presentaron HDL <40 mg/dl y el 10% triglicéridos > 150 mg/dl, mayor a lo reportado en pacientes americanos de 6 a 19 años por Nguyen et al., (Nguyen et al., 2015) de acuerdo con el National Center for Health Statistics (NCHS) del 2011 a 2014, donde el 13.4% presentaron HDL < 40 mg/dl y el 8.4% colesterol no HDL mayor de 145 mg/dl.

Por otro lado, el 9% de la población presentó colesterol total mayor a 200 mg/dl, lo cual difiere a lo descrito por Al-Shawwa et al., (Al-Shawwa et al., 2006) en un estudio retrospectivo de pacientes pediátricos de Estados Unidos de América entre Junio 2002 a Julio 2004, donde se analizaron variables asociadas con el riesgo de tener asma y se reportó que el colesterol sérico total en el grupo de asma fue de 176 mg/dl, y el aumento en los niveles de colesterol sérico se asociaron significativamente con el diagnóstico de asma.

Además, el parámetro bioquímico menos afectado en el total de las preguntas del cuestionario aplicado corresponde a la glicemia similar a lo reportado por Szczeklik et al., (Szczeklik et al., 1980) donde se realizó comparación entre la glicemia de grupos con asma y sanos posterior a test de tolbutamina. La media de glicemia en los dos grupos fue similar al inicio y los 40 min posteriores a la intervención, pero la recuperación de la glucosa fue menor en los pacientes asmáticos. Lo anterior puede ser explicado por lo descrito por Del-Rio-Navarro (Del-Rio-Navarro et al., 2010), donde el asma tuvo un efecto protector contra el desarrollo de prediabetes por la presencia de la adiponectina por inhibición en la producción de IL-6 (Fantuzzi, 2008).

La prevalencia de síntomas de asma y alteraciones metabólicas fueron muy diversas, el parámetro que con más frecuencia se encontró alterado corresponde a HDL menor a 40 mg/dl en el 19.5% de los pacientes que presentaron tos y/o sibilancias, 23.7% de los pacientes que tuvieron el diagnóstico de asma, el 19.8% de los que reportaron congestión la mayoría de los días, 19.3% de los pacientes con despertares por dificultad respiratoria y el 18.2% de los pacientes con síntomas con el ejercicio. Lo anterior fue menor al reportado por Duncan et al., (Duncan et al., 2004) el cual analizó los datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES 1999–2000) donde incluyó 991 pacientes de 2 a 19 años de edad y estimó la prevalencia de síndrome metabólico y reportó que el 23.4% de los pacientes presentaron colesterol HDL \leq 40 mg/dl.

El segundo parámetro bioquímico afectado en los pacientes que presentaron síntomas de asma (11.2% tos y/o sibilancias, 10.5% diagnóstico de asma) fue colesterol total mayor a 200 mg/dl. En cuanto a los pacientes que manifestaron congestión la mayoría de los días, el 14.8% presentaron LDL >130 mg/dl, y los pacientes con despertares nocturnos por dificultad respiratoria presentaron triglicéridos mayor a 150 mg/dl. La prevalencia de los síntomas de asma descritos

y las alteraciones metabólicas más representativas (HDL, colesterol, triglicéridos, LDL) fueron mayores a las reportadas por Ko et al., (Ko et al., 2018) el cual reportó que entre mayor número de parámetros alterados [niveles séricos de colesterol total (CT), triglicéridos (TG), colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL)] incrementó la prevalencia de asma hasta 7.6%.

Variables metabólicas de acuerdo con el IMC (eutróficos, sobrepeso, obesidad)

La prevalencia de colesterol alto (> 200 mg/dl) fue mayor en los pacientes eutróficos (51%) que en los pacientes con obesidad (32.7%) y con sobrepeso (16.3%), a diferencia de lo reportado por (Nguye et al. (Nguye et al., 2015), donde la prevalencia de colesterol fue mayor en los pacientes con obesidad (11.6%) en comparación con los pacientes eutróficos (6.3%) y con sobrepeso (6.9%). Esta diferencia se puede explicar debido a la gran diferencia en el tamaño de muestra entre los 3 grupos.

Llama la atención que el 42.5% de los pacientes obesos presentaron HDL < 40 mg/dl en comparación con el 32.5% reportado en los pacientes eutróficos. Lo anterior no coincide con lo reportado por Duncan et al., (Duncan et al., 2004), donde el 39.1% de pacientes con IMC \geq P95 presentó colesterol HDL ≤ 40 mg/dl vs 18.6% de los pacientes con IMC $<$ p85. Con respecto a los triglicéridos, el 68.3% de los pacientes con obesidad reportó niveles mayores de 150 mg/dl en comparación con el 14.6% de los pacientes eutróficos. Lo anterior difiere de lo reportado por Duncan et al., (Duncan et al., 2004) donde el 45.5% de los pacientes con IMC \geq P95 tenían triglicéridos ≥ 110 mg/dl en comparación con el 17.7% de los pacientes con IMC $<$ p85. A pesar de que en este estudio la muestra de pacientes eutróficos en comparación con los pacientes con obesidad no es homogénea y el punto de corte fue más alto, hubo diferencias entre las prevalencias de ambos grupos.

Frecuencia de síntomas de asma estratificado por índice de masa corporal (eutróficos, sobrepeso, obesidad)

Con respecto a los síntomas de asma de acuerdo con su índice de masa corporal, el 18.6% de los pacientes con obesidad (IMC \geq P95 según CDC) presentaron tos con sibilancias, 28.4% tos más de 4 días durante 3 meses del año, el 26.2% presentó dificultad respiratoria, el 30.2% presentó sibilancias con el ejercicio 26.9% con despertar nocturno por tos o sibilancias. Lo anterior es importante ya que existe evidencia sobre el riesgo de la obesidad y sobrepeso para asma. Gilliland et al., (Gilliland et al., 2003), reportó que el sobrepeso se asoció con mayor prevalencia de diagnóstico de asma, siendo estas prevalencias de 52% para los pacientes con sobrepeso y 60% para los pacientes con obesidad. Por otro lado, Cottrell et al., (Cottrell et al., 2011) reportó que de los pacientes obesos, el 18% tenían diagnóstico de asma y el 13% de los pacientes sobrepeso. Como tendencia general, la tasa de prevalencia del asma aumentó a medida que aumentaba el percentil del IMC.

Síntomas de asma y alteraciones metabólicas de acuerdo con su índice de masa corporal (eutróficos, sobrepeso, obesidad)

En los pacientes con diagnóstico de asma y obesidad no se encontró diferencias significativas con respecto a los parámetros bioquímicos estudiados, lo cual coincide con lo descrito por Del-Rio-Navarro et al., (Del-Rio-Navarro et al., 2010) donde los pacientes con obesidad y obesidad con asma no tuvieron diferencias significativas en el perfil de lípidos, glucosa, insulina, HOMA y PAS/PAD. Sin embargo, cuando se interrogó por sibilancias en los últimos 12 meses en los pacientes con obesidad, se encontró una prevalencia de 15.8% de glucosa > 100 mg/dl, 12.2% para colesterol > 200 mg/dl, 12.5% para HDL < 40 mg/dl, 16.7% para LDL > 130 mg/dl y del 19.5% para triglicéridos > 150 mg/dl. Lo anterior contrasta con lo descrito por Duncan et al., (Duncan et al., 2004), donde el aumento de los triglicéridos (≥ 110 mg/dl) y el colesterol HDL bajo (≤ 40 mg/dl) fueron los criterios más frecuentes (23.2 y 23.4 %, respectivamente) y la glucosa en ayunas alta fue el menos frecuente (1.1 %).

De los pacientes con asma y sobrepeso, se reportó que el 5.3% de los pacientes con glucosa > 100 mg/dl y, de los pacientes con sibilancias en los últimos 12 meses y sobrepeso, se encontró que el parámetro más afectado fue el LDL (> 130 mg/dl) con una prevalencia del 13.9%. A diferencia de lo reportado por (Pantoja-Alcantar et al., 2012) donde se realizó un estudio transversal comparativo en el que participaron 39 pacientes. La prevalencia de síndrome metabólico en los pacientes asmáticos fue de 28.2%, el 25% de los pacientes presentó aumento de la glicemia en ayuno ($> 100 < 126$ mg/dL) (sin alcanzar valores diagnósticos de diabetes mellitus) y el 23% de la muestra total presentó triglicéridos elevados (131 mg/dL) sin observarse diferencias de acuerdo con el IMC y a la gravedad de los síntomas de asma.

14. Conclusiones

El sobrepeso y obesidad son enfermedades de salud pública de acuerdo con este estudio se observó que una muestra considerable de pacientes padecía sobrepeso y hubo mayor prevalencia de obesidad en pacientes masculinos.

El parámetro bioquímico más frecuente afectado fue el colesterol y el síntoma de asma más reportado fue tos con sibilancias en algún momento de la vida. Cabe mencionar que solo 39 pacientes tuvieron el diagnóstico de asma confirmado por un médico lo cual se ve reflejado en un infra diagnóstico de la enfermedad en pacientes con síntomas de asma.

Del total de los pacientes que manifestaron tener algún síntoma de asma, por lo menos el 11% de los pacientes presentaron alguna alteración metabólica. De estos pacientes los parámetros bioquímicos alterados más frecuentes fueron HDL, triglicéridos, colesterol total con una prevalencia del 20%, 10% y 9% respectivamente.

De los pacientes con asma y sobrepeso, se reportó que el 5.3% tenían alteración de la glucosa y de los pacientes con sibilancias en los últimos 12 meses y sobrepeso, se encontró que el parámetro más afectado fue el LDL con una prevalencia del 13.9%.

De acuerdo con los resultados anteriores este estudio nos permitió observar que los pacientes con síntomas de asma y sobrepeso u obesidad presentan alteraciones metabólicas que requieren ser abordadas dado que pueden estar relacionadas con las vías de inflamación que afectan vía aérea superior e inferior exacerbando de esta manera los síntomas clínicos.

15. Cronograma de Actividades

| ACTIVIDAD | mar-21 | | | | abr-21 | | | | may-21 | | | | jun-21 | | | | jul-21 | | | | ago-21 | | | | sep-21 | | | | oct-21 | | | |
|--|--------|---|---|---|--------|---|---|---|--------|---|---|---|--------|---|---|---|--------|---|---|---|--------|---|---|---|--------|---|---|---|--------|---|---|---|
| | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Definición del diseño metodológico | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Desarrollo de Marco Teórico | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Desarrollo de tabla de evidencia | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Recopilación información base de datos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Análisis de la información recolectada | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Descripción de la frecuencia simple de los eventos, características demográficas | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Desarrollo del análisis bivariado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Recolección de los resultados de la investigación | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Organización y presentación de los resultados de la investigación | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Desarrollo de la discusión | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Conclusiones | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| ACTIVIDAD | nov-21 | | | | dic-21 | | | | ene-22 | | | | feb-22 | | | | mar-22 | | | | abr-22 | | | | may-22 | | | | jun-22 | | | |
|--|--------|---|---|---|--------|---|---|---|--------|---|---|---|--------|---|---|---|--------|---|---|---|--------|---|---|---|--------|---|---|---|--------|---|---|---|
| | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Definición del diseño Metodológico | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Desarrollo de Marco Teórico | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Desarrollo de tabla de evidencia | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Recopilación información base de datos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Análisis de la información recolectada | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Descripción de la frecuencia simple de los eventos, características demográficas | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Desarrollo del análisis bivariado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Recolección de los resultados de la investigación | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Organización y presentación de los resultados de la investigación | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Desarrollo de la discusión | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Conclusiones | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

16. Referencias Bibliográficas

- Adachi, T., Vita, R., Sannohe, S., Stafford, S., Alam, R., Kayaba, H., & Chihara, J. (2001). The Functional Role of Rho and Rho-Associated Coiled-Coil Forming Protein Kinase in Eotaxin Signaling of Eosinophils. *The Journal of Immunology*, *167*(8), 4609–4615. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.8.4609>
- Adams, N. P., & Jones, P. W. (2006). The dose-response characteristics of inhaled corticosteroids when used to treat asthma: An overview of Cochrane systematic reviews. *Respiratory Medicine*, *100*(8), 1297–1306. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.04.015>
- Agache, I., Palmer, E., Sanver, D., Kirtland, M., & Shamji, M. H. (2022). Molecular allergology approach to allergic asthma. *Molecular Aspects of Medicine*, *85*(September 2021), 101027. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2021.101027>
- Al-Shawwa, B., Al-Huniti, N., Titus, G., & Abu-Hasan, M. (2006). Hypercholesterolemia is a potential risk factor for asthma. *Journal of Asthma*, *43*(3), 231–233. <https://doi.org/10.1080/02770900600567056>
- Alobid, I., Álvares Rodríguez, C., Blanco Aparicio, M., Ferreira, J., García, G., & Gómez-Outes, A. (2020). Introducción. In *GEMA 5.0. Guía española para el manejo del asma*.
- Athari, S. S. (2019). Targeting cell signaling in allergic asthma. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *4*(1), 1–19. <https://doi.org/10.1038/s41392-019-0079-0>
- Barjaktarevic, I., Kaner, R., Buhr, R. G., & Cooper, C. B. (2018). Bronchodilator responsiveness or reversibility in asthma and COPD - A need for clarity. *International Journal of COPD*, *13*, 3511–3513. <https://doi.org/10.2147/COPD.S183736>
- Beasley, R., Holliday, M., Reddel, H. K., Braithwaite, I., Ebmeier, S., Hancox, R. J., Harrison, T., Houghton, C., Oldfield, K., Papi, A., Pavord, I. D., Williams, M., & Weatherall, M. (2019). Controlled Trial of Budesonide–Formoterol as Needed for Mild Asthma. *New England Journal of Medicine*, *380*(21), 2020–2030. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1901963>
- Bel, E. H. (2004). Clinical phenotypes of asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, *10*(1), 44–50. <https://doi.org/10.1097/00063198-200401000-00008>
- Bisgaard, H., Le Roux, P., Bjåmer, D., Dymek, A., Vermeulen, J. H., & Hultquist, C. (2006). Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: A new strategy in pediatric asthma. *Chest*, *130*(6), 1733–1743. <https://doi.org/10.1378/chest.130.6.1733>
- Bulek, K., Chen, X., Parron, V., Sundaram, A., Herjan, T., Ouyang, S., Liu, C., Majors, A., Zepp, J., Gao, J., Dongre, A., Bodaszewska-Lubas, M., Echard, A., Aronica, M., Carman, J., Garantziotis, S., Sheppard, D., & Li, X. (2019). IL-17A Recruits Rab35 to IL-17R to Mediate PKC α -Dependent Stress Fiber Formation and

Airway Smooth Muscle Contractility. *The Journal of Immunology*, 202(5), 1540–1548. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1801025>

Burney, P. (1996). Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *European Respiratory Journal*, 9(4), 687–695. <https://doi.org/10.1183/09031936.96.09040687>

CDC. (2022). *Centers for Disease Control and*. 2019. https://nccd.cdc.gov/dnpao_dtm/rdPage.aspx?rdReport=DNPAO_DTM.ExploreByTopic&isClass=OWS&isTopic=&go=GO

Chauhan, B. F., & Ducharme, F. M. (2012). Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012(5). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002314.pub3>

Chinn, S. (2003). Obesity and asthma: Evidence for and against a causal relation. *Journal of Asthma*, 40(1), 1–16. <https://doi.org/10.1081/JAS-120017202>

Cottrell, L., Neal, W. A., Ice, C., Perez, M. K., & Piedimonte, G. (2011). Metabolic abnormalities in children with asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 183(4), 441–448. <https://doi.org/10.1164/rccm.201004-0603OC>

De Ferranti, S. D., Gauvreau, K., Ludwig, D. S., Neufeld, E. J., Newburger, J. W., & Rifai, N. (2004). Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*, 110(16), 2494–2497. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000145117.40114.C7>

Del-Río-Navarro, B. E., Berber, A., Reyes-Noriega, N., Navarrete-Rodríguez, E. M., García-Almaraz, R., Ellwood, P., Garcia-Marcos, L., Saucedo-Ramírez, O. J., Mérida-Palacio, V. J., Ramos-García, B. D. C., Escalante-Domínguez, A. J., Linares-Zapién, F. J., Moreno-Gardea, H. L., Ochoa-López, G., Hernández-Mondragón, L. O., Lozano-Sáenz, J. S., Sacre-Hazouri, J. A., Juan-Pineda, Á., Sánchez-Coronel, M. G., ... Ambriz-Moreno, M. D. J. (2020). Global Asthma Network Phase i study in Mexico: Prevalence of asthma symptoms, risk factors and altitude associations-a cross-sectional study. *BMJ Open Respiratory Research*, 7(1). <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000658>

Del-Río-Navarro, B. E., Castro-Rodríguez, J. A., Garibay Nieto, N., Berber, A., Toussaint, G., Sienra-Monge, J. J., & Romieu, I. (2010). Higher metabolic syndrome in obese asthmatic compared to obese nonasthmatic adolescent males. *Journal of Asthma*, 47(5), 501–506. <https://doi.org/10.3109/02770901003702808>

Del Río-Navarro, B. E., Velázquez-Monroy, O., Sánchez-Castillo, C. P., Lara-Esqueda, A., Berber, A., Fanghänel, G., Violante, R., Tapia-Conyer, R., & James, W. P. T. (2004). The high prevalence of overweight and obesity in Mexican children. *Obesity Research*, 12(2), 215–223. <https://doi.org/10.1038/oby.2004.28>

Dharmage, S. C., Perret, J. L., & Custovic, A. (2019). Epidemiology of asthma in children and adults. *Frontiers in Pediatrics*, 7(JUN), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00246>

Duncan, G. E., Li, S. M., & Zhou, X.-H. (2004). Prevalence and Trends of a Metabolic. *Diabetes Care*, 27(10), 2438–2443.

Engorn, B., Flerlage, J., & Hospital, J. H. (2015). *The Harriet Lane Handbook: A Manual for Pediatric House Officers (Twentieth Edition)*. <https://books.google.com/books?id=9V0enwEACAAJ&pgis=1>

European Community Respiratory Health Survey. (2018). <https://www.ecrhs.org/>

Fantuzzi, G. (2008). Adiponectin and inflammation: Consensus and controversy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 121(2), 326–330. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.10.018>

FDA. (2020). FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis. *Food and Drug Administration*, 1–5. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug%0Ahttps://www.fda.gov/media/135840/download>

Fernandes, L. B., Henry, P. J., & Goldie, R. G. (2007). Review: Rho kinase as a therapeutic target in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 1(1), 25–33. <https://doi.org/10.1177/1753465807080740>

Ford, E. S. (2005). The epidemiology of obesity and asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 115(5), 897–909. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.11.050>

Gallagher, D. A., & National Collaborative on Childhood Obesity Research. (2020). *Guide to Methods for Assessing Childhood Obesity*. <https://www.nccor.org/nccor-tools/a-guide-to-methods-for-assessing-childhood-obesity/>

Gilliland, F. D., Berhane, K., Islam, T., McConnell, R., Gauderman, W. J., Gilliland, S. S., Avol, E., & Peters, J. M. (2003). Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. *American Journal of Epidemiology*, 158(5), 406–415. <https://doi.org/10.1093/aje/kwg175>

Girirajan, S., Campbell, C., & Eichler, E. (2011). Neighborhood Poverty, Urban Residence, Race/ethnicity and Asthma: Rethinking the Inner-city Asthma Epidemic. *Physiology & Behavior*, 176(5), 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.11.022.Neighborhood>

Global Asthma Network. (2014). <http://globalasthmanetwork.org/about/history.php>

Global Initiative for Asthma (GINA). (2021). *GINA-2021-Main-Report_FINAL_21_04_28-WMS.pdf*. <https://ginasthma.org/>

Gold, D. R., Damokosh, A. I., Dockery, D. W., & Berkey, C. S. (2003). Body-Mass Index as a Predictor of Incident Asthma in a Prospective Cohort of Children. In *Pediatric Pulmonology* (Vol. 36, Issue 6, pp. 514–521). <https://doi.org/10.1002/ppul.10376>

Graham, B. L., Steenbruggen, I., Barjaktarevic, I. Z., Cooper, B. G., Hall, G. L., Hallstrand, T. S., Kaminsky, D. A., McCarthy, K., McCormack, M. C., Miller, M. R., Oropez, C. E., Rosenfeld, M., Stanojevic, S., Swanney, M. P., & Thompson, B. R. (2019). Standardization of spirometry 2019 update an official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 200(8), E70–E88. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>

Kaneko, T., Maeda, A., Takefuji, M., Aoyama, H., Nakayama, M., Kawabata, S., Kawano, Y., Iwamatsu, A., Amano, M., & Kaibuchi, K. (2005). Rho mediates endocytosis of epidermal growth factor receptor through phosphorylation of endophilin A1 by Rho-kinase. *Genes to Cells*, 10(10), 973–987. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2443.2005.00895.x>

Katoh, K., Kano, Y., Amano, M., Onishi, H., Kaibuchi, K., & Fujiwara, K. (2001). Rho-kinase-mediated contraction of isolated stress fibers. *Journal of Cell Biology*, 152(3), 569–583. <https://doi.org/10.1083/jcb.153.3.569>

Ko, S., Jeong, J., Baeg, M. K., Han, K., Kim, H. S., Yoon, J., Kim, H. H., Kim, J. T., & Chun, Y. H. (2018). *Lipid profiles in adolescents with and without asthma : Korea National Health and nutrition examination survey data*. 1–7.

Kudo, M., Ishigatsubo, Y., & Aoki, I. (2013). Pathology of asthma. *Frontiers in Microbiology*, 4(SEP), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00263>

Lai, C. K. W., Beasley, R., Crane, J., Foliaki, S., Shah, J., Weiland, S., Ait-Khaled, N., Anderson, H. R., Asher, M. I., Beasley, R., Björkstén, B., Brunekreef, B., Ellwood, P., Flohr, C., Foliaki, S., Forastiere, F., García-Marcos, L., Keil, U., Lai, C. K. W., ... Wong, G. (2009). Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase Three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*, 64(6), 476–483. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.106609>

Levy, M. L., Fletcher, M., Price, D. B., Hausen, T., Halbert, R. J., & Yawn, B. P. (2006). International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: Diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Primary Care Respiratory Journal*, 15(1), 20–34. <https://doi.org/10.1016/j.pcrj.2005.10.004>

Mackay, D. J. G., & Hall, A. (1998). Rho GTPases. *Journal of Biological Chemistry*, 273(33), 20685–20688. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.33.20685>

Martinez, F. D., Chinchilli, V. M., Morgan, W. J., Boehmer, S. J., Robert, F., Jr, L., Mauger, D. T., Strunk, R. C., Szeffler, S. J., Zeiger, R. S., Bacharier, L. B., Bade, E., Covar, R. A., Friedman, N. J., Theresa, W., Heidarian-raissy, H., Kelly, H. W., Malka-

rais, J., & Michael, H. (2011). Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 377(9766), 650–657. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62145-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62145-9).Use

Masoli, M., Fabian, D., Holt, S., & Beasley, R. (2004). The global burden of asthma: Executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 59(5), 469–478. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x>

Nguye, D., Kit, B., & Carroll, M. (2015). *Abnormal Cholesterol Among Children and Adolescents in the United States, 2011-2014e*. NCHS Data Brief. <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db228.htm>

Nguyen, D., Kit, B., & Carroll, M. (2015). Abnormal Cholesterol Among Children and Adolescents in the United States, 2011-2014. *NCHS Data Brief*, 228, 1–8.

Nwaru, B. I., Ekström, M., Hasvold, P., Wiklund, F., Telg, G., & Janson, C. (2020). Overuse of short-acting β_2 -agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: A nationwide cohort study of the global SABINA programme. *European Respiratory Journal*, 55(4). <https://doi.org/10.1183/13993003.01872-2019>

O'Byrne, P. M., FitzGerald, J. M., Bateman, E. D., Barnes, P. J., Zhong, N., Keen, C., Jorup, C., Lamarca, R., Ivanov, S., & Reddel, H. K. (2018). Inhaled Combined Budesonide–Formoterol as Needed in Mild Asthma. *New England Journal of Medicine*, 378(20), 1865–1876. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1715274>

Okunishi, K., Wang, H., Suzukawa, M., Ishizaki, R., Kobayashi, E., Kihara, M., Abe, T., Miyazaki, J. I., Horie, M., Saito, A., Saito, H., Nakae, S., & Izumi, T. (2020). Exophilin-5 regulates allergic airway inflammation by controlling IL-33-mediated Th2 responses. *Journal of Clinical Investigation*, 130(7), 3919–3935. <https://doi.org/10.1172/JCI127839>

Pacheco-Pantoja, E. L., & Alvarez-Nemegyei, J. (2014). Statins and osteoporosis: A latent promise. *Reumatologia Clinica*, 10(4), 201–203. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2014.04.005>

Pantoja-Alcantar, J. M., Segura-Méndez, N. H., Vargas-Ortega, G., & González-Virla, B. G. (2012). Asociación entre síndrome metabólico y gravedad del asma. *Revista Alergia Mexico*, 59(1), 3–8.

Pellegrino, R., Viegi, G., Brusasco, V., Crapo, R. O., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., van der Grinten, C. P. M., Gustafsson, P., Hankinson, J., Jensen, R., Johnson, D. C., MacIntyre, N., McKay, R., Miller, M. R., Navajas, D., Pedersen, O. F., & Wanger, J. (2005). Interpretative strategies for lung function tests. *European Respiratory Journal*, 26(5), 948–968. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>

Perez, M. K., & Piedimonte, G. (2014a). Metabolic asthma: Is there a link between obesity, diabetes, and asthma? *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 34(4), 777–784. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2014.07.002>

Perez, M. K., & Piedimonte, G. (2014b). Metabolic asthma: Is there a link between obesity, diabetes, and asthma? *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 34(4), 777–784. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2014.07.002>

Ramsdale, E. H., Morris, M. M., Roberts, R. S., & Hargreave, F. E. (1984). Bronchial responsiveness to methacholine in chronic bronchitis: Relationship to airflow obstruction and cold air responsiveness. *Thorax*, 39(12), 912–918. <https://doi.org/10.1136/thx.39.12.912>

REAL ACADEMIA ESPAÑOLA. (2014). 23 Ed. https://dle.rae.es/edad?m=30_2

Ren, X. D., Wang, R., Li, Q., Kahek, L. A. F., Kaibuchi, K., & Clark, R. A. F. (2004). Disruption of Rho signal transduction upon cell detachment. *Journal of Cell Science*, 117(16), 3511–3518. <https://doi.org/10.1242/jcs.01205>

Rodrigo, G. J., & Neffen, H. (2017). Efficacy and safety of tiotropium in school-age children with moderate-to-severe symptomatic asthma: A systematic review. *Pediatric Allergy and Immunology*, 28(6), 573–578. <https://doi.org/10.1111/pai.12759>

Stempel, D. A., Szeffler, S. J., Pedersen, S., Zeiger, R. S., Yeakey, A. M., Lee, L. A., Liu, A. H., Mitchell, H., Kral, K. M., Raphiou, I. H., Prillaman, B. A., Buaron, K. S., Yun Kirby, S., & Pascoe, S. J. (2016). Safety of Adding Salmeterol to Fluticasone Propionate in Children with Asthma. *New England Journal of Medicine*, 375(9), 840–849. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1606356>

Sumino, K., Bacharier, L. B., Taylor, J., Chadwick-Mansker, K., Curtis, V., Nash, A., Jackson-Triggs, S., Moen, J., Schechtman, K. B., Garbutt, J., & Castro, M. (2020). A Pragmatic Trial of Symptom-Based Inhaled Corticosteroid Use in African-American Children with Mild Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 8(1), 176-185.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.06.030>

Szczeklik, A., Piętoń, R., & Sieradzki, J. (1980). Alteration in both insulin release and its hypoglycemic effects in atopic bronchial asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 66(5), 424–427. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(80\)90123-2](https://doi.org/10.1016/0091-6749(80)90123-2)

Takeda, N., Kondo, M., Ito, S., Ito, Y., Shimokata, K., & Kume, H. (2006). Role of RhoA inactivation in reduced cell proliferation of human airway smooth muscle by simvastatin. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 35(6), 722–729. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2006-0034OC>

The International Study of Asthma and Allergies in Childhood. (2012). <http://isaac.auckland.ac.nz/index.html>

Vaessen-Verberne, A. A. P. H., Van Den Berg, N. J., Van Nierop, J. C., Brackel, H. J. L., Gerrits, G. P. J. M., Hop, W. C. J., & Duiverman, E. J. (2010). Combination

therapy salmeterol/fluticasone versus doubling dose of fluticasone in children with asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 182(10), 1221–1227. <https://doi.org/10.1164/rccm.201002-0193OC>

Vos, T., Flaxman, A., & Naghavi, M. (2012). HHS Public Access Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380(9859), 2163–2196. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61729-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61729-2).Years

Wenzel, S. E. (2012). Asthma phenotypes: The evolution from clinical to molecular approaches. *Nature Medicine*, 18(5), 716–725. <https://doi.org/10.1038/nm.2678>

Williams, H., Robertson, C., Stewart, A., Ait-Khaled, N., Anabwani, G., Anderson, R., Asher, I., Beasley, R., Björkstén, B., Burr, M., Clayton, T., Crane, J., Ellwood, P., Keil, U., Lai, C., Mallol, J., Martinez, F., Mitchell, E., Montefort, S., ... Weiland, S. K. (1999). Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the international study of asthma and allergies in childhood. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 103(1 I), 125–138. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(99\)70536-1](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(99)70536-1)

Woodruff, P. G., Modrek, B., Choy, D. F., Jia, G., Abbas, A. R., Ellwanger, A., Arron, J. R., Koth, L. L., & Fahy, J. V. (2009). T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 180(5), 388–395. <https://doi.org/10.1164/rccm.200903-0392OC>

Zeki, A. A., & Elbadawi-Sidhu, M. (2018). Innovations in asthma therapy: is there a role for inhaled statins? *Expert Review of Respiratory Medicine*, 12(6), 461–473. <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1457437>

Zimmet, P., Alberti, G. K. M. M., Kaufman, F., Tajima, N., Silink, M., Arslanian, S., Wong, G., Bennett, P., Shaw, J., & Caprio, S. (2007). The metabolic syndrome in children and adolescents - An IDF consensus report. *Pediatric Diabetes*, 8(5), 299–306. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x>

17. Limitación del Estudio

El análisis de la prevalencia de síntomas de asma y alteraciones en glucosa, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL en escolares de 5 a 12 años de acuerdo al estudio Global Asthma Network (GAN) fase 2 en la ciudad de México corresponde a un estudio transversal donde solo se estimó asociaciones entre los síntomas de asma y las alteraciones metabólicas. Con respecto al diagnóstico de asma no se estableció la relación con las pruebas de función pulmonar por lo cual su diagnóstico puede estar sobre o infra diagnosticado. Existió gran variabilidad con respecto a la muestra para los pacientes eutróficos, sobrepeso y obesidad lo cual no permite establecer asociaciones estadísticamente significativas.

ANEXOS

Fig 1: Vía del mevalonato

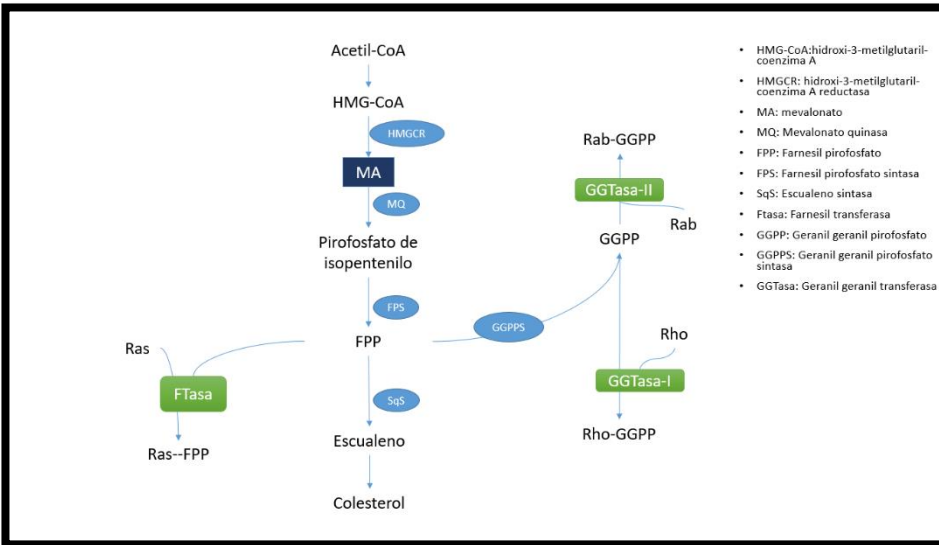


Fig 2: A. Contracción del músculo liso de las vías respiratorias mediada por RhoGTPasa

B. Mediación del tráfico vesicular por inhibición de la endofilina para la internalización del receptor EGF (factor de crecimiento epidérmico)

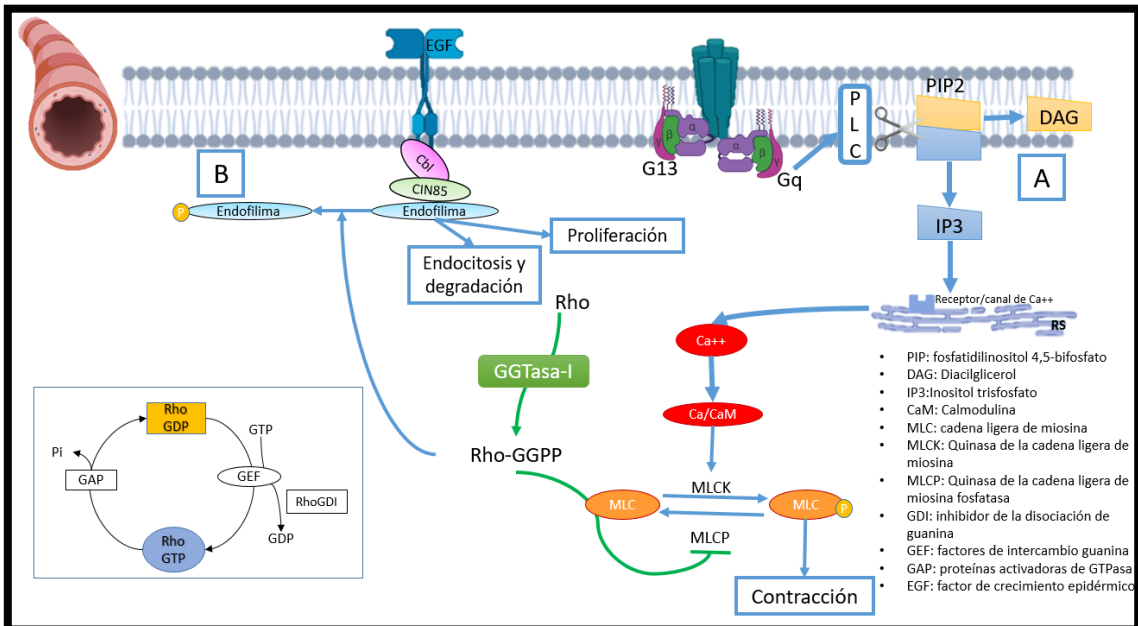


Fig 3: Producción de eotaxina-3 (CCL26) mediada por Rho quinasa

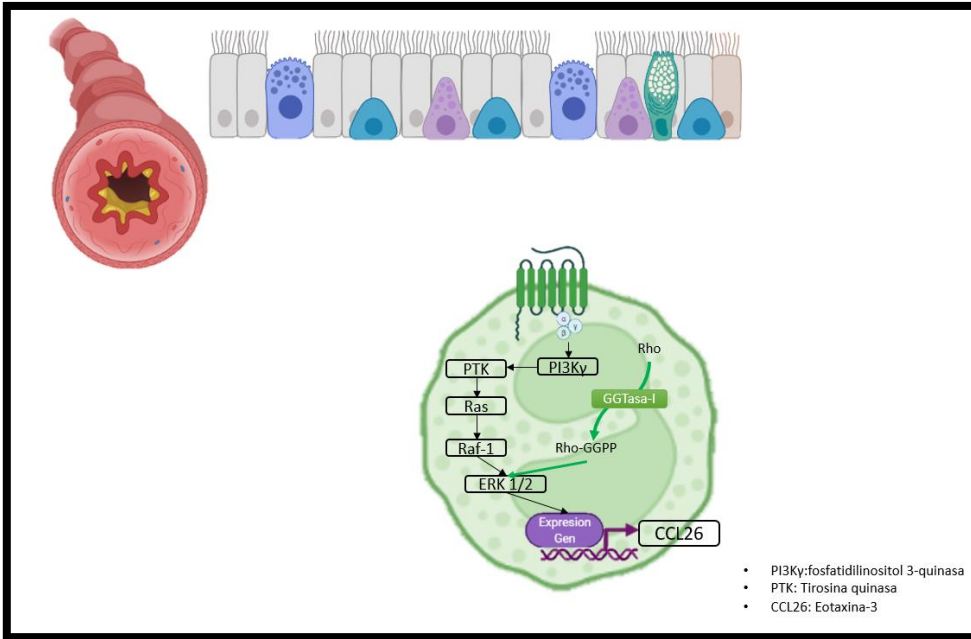


Fig 4. Secreción de moco por la inducción del gen MUC5AC mediada por la activación de Ras

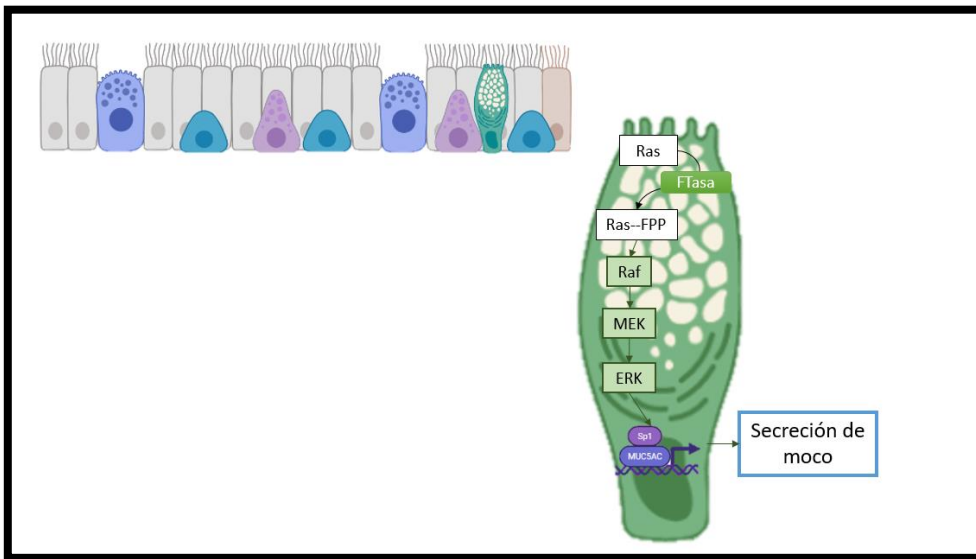


Fig 5: A. Tráfico vesicular estimulado por exofilina 5 inducido por Rab B. Liberación de haces de actina por fascina para la interacción con miosina inducido por Rab35

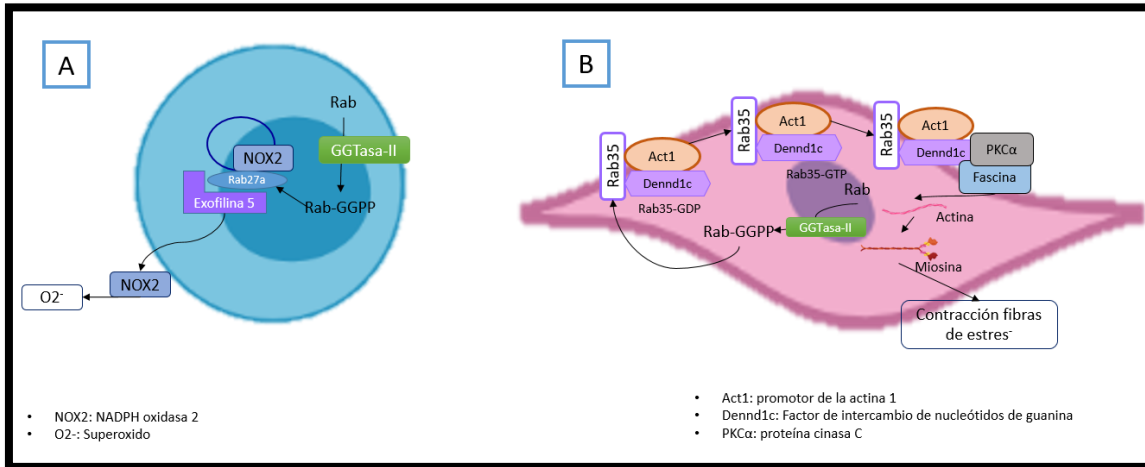


Tabla 1. Parámetros bioquímicos población general.

| Parámetro | Glucosa | TG-B | CHOL | HDL | LDL-C | |
|-------------|---------|------|------|-----|-------|-------|
| Mediana | 89 | 81 | 161 | 49 | 92.6 | |
| Percentiles | 25 | 85 | 59 | 145 | 41 | 79.8 |
| | 75 | 93 | 109 | 183 | 58 | 111.6 |

Tabla 2. Distribución de la población de acuerdo con el consenso de expertos de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) y valores de acuerdo con la edad para síndrome metabólico.

| Glucosa | | Colesterol | | HDL | | LDL | | Triglicéridos | |
|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|------------|-------------|-------------|---------------|-------------|
| < 100 mg/dl | > 100 mg/dl | < 200 mg/dl | > 200 mg/dl | < 40 mg/dl | > 40 mg/dl | < 130 mg/dl | > 130 mg/dl | < 150 mg/dl | > 150 mg/dl |
| 92.5% | 4.5% | 85.4% | 11.6% | 18.9% | 78.1% | 88.4% | 8.5% | 87.3% | 9.7% |

Tabla 3. Síntomas de asma de acuerdo con el cuestionario GAN fase 2.

| Pregunta | Si | No |
|--|-------|-------|
| 13. Alguna vez ¿Su hijo ha tenido tos con sibilancias o silbido en el pecho? | 52.1% | 47.9% |

| | | |
|---|-------|-------|
| 14. En los últimos 12 meses ¿Su hijo ha tenido tos con silbido de pecho? | 34.9% | 65.1% |
| 17. En los últimos 12 meses ¿Su hijo ha tenido tos con sibilancias y silbido tan intenso que al hablar tuviera que tomar aire entre una palabra y otra? | 9.9% | 90.1% |
| 18. ¿Le han dicho que su hijo tiene asma? | 9.9% | 90.1% |
| 19. ¿El asma de su hijo ha sido diagnosticado por un doctor? | 9.2% | 90.8% |
| 21. En los últimos 12 meses ¿Ha tenido su hijo tos seca por la noche que no sea por gripe o resfriado? | 27.1% | 72.9% |
| 39. En los últimos 12 meses ¿Su hijo usualmente ha estado congestionado del pecho o ha tenido tos con flemas cuando no estada resfriado o con gripe? | 22.4% | 77.6% |
| 40. ¿Su hijo se encuentra congestionado del pecho o tose con flemas la mayoría de los días (4 o más días a la semana) por lo menos durante 3 meses del año? | 19.1% | 80.9% |
| 42. En los últimos 12 meses ¿Su hijo ha presentado silbido de pecho durante o después del ejercicio? | 7.8% | 92.2% |
| 45. En los últimos 12 meses ¿Su hijo ha tenido tos con sibilancias o silbido de pecho cuando no estaban resfriados o con gripe? | 9.9% | 90.1% |
| 46. Alguna vez ¿Se ha despertado su hijo por dificultad para respirar? | 21% | 79% |
| 47. Alguna vez ¿Se ha despertado su hijo sintiendo opresión en el pecho? | 9% | 91% |

Tabla 4. Síntomas de asma de acuerdo con el cuestionario GAN fase 2.

| Pregunta | Ninguno | 1-3 | 4-12 | Sin respuesta |
|---|---------|-------|------|---------------|
| 15. En los últimos 12 meses ¿Cuántos cuadros de tos con sibilancias o silbido de pecho ha tenido su hijo? | 12.1% | 26.4% | 4.7% | 56.1% |

Tabla 5. Frecuencia de parámetros bioquímicos por variable de síntoma de asma.

| | Glucosa | Colesterol | HDL | LDL | Triglicéridos |
|--|---------|------------|-----|-----|---------------|
| | | | | | |

| Pregunt a | Total, pacie ntes | <100 mg/dl | >100 mg/dl | <200 mg/d l | >200 mg/d l | >40 mg/d l | <40 mg/d l | <130 mg/d l | >130 mg/d l | <150 mg/d l | >150 mg/dl |
|--|-------------------------|--------------------|---------------|------------------------|-------------------|------------------------|-------------------|------------------------|-------------------|--------------------|---------------|
| Tos con sibilanci as o sibilanci as | 215 | 94% (202) | 6% (13) | 88.8 % (191) | 11.2 % (24) | 80.5 % (173) | 19.5 % (42) | 90.2 % (194) | 9.8% (21) | 90.7 % (195) | 9.3% (20) |
| Tos con sibilanci as en los últimos 12 meses | 147 | 93.9 % (138) | 6.1% (9) | 88.4 % (130) | 11.6 % (17) | 81% (119) | 19% (28) | 89.8 % (132) | 10.2 % (15) | 92.5 % (136) | 7.5% (11) |
| En algún moment o se diagnost icó asma | 41 | 92.7 % (38) | 7.3% (3) | 87.8 % (36) | 12.2 % (5) | 80.5 % (33) | 19.5 % (8) | 95.1 % (39) | 4.9% (2) | 95.1 % (39) | 4.9% (2) |
| Diagnós tico de asma por médico | 38 | 92.1 % (35) | 7.9% (3) | 89.5 % (34) | 10.5 % (4) | 76.3 % (29) | 23.7 % (9) | 94.7 % (36) | 5.3% (2) | 92.1 % (35) | 7.9% (3) |
| Despert ar nocturn o por opresió n de pecho | 37 | 91.9 % (34) | 8.1% (3) | 100 % (37) | 0 | 81,1 % (30) | 18.9 % (7) | 100 % (37) | 0 | 86.5 % (32) | 13.5 % (5) |
| Despert ar nocturn o por dificulta d | 88 | 94.3 % (83) | 5.7% (5) | 90.9 % (80) | 9.1% (8) | 80.7 % (71) | 19.3 % (17) | 92% (81) | 8% (7) | 89.8 % (79) | 10.2 % (9) |

| | | | | | | | | | | | |
|---|----|---------------|-------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------|
| respiratoria | | | | | | | | | | | |
| Tos con sibilancias sin resfriado en el último año | 42 | 95.2% (40) | 4.8% (2) | 92.9% (39) | 7.1% (3) | 76.2 (32) | 23.8% (10) | 88.1% (37) | 11.9% (5) | 85.7% (36) | 14.3% (6) |
| Síntomas con el ejercicio (sibilancias) | 33 | 97% (32) | 3% (1) | 97% (32) | 3% (1) | 81.8% (27) | 18.2% (6) | 93.9% (31) | 6.1% (2) | 84.8% (28) | 15.2% (5) |
| Congestión de pecho o tos con flemas la mayoría de los días (4 o más por semana) por lo menos durante 3 meses del año | 81 | 95.1% (77) | 4.9% (4) | 86.4% (70) | 13.6% (11) | 80.2% (65) | 19.8% (16) | 85.2% (69) | 14.8% (12) | 91.4% (74) | 8.6% (7) |

Gráfico 1 Frecuencia de parámetros bioquímicos por variable de síntoma de asma.

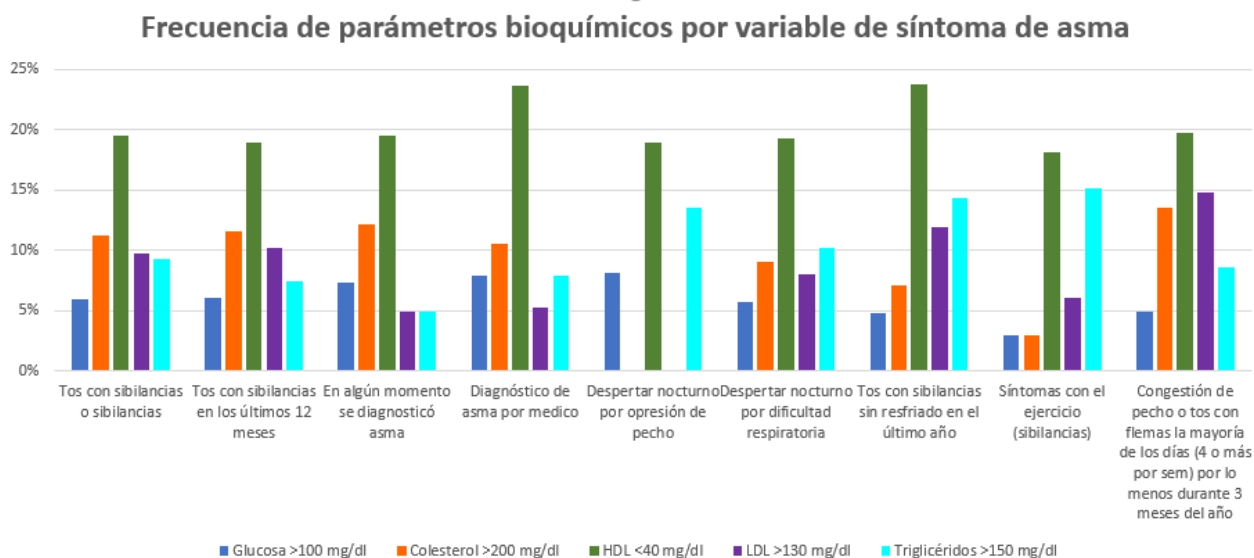


Tabla 6. Frecuencia de parámetros bioquímicos estratificado por IMC (eutróficos, sobrepeso, obesidad)

| | | Eutrófico | Sobrepeso | Obesidad |
|-------------------|-------------|-------------|------------|------------|
| Pacientes | | 250 | 73 | 88 |
| Glucosa | < 100 mg/dl | 62% (243) | 17.1% (67) | 20.9% (82) |
| | > 100 mg/dl | 36.8% (7) | 31.6% (6) | 31.6% (6) |
| Colesterol | < 200 mg/dl | 62.2% (255) | 18% (65) | 19.9% (72) |
| | > 200 mg/dl | 51% (25) | 16.3% (8) | 32.7% (16) |
| HDL | < 40 mg/dl | 32.5% (26) | 25% (20) | 42.5% (34) |
| | > 40 mg/dl | 67.7% (224) | 16% (53) | 16.3% (54) |
| LDL | < 130 mg/dl | 62.9% (236) | 17.1% (64) | 20% (75) |
| | > 130 mg/dl | 38.9% (14) | 25% (9) | 36.1% (13) |

| | | | | |
|---------------|-------------|-------------|------------|------------|
| Triglicéridos | < 150 mg/dl | 65.9% (244) | 17.8% (66) | 16.2% (60) |
| | > 150 mg/dl | 14.6% (6) | 17.1% (7) | 68.3% (28) |

Tabla 7. Frecuencia de síntomas de asma estratificado por IMC (eutróficos, sobrepeso, obesidad)

| IMC | Eutrófico | Sobrepeso | Obesidad |
|---|-------------|------------|------------|
| Total, de pacientes | 261 | 75 | 88 |
| Tos con sibilancias en algún momento de la vida | 62.9% (139) | 18.6% (41) | 18.6 (41) |
| Tos con sibilancias en los últimos 12 meses | 62.8% (93) | 18.9% (28) | 18.2% (27) |
| Despertares por cuadro de tos o sibilancias | 61.3% (57) | 11.8% (11) | 26.9% (25) |
| Dificultad para hablar por síntomas de asma | 47.6% (20) | 26.2% (11) | 26.2% (11) |
| Asma diagnosticada por un médico | 56.4% (22) | 12.8% (5) | 30.8% (12) |
| Diagnóstico de asma | 59.5% (25) | 11.9% (5) | 28.6% (12) |
| Sibilancias con el ejercicio | 53.9% (41) | 15.8% (12) | 30.2% (23) |
| Tos seca por la noche que no sea por resfriado | 67.8% (78) | 13.9% (16) | 18.3% (21) |
| Tos con flemas cuando no estaba resfriado en los últimos 12 meses | 64.2% (61) | 11.6% (11) | 24.2% (23) |

| | | | |
|---|------------|------------|------------|
| Tos con flemas o congestión (4 o más días a la semana) por lo menos durante 3 meses del año | 58% (47) | 13.6% (11) | 28.4% (23) |
| Sibilancias durante o después del ejercicio en los últimos 12 meses | 45.5% (15) | 24.2% (8) | 30.3% (10) |
| Sibilancias sin infección respiratoria | 60.2% (74) | 17.9% (22) | 22% (27) |
| Tos con sibilancias con ausencia de resfriado en los últimos 12 meses | 52.4% (22) | 21.4% (9) | 26.2% (11) |

Tabla 8. Parámetros bioquímicos en pacientes asmáticos con obesidad

| Glucosa | | Colesterol | | HDL | | LDL | | Triglicéridos | |
|------------|------------|------------|------------|-----------|-----------|------------|------------|---------------|------------|
| <100 mg/dl | >100 mg/dl | <200 mg/dl | >200 mg/dl | <40 mg/dl | >40 mg/dl | <130 mg/dl | >130 mg/dl | <150 mg/dl | >150 mg/dl |
| 3.1% (12) | 0 | 3% (11) | 2% (1) | 2.5% (2) | 3% (10) | 2.9% (11) | 2.8% (1) | 3% (11) | 2.4% (1) |

Tabla 9. Parámetros bioquímicos en pacientes asmáticos con sobrepeso

| Glucosa | | Colesterol | | HDL | | LDL | | Triglicéridos | |
|------------|------------|------------|------------|-----------|-----------|------------|------------|---------------|------------|
| <100 mg/dl | >100 mg/dl | <200 mg/dl | >200 mg/dl | <40 mg/dl | >40 mg/dl | <130 mg/dl | >130 mg/dl | <150 mg/dl | >150 mg/dl |
| 1% (4) | 5.3% (1) | 1.4% (5) | 0 | 2.5% (2) | 0.9% (3) | 1.3% (5) | 0 | 1.1% (4) | 2.4% (1) |

Tabla 10. Parámetros bioquímicos en pacientes con sibilancias en los últimos 12 meses y obesidad

| Glucosa | | Colesterol | | HDL | | LDL | | Triglicéridos | |
|------------|------------|------------|------------|------------|-----------|------------|------------|---------------|------------|
| <100 mg/dl | >100 mg/dl | <200 mg/dl | >200 mg/dl | <40 mg/dl | >40 mg/dl | <130 mg/dl | >130 mg/dl | <150 mg/dl | >150 mg/dl |
| 6.1% (24) | 15.8% (3) | 5.8% (21) | 12.2% (6) | 12.5% (10) | 5.1% (17) | 5.6% (21) | 16.7% (6) | 5.1% (19) | 19.5% (8) |

Tabla 11. Parámetros bioquímicos en pacientes con sibilancias en los últimos 12 meses y sobrepeso

| Glucosa | | Colesterol | | HDL | | LDL | | Triglicéridos | |
|--------------|--------------|--------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|---------------|-------------|
| <100 mg/dl | >100 mg/dl | <200 mg/dl | >200 mg/dl | <40 mg/dl | >40 mg/dl | <130 mg/dl | >130 mg/dl | <150 mg/dl | >150 mg/dl |
| 6.6% (26) | 10.5% (2) | 6.6% (24) | 8.2% (4) | 8.8% (7) | 6.3% (21) | 6.1% (23) | 13.9% (5) | 7% (26) | 4.9% (2) |