

OBESIDAD Y ASMA

M^a JESÚS HERMOSA LOS ARCOS

MASTER DE MEDICINA COSMÉTICA Y DEL ENVEJECIMIENTO

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

Correspondencia:

M^a Jesús Hermosa Los Arcos

C/ Jorge Vigón 22-A 1º I, 26003 Logroño

INDICE

1- RESUMEN (página 4)

2- OBJETIVOS DEL ESTUDIO (página 5)

3- METODOLOGÍA EMPLEADA (página 6-10)

4- CONSIDERACIONES PRELIMINARES DE LA ASOCIACIÓN

ASMA/OBESIDAD-SOBREPESO (página 11-14)

5- ANÁLISIS GLOBAL DE LA OBESIDAD/SOBREPESO (página 15-28)

- 1 - DEFINICIÓN DE OBESIDAD (página 15-17)
- 2 - ASPECTOS FISIOLÓGICOS GENERALES EN LA OBESIDAD Y SOBREPESO (página 18-20)
- 3 – EPIDEMIOLOGÍA (página 21-22)
- 4 – ETIOLOGÍA(página 23-25)
- 5 - PROBLEMAS DE SALUD ASOCIADOS A LA OBESIDAD(página 26-28)

6- ANÁLISIS DE LA ENFERMEDAD ASMÁTICA EN ASMÁTICOS OBESOS (página 29-56)

- 1 - CONCEPTOS GENERALES DE LA ENFERMEDAD ASMÁTICA (página 29-31)
- 2 - PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DEL ASMA (página 32-36)
- 3 – CARACTERÍSTICAS DEL ASMA EN LOS OBESOS/SOBREPESO (página 37-44)
- 4 - MECANISMOS BIOLÓGICOS ENTRE ASMA-OBESIDAD(página 45-56)
 - EFECTOS DIRECTOS DE LA OBESIDAD SOBRE LA MECÁNICA RESPIRATORIA (página 45-47)
 - CAMBIOS EN LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA E INFLAMATORIA (página 48-49)

- ACTIVACIÓN DE GENES COMUNES (página 50-51)
- INFLUENCIA HORMONAL Y DE SEXO (página 52-53)
- INFLUENCIA DE LA DIETA DE LA ACTIVIDAD FÍSICA Y DE LA PROGRAMACIÓN FETAL (página 54-56)

7- RESULTADOS (página 57-58)

8- DISCUSIÓN RESULTADOS (página 59-62)

9- BIBLIOGRAFÍA (página 63-72)

10- AGRADECIMIENTOS (página 72)

1. RESUMEN

El asma y la obesidad son dos trastornos de gran impacto en la salud pública y cuya prevalencia ha aumentado en los últimos años.

Numerosos estudios han relacionado ambas entidades, aunque la naturaleza exacta de esta asociación no se ha aclarado por completo.

En general, los estudios prospectivos encuentran una asociación positiva entre el índice de masa corporal y el posterior desarrollo de asma, sugiriendo que la obesidad es capaz de aumentar la prevalencia, la incidencia y la gravedad del asma, mientras que la pérdida de peso mejora su evolución. Por ello, el tratamiento de los asmáticos debe incluir un programa de control de peso.

Distintos factores explicarían esta asociación: la obesidad es capaz de reducir los volúmenes pulmonares y el diámetro de las vías respiratorias periféricas, así como alterar la relación ventilación-perfusión. Además, el aumento del funcionamiento normal del tejido adiposo en sujetos obesos conduciría a un estado proinflamatorio sistémico, con aumento de concentraciones séricas de distintos mediadores inflamatorios que también se encuentran elevados en la enfermedad asmática al tratarse esta última de un proceso inflamatorio crónico.

Palabras clave : obesidad, asma, adipocito, índice de masa corporal.

2. OBJETIVOS

Es claro y evidente que la asociación de la enfermedad asmática con la obesidad y/o sobrepeso es una realidad de la sociedad actual. Además afecta de manera más acuciante a los países desarrollados entre los que se encuentra nuestra sociedad. El hecho de que la obesidad haya tomado características de “epidemia” hace que el problema adquiera una dimensión epidemiológica de enorme trascendencia sobre distintas áreas no solo médicas sino también sobre el área social y económica.

La intención del presente trabajo es la realización de una revisión bibliográfica general encaminada a analizar y estudiar la controversia en torno a estos dos problemas a partir de información científica actualizada.

Objetivo principal:

- Estudiar y analizar la repercusión de la obesidad en el asma a fin de obtener conclusiones de aplicación en la práctica diaria con estos pacientes.

Objetivos secundarios:

- Conocer qué mecanismos desde el punto de vista fisiopatológico comparten ambos procesos (asma/sobrepeso y obesidad)
- Analizar aspectos particulares y diferenciales de los asmáticos obesos respecto de los asmáticos no obesos.
- Conociendo estas “particularidades” poder controlar de manera más eficaz la evolución clínica de estos pacientes.

3. METODOLOGÍA

La metodología empleada ha sido la búsqueda pormenorizada y exhaustiva de la bibliografía existente sobre los dos problemas planteados :

- la obesidad y/o sobrepeso
- la enfermedad asmática.

Para ello se ha procedido a realizar una revisión bibliográfica sistemática de artículos publicados hasta el momento sobre el tema mencionado. Se han revisado un amplio número de artículos bibliográficos, provenientes de distintas fuentes, y distintos orígenes de publicación, incluida la red informática.

Como fuentes consultadas se han utilizado artículos obtenidos de **revistas científicas** de reconocido prestigio nacional e internacional como: Chest, European Respiratory Journal, Jama, American Journal of Epidemiology, Annals of Epidemiology, Pediatrics, Archivos bronconeumología, Thorax, The New England of Medicine, Medicina Clínica, Allergy, British of Medical Journal, Journal Medical Gastroenterology, Pediatrics, Trends Immunology, Pediatric Allergy Immunology, American Journal Respiratory Critical Care Medical, Science, Revista española de Obesidad, Archives of Internal Medicine.

Los **artículos** analizados han incluido revisiones, estudios epidemiológicos (prospectivos, transversales y de cohortes), metaanálisis, estudios experimentales, y originales.

Se utilizaron recursos informáticos partiendo de **buscadores** de contenidos como PubMed, Google, accediendo a bases de datos de PubMed-Medline

Palabras clave empleadas han sido: “obesidad”, “asma”, “marcadores inflamatorios”, “Hyperresponsiveness”, “Adipocitos”, “Inflamación”. Igualmente se ha procedido a la **búsqueda cruzada con palabras clave** “obesity and Airway inflammation in Children”, “Obesity Paradox”, “Obesity and Pulmonary Complications in Adults”, “Asthma” y “Obesity”, “Overweight” y “Puberty”, “Body mass index” y “asthma”, y “anthropometry” y “asthma”, “overweight” y “asthma” “asma” y “control” .

La bibliografía manejada corresponde de manera claramente mayoritaria a los años comprendidos 2000-2008 y en gran menor proporción a la década de 1990-2000.

También se ha consultado con **libros** de Medicina Interna y otros como Handbook of obesity (Marcel Dekker 1998)..

Igualmente se ha consultado con **Informes** como el Estudio de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria en el que participa el Ministerio de Sanidad y Consumo (2005) ó el Estudio realizado por la Sociedad Española para el estudio de la Obesidad (SEEDO-2007) y otros de carácter internacional aportados por organismos públicos internacionales como la Organización Mundial de la Salud y por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

CONTENIDO	Articulos	FECHA		
Epidemiología obesidad y asma	1,2,3,4,5,6,78,9, 13,14,15,16,17, 18,19,20,21,22,24 26,79	1989 -2007		
IMC, enfermedades obesidad	9,10,11,12,23,46,78,80	1998 -2004		
Función pulmonar	59,60,61	1960 -1999		
Inmunología/obesidad y asma	62,63,64,65,66,67 68,69,70	1998 - 2004		
Genética /obesidad y asma	18,71,	2000 - 2001		
Relación obesidad y asma	25,26,27,28,29,30,31,32,33, 34,35,36,37,38,39,40,41,42, 43,44,45,46,47,48,49,50,51 53,53,54,55,56,57,57	1999 -2008		
Hormonas/obesidad y asma	29,72,73,74,75,76	1995 - 2005		

Tabla 1. Relación de la información analizada y fechas de búsqueda realizada

Con toda esta información se ha intentado poder responder las siguientes cuestiones:

1- Análisis real de la situación epidemiológica de la obesidad/sobrepeso y la enfermedad asmática en los últimos años

2- Estudio de los fundamentos fisiológicos y patogénicos que intervienen en la obesidad/sobrepeso y la enfermedad asmática.

3- Estudio y revisión de los distintos trabajos científicos realizados en los últimos años (Comunicaciones, Informes, Metaanálisis..) que abordan esta problemática y que nos permitan responder cuestiones variadas y diversas como:

- ¿es cierto que en los últimos años se viene asistiendo a una “ epidemia” de obesidad/sobrepeso?
- ¿podemos demostrar científicamente que existe una relación entre obesidad/sobrepeso y asma?
- ¿es cierto que la obesidad precede y favorece la aparición de asma?
- ¿el asma en el obeso es igual al asma en el sujeto no obeso (síntomas, respuesta al tratamiento, coexistencia con atopia ó fenómenos de alergia, importancia del sexo...)
- ¿la pérdida de peso en el sujeto con asma puede disminuir la prevalencia de asma?
- ¿por qué mecanismos la obesidad/sobrepeso puede producir asma?

- ¿todo paciente obeso que presenta disnea tiene asma?
- ¿es correcto utilizar el IMC como medida de referencia en los estudios de obesidad/sobrepeso y asma?
- ¿merece la pena realizar campañas de divulgación informativa sobre la obesidad/sobrepeso y problemas de salud?

4. CONSIDERACIONES PRELIMINARES DE LA ASOCIACIÓN ASMA/OBESIDAD-SOBREPESO

La obesidad, o excesiva acumulación de grasa en el organismo, constituye uno de los mayores problemas a los que se enfrentan actualmente las sociedades modernas; afecta sobre todo a los países desarrollados, aunque también en zonas en vías de desarrollo está aumentando su prevalencia¹. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la obesidad y el sobrepeso han alcanzado caracteres de epidemia a nivel mundial: más de mil millones de personas adultas tienen sobrepeso y, de ellas, al menos 300 millones son obesas².

La obesidad es uno de los principales factores de riesgo en el desarrollo de muchas enfermedades crónicas, como enfermedades respiratorias y cardíacas, diabetes mellitus no insulino dependiente, la hipertensión, algunos tipos de cáncer así como de muerte prematura. De este modo, la obesidad se ha convertido en la segunda causa de mortalidad prematura y evitable, después del tabaco¹. Si estas tendencias continúan de la misma manera, la obesidad y sobrepeso, pronto sobrepasarán al tabaco como causa principal de muerte prevenible.

La OMS sitúa la obesidad como uno de los diez principales factores para el desarrollo de enfermedades crónicas, responsables en la actualidad de 38 millones de muertes anuales, y del 46% de la morbilidad global; de hecho, alerta que estos porcentajes van en aumento, y que si no se revierte la situación, en el año 2020 las enfermedades no transmisibles serán la causa del 73 % de las defunciones y del 60% de la carga mundial de enfermedad³.

Destacar que también entre las diez principales causas de las enfermedades crónicas más importantes, cinco se encuentran relacionadas con una alimentación poco saludable y con no practicar actividad física con regularidad, ambos factores susceptibles de modificarse².

Además de los problemas que la obesidad y sobrepeso ocasionan sobre la salud física, se asocian a multitud de dificultades de contenido psicológico. Los individuos obesos sufren importantes problemas de relación, puesto que a menudo experimentan rechazo social^{1,4}. La discriminación, se basa en muchos prejuicios infundados ya que se atribuye a los obesos una nula capacidad de autocontrol sobre sus impulsos, en particular sobre la ingesta, por lo que se les culpabiliza de su obesidad al considerar que ésta es debida a su falta de voluntad. Este rechazo muy condicionado por los medios de comunicación y los modelos estéticos, se hace sentir ya desde la infancia, lo que puede conllevar pérdidas de autoestima y mayores índices de fracaso escolar, y es especialmente relevante en la edad adulta, cuando se ven afectadas las relaciones personales, laborales, etc. Por otra parte, las dificultades de movimiento y la falta de espacios acondicionados en los lugares y/o transportes públicos aumentan la sensación de discriminación y rechazo que sufren las personas con obesidad^{1,4}.

Respecto al abordaje integral del problema, es necesario considerar, finalmente, los costes económicos generados, derivados en su mayor parte de los tratamientos de las enfermedades asociadas y de las dificultades de adaptación social. Las cifras que se citan respecto a los países industrializados oscilan entre un 2 y un 8% del gasto sanitario. En concreto, en nuestro país, los datos del estudio Delphi⁵ cifran el coste económico global de la obesidad en un 6,9% del gasto sanitario.

Tanto el reconocimiento de la OMS de la obesidad como enfermedad crónica, como el hecho de que la sociedad, haya empezado a considerar esta patología como un verdadero problema de salud en lugar de considerarlo mayoritariamente un problema estético, ha servido para que el Parlamento Europeo, por ejemplo, haya aprobado resoluciones para fomentar una alimentación sana y la actividad física, o el Ministerio de Sanidad y Consumo español haya puesto en marcha programas como la Estrategia NAOS (Estrategia para la nutrición, actividad física y prevención de la obesidad) ⁶.

En cualquier caso, no es sólo responsabilidad de las autoridades, sino también del personal sanitario, los investigadores, la industria farmacéutica, etc., trabajar para conseguir avanzar en el campo de la investigación, prevención y tratamiento de la obesidad².

Junto a este enorme problema de la obesidad se viene observando en las dos últimas décadas un importante incremento, a nivel mundial, de la prevalencia de asma y obesidad⁷ lo que ha llevado a postular que ambas entidades pudiesen estar relacionadas y asociadas a pesar de que el asma es menos prevalente que la obesidad (7 % de la población adulta en Estados Unidos)⁸. Las *odds ratio* (OR) o los cocientes de riesgo comunicados para el asma en personas obesas o extremadamente obesas en comparación con personas de peso normal, oscilan entre 1,0 y 3,5.

Se postulan varios mecanismos biológicos (inmunoinflamatorios, hormonales, genéticos, dietéticos, mecánicos y actividad física) para explicar esta relación.

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica y la obesidad promueve un estado inflamatorio sistémico. Los adipocitos pueden liberar hormonas

proinflamatorias que podrían contribuir a incrementar la incidencia y prevalencia de la enfermedad asmática.

Otros factores tales como cambios en la mecánica pulmonar o determinantes genéticos comunes podrían, también, estar involucrados en la correlación de ambas enfermedades

Sin embargo, esta relación es compleja y además de ser un ejemplo de cómo interactúan los genes y el ambiente en el origen de ambas enfermedades, lo más probable es que existan varios mecanismos implicados.

Algunos estudios sugieren que el asma en la población obesa y con sobrepeso puede comportarse de manera diferente, presentando un “fenotipo “particular como será analizado más adelante.

Si se considera la existencia de estudios que demuestran que la obesidad precede y predice el desarrollo del asma, que a mayor grado de obesidad aumenta la gravedad del asma, que la pérdida de peso mejora los síntomas del asma y que la obesidad coexiste con fenotipos intermedios de asma (púberes obesas con menarquia precoz), podemos plantear que la relación entre obesidad y asma sería de tipo causal.

A pesar de todo lo expuesto, aún no se ha aclarado por completo la naturaleza exacta de esta asociación por lo que sigue siendo objeto de estudio en numerosos trabajos.

Sin embargo, aunque muchos investigadores han interpretado que esos datos sugieren que la obesidad aumenta el riesgo de asma, no se puede descartar totalmente que el asma contribuya a la obesidad, quizás debido a inactividad o a efectos secundarios de los corticosteroides sistémicos.

5. ANÁLISIS GLOBAL DE LA OBESIDAD/SOBREPESO

1 - DEFINICIÓN OBESIDAD

La obesidad es una enfermedad caracterizada por el exceso de tejido adiposo que origina un aumento de peso corporal con respecto a lo que correspondería según sexo, talla y edad. Se define como un aumento de la grasa corporal.

Constituye la enfermedad metabólica más común tanto en España como en todo el mundo, con una tendencia creciente en los últimos años.

Definimos sujetos obesos a aquellos que presentan porcentajes de grasa por encima de los valores considerados normales, que son del 12 al 20% en varones y del 20 al 30% en mujeres adultas⁹ (ver tabla 2)¹.

% GRASA CORPORAL	HOMBRES	MUJERES
Normopeso	12-20%	20-30%
Límite	21-25%	31-33%
Obesidad	>25%	>33%

Tabla 2. Definición de obesidad según el porcentaje de grasa corporal

Sin embargo para la evaluación de la obesidad se emplean básicamente datos antropométricos, considerando el peso, la talla, los perímetros corporales y los pliegues cutáneos, según la edad y el sexo.

Aunque existen otras técnicas más precisas para medir la masa corporal, como por ejemplo la resonancia magnética, su coste y complejidad limitan su

utilización generalizada, de forma que en la mayoría de de estudios epidemiológicos se recomienda el uso clínico, como indicador de adiposidad corporal, del índice de Masa Corporal o índice de Quetelet ($IMC = Kg. /m^2$), por su reproductibilidad, facilidad de utilización y capacidad de reflejar la adiposidad corporal en la mayoría de la población¹ (Ver tabla 1.2.). Se tiende a aceptar, como punto de corte para definir la obesidad, valores de $IMC \geq 30Kg. /m^2$.

Tipificación	IMC (kg/m ²)
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso (obesidad grado I)	25-29,9
Obesidad grado II	30-34,9
Obesidad grado III	35-39,9
Obesidad grado IV	≥ 40

Tabla 3 : Clasificación de la obesidad según el IMC (OMS)¹

La OMS ha propuesto una clasificación del grado de obesidad utilizando este índice ponderal como criterio (tabla 1.2) y en España, la SEEDO (Sociedad española para el estudio de la obesidad) ha propuesto algunas modificaciones a la clasificación propuesta por la OMS (tabla 4).

Tipificación	IMC (kg/m ²)
Peso insuficiente	<18,5
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso grado I	25-26.9
Sobrepeso grado II (preobesidad)	27-29,9
Obesidad tipo I	30-34,9
Obesidad tipo II	35-39,9
Obesidad tipo III (mórbida)	40-49,9
Obesidad de tipo IV (extrema)	≥50

Tabla 4: Clasificación de la obesidad según el IMC (SEEDO)¹

En los últimos años, la medición de la grasa abdominal a partir de la valoración del perímetro de cintura se está utilizando como indicador de riesgo asociado a la obesidad, ya que presenta una asociación con los factores de riesgo cardiovascular y otros riesgos para la salud¹⁰.

En este sentido, la National Institute of Health (NIH) determina el incremento de riesgo de padecer alteraciones metabólicas y problemas cardiovasculares ante distribuciones centrales de la obesidad, si el perímetro de cintura es igual o superior a 102 cm en hombres, o si se trata de 88 cm para las mujeres¹¹.

2 - ASPECTOS FISIOLÓGICOS GENERALES EN LA OBESIDAD Y SOBREPESO

El tejido adiposo ha sido, clásicamente, reconocido como un órgano de almacenamiento de grasa corporal. El hecho de poder contener en sus depósitos aproximadamente 110 mil y 150 mil Kcal, lo ha relacionado casi exclusivamente como reservorio energético y es desde hace solo muy poco tiempo que es investigado en otras funciones muy importantes, descubriéndoselo como un verdadero órgano de secreción interna. Es una auténtica glándula de secreción interna.

Se conoce la existencia de dos tipos bien definidos, por su comportamiento fisiológico, de tejido adiposo: el blanco y el marrón. Mientras que el último se caracteriza por actividades esencialmente termogénicas, el primero participa en importantes acciones endocrinas también.

Hoy día existen sobradas evidencias de que los adipocitos son verdaderas células con función endocrina ya que liberan numerosas hormonas así como factores de crecimiento y citoquinas conocidas como “ **adipocinas** “ Entre ellas se incluyen:

- Interleucinas (IL-6,IL-10)
- Factor de necrosis tumoral (TNF- α)
- TGB- β 1
- Proteína C reactiva
- Leptina
- Adiponectina.....

Dentro de las hormonas destaca la **leptina**, descubierta en 1994 es producida en su mayoría por los adipocitos pero también se expresa en el hipotálamo, el ovario y la placenta. Se encuentra elevada en los sujetos obesos y se cree que actúa como un lipostato es decir aumenta el gasto energético incrementando la tasa de metabolismo basal y la temperatura corporal y reduciendo la lipogénesis al tiempo que aumenta la lipólisis. Igualmente se le atribuyen efectos anorexígenos.

Además de esta hormona liberan también Resistina, Adiponectina, Factor de necrosis tumoral α (FNT α) y otras muchas moléculas que accionan no solo a distancia sino incluso dentro del propio tejido adiposo.

Al contrario de lo que sucede con otras adipocinas, los niveles séricos de adiponectina disminuyen en los sujetos obesos.

Varios estudios han puesto en evidencia que el incremento del tamaño (hipertrofia) y número (hiperplasia) de los adipocitos puede estar asociado a desajustes hormonales que ellos mismos producen.

También parece ser que la adquisición de un número creciente de células grasas sería un proceso irreversible pudiendo reducirse el contenido graso de los adipocitos pero sin lograr que la célula adiposa que ha aumentado en número en el tejido desaparezca.

En estas modificaciones volumétricas y cuantitativas de los adipocitos participan también ciertas dietas con alto contenido de carbohidratos (CHO) y de proteínas consumidas separada o conjuntamente, en la medida que el valor calórico total de estos nutrientes ingeridos exceda las necesidades diarias del individuo.

Dos condiciones favorecen la acumulación de éstos como grasas, si son consumidos en exceso, dentro de los adipocitos. Una es la capacidad limitada para almacenar CHO en músculos y en hígado como glucógeno, y que la sangre solo admita un depósito de glucosa que debe mantenerse entre márgenes muy próximos para que no se comprometa el estado de salud. La otra es que el cuerpo no tiene depósitos de proteínas. Bajo estas circunstancias, todo exceso de ingestión de estos nutrientes acabará por depositarse como TG en el tejido adiposo.

Por supuesto, existe a nivel central desde el hipotálamo un control general. El hipotálamo recibe señales de casi todo el organismo a nivel interno y externo y produce señales eferentes anabólicas o catabólicas, bien a favor de la ingesta de nutrientes y acúmulo de energía, bien limitando el consumo de alimentos y favoreciendo el gasto energético. En el hipotálamo ventromedial reside el centro de la saciedad y en el lateral el centro del hambre.

En el control y regulación de la ingesta intervienen muy diferentes hormonas y péptidos¹² como estimuladores se incluyen: la aldosterona, dinorfina, Corticosterona, Galanina, GHRH Insulina, Noradrenalina, Orexinas A y B . Como inhibidores de la ingesta interviene entre otros: Bombesina, Colecistoquinina, Enterostatina, GRP, Glucagón Insulina, Neurotensina, Oxitocina, TRH, Leptina....

3 - EPIDEMIOLOGÍA

Los datos más completos sobre prevalencia de la obesidad en el mundo son los obtenidos a partir del Proyecto MONICA¹³: Monitoring of trends and determinants in cardiovascular diseases study (Seguimiento de tendencias y determinantes de las enfermedades cardiovasculares). Estos datos indican que la prevalencia de la obesidad en la mayoría de los países europeos ha aumentado en un 10-40% en los últimos 10 años; entre un 10-20% en los hombres y un 10-25% en las mujeres^{13,14}.

En la población adulta española (25-60 años) el índice de obesidad es del 14,5% mientras que el sobrepeso asciende al 38,5% según se recogen en recientes estudios epidemiológicos¹⁵. Esto es, uno de cada dos adultos presenta un peso superior al recomendable. El reciente informe “Sostenibilidad en España 2007”⁶ recoge justamente que **el 52% de la población española se sitúa por encima de un peso saludable**. Según datos del estudio DORICA¹⁶, la obesidad es más frecuente en mujeres (15,7%) que en varones (13,4%), y aumenta con la edad de las personas, alcanzando cifras del 21,6% y 33,9% en varones y mujeres de más de 55 años, respectivamente.

Más preocupante es el fenómeno de la obesidad en la población infantil y juvenil española (2-24 años) situada ya en el 13,9% y la de sobrepeso, que está en el 26,3%⁶. En este grupo de edad la prevalencia de obesidad es superior en varones (15,65) que en mujeres (12%). Las mayores cifras se detectan en la prepubertad y, en concreto, en el grupo de edad de 6 a 12 años, con una prevalencia del 16,1%^{6,16}.

La probabilidad de padecer sobrepeso y obesidad es mayor en las áreas rurales que en las urbanas y también es más frecuente entre la población con

un menor nivel socio económico y educativo. Con respecto a Europa, España se sitúa en una posición intermedia en el porcentaje de adultos obesos. Sin embargo en la población infantil, nuestro país presenta una de las cifras más altas. Así, la prevalencia de obesidad en los niños españoles de 10 años es sólo superada en Europa por los niños de Italia, Malta y Grecia¹⁷.

4 - ETIOLOGÍA

El análisis de los mecanismos subyacentes en el control del peso corporal es hoy día motivo de un gran número de investigaciones, entre las que la búsqueda de los genes responsables de la obesidad es un objetivo prioritario¹⁸. En su etiopatogenia se implican múltiples factores de tipo social, ambiental, cultural, metabólico y genético.

La acumulación de grasa depende de múltiples factores, entre los que destaca el **control insulínico**. La insulina favorece la síntesis de lípidos en el hígado y en el tejido adiposo, así como la deposición de grasa en este último, limitando al mismo tiempo los procesos catabólicos y contrarrestando los efectos lipolíticos de la estimulación adrenérgica simpática. La insulina es, por tanto, un factor relevante en el control del peso corporal pero intervienen además otras muchas biomoléculas, con más de un centenar de genes identificados y otros marcadores, en un entramado metabólico que implica no sólo al hígado y al tejido adiposo, sino a la generalidad de los tejidos^{1,19}.

En cualquier caso, la creciente prevalencia de la obesidad no puede ser atribuida directamente a cambios del componente genético, aunque variantes genéticas que permanecieron “silenciosas” puedan ahora manifestarse debido a la elevada disponibilidad de energía y el sedentarismo de las sociedades desarrolladas.

Aunque deben considerarse las causas de la patología como multifactoriales, justamente, los cambios en la alimentación, e incluso los nuevos hábitos y estilos de vida de las sociedades desarrolladas, son las principales causas del aumento de la obesidad en la población, ya que el organismo no está dotado

del control suficiente para hacer frente a la excesiva oferta energética y/o ausencia de ejercicio¹.

En este sentido distintos estudios, destacan la importancia del factor ambiental, como los hábitos de la denominada sociedad de consumo, en el desarrollo de la obesidad, sobre la influencia genética.

Así, una de las principales causas de la epidemia del siglo XXI, como se ha bautizado a la obesidad en numerosos foros científicos, es el consumo de **comidas y bebidas hipercalóricas** (con alto contenido en grasas y azúcares), que provocan un exceso en el aporte de calorías, y que por otra parte dificultan el control del apetito¹⁷.

Intervienen una secuencia de modificaciones, tanto cualitativas como cuantitativas, relacionadas con cambios económicos, sociales, demográficos y con factores de salud. Las dietas tradicionales han sido reemplazadas por otras con una mayor densidad energética, lo que significa más grasa, bien sea animal o vegetal, que al hidrogenarse para su uso industrial se convierte en las actualmente reconocidas como nocivas *grasas trans*, y más azúcar añadido en los alimentos, unido a una disminución de la ingesta de carbohidratos complejos y de fibra².

La otra principal causa de la obesidad y el sobrepeso es el **sedentarismo**, es decir, la inactividad física. Ello es el resultado del cambio de patrones de conducta que derivan hacia estilos de vida más sedentarios, cuyas causas últimas son la vida en las ciudades, las nuevas tecnologías, el ocio pasivo y el mayor acceso a los transportes. Estos fenómenos se agudizan en la población infantil y juvenil^{2,20}.

Diversos trabajos han demostrado la clara relación entre actividades sedentarias y acumulación adiposa, y la posibilidad de invertir esta tendencia al aumentar la actividad física²¹. Sánchez- Villegas et al (2002) muestran que la mayor exposición a la televisión y la siesta son determinantes en la ganancia de peso entre los ciudadanos de los países occidentales del siglo XXI²².

También debe tenerse en cuenta los posibles efectos del estrés como desencadenante de la acumulación adiposa.

En definitiva, a partir de estos datos se puede suponer que la obesidad humana es en la mayor parte de los casos, fruto de diversas interacciones entre factores genéticos y ambientales, pero son sobre todo los cambios en la alimentación y el sedentarismo los que determinan el origen de la obesidad en la sociedad actual^{1,2}.

El conocimiento profundo de las causas mencionadas, y de sus múltiples y complejas interrelaciones, resulta esencial para cambiar los hábitos de la población y modificar los determinantes de la obesidad. Una combinación de actividad física regular, variedad de alimentos en la dieta e interacción social amplia constituye, el abordaje adecuado para hacer frente a dicho problema, con el resultado de mayor longevidad y un envejecimiento sano de la población^{1,2}.

5 - PROBLEMAS DE SALUD ASOCIADOS A LA OBESIDAD

La obesidad se puede considerar como un estado inflamatorio caracterizado por el aumento de proteína C- reactiva, a la vez que pretrombótico, por elevación del inhibidor del plasminógeno, lo que contribuye al aumento del riesgo cardiovascular y mayor riesgo de muerte prematura.

La obesidad es una enfermedad crónica cuyas complicaciones orgánicas son secundarias justamente a la hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos. El proceso inflamatorio local que se asocia al tejido adiposo altera su funcionalidad tanto metabólica como endocrina. Y estas modificaciones ya se pueden apreciar en las etapas tempranas de la vida en niños y adolescentes que presentan un cierto grado de obesidad.

El sobrepeso y la obesidad están vinculados a varias dolencias debilitantes, que aún no siendo mortales pueden tener un enorme efecto negativo en la calidad de vida ²³. Son numerosas y variadas las enfermedades crónicas relacionadas con la obesidad como: Dislipidemias, enfermedades neoplásicas, síndrome metabólico, diabetes no insulino dependiente o tipo 2, enfermedades cardiovasculares por ateromatosis, vasculopatías periféricas, problemas osteoarticulares, procesos respiratorios (apneas del sueño, *asma* ...) trastornos digestivos, alteraciones cutáneas, trastornos ginecológicos, procesos psicógenos, alteraciones psico-sociales, trastornos del componente alimenticio. (Ver tabla 1.4)

En EEUU. la tasa de cáncer en relación al hábito tabáquico está disminuyendo por la disminución del tabaquismo pero, por el contrario, los asociados a

obesidad (principalmente cáncer de mama y de colon) están creciendo porque también está creciendo la obesidad.

Destacar que la distribución de la grasa corporal parece ser, igualmente, un factor importante en los índices de mortalidad. Así cuando se eleva el cociente circunferencia de la cintura /circunferencia de la cadera, que es un indicador de **obesidad central**, típico en el síndrome metabólico, aumenta la mortalidad y el riesgo de ataques coronarios¹⁰.

No olvidaremos que, sin embargo, un nivel muy bajo de porcentaje de grasa corporal conlleva un riesgo de disfunción fisiológica en la salud debido a que los lípidos son necesarios para ciertas funciones como la formación de la membrana celular (fosfolípidos), el transporte de ciertas vitaminas (liposolubles) y por su intervención en el correcto funcionamiento del sistema nervioso, ciclo menstrual, sistema reproductor, crecimiento y maduración durante la pubertad, etc.

En la tabla 5 se recogen resumidamente todos los problemas de salud influenciados por la obesidad:

ALTERACIONES ASOCIADAS A LA OBESIDAD Y EL EXCESO DE PESO
Enfermedad cardiovascular arterioesclerótica
Cardiopatía isquémica, Insuficiencia cardíaca congestiva
Enfermedad cerebrovascular
Enfermedades respiratorias
Asma, Insuficiencia ventilatoria, Apnea del sueño
Alteraciones metabólicas
Resistencia a la insulina y diabetes tipo 2
Hipertensión arterial, hiperuricemia, Dislipemia aterógena
Alteraciones ginecológicas
Disfunción menstrual, infertilidad
Síndrome de ovarios poliquísticos
Aumento del riesgo postnatal, incontinencia urinaria
Alteraciones digestivas
Colelitiasis, esteatosis hepática, cirrosis
Reflujo gastroesofágico, hernia hiatal, Esteatosis no alcohólica
Alteraciones músculoesqueléticas
Artrosis, lesiones articulares, deformidades óseas
Otras alteraciones
Insuficiencia venosa periférica, Enfermedad tromboembólica
Cáncer (mujer vesícula y vías biliares, mama , endometrio en posmenopausia; hombre: colon , recto y próstata)
Alteraciones cutáneas: estrías, hirsutismo, foliculitis, acantosis nigricans
Alteraciones psicológicas, alteraciones psicosociales
Disminución en la calidad de vida
Trastornos del comportamiento alimentario

TABLA. 5 Enfermedades asociadas a la obesidad y sobrepeso

6. ANÁLISIS DE LA ENFERMEDAD ASMÁTICA EN PACIENTES OBESOS

1. CONCEPTOS GENERALES DE LA ENFERMEDAD ASMÁTICA

Entendemos por **asma** la inflamación crónica de la vía aérea que induce un aumento en la hiperreactividad bronquial responsable de la obstrucción episódica del flujo aéreo.

La característica histo-patológica predominante es la **inflamación de la vía aérea**, asociada a veces a cambios estructurales de la misma.

Cursa con episodios recurrentes de sibilancias, disnea, dificultad respiratoria y tos, en particular durante la noche o por la mañana temprano.

Estos episodios se relacionan generalmente con una obstrucción extensa y variable del flujo aéreo pulmonar que a menudo es reversible, ya sea espontáneamente o con el tratamiento.

Desde el punto de vista fisiopatológico, intervienen 3 aspectos fundamentales:

- la obstrucción del flujo respiratorio
- la hiperreactividad bronquial y
- la inflamación de las vías respiratorias.

El proceso inflamatorio tiene por base al eosinófilo, cuyas proteínas catiónicas actúan como mediadores de inflamación tanto en el asma bronquial como en la rinitis alérgica.

Pero el asma no sólo inflama y obstruye, sino que remodela las vías respiratorias por medio de mediadores (citocinas) que ejercen una quimioatracción sobre los tejidos bronquiales y provoca un deterioro de la función pulmonar.

En la enfermedad asmática intervienen tres tipos distintos de inflamación:

- la inflamación aguda en las exacerbaciones;
- la inflamación crónica, que determina el grado de control o descontrol del asma y
- la inflamación de remodelado, que determina el estado de la función pulmonar.

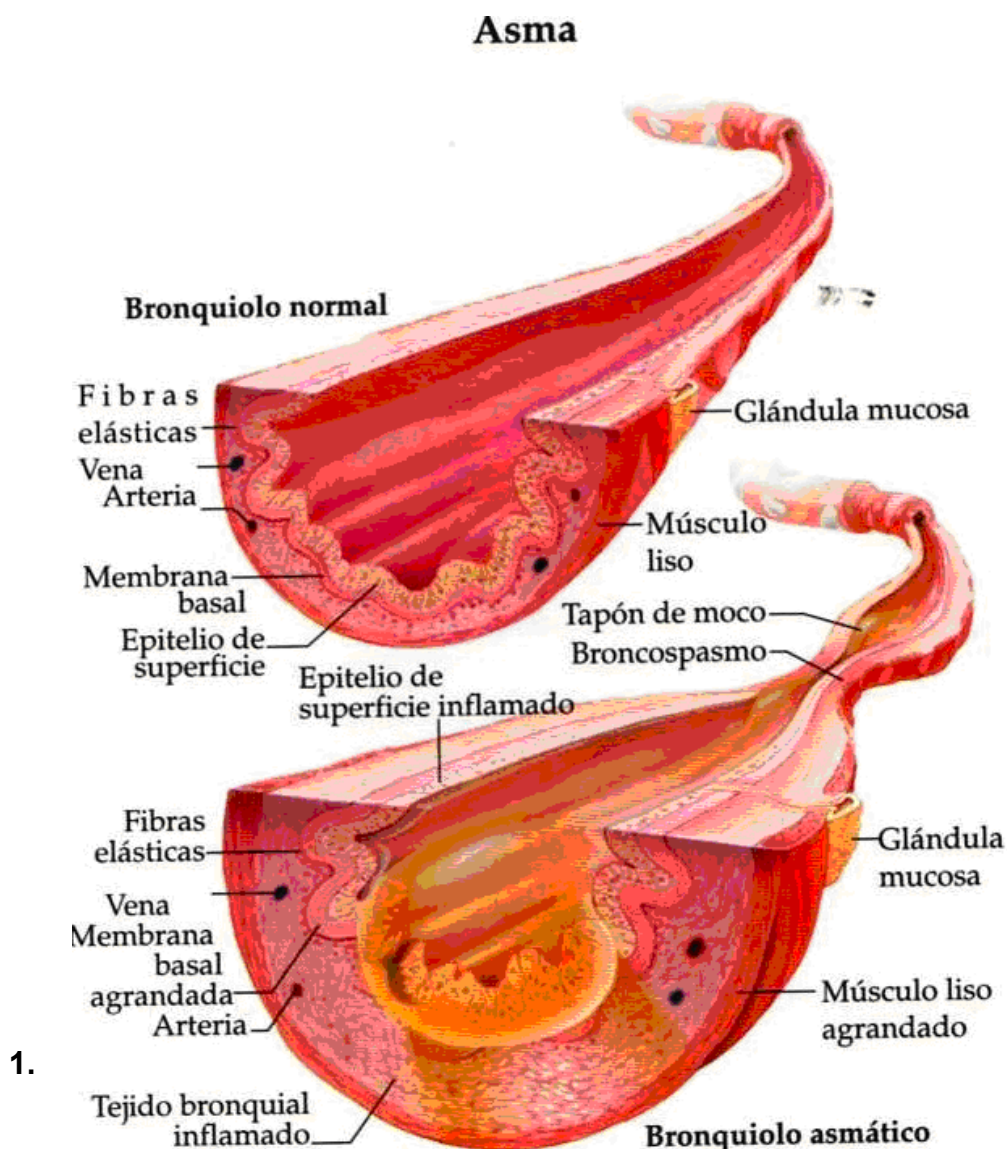


FIGURA 1. CORTE DE PARED BRONQUIAL NORMAL Y EN PACIENTE ASMÁTICO

Los mecanismos que conducen al eventual desarrollo y expresiones del asma son complejos e interactivos. Así los genes interactúan con otros genes y con factores ambientales para determinar la susceptibilidad del asma²⁴.

Los factores de riesgo para el desarrollo del asma en adultos, en particular *de novo* en aquellos que no tuvieron asma en la niñez, están menos definidos. Sí parece seguro que existen interacciones genéticas-ambientales complejas.

FACTORES DEL HUÉSPED

Genéticos

Genes que predisponen a la atopia

Genes que predisponen a la hiperreactividad de la vía aérea

Obesidad

Sexo

FACTORES AMBIENTALES

Alérgenos

Intradomiciliarios: ácaros, animales domésticos (perros gatos ratones), alérgenos de

Cucaracha, hongos, levaduras.

Extradomiciliarios: pólenes, hongos, levaduras,

Infecciones (predominantemente virales)

Sensibilizantes ocupacionales

Humo del tabaco

Fumador pasivo

Fumador activo

Contaminación ambiental (intra o extradomiciliaria)

Dieta

TABLA. 6 Factores que influyen en el desarrollo y expresión del asma

2. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

El síntoma cardinal de la enfermedad asmática es la **obstrucción de la vía aérea** pero con varias características:

- obstrucción variable e intermitente
- obstrucción reversible

El término variable se refiere a la mejora o deterioro de los síntomas y la función pulmonar. La variabilidad puede experimentarse en el curso de un día (variabilidad diurna), día a día, de un mes a otro o anualmente con cambios de temporada. El asma se asocia con síntomas que pueden manifestarse de forma intermitente, con el paciente asintomático entre las temporadas o pueden incluir empeoramiento estacionario en el paciente con asma persistente.

El término reversible se refiere a la mejora de los parámetros funcionales respiratorios y que ocurre de manera espontánea o en respuesta al tratamiento.

Disponemos de diversos métodos para determinar y estudiar la obstrucción aérea y para uso en pacientes mayores de 5 años:

- la espirometría
- el pico de flujo espiratorio (PEF)

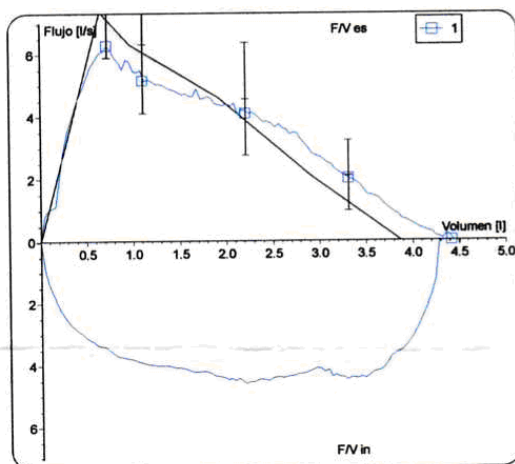
La **espirometría** es el método preferido para documentar la limitación del flujo del aire. Particularmente el volumen espiratorio máximo del primer segundo o FEV₁ y la capacidad forzada (FVC) nos permiten valorar la limitación del flujo aéreo y la reversibilidad para establecer el diagnóstico de asma.

Los valores preestablecidos de FEV₁, FVC y PEF se basan en la edad, sexo y talla, y se han obtenido de estudios poblacionales, y se revisan continuamente.

El término reversibilidad se aplica a las mejoras en FEV₁ o PEF, medido en los minutos después de la inhalación de un broncodilatador de rápida acción como, después de la inhalación de 200-400 microgramos de salbutamol, o una mejora sostenida días o semanas después de la introducción de un tratamiento de control efectivo como glucocorticoides. La reversibilidad será constatada cuando se obtenga al menos un 12% (o $\geq 200\text{ml}$) a partir del valor prebroncodilatador.

La espirometría es reproducible, pero es dependiente del esfuerzo del paciente.

Graficas de Flujo-Volumen

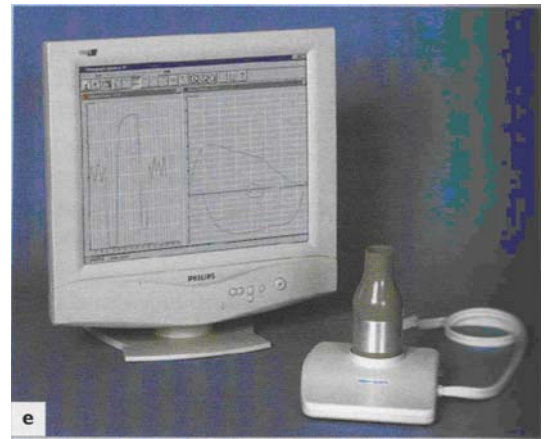
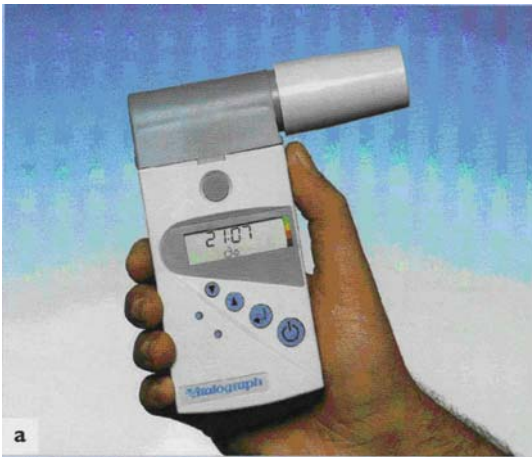


Parámetros

	Teor	Med	%Med/T
FVC [l]	3.87	4.42	114.0
FEV 0.5 [l]		2.68	
FEV 1 [l]	3.37	3.75	111.4
FEV 1 % VC IN [%]	82.83	87.73	105.9
FEV 1 % FVC [%]		84.98	
FEF 25 [l/s]	6.31	5.14	81.4
FEF 50 [l/s]	4.55	4.09	89.8
FEF 75 [l/s]	2.09	1.99	95.3
MMEF 75/25 [l/s]	3.95	3.80	96.2
FEF 75/85 [l/s]	1.31	1.43	109.1
PEF [l/s]	7.36	6.25	85.0
PIF [l/s]		4.60	
FIF 50 [l/s]		4.45	
FIV1 [l]		4.18	
FEF50 % FIF50 [%]		91.80	

FIGURA 2. Curva flujo-volumen normal

Tipos de espirómetros



Medidor de pico de flujo (PEF)

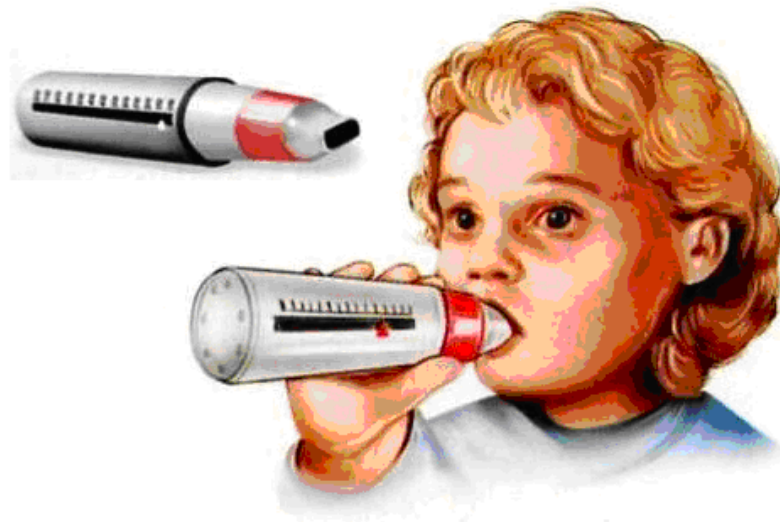


FIGURA 3. diferentes tipos de espirómetros y peak-flow empleados

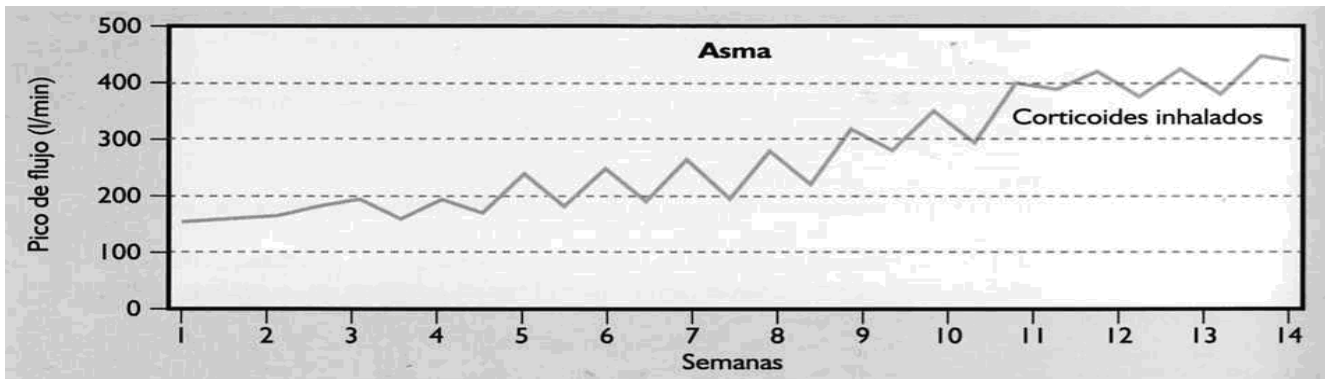


FIGURA 4. Registro de un medidor de pico de flujo

Los medidores de PEF son una importante ayuda en el diagnóstico y tratamiento del asma. Los medidores modernos son de plástico, baratos, portátiles e ideales para poderlos utilizar en casa y en el lugar del trabajo cuando se sospecha de asma ocupacional. Una mejora de 60 l/mn (o 20% o más de PEF prebroncodilatador) después de la inhalación de un broncodilatador, sugiere el diagnóstico de asma.

Las espirometrías seriadas o la monitorización domiciliaria del PEF son especialmente útiles en enfermos con baja percepción de asma.

Existen las llamadas pruebas de provocación con metacolina, histamina, ejercicio... que se indican cuando tenemos pacientes con síntomas consistentes con asma pero con función pulmonar normal y pueden ayudar a establecer el diagnóstico de asma al evidenciar la existencia de hiperreactividad bronquial.

Existen otros marcadores no invasivos de inflamación de vías aéreas:

- presencia de eosinófilos en esputo (marcador de control de la enfermedad) obtenido de forma espontánea o provocada con solución salina hipertónica. Es un buen instrumento para medir la eficacia del tratamiento con corticosteroides.
- presencia de óxido nítrico (NO) en el aire exhalado, claro reflejo de la presencia de una inflamación eosinofílica. Existen equipos portátiles de determinación de NO en aire espirado .

Aunque ambos se encuentran elevados en el asma y aún no siendo específicos del asma, pueden ayudar en la monitorización del tratamiento a fin de concretar la dosis más eficaz.

3. CARACTERÍSTICAS DEL ASMA EN LOS SUJETOS OBESOS/SOBREPESO

Las prevalencias de obesidad y asma se han incrementado de manera paralela, motivando la hipótesis de que ambos trastornos podrían estar relacionados. Muchas investigaciones epidemiológicas transversales han demostrado una asociación entre la obesidad y el asma *de novo*²⁵.

Por ejemplo en España, la prevalencia del asma bronquial ha experimentado un aumento importante en los últimos años y, entre los niños españoles ha pasado de un 6,35 en 1994 hasta el 10,9%²⁶.

En la actualidad, existen datos que avalan la existencia de una relación entre ambas entidades, en el sentido de que la obesidad precede al asma, aumenta su prevalencia, incidencia y gravedad, y puede alterar la eficacia de los medicamentos habituales para su tratamiento, dificultando su control²⁷. Sin embargo, la naturaleza exacta de esta asociación aún no se ha aclarado por completo, y sigue siendo objeto de estudio en numerosos trabajos.

Camargo et al.²⁸ realizaron uno de los primeros estudios longitudinales en adultos en el Nurses' Health Study, y demostraron que las mujeres que ganaban peso después de los 18 años tenían un riesgo mayor de desarrollar asma (incidencia) en los próximos 4 años, independiente de la ingesta calórica o la actividad física. También en el mismo trabajo se observó que el riesgo relativo de asma *de novo* aumentó al incrementarse el índice de masa corporal hasta 2,7 con un IMC ≥ 30 (p para la tendencia $< 0,001$).

Castro-Rodríguez y al.²⁹ , en el primer estudio longitudinal en población pediátrica, demostraron que las niñas, pero no los niños, que se volvían obesas o adquirían sobrepeso entre los 6 y los 11 años de edad tenían 7 veces más riesgo de desarrollar asma (incidencia) que aquellas eutróficas, independientemente de la actividad física realizada y de la condición alérgica; además estas niñas presentaron mayor variabilidad del flujo espiratorio pico forzado y mayor respuesta broncodilatadora que las eutróficas; ésto los llevó a postular que podría haber una anomalía del tono bronquial en las mujeres.

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

Esta influencia de la obesidad ocurre principalmente con el asma y con la hiperreactividad bronquial, pero no con otras enfermedades alérgicas³⁰ .

Este hallazgo también ha quedado claro recientemente, en un estudio de García-Marcos et al. realizado en un grupo importante de escolares españoles (n=17147) en el que los niños obesos mostraron un mayor riesgo de sufrir asma no alérgica³¹ .

Diferentes estudios prospectivos realizados en la población pediátrica también sugieren que el sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo para desarrollar asma. Un metaanálisis de 4 estudios revela que un IMC a partir del percentil 85

para la edad y el sexo se asocia a un 50% de aumento de riesgo de desarrollar asma en el futuro³².

También en la población adulta se observa que la ganancia de peso aumenta el riesgo de desarrollar asma. Un metaanálisis³³ de 7 estudios prospectivos con adultos (n=333.102) ha demostrado que el riesgo de incidencia de asma aumenta en relación con el IMC: en comparación con una población de peso normal, los sujetos con sobrepeso mostraron un aumento de riesgo de incidencia de asma del 38% (odds ratio OR = 1.38; IC del 95% : 1,17-1,62) mientras que en los obesos el aumento de riesgo fue del 92% (OR=1,92; IC del 95% :1,43-2,59). La mayoría de estos trabajos demuestran una relación estable y creciente entre la incidencia de asma y el aumento de IMC y, en general, que este efecto es más acusado entre las mujeres.

Además de aumentar la incidencia de asma, los resultados de estos estudios indican que la obesidad puede intensificar su gravedad: en comparación con asmáticos sin sobrepeso, los asmáticos obesos refieren más frecuentemente síntomas continuos, pierden más días de trabajo, usan más a menudo fármacos betaagonistas de corta duración y presentan con más frecuencia asma grave persistente³⁴.

Por otra parte, hay comunicaciones y ensayos clínicos que demuestran que la pérdida de peso (ya sea por dieta o por cirugía de derivación gástrica) mejora los síntomas del asma^{35,36}. En una revisión de 15 trabajos (sólo uno de ellos realizado en niños) que estudiaron la relación entre pérdida de peso y asma³⁷, se demostró que la pérdida de peso es capaz de mejorar la gravedad del asma,

disminuir la necesidad de medicación y hospitalización, y de aumentar tanto el flujo espiratorio máximo en el primer segundo como la capacidad vital forzada. Esta reversibilidad es un importante criterio epidemiológico de causalidad y sugiere que la pérdida de peso podría reducir la prevalencia de asma o, al menos, disminuir sus manifestaciones clínicas.

No hay acuerdo sobre el papel del sexo en la relación entre obesidad y asma, y es mucha la heterogeneidad entre los estudios que comunican datos de incidencia estratificados por sexo, siendo así que algunos demuestran una relación entre obesidad y asma significativa y similar para hombres y mujeres^{38,39}, mientras que otros no logran demostrar una relación significativa en hombres⁴⁰ o afirman que la relación en hombres es menos sólida que en mujeres⁴¹, y un tercer grupo demuestra hallazgos significativos únicamente en hombres⁴².

En este mismo sentido, disponemos de otro valioso estudio basado en un metaanálisis⁴³ del que se extraen datos como el cálculo preciso de las posibilidades de asma de novo para personas con sobrepeso u obesidad, cálculo que sugiere un aumento del 50% de las posibilidades de sufrir asma de novo para esas personas como grupo. También aquí se demuestra la existencia de una clara relación proporcional entre IMC y el asma, sugiriendo que el riesgo de asma aumenta más a medida que va aumentando el peso corporal. En este estudio se ha demostrado que el ser mujer no parece afectar desproporcionadamente a la relación entre obesidad y asma, ya que las

posibilidades de asma de novo resultaron similares para hombres y mujeres con sobrepeso u obesidad.

En un estudio americano se aportan datos que sugieren que tiene sobrepeso u obesidad dos tercios de la población adulta del total de 220 millones de habitantes de Estados Unidos⁴⁴. Partiendo de que aproximadamente el 12% de esas personas con sobrepeso u obesidad tienen asma^{45,46} y de que el 6% de la población adulta restante tienen asma, hay unos 200 millones de adultos estadounidenses sin asma pero con riesgo de desarrollarla. Los estudios sugieren que los casos nuevos de asma en la población adulta general se producen con un índice de aproximadamente el 0,5% anual^{47,48}. Si se pudiera lograr una pérdida de peso significativa en la población de personas con sobrepeso u obesidad, se calcula que el número de nuevos casos de asma en adultos estadounidenses podría descender incluso en 250.000 casos por año (de 0,5 a 0,375%).

Si estas cifras de aumento pueden extrapolarse a la población pediátrica, en la que la incidencia anual de asma llega a ser hasta cinco veces mayor (24 por mil personas-años⁴⁹), el efecto de varios cambios pequeños en el IMC medio de la población puede traducirse en aumentos o disminuciones significativos de la incidencia del asma en niños y en adultos.

Algunos estudios sugieren que el asma en obesos puede ser diferente del fenotipo clásico del paciente asmático. Esto incluye el hecho de que la pérdida de peso está asociada a una reducción significativa de los síntomas de asma incluso sin mejoría de la hiperreactividad bronquial^{50- 51}. Además, Saint-Pierre

et al⁵² muestran que comparados con sujetos no obesos, asmáticos obesos y con sobrepeso presentaban un peor control del asma a pesar de realizar un adecuado tratamiento farmacológico. En otro estudio publicado recientemente⁵³, se concluye que el estado inflamatorio sistémico y bronquial junto a los cambios de la mecánica ventilatoria de los sujetos obesos, podrían justificar una peor evolución clínica así como un diferente comportamiento postulando la existencia de un posible “**fenotipo**” en la obesidad y asma.

La inflamación sistémica propia de los pacientes obesos no sólo incrementa el riesgo de padecer asma, sino que también puede interferir en la respuesta a fármacos antiasmáticos, particularmente los corticosteroides inhalados. Muchas de las citocinas y otros mediadores que están elevados en los pacientes obesos (IL-6, leptinas, o TNF- α) se han descrito como mediadores en el desarrollo del asma resistente a corticoesteroides. Así en un estudio llevado por Peters-Golden⁵⁴ se vió que con el empleo de antagonistas de los receptores de leucotrienos (montelukast) en asmáticos obesos se obtenía un beneficio clínico mayor que el conseguido en pacientes no obesos. Ello sugiere que los leucotrienos tienen un papel importante como mediadores de los síntomas en los pacientes obesos.

Sin embargo, sabemos que la obesidad sin asma está asociada, por una parte, a un incremento subjetivo de la disnea⁵⁵ y por otra parte, a deterioros fisiológicos en la función pulmonar, incluyendo la reducción de volúmenes pulmonares, la restricción de la pared torácica y el mayor consumo de O₂ para respirar. También contribuye a comorbilidades como el reflujo gastroesofágico

y la apnea del sueño. En el reflujo gastroesofágico hay una relajación del esfínter gastro-esofágico, lo que tiene como resultado un reflujo del ácido del esófago a la tráquea/vía aérea. El contacto directo del ácido gástrico con la vía aérea origina broncoconstricción debido a la microaspiración o al reflejo vagal que se produce⁵⁶.

Estos trastornos pueden causar disnea y sibilancias que los pacientes y clínicos pueden malinterpretar como asma y podrían estar incrementando el número de nuevos casos de asma en personas obesas, lo que daría lugar a una sobrevaloración de la OR, un fenómeno que podría contribuir a que haya un número excesivo de nuevos casos de asma en las publicaciones cuyas conclusiones parten de datos epidemiológicos que utilizan el asma comunicada por los propios pacientes como criterio primario para el diagnóstico de la enfermedad, sin comprobación con una exploración fisiológica.

Otro problema añadido a lo anterior, podría ser que el IMC no sea la mejor manera de medir la adiposidad, especialmente cuando se está observando el efecto de la obesidad sobre la enfermedad pulmonar. Puede haber diferencias según el sexo en la masa muscular y en la distribución de la grasa corporal, por lo que el IMC sería un indicador engañoso del grado de adiposidad, y las medidas de la adiposidad abdominal predicen mejor la alteración en la función pulmonar que el peso corporal o el IMC^{57,58}.

Aunque las investigaciones futuras sobre la obesidad y la enfermedad pulmonar podrían mejorar con el uso de medidas alternativas de la adiposidad, por razones prácticas, la mayoría de autores se han visto limitados a utilizar el

IMC porque es, con mucho, la medida de la obesidad utilizada con más frecuencia en las publicaciones estudiadas.

4. MECANISMOS BIOLÓGICOS ENTRE ASMA/OBESIDAD

A- EFECTOS DIRECTOS SOBRE LA MECÁNICA RESPIRATORIA :

Los efectos mecánicos de la obesidad sobre el aparato respiratorio parecen los más fáciles de entender. La obesidad produce cambios en las propiedades elásticas de la pared torácica⁵⁹ y una disminución de los volúmenes pulmonares⁶⁰ :

- del volumen corriente o tidal (VT)
- de la capacidad residual funcional (CRF) y
- del volumen de reserva espiratoria (VRE)

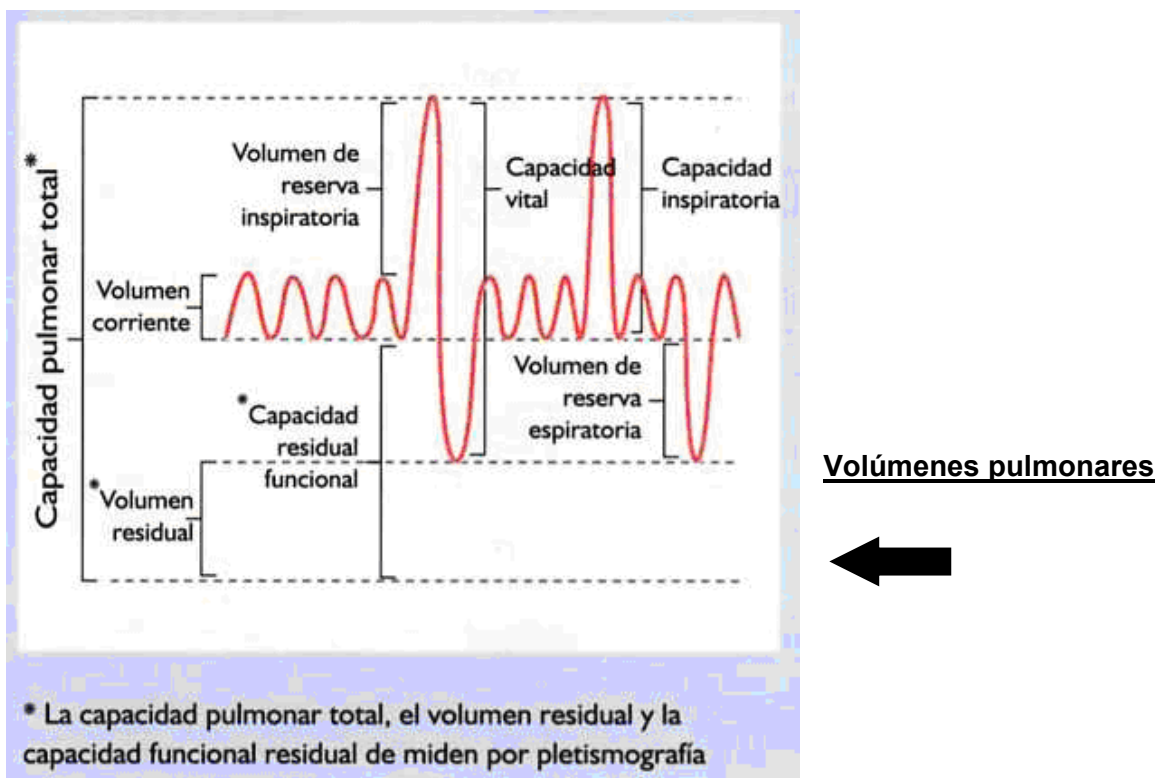
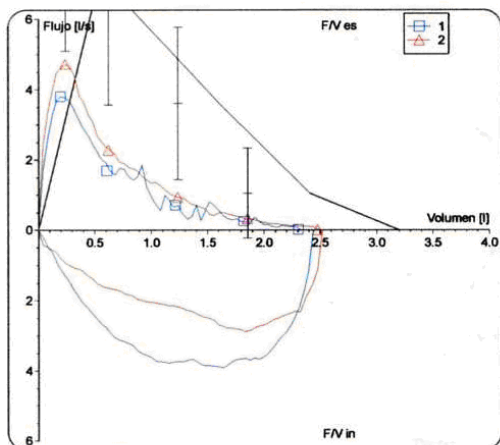


Figura 5. Imagen de los volúmenes pulmonares

Gráficas de Flujo-Volumen



	Teor	Med	%Med/T	Pos% (M2/Teor)	D% (M2/M1)	
FVC.....[l]	3.21	2.31	71.9	2.47	77.1	7.2
FEV 0.5.....[l]		1.05		1.18		11.7
FEV 1.....[l]	2.44	1.32	54.2	1.53	62.5	15.4
FEV 1 % VC IN.....[%]	74.07	54.44	73.5	61.37	82.8	12.7
FEV 1 % FVC.....[%]		57.39		61.76		7.6
FEF 25.....[l/s]	6.37	1.68	26.4	2.27	35.7	35.5
FEF 50.....[l/s]	3.60	0.70	19.3	0.93	25.8	33.8
FEF 75.....[l/s]	1.04	0.24	22.8	0.32	30.9	35.3
MMEF 75/25.....[l/s]	2.74	0.55	20.2	0.70	25.7	27.0
FEF 75/85.....[l/s]	0.37	0.17	45.1	0.22	58.4	29.6
PEF.....[l/s]	7.08	3.78	53.4	4.72	66.7	24.8
PIF.....[l/s]		3.92		2.89		-26.3
FIF 50.....[l/s]		3.76		2.19		-41.7
FIV1.....[l]		2.41		2.21		-8.2
FEF50 % FIF50.....[%]		18.50		42.49		129.6

Peso: 106,0 kg Altura: 164,0 cm

FIGURA 6. Curva flujo-volumen prebroncodilatación y pot-broncodilat que ilustra una gráfica flujo-volumen de un paciente obeso con asma objetivándose la reversibilidad bronquial tras aplicación de prueba broncodilatadora.

Estos cambios tienen como consecuencia una disminución en el diámetro de las vías respiratorias periféricas que ocasiona una reducción del estiramiento del músculo liso (hipótesis del latching por alteración del entrecruzamiento de la actina-miosina, que potencialmente puede aumentar tanto la obstrucción como la hiperreactividad bronquial) y de esta forma la habilidad para responder

al estrés fisiológico, como el ejercicio, se ve obstaculizada por los pequeños volúmenes corrientes y empeora la función pulmonar. Todo ello hace que finalmente el obeso presente un mayor consumo de oxígeno (O₂) al respirar⁶¹.

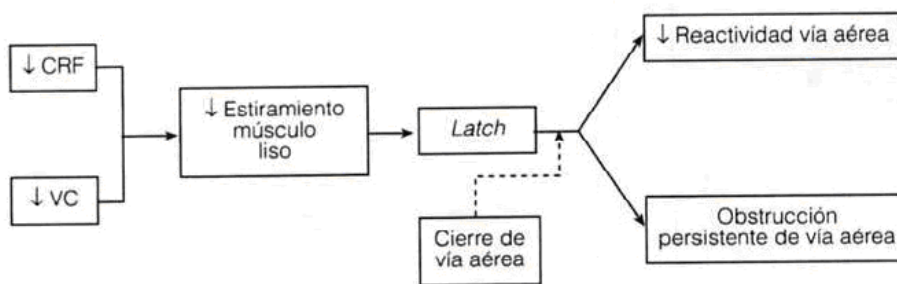


Figura 7. Esquema latching

Además la obesidad puede reducir la compliance pulmonar, alterar el flujo sanguíneo pulmonar y la relación ventilación-perfusión. La compliance pulmonar disminuye por la compresión e infiltración grasa de la caja torácica y por el aumento en el volumen sanguíneo pulmonar que puede provocar un aumento subjetivo de la disnea.

Otro efecto de la obesidad en la mecánica respiratoria es el aumento del reflujo gastro-esofágico, también descrita en los asmáticos y que originaría una broncoconstricción por estimulación vagal o secundaria a la microaspiración como ya se ha comentado anteriormente.

B- CAMBIOS EN LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA E INFLAMATORIA:

Cada vez hay más evidencias de que la obesidad es un estado “*proinflamatorio*”⁶². Los estudios iniciales demostraron que existe una asociación entre obesidad y diversos marcadores inflamatorios, como el factor de necrosis tumoral (TNF- α), las interleucinas (IL), como la IL-6, IL-1 β , y la proteína C reactiva. Se ha demostrado que la IL-6 y el TNF- α se expresan en los adipocitos y se relacionan directamente con la grasa corporal total. Por otra parte, el **TNF- α** también está aumentado en el asma y está relacionado con la producción de IL-4 e IL-5 por el epitelio bronquial y de IL-6 e IL-1 β . Por lo expuesto, se puede inferir que la vía inflamatoria del TNF- α sería la vía común tanto para la obesidad como para el asma.

La **leptina**, es una proteína y hormona producida por los adipocitos que actúan sobre el hipotálamo como un indicador de saciedad e incrementando el metabolismo basal. Presenta una gran homología estructural con las citocinas de cadena larga, como la IL-6. Se ha sugerido que los niveles de leptina podrían predecir el desarrollo de asma en niños⁶³. En una población de 5876 mujeres se demostraron niveles superiores de esta hormona en mujeres asmática respecto a las que no padecían la enfermedad⁶⁴. La concentración circulante de leptina se ha relacionado positivamente con la grasa corporal⁶⁵. Además se ha demostrado que también cumple una importante función en la estimulación de la liberación de citocinas proinflamatorias como la IL-6 y el TNF- α por el adipocito. Promueve asimismo la respuesta inmunitaria del tipo Th1 con una mayor secreción de proteínas como el interferón gamma (IFN- γ)⁶⁶. En estudios experimentales con ratones con déficit de leptina se observó

hipoplasia pulmonar, lo que indica que existiría una relación entre la baja concentración de leptina y una reducción del desarrollo pulmonar⁶⁷.

Sin embargo, en la vida posnatal el efecto de la leptina sobre el desarrollo pulmonar es distinto; por ejemplo, en humanos las concentraciones altas de leptina circulante se asociaron con un déficit de la función pulmonar⁶⁸. La leptina también actúa en la activación del sistema nervioso simpático, específicamente vía activación del metabolismo de la grasa parda. Tanto el sistema nervioso simpático como la grasa parda controlan el metabolismo basal; Sin embargo, el sistema nervioso simpático es también crucial en el control del tono y diámetro de la vía aérea, que son marcadores importantes del asma. Mai et al⁶⁹ comunicaron que, entre los niños con sobrepeso, en aquéllos con diagnóstico de asma la concentración de leptina sérica fue dos veces mayor que los eutróficos.

También se ha observado que la **adiponectina** que se encuentra disminuía en los sujetos obesos posee propiedades antiinflamatorias, incluso en la vía respiratoria⁷⁰, por lo que su reducción en los sujetos obesos podría desempeñar un papel en la relación obesidad-asma.

Finalmente, hay otras hormonas relacionadas con la obesidad (p.ej. la insulina, neuropéptidos) que deben estudiarse en el asma.

C- ACTIVACIÓN DE GENES COMUNES

Sabemos del pleomorfismo genético, es decir, que los genes tienen muchos efectos, por lo que es biológicamente posible plantear que ciertos genes que están relacionados con una determinada enfermedad también podrían relacionarse con otra. En efecto, se han identificado regiones específicas del genoma humano que están relacionadas tanto con el asma como con la obesidad, como, por ejemplo, los cromosomas 5q, 6, 11q13 y 12q.⁷¹

El cromosoma 5q contiene los genes *ADRB2* y *NR3C1*. El gen *ADRB2*, que codifica para el receptor adrenérgico β_2 tiene influencia en la actividad del sistema nervioso simpático y es importante para el control del tono de la vía aérea, pero también para el metabolismo basal. El gen *NR3C1*, que codifica para el receptor de glucocorticoides, participa en la modulación inflamatoria tanto en el asma como en la obesidad.

El cromosoma 6 contiene los genes del complejo principal de histocompatibilidad y del TNF- α , que influyen en la respuesta inmunitaria e inflamatoria tanto en el asma como en la obesidad.

El cromosoma 11q13 contiene los genes para las proteínas desacopladoras UCP2-UCP3 y para el receptor de la inmunoglobulina E de baja afinidad. Las proteínas UCP2-UCP3 influyen en el metabolismo basal, pero no en el asma. En cambio, el receptor de la inmunoglobulina E es parte de la respuesta inflamatoria de las células Th (células del tipo T helper) que se incrementan en el asma, pero no en la obesidad.

Por último, el cromosoma 12q contiene genes para citocinas inflamatorias relacionadas tanto con el asma (p. ej. IFN γ , óxido nítrico sintetasa-1) como con la obesidad .

El problema fundamental es que cada vez que se encuentra un gen que se asocia a obesidad explica una proporción muy baja de casos, a veces no llega al 0,5% de casos.

Esto posiblemente sea debido a que hay varios genes que pueden dar como consecuencia un cuadro de obesidad, por lo que uno solo no explica todo. De cualquier forma no hay ninguna duda de que hay una base genética de la obesidad pero también hay que tener en cuenta que tenemos los mismos genes ahora que hace 3000 años y entonces el problema de la obesidad no existía. Lo que sí ha cambiado ha sido el mundo, y eso es lo que hace que la base genética que tenemos no sea capaz de tolerar esa nueva situación.

De cualquier forma es una línea muy atractiva abierta a la investigación.

D- INFLUENCIA HORMONAL Y DE SEXO

Es remarcable que desde los primeros estudios se ha evidenciado que el efecto de la obesidad sobre el asma se da más en más en mujeres que en varones. Sabemos que la enzima “**aromatasa**”, responsable de convertir andrógenos en estrógenos, se encuentra presente en el tejido adiposo. En general, en la obesidad se incrementa la producción de estrógenos, los cuales se asocian con una menarquia precoz en las mujeres y con un retraso de la pubertad en los varones^{72,73}. Castro-Rodríguez et al,²⁹ en su cohorte de Tucson, observaron que la prevalencia de asma fue mayor entre las niñas obesas que tuvieron menarquia temprana (antes de los 11 años de edad) que entre las que la tuvieron después de esa edad. Esto indicaría que la obesidad altera la producción de las hormonas relacionadas con la pubertad en las niñas, y que una producción incrementada de las hormonas femeninas alteraría el desarrollo pulmonar y la regulación del tono de la vía aérea en las niñas púberes.

Posteriormente, en un estudio en adultos realizado en Francia, Varraso et al⁷⁴ confirmaron este hallazgo ya que observaron que la asociación entre obesidad y asma fue más evidente entre las mujeres con menarquia temprana.

Se ha descrito asimismo que el uso de estrógenos exógenos es un factor de riesgo para una mayor incidencia de asma en mujeres⁷⁵.

El mecanismo por el cual los estrógenos conducen a un incremento de la respuesta de la vía aérea en el asma aún se desconoce, pero no es infrecuente en la práctica clínica ver casos de mujeres con asma grave y refractario asociada con una obesidad mórbida y curiosamente el sexo femenino por lo

general se asocia también a mayor gravedad de obstrucción fija de los flujos aéreos o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Sin embargo, se desconoce si la resistencia a corticoides inhalados en los casos de asma grave está relacionada con:

- los efectos metabólicos del asma,
- con el incremento de la inflamación o
- con efectos estrogénicos.

Recientemente Guerra et al⁷⁶, en la cohorte de Tucson, han comunicado que tanto el sobrepeso/obesidad a los 11 años de edad como la menarquia temprana fueron factores de riesgo para la persistencia de sibilancias después de la pubertad.

E- INFLUENCIA DE LA DIETA, DE LA ACTIVIDAD FÍSICA Y DE LA “PROGRAMACIÓN FETAL”.

La dieta y la actividad física son dos factores que influyen en la obesidad y al parecer también en el asma. Se postula que algunos factores que actúan en las mujeres embarazadas probablemente también tienen un considerable efecto en el desarrollo del feto vía peso de nacimiento y programación genética. Estos eventos in útero tendrían una repercusión en el desarrollo ulterior del asma y la obesidad. La fortaleza de esta hipótesis se basa en el reconocimiento de que la mayoría de los casos de asma sucede precozmente en los niños, antes de los 6 años, y de mucho de lo que ocurre después en la vida es solo recrudescencia de la niñez. Mientras que los estudios prospectivos no han podido demostrar que la actividad física influya en la relación entre obesidad y asma, la actividad física de la madre gestante puede tener importancia en el desarrollo del sistema nervioso simpático in útero. La activación de la grasa parda, que generalmente está regulada por el sistema nervioso simpático, es importante para incrementar la termogenia y el metabolismo basal a través del desacoplamiento de proteínas. Por otra parte, se sabe que los tres tipos de receptores betaadrenérgicos se expresan en el tejido adiposo.

Además, se ha descrito que una variedad de factores dietéticos tienen relación con la prevalencia del asma en adultos y niños. Así, los antioxidantes (vitaminas C y E), el caroteno, la riboflavina y la piridoxina pueden tener un efecto importante aumentando la función inmunológica, reduciendo los síntomas del asma/eccema y mejorando la función pulmonar. Es conocido que el estrés oxidativo desempeña un papel central en la patogenia del asma y que

dietas ricas en antioxidantes mejoran las defensas oxidativas del pulmón. Se ha postulado que una reducción de estas defensas incrementaría la susceptibilidad a la inflamación bronquial y al asma. Recientemente Romieu et al⁷⁷ han demostrado que mujeres adultas que consumían frutas y verduras (tomates, zanahorias y vegetales de hoja) tuvieron una menor prevalencia de asma. Sin embargo, en los últimos años se ha producido un cambio en los hábitos dietéticos de la población de los países occidentales, con un descenso en el consumo de vegetales, que implica una disminución en la ingesta de antioxidantes.

No se sabe si la composición de la dieta materna durante la gestación puede influir en el desarrollo de obesidad en el hijo, pero es interesante señalar que la relación entre peso al nacimiento, y el riesgo de asma sigue una curva de tipo U; es decir, tanto el peso bajo al nacer como el alto presentaron mayor riesgo de asma^{78,79}. Asimismo se describe una curva de tipo U en la relación en los varones del bajo y alto IMC con una mayor hiperreactividad bronquial⁸⁰. Esto indicaría que la “programación fetal” podría tener alguna repercusión en el desarrollo ulterior de la obesidad y del asma.

La compleja interrelación entre obesidad y asma es un ejemplo de cómo interactúan los genes y el ambiente en la génesis de ambas entidades, siendo probable que esté involucrado más de un mecanismo biológico.

La obesidad, a través de mecanismos inflamatorios o cambios en el estilo de vida, puede desencadenar los síntomas asmáticos en personas “susceptibles”. La interacción dieta-genes puede causar alteraciones en los patrones de crecimiento corporal (originar obesidad) y/o alterar el tono de la vía aérea

(originar asma), y pueden producirse múltiples interrelaciones entre la obesidad y el asma como así queda esquematizado en la figura 8.

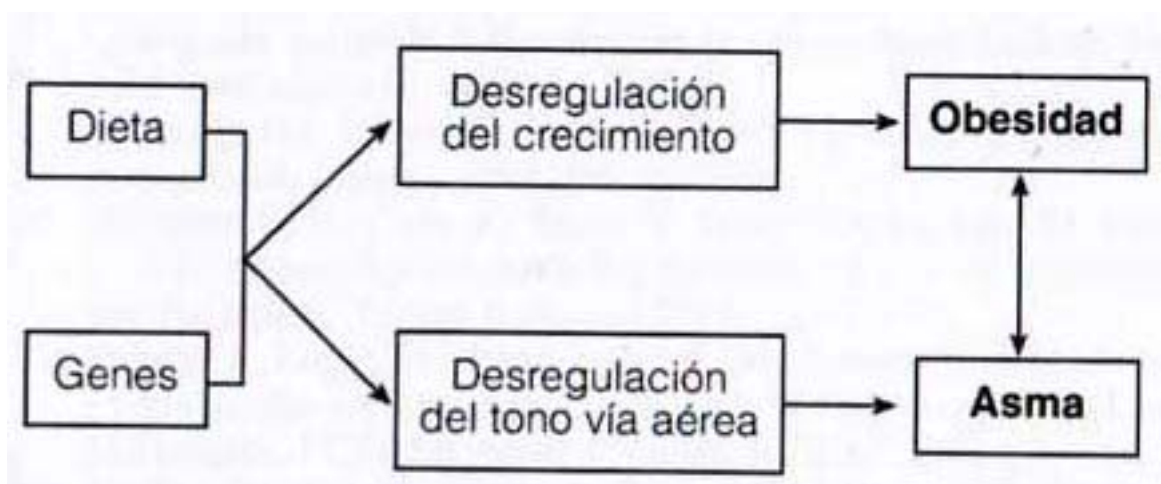


FIGURA 8. Esta figura muestra la interrelación entre la genética y el medio ambiente propuestos para explicar la correspondencia existente entre la obesidad y el asma.

RESULTADOS

- 1- La obesidad constituye uno de los mayores problemas a los que se enfrentan actualmente las sociedades modernas. Según la OMS, la obesidad y el sobrepeso han alcanzado caracteres de epidemia a nivel mundial.
- 2- En la mayoría de casos, la obesidad es el resultado de malos hábitos alimenticios y estilos de vida inadecuados con excesivo sedentarismo e inactividad física.
- 3- La obesidad es un factor de riesgo claramente establecido para diversas enfermedades entre ellas la enfermedad asmática. Actualmente se considera que la obesidad va a ser para el cáncer en el futuro lo que fué en el pasado el tabaco.
- 4- Existe una clara relación proporcional y creciente entre la incidencia de asma y el aumento del IMC.
- 5- Actualmente sabemos que el IMC podría no ser la mejor manera de medir la adiposidad, especialmente cuando se está observando el efecto de la obesidad sobre la enfermedad pulmonar.
- 6- El fenotipo de asma asociado en pacientes obesos o con sobrepeso comporta unas características diferenciales respecto de los asmáticos no obesos por lo que se refiere a la naturaleza y percepción de los síntomas, los deterioros fisiológicos específicos o la respuesta al tratamiento. También parece que la influencia de la obesidad/sobrepeso es mayor en las mujeres.

- 7- La enfermedad asmática en obesos o con sobrepeso, parece presentar una peor evolución y peor control de los síntomas con más frecuencia de asma grave persistente y ello a pesar de un adecuado y correcto tratamiento farmacológico.
- 8- La pérdida de peso es capaz de mejorar la gravedad del asma de ahí la importancia de incluir programas de control de peso en el tratamiento de los asmáticos obesos.
- 9- Sabemos que la asociación asma-obesidad (sobrepeso) es una realidad y aunque se desconoce con exactitud el mecanismo íntimo de su relación, parece ser el resultado de la interacción de distintos factores ambientales, genéticos, hormonales, inflamatorios...
- 10- Urge la aplicación decidida de medidas de salud pública que promuevan la higiene nutricional y la práctica de ejercicio físico a fin de reducir el gasto sanitario que se deriva de las múltiples enfermedades relacionadas con la obesidad como la enfermedad asmática.

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

En el presente estudio, que ha incluido trabajos de carácter nacional e internacional, lo primero que se demuestra claramente es la constatación ineludible de un incremento importante de las tasas de obesidad /sobrepeso en la sociedad actual, incluyendo la de nuestro país. Incluso se habla del peligro y amenaza de que la obesidad cobre formas de una auténtica y verdadera “epidemia” dadas las cifras de que disponemos.

De manera paralela y con los estudios disponibles publicados hasta la actualidad, estamos en condiciones de poder afirmar que la obesidad puede provocar un incremento de la incidencia de la enfermedad asmática tanto en la población adulta como en la pediátrica. Efectivamente con los datos expuestos a lo largo del trabajo podemos afirmar que al incrementarse el IMC se incrementa el riesgo relativo de asma de novo. Incluso disponemos de distintos estudios que han calculado el porcentaje de posibilidades, cifrándolo entre un 38 y 50 % de aumento de riesgo de desarrollar asma en el futuro. Ello es extensible a los adultos y niños (citas 28,32, 33,43). Paradójicamente no se ha aclarado por completo la naturaleza exacta de esta asociación .

En este sentido también está estudiado que la pérdida de peso se acompaña de una clara mejoría en la sintomatología de la enfermedad asmática (citas 35,36, 37, 50,51). Este dato es de enorme importancia clínica y trascendencia práctica ya que con la sola pérdida de peso ó mejora del IMC del paciente, conseguiremos un mejor control de la sintomatología pulmonar.

Partiendo de estos hallazgos, el sobrepeso y la obesidad se presentan como factores de riesgo significativos para el asma y, si se consideran factores de riesgo modificables, las intervenciones que conlleven pérdida de peso podrían ir asociadas a menor incidencia de asma.

Pero no solo sabemos que la obesidad aumenta la incidencia de asma sino que además puede agravar su evolución clínica al presentar peor control de la sintomatología a pesar de un correcto tratamiento, precisar de más hospitalizaciones y presentar mayor absentismo laboral. Es decir que presentarían con mayor frecuencia lo que se denomina asma grave persistente y así se demuestra en las citas comentadas nº 27,3 4,52, 55.

En este mismo sentido también se ha valorado la posibilidad de que existan mediadores inflamatorios, los leucotrienos, con mayor relevancia en la vía inflamatoria del obeso asmático, que condicionaría una mejor respuesta clínica al empleo de antileucotrienos que a los esteroides (cita nº 54) en contra de lo que normalmente sucede en los pacientes asmáticos no obesos.

Otro aspecto constatado es que la influencia de la obesidad/sobrepeso ocurre fundamentalmente con el asma y no con otras enfermedades alérgicas. Incluso en el artículo nº 29 se postula la existencia de una alteración en el tono bronquial de las mujeres obesas y asmáticas (citas nº 29,30,31).

Respecto a la influencia del sexo en este grupo de pacientes no hay homogeneidad existiendo estudios que hablan de predominio del sexo

femenino respecto del masculino y otros a la inversa. Sin embargo parecen predominar los que demuestran una preferencia por el sexo femenino (citas nº 38,39,40,41,42).

Otro aspecto importante valorado de enorme interés práctico, es que actualmente sabemos que el dato IMC no es el mejor parámetro para estudiar el impacto de la obesidad en el aparato respiratorio. Sin duda en el futuro se introducirán nuevos métodos y, en particular, estudios que midan la adiposidad abdominal la cual valora mejor los cambios de la mecánica ventilatoria en la obesidad (citas nº 57,58).

Con todos estos datos podemos afirmar que la obesidad y el sobrepeso se han convertido en uno de los principales problemas de Salud Pública en los países industrializados y en cualquier caso, es fundamental realizar un planteamiento médico riguroso para intentar llevar al paciente a un peso saludable.

Para finalizar podemos decir que de las preguntas planteadas al iniciar el presente trabajo y con la información de que disponemos actualmente podemos responder que el incremento de la obesidad en la sociedad actual es una realidad. Que la obesidad aumenta la prevalencia, incidencia y gravedad del asma. Que aunque que ambos procesos comparten la vía inflamatoria, como proceso común, necesitamos de más estudios de investigación que permitan aclarar completamente los mecanismos fisiopatológicos que subyacen en ambos procesos.

De esta manera podremos entender por qué presentan un fenotipo diferente con peor evolución y respuesta clínica a pesar de un adecuado tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Sociedad española para el estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. Revista Española de Obesidad 2007;7-48.
- 2- Agencia Española de Seguridad Alimentaria. Invertir la tendencia de la obesidad. Estrategia para la nutrición, actividad física y prevención de la obesidad. Ministerio de Sanidad y Consumo. Estrategia NAOS. Madrid, 2005.
- 3- Organización Mundial de la Salud. Informe sobre salud en el mundo, 2002: Reducir los riesgos y promover una vida sana. OMS, Ginebra, 2002.
- 4- Kolotin RL, Head S, Hamilton M, Tse C-KJ. Assessing impact of weight on quality of life. *Obes Res* 1995; 3:49-56.
- 5- Estudio prospectivo Delphi. Costes sociales y económicos de la obesidad y sus patologías asociadas. Madrid: Gabinete de estudios Bernard Krief, 1999.
- 6- Observatorio de la sostenibilidad en España. Informe Sostenibilidad en España 2007. Informe OSE; 29-90.
- 7- Obesity: preventing and managing the global epidemia; report of a WHO consultation. *World Health Tech Rep Ser* 2000; 894: i-253.
- 8- Schiller JS, Bernadel L. Summary health statistics for the US population: National Health Interview Survey, 2002. *Vital Health Stat* 10 2004; 220: 1-101.

- 9- Bray G, Bouchard C, James WPT. Definitions and proposed current classifications of obesity. En: Bray G, Bouchard C, James WPT, eds. Handbook of obesity. Nueva York: Marcel Dekker 1998; 31-40.
- 10- Grupo CONVERGE (Grupo de trabajo Multidisciplinario para el Control de Riesgo Cardiometabólico en el Paciente con Obesidad Abdominal). Identificación, diagnóstico y control del paciente con obesidad abdominal y factores de riesgo cardiovascular y metabólico. Med Clin (Barc) 2007;128(11):429-437.
- 11- Klein S, Allison DB, Heymsfield SB et al. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from shaping America's Health: Association for weight management and obesity prevention; NAASO, the Obesity Society for Nutrition; and the American Diabetes Association AM J Clin Nutr 2007; 85:1197-1202.
- 12-
- 13- WHO. WHO MONICA Project, Risk factors. International Epidemiol 1989; 18 Supl 1 : S46-S55.
- 14- World Health Organisation. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series 894, Geneva, 2000.
- 15- Aranceta J, Pérez C, Serra LI, Ribas L, Quiles J, Vioque J, et al. Prevalencia de la obesidad en España: resultados del estudio SEEDO 2000. Med Clin (Barc). 2003; 120: 608-612.
- 16- Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Serra Majem LI, Vioque J, Tur Marí JA, Mataix Verdú J et al. Estudio DORICA: dislipemia, obesidad y riesgo cardiovascular. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2004; 125-156.

- 17-Obesity in Europe. The Case For Action. International Obesity TaskForce. European Association for the Study of Obesity (EASO). London 2002.
- 18-Barsh GS, Farooqi IS, O' Rahilly S. Genetics of body weight regulation. Science 2000; 404: 644-651.
- 19- Palou A, Serra F, Bonet ML, Picó C. Obesity: molecular bases of a multifactorial problem. Eur J Nutr 2000; 39: 127-144.
- 20-HELENA Study Group. Nutritional status and lifestyles of adolescents from a public health perspective. The ELENA Project-Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence. J Public Health 2007; 15: 187-197.
- 21- Ballor DL, Keesey RS. A metaanalysis of the factors affecting exercise induced changes in body mass, fat mass and fat-free mass in males and females. Int J Obes 1991; 15:717-726.
- 22- Sánchez-Villegas A, Martínez González MA, Toledo E, de Irala-Estévez J, Alfredo- Martínez J. Influencia del sedentarismo y el hábito de comer entre horas sobre la ganancia de peso. Med Clin (Barc) 2002;119(2):46-52.
- 23-Lean MEJ. Pathophysiology of obesity. Proc Nutr Soc 2000; 59(3): 331-336.
- 24- Busse WW, Lemanske RF, Jr. Asthma. N Engl J Med 2001;344:350-62.
- 25- Shaheen So, Sterne JA, Montgomery SM, Azima H. Birth weight, body mass index and asthma in young adults. Thorax 1999; 54: 396-402.
- 26- Monsó E, García-Marcos L. Epidemiología del asma. En: Quince S, Carrillo T, Olaguibel JM, eds. Asma. Vol. I: Ciencia básica y patogenia. Barcelona: Mra Ediciones, 2005;17-30.

- 27- McClean KM, Kee F, Young IS, Elborn JS Obesity and the lung:1. Epidemiology. Thorax. 2008; 63:649-654.
- 28- Camargo CA Jr, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. Arch Intern Med. 1999, 159:252-8.
- 29- Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martínez FD. Increased incidence of asthma-like symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163: 1344-9.
- 30- Schaub B, Von Mutius E. Obesity and asthma, what are the links? Curr Opin Allergy Clin Immunolo. 2005; 5:185-93.
- 31- García_Marcos L, Arnedo A, Busquets-Monge R, Morales M, García N, Batlles-Garrido J, et al. How the presence of rhinoconjunctivitis and the severity of asthma modify the relationship between obesity and asthma in children 6-7 years old. Clin Exp Allergy. 2008; 38: 1174-1178.
- 32- Flaherman V, Rutherford GW. A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. Arch Dis Child. 2006; 19:334-339.
- 33- Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a metaanalysis of prospective epidemiologic studies. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175:661-666.
- 34- Taylor B, Mannino D, Brown C, Crocker D, Twum-Baah N, Holguin F. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey. Thorax. 2008; 63:671-676.

- 35- Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ*.2000; 320:827-32.
- 36- Dhabuwala A, Cannan RJ, Stubbs RS. Improvement in co-morbidities following weight loss from gastric bypass surgery. *Obes Surg*. 2000; 10:428-35.
- 37- Eneli IU, Skybo T, Camargo CA Jr. Weight loss and asthma: a systematic review. *Thorax*. 2008; 63:671-676.
- 38- Ford ES, Mannino DM, Redd SC, Mokdad AH, Mott JA. Body mass index and asthma incidence among USA adults. *Eur Respir J* 2004; 24: 740-744.
- 39-Gunbjornsdottir MI, Omenaas E, Gislason T, Norman E, Olin AC, Jogi R, Jensen EJ, Lindberg E, Bjornsson E, Franklin K, et al. Obesity and nocturnal gastro-oesophageal reflux are related to onset of asthma and respiratory symptoms. *Eur Respir J* 2004; 24:116-121.
- 40- Chen Y, Dales R, Tang M, Krewski D. Obesity may increase the incidence of asthma in women but not in men: longitudinal observations from the Canadian National Population Health Surveys. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 191-197.
- 41- Nystad W, Meyer HE, Nafstad P, Tverdal A, Engeland A. Body mass index in relation to adult asthma among 135,000 Norwegian men and women. *Am J Epidemiol* 2004; 160:969-976.
- 42- Huovinen E, Kaprio J, Koskenvuo M. Factors associated to lifestyle and risk of adult onset asthma. *Respir Med* 2003; 97:273-280.

- 43- Beuther DA, Sutherland ER. Obesity, overweight and the odds of incident asthma: A meta-analysis. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: A527.
- 44- Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Cutin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA* 2004; 291:284-2850.
- 45- Kim s, CamargoCA Jr. Sex-race differences in the relationship between obesity and asthma: the behavioural risk factor surveillance system, 2000. *Ann Epidemiol* 2003; 13:666-673.
- 46- Luder E, Ehrlich RI, Lou WY, Melnik TA, Kattan M. Body mass index and the risk of asthma in adults. *Respir Med* 2004; 98: 29-37.
- 47- Houvinen E, Kaprio J, Laitinen LA, Koskenvuo M. Incidence and prevalence of asthma among adult Finish men and women of the Finnish Twin Cohort from 1975 to 1990, and their relation to hay fever and chronic bronchitis. *Chest* 1999; 115: 928-936.
- 48- Sama SR, Hunt PR, Cirillo CI, Marx A, Rosiello RA, Henneberger PK, Milton DK. A longitudinal study of adult-onset asthma incidence among HMO members. *Environ Health* 2003; 2:10.
- 49- Gilliland FD, Berhane K, Islam T, McConnellR, Gauderman WJ, Gilliland SS, Avol E, Peters JM. Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. *Am J Epidemiol* 2003; 158:406-415.
- 50- Aaron SD, Fergusson D, Dent R, et al. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. *Chest* 2004; 125:2046-2052.

- 51- Bustos P, Amigo H, Oyarzun M, et al. Is there a causal relation between obesity and asthma? Evidence from Chile. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29: 804-809.
- 52- Saint-Pierre P, Bourdin A, Chanez P, et al. Are overweight asthmatics more difficult to control? *Allergy* 2006; 61:79-84.
- 53-Peters-Golden M, Swern A, Bird SS, Hustad CM, Grant E, Edelman JM. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J.* 2006; 27:495-503.
- 54- Lessard A, Turcotte H, Cornier Y, Boulet L. Obesity and asthma. A Specific Phenotype?. *Chest* 2008; 134:317-323.
- 55- Sin DD, Jones RL, Man SF. Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction. *Arch Intern Med* 2002; 162:1477-1481.
- 56- Sontag SJ. Gastroesophageal reflux disease and asthma. *J Clin Gastroenterol.* 2000; 30 3 Suppl: 9-30.
- 57- Ochs-Balcon HM, Grant BJ, Muti P, Sempos CT, Freudenheim JL, Trevisan M, Cassano PA, Lacoviello L, Schunemann HJ. Pulmonary function and abdominal adiposity in the general population. *Chest* 2006; 129: 853-862.
- 58- Larson I, Henning B, Lindroos AK, Naslund I, Sjostrom CD, Sjostrom L, Optimized predictions of absolute and relative amounts of body fat from weight, height, other anthropometric predictors, and age. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 252-259.
- 59- Naimark A, Cherniack RM. Compliance of the respiratory system and its components in health and obesity. *J Appl Physiol* 1960; 15: 377-382.

- 60- Biring MS, Lewis MI, Liu JT, Mohsenifar Z. Pulmonary physiologic changes of morbid obesity. *Am J Med Sci* 1999; 318: 293-297.
- 61- Cournand A, Richards DW Jr, Bader RA, Bader ME, Fishman AP. The oxygen cost of breathing. *Trans Assoc Am Physicians* 1954; 67: 162-173.
- 62-Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wegner MH, Harris TB. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics*. 2001; 107:e 13.
- 63- Guler N, Kurerleri E, Ones U, Tamay Z, Salmayenli N, Darendeliler F. Leptin: does it have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114: 254-259.
- 64- Sood A, Ford ES, Camargo CA. Association between leptin and asthma in adults. *Thorax*. 2006; 61: 300-305.
- 65- Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammal. *Nature* 1998; 395: 763-70.
- 66- Matarese G, La Cava A, Sanna V, Lord GM, Lechler RI, Fontana S, et al. Balancing susceptibility to infection and autoimmunity: a role for leptin? *Trends Immunol*. 2002; 23: 182-7.
- 67- Torday JS, Sun H, Wang L, Torres E, Sunday ME, Rubin LP. Leptin mediates the parathyroid hormone-related protein paracrine stimulation of fetal lung maturation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2002; 282: L405-L10.
- 68- Sin DD, Man SF. Impaired lung function and serum leptin in men and women with normal body weight a population based study. *Thorax*. 2003; 58: 695-8.

- 69- Mai XM, Bottcher MF, Leijon I, Leptin and asthma in overweight children at 12 years of age. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004; 15: 523-30.
- 70- Shore SA, Terry RD, Flynt L, Xu A, Hug C. Adiponectin attenuates allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in mice. *J. Allergy Clin Immunol.* 2006; 118: 389-395.
- 71- Tantisira KG, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax.* 2001; 56: Suppl 2: 64-73.
- 72- Cooper C, Kuh D, Egger P, Wadsworth M, Barker D. Childhood growth and age at menarche. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996; 103: 814-7.
- 73- Kaplowitz P. Delayed puberty in obese boys: comparison with constitutional delayed puberty and response to testosterone therapy. *J Pediatr.* 1998; 133: 745-9.
- 74- Varraso R, Siroux V, Maccario J, Pin I, Kauffmann F. Asthma severity is associated with body mass index and early menarche in women. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171: 334-9.
- 75- Troisi RJ, Speizer FE, Willett WC, Trichopoulos D, Rosner B. Menopause, postmenopausal estrogen preparations, and the risk of adult-onset asthma. A prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152: 1183-8.
- 76- Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, Sherrill DL, Holberg CJ, Martínez FD. Persistence of asthma symptoms during adolescence: role of obesity and age at the onset of puberty. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170: 78-85.
- 77- Romieu I, Varraso R, Avenel V, Leynaert B, Kauffmann F, Clavel-Chapelon F. Fruit and vegetable intakes and asthma in the E3N study. *Thorax.* 2006; 61: 209-15.

- 78- Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ*. 1991; 303: 671-5.
- 79- Svanes C, Omenaas E, Heuch JM, Irgens LM, Gulsvik A. Birth characteristics and asthma symptoms in young adults: results from a population-based cohort study in Norway: *Eur Respir J*. 1998; 12: 1366-70.
- 80- Litonjua AA, Sparrow D, Celedon JC. Association of body mass index with the development of methacholine airway hyperresponsiveness in men. *Thorax*. 2002, 57: 581-5.

Agradecimientos: A Centro Clínico Parque del Carmen y muy especialmente a Ana y Miguel por su desinteresada colaboración.