

*Recomendamos a nuestros lectores visitar la versión online de la revista ([www.ramr.org](http://www.ramr.org)), donde se puede acceder directamente a los links para leer los artículos citados que son de acceso gratuito.*

## ARTÍCULOS SELECCIONADOS DE LA ESPECIALIDAD

### Los macrófagos alveolares de sujetos asmáticos, con obesidad o sobrepeso, muestran un fenotipo proinflamatorio

#### Alveolar Macrophages from Overweight/Obese Subjects with Asthma Demonstrate a Proinflammatory Phenotype

**Autores:** Lugogo NL, Hollingsworth JW, Howell DL et al.

Am J Respir Crit Care Med 186, (5) 404–411, 2012

**Comentado por:** Carlos H. Bevilacqua

Los autores inicialmente afirman que el riesgo de desarrollo de asma se incrementa progresivamente con el aumento del índice de masa corporal (IMC). Esto es aún más notable en las mujeres. Agregan que un IMC alto dificulta el control de los síntomas de asma y empeora las exacerbaciones, lo que aumenta las internaciones por este motivo. Todo esto sugiere una fuerte vinculación entre asma y obesidad.

Aparentemente el tejido adiposo participa de la inflamación al secretar citoquinas biológicamente activas, incluyendo el factor de necrosis tumoral (FNT) e interleuquina 6, así como adipocininas (que incluyen leptina, adiponectina, inhibidor del activador del plasminógeno y resistina). Está claro que la obesidad se asocia con el desarrollo del proceso de inflamación sistémico, que provoca a su vez el incremento de los niveles de “proteínas de fase aguda”.

Los macrófagos del tejido adiposo incluso provocan resistencia a la insulina, a través de la liberación de FNT.

Los niveles altos de leptina que se detectan en líquido de lavado alveolar de pacientes obesos también tendrían efectos proinflamatorios fuera del pulmón. En el ser humano la leptina se asocia con el desarrollo de asma, un efecto que es particularmente frecuente en mujeres.

Se detecta un aumento de leptina en el líquido de lavado bronquioalveolar (BAL) de pacientes obesos, que coincide con incrementos de su con-

centración sérica, lo que haría suponer que ese “inductor inflamatorio” se filtra al alvéolo.

El propósito del presente estudio fue conocer si el nivel de leptina en el espacio aéreo se asocia con el índice de masa corporal, y si eventualmente esto puede vincularse con el desarrollo de asma en sujetos obesos o con sobrepeso.

Con estos objetivos se realizaron fibrobroncoscopias a 42 sujetos asmáticos y a 46 sujetos controles sanos. El fluido del BAL de 66 de ellos fue analizado para conocer el nivel de inflamación celular, citoquinas y leptina soluble, entre otras muchas determinaciones.

Además, los macrófagos cultivados de 22 de esos sujetos fueron expuestos a lipopolisacáridos (LPS), leptina y leptina con LPS. Las citoquinas fueron medidas en el sobrenadante, después del centrifugado.

Como resultados los autores mencionan que los niveles de leptina estaban incrementados en los sujetos obesos o con sobrepeso, independientemente de su condición de asmáticos o no ( $P = 0,013$ ), pero que eran significativamente mayores en los sujetos que presentaban sobrepeso/obesidad y asma ( $P = <0,001$ ).

El fluido del BAL mostró las siguientes cifras de leptina expresadas en picogramos/ml:

26,97 en 17 sujetos con peso normal, y 49,32 en otros 17 con sobrepeso/obesidad.

En los asmáticos las cifras fueron en promedio 15,35 pg en 12 asmáticos con peso normal, y 142,45 pg en 20 sujetos con obesidad y asma.

Los exámenes *ex vivo* (realizados sobre cultivos de tejidos) mostraron que la respuesta a los LPS era más intensa en los macrófagos alveolares de sujetos asmáticos con sobrepeso/obesidad y que la preexposición a altas concentraciones de leptina exageraba esa respuesta inflamatoria. La leptina por sí sola se mostró suficiente para inducir la producción de citoquinas proinflamatorias en macrófagos obtenidos de asmáticos con alto IMC.

Finalmente los autores concluyen que los estudios realizados en cultivos de macrófagos derivados de asmáticos con obesidad/sobrepeso son hipersensibles a la leptina. Este fenotipo de los macrófagos, en presencia de altos niveles de leptina soluble en el espacio aéreo, podría contribuir a la patogenia de la enfermedad asmática asociada a obesidad.

Me pareció interesante que los autores le otorgan al macrófago del tejido adiposo un rol estelar en la resistencia a la insulina y el posterior desarrollo del síndrome metabólico.

Por último, ellos creen que el macrófago es la célula clave en los mecanismos regulatorios del pulmón y, en ese sentido, sería muy interesante conocer si “ese” macrófago puede cambiar su comportamiento en circunstancias de pérdida de peso corporal.

### Lecturas sugeridas

1. Obesidad Infantil y Asma: ¿Una relación de causa y consecuencia? *Rev Clin Med Fam* 2011; Vol. 4: 2.
2. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemia OMS. 2000.
3. David Moreau, Sofia Kalaboka, Marie Choquet, and Isabella Annesi-Maesano. Asthma, obesity, and eating behaviors according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV in a large population-based sample of adolescents. *Am J Clin Nutr* 2009; 89:1292-8.

## Obesidad: cambiando el asma en el siglo XXI

### Obesity: Changing Asthma in the 21<sup>st</sup> Century

**Autor:** Anne E. Dixon

**Comentado por:** Carlos H. Bevilacqua

En el mismo ejemplar del *Blue Journal* donde se publicara el trabajo de Lugogo NL y col. sobre el efecto proinflamatorio de los macrófagos de pacientes con sobrepeso/obesidad, se publica un comentario editorial de la Dra. Dixon, quien se desempeña como Directora de Investigaciones Clínicas de la Universidad de la Escuela de Medicina Vermont, USA. Vale la pena mencionar algunas de las referencias que ella hace sobre este tema, ya que posee numerosas publicaciones vinculadas a este tópico.

“El mundo ha trocado hacia una pandemia de obesidad sin precedentes” observa la Dra. Dixon y agrega que una obvia consecuencia de ello es la diabetes tipo II que alguna vez fue trastorno de los añosos y hoy es frecuentemente diagnosticada en niños.

La obesidad es un obvio factor de riesgo para el desarrollo de asma bronquial y esto ha sido ya bien probado en diversos lugares del mundo. Además, el asma del obeso se caracteriza por su difícil con-

trol y su respuesta disminuida a los tratamientos habituales.

La autora afirma que la publicación de Lugogo es un importante paso en el camino de trasladar los hallazgos en experimentos animales a la práctica clínica en humanos, mediante esta investigación tan “laboriosa”.

Los estudios en ratones obesos han vinculado fuertemente a la obesidad con el asma y se han verificado en los mismos niveles inusualmente altos de citoquinas (entre ellas las adiponectinas).

Me parece muy interesante su afirmación: “el tejido graso está lejos de ser un depósito inerte de energía, y es un importante “órgano” endócrino con importantes efectos en la función inmunitaria.”

Con la obesidad los macrófagos aumentan en número y adoptan un fenotipo M1, elaborador de citoquinas (IL-6, IL-1b y TNF). Esto también se describe en el hígado, donde se produce esteatosis.

Algunos estudios muestran que los macrófagos de ratones obesos tienen sus funciones fagocitarias alteradas, así como la producción de leucotrienos, y esto se manifiesta en la inmunidad del huésped.

En un único estudio previo de macrófagos alveolares aislados de humanos con sobrepeso u obesidad y asma, se demostró alteración de la respuesta a la dexametasona, algo que obviamente es de estricta importancia en la resistencia de los obesos asmáticos a los corticoides.

Este artículo agrega que el presente estudio de Lugogo mostró que la exposición al polisacárido, o al polisacárido y leptina mostraba alteraciones en los asmáticos obesos respecto de los controles asmáticos "magros" o sin asma. Además se encontraron otras muestras en el líquido del lavado

bronquioalveolar de que sus macrófagos también mantenían altos los niveles de otras citoquinas.

La Dra. Dixon finaliza diciendo que en su opinión el estudio de referencia muestra que la obesidad perturba la función inmunitaria y que muchos de los productos producidos por el tejido adiposo pueden tener efecto en la vía aérea de los obesos con asma y, tal vez, explicar su pobre respuesta al tratamiento usual.

## Bibliografía

- Meseguer Arce J. et al. Asma y Obesidad.
- García-Marcos L. Obesidad y asma: ¿dos caras de la misma moneda? Revista Española de Obesidad 2008; 6: 198-204.