



## FENOTIPOS DE ASMA EN OBESIDAD

### *PHENOTYPES OF ASTHMA IN OBESITY*

Miranda Machado Pablo Andrés, MD<sup>1</sup>, Hoyos Sánchez Bautista de la cruz, MD<sup>2</sup>

Correspondencia: mmpa9@hotmail.com

Recibido para evaluación: Marzol-10-2010 - Aceptado para publicación: Abril-28-2010

### RESUMEN

La obesidad y el asma son enfermedades prevalentes a nivel mundial y el aumento de la prevalencia de ambas, constituye un reto en salud pública. Diversos estudios sugieren una asociación en la obesidad y el asma. El objetivo de los autores fue realizar una revisión de la literatura de la evidencia que permita describir el fenotipo de asma en Obesidad. Los estudios sugieren un fenotipo de asma asociado a la obesidad, caracterizado por antecedentes de bajo peso al nacer, inactividad física en la infancia y en los adultos con incremento del IMC con el consecuente establecimiento del sobrepeso u obesidad, incrementando el riesgo de asma incidente y alterando el control clínico del Asma prevalente, reduciendo la respuesta a los esteroides y con respuesta estable a los antileucotrienos. **Rev.cienc.biomed. 2010, 1(1): 54-58.**

### PALABRAS CLAVES

Asma, Obesidad, Fenotipo.

### SUMMARY

*Obesity and asthma are prevalent diseases worldwide and the increased prevalence of both is a challenge in public health. Several studies suggest an association of obesity and asthma. The authors' goal was to conduct a literature review of the evidence to describe the phenotypes of asthma in obesity. Studies suggest a phenotype of asthma associated with obesity, characterized by a history of low birth weight, physical inactivity in children and adults with increased BMI, with the consequent establishment of Overweight and Obesity, increasing the risk of incident asthma altering the prevailing clinical control of asthma, reducing steroid response and stable response to anti-leukotrienes.*

### KEYWORDS

*Asthma. Obesity. Phenotypes.*

<sup>1</sup> Estudiante Maestría Epidemiología Clínica. Universidad Nacional de Colombia Convenio Universidad de Cartagena. Unidad de Prevención Clínica La Candelaria Coomeva EPS

<sup>2</sup> Especialista en Pediatría y Alergología Clínica. Unidad de Prevención Clínica La Candelaria Coomeva EPS

## INTRODUCCIÓN

A través de la historia, la obesidad fue sinónimo de "bienestar". Actualmente es considerada una de las enfermedades prevalentes a nivel mundial y un factor de riesgo para complicaciones cardiovasculares y metabólicas. Diversos estudios sugieren una asociación entre la obesidad y el asma. Aunque la naturaleza exacta de la asociación sigue sin estar clara, muchos investigadores al interpretar los datos sugieren que la obesidad aumenta tanto el riesgo de asma incidente y altera el asma prevalente hacia un fenotipo de más difícil control [9]. Esta información ha llevado a la realización de estudios en animales y en seres humanos que han permitido la identificación de diversas sustancias como la leptina, interleuquina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y proteína C reactiva, al parecer responsables de la inflamación sistémica predominante en la obesidad y de la alteración del balance en la respuesta Th1-Th2, modificación de la atopia, desarrollo pulmonar y la respuesta del músculo liso bronquial, predominantes en el asma. Los datos muestran asociaciones con el peso al nacer, el índice de masa corporal (IMC), edad, género y modificaciones en el riesgo de asma incidente, control clínico y respuesta al tratamiento médico. Existen limitaciones que obligan a ser prudentes en la generalización de los resultados, ya que en algunos trabajos, el diagnóstico de asma y los datos antropométricos fueron obtenidos a través de autoreportes y en muchos casos no existe evidencia de diagnóstico clínico y/o espirométrico o de mediciones antropométricas con métodos estandarizados. Algunos ensayos evalúan intervenciones dietéticas concebidas como parte de programas de pérdida de peso de amplio alcance, evidenciando aumentos significativos del VEF1 y de la CVF en el grupo de tratamiento activo comparado con el control [12]. Constituye un reto epidemiológico y clínico, establecer la existencia de una verdadera asociación y de la existencia de un fenotipo de asma en la obesidad.

## OBJETIVO

Describir el(los) Fenotipo(s) de Asma en Obesidad.

## METODOLOGÍA

**TIPOS DE ESTUDIOS:** Se incluyeron los estudios sin restricción del tipo de diseño o nivel de evidencia incluyendo artículos de revisión.

**TIPOS DE PARTICIPANTES:** Adultos y niños con diagnóstico de asma y datos antropométricos (peso y talla) informados por los participantes o realizados y determinados por profesional médico.

**TIPOS DE EXPOSICIÓN E INTERVENCIÓN:** Se incluyeron los estudios que evaluaban la asociación entre asma y obesidad, principalmente diferencias en el peso al nacer, edad, género e índice de masa corporal (IMC) en los desenlaces principales seleccionados que fueron riesgo de asma incidente, control clínico y respuesta al tratamiento médico.

**TIPOS DE MEDIDAS DE RESULTADO:** Riesgo de asma incidente. Control clínico del asma. Respuesta al tratamiento médico.

**ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS:** Se realizó la búsqueda en bases de datos: PUBMED y COCHRANE, con el uso de términos pre especificados. Los artículos no disponibles fueron facilitados por los autores al ser contactados directamente. Términos: phenotypes or asthma or obesity.

**MÉTODOS DE LA REVISIÓN:** Los autores estudiaron los títulos y los resúmenes de todos los estudios identificados en las búsquedas realizadas. Los desacuerdos fueron resueltos mediante consenso.

**CRITERIOS DE SELECCIÓN:** Se incluyeron los estudios sin restricción del tipo de diseño o nivel de evidencia incluyendo artículos de revisión.

**RECOPIACIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS:** Dos autores evaluaron cada estudio de forma independiente. La evaluación de la calidad se realizó de forma independiente.

## RESULTADOS

**PESO AL NACER:** La prevalencia de asma cayó con el incremento del peso al nacer. Después de controlar por potenciales factores de confusión, el OR para los pacientes de bajo peso al nacer (< 2 kg) fue de 1.99 (IC del 95% 0,96 a 4,12) [1].

**EDAD:** Los resultados combinados de cuatro estudios que examinaron el efecto del peso corporal elevado durante la infancia en el resultado de asma posterior mostraron un aumento del 50% en el riesgo relativo (RR 1,5, IC 95% 1,2 a 1,8) [3]. La obesidad no se asocia con asma o atopía en los niños chinos. La obesidad no estuvo asociada con el asma, la rinitis alérgica o eccema ( $P > 0,25$ ). La atopía no se asoció con edad ajustada por índice de masa corporal (IMC) o la circunferencia de la cintura [4]. Los jóvenes con antecedentes de sibilancias y/o síntomas nasales mostraron un IMC promedio mayor que en los controles sanos (21.6 vs 20.8 kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ). Los síntomas de asma en el último año tenían un IMC promedio superior a los que no tenían asma (22,4 vs 21,  $p < 0,05$ ). Los jóvenes con sobrepeso presentaron una prevalencia significativamente mayor de síntomas de asma en la actualidad (OR= 3.53; IC 95% 1.04-11.84;  $p < 0,05$ ), en tanto que el bajo peso parecía actuar como un factor de protección (OR: 0.45, IC 95% 0,25-0,95,  $p < 0,05$ ) [5]. La prevalencia de asma se incrementó con el aumento del IMC para adultos. Después de ajustar por potenciales factores de confusión, el OR para el quintil más alto de IMC fue de 1,72 (IC del 95% 1,29 a 2,29) [7].

**GÉNERO:** La asociación entre la obesidad y el asma fue más fuerte en las mujeres, el OR para sobrepeso (IMC 25-29.99) y obesidad (IMC > 30) fueron 1.51 (IC 95%: 1,11 a 2,06) y 1,84 (IC del 95% 1,19 a 2,84), respectivamente [7].

**ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC):** El riesgo de asma en mujeres aumentó en 1,0, 1,1, 1,6, 1,7 y 2,7 ( $p$  para la tendencia <0,001) en 6 categorías cada vez mayores de IMC, en un modelo de regresión logística multivariante controlando por 9 factores potenciales de confusión (edad, raza,

tabaquismo, actividad física y la ingesta de energía). Las mujeres que aumentaron de peso después de los 18 tuvieron un riesgo significativamente mayor de desarrollar asma durante el período de 4 años de seguimiento ( $P$  para tendencia <0.001). El OR para Asma en los pacientes con IMC > o = a 35 kg/m<sup>2</sup> fue de 1.87 (IC 95% 1.12-3.13) con resultados similares tanto en hombres como mujeres, sin embargo solo en 125 pacientes se pudo definir Asma Incidente y en este grupo no se encontró una asociación significativa (OR 1.52, IC 95% 0.62-3.77). , IMC basal fue un predictor significativo de la incidencia de asma en las mujeres. La razón de probabilidad ajustada para las mujeres cuyo IMC basal era por lo menos 30,0 kg / m (2) en comparación con 20.0-24.9 kg / m (2) fue de 1,9 (IC95%: 1,1, 3,4), mientras que el odds ratio correspondiente de 1,1 (intervalo de confianza 95%: 0,3-3,6) [9]. El IMC a los 10 años no fue relacionado con el Asma de adultos (diferencia de medias 0.15 (95% CI -0.17- 0.47);  $p = 0.36$ ) [1]. Se observó un efecto de dosis respuesta al incremento del IMC en sobrepeso (OR=1,38 (IC del 95%, 1.17-1,62) y Obesidad (OR= 1,92, IC 95%, 1.43-2,59,  $p = 0,0001$  para la tendencia) [6]. En las mujeres, la altura abdominal y circunferencia de cintura abdominal se asociaron negativamente con el % FEV1 predicho, mientras que los cinco marcadores de adiposidad se asociaron negativamente con la % FVC predicho. En los hombres, todos los marcadores de adiposidad abdominal en general y se asociaron inversamente con % FEV1 predicho y el % FVC predicho. Estos resultados sugieren que la adiposidad abdominal es un mejor predictor de función pulmonar que el peso o el IMC. Este estudio se demostró un riesgo relativo de asma incidente con el aumento del IMC hasta 2,7 para los individuos obesos, independiente de la actividad física [6].

**RIESGO DE ASMA INCIDENTE:** En el grupo de bajo peso al nacer, los niños con sobrepeso tenían un riesgo significativamente mayor de asma en comparación con los niños sin sobrepeso después del ajuste por factores de riesgo neonatal (OR: 5,8, 95% intervalo de confianza (IC): 1.2-27) [2]. Los resultados combinados de nueve estudios que examinaron el efecto de alto peso al nacer

sobre el asma posteriores obtuvieron un RR combinado de 1,2 (IC del 95%: 1,1 a 1,3) [3]. Los niños con mayor actividad física con un promedio de edad de 9,7 años seguidos por 10,5 años tenían menor riesgo de desarrollar asma (OR= 0,93 (0,87-0,99). Los niños que veían televisión durante más de 2 h / día eran casi dos veces más propensos a desarrollar asma en un 11,5 años de edad que los que veían la televisión durante 1-2 h / día (odds ratio ajustada de 1,8 (IC 95% 1,2 a 2,) [6]. Un incremento similar en asma incidente fue observado asociado al sobrepeso y obesidad en hombres (OR, 1,46; IC del 95%, 1.05-2,02) y mujeres (OR: 1,68, IC 95%, 1.45-1,94, p 0,232 para la comparación). En un metaanálisis en siete estudios (333.102 sujetos en total) se demostró que un IMC > 25 confiere mayores probabilidades de asma incidente a 1 año de seguimiento, con un aumento del riesgo de 46% en los hombres, y 68% en las mujeres [6]. Se concluye que el aumento en el IMC predispone al nuevo diagnóstico de asma en mujeres jóvenes, pero la disminución de la actividad física no explica la asociación del aumento de peso con asma. La razón de tasas de riesgo para el quintil de IMC 5 frente a 2 es de 1,60 (1,12 a 2,30), después de ajustar por edad, máximos logros educativos, raza, sexo, y el centro, mientras que el correspondiente razón de riesgo de tasa de quintil 1 frente al 2 es de 1,39 ((0,97 a 1,99) p=0,007) [8]. En mujeres, en un modelo de regresión logística multivariante controlando por 9 factores potenciales de confusión (edad, raza, tabaquismo, actividad física y la ingesta de energía), los riesgos relativos de asma en 6 categorías cada vez mayores de IMC en 1991 fueron 0,9, 1,0 (de referencia), 1,1, 1,6, 1,7 y 2,7 (P para tendencia <.001) [6].

**CONTROL CLÍNICO Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO MÉDICO:** Los desenlaces utilizados fueron los días de control del asma, VEF-1, uso de beta 2 agonistas y despertar nocturno en pacientes manejados con placebo, esteroides inhalados y montelukast oral. La respuesta al placebo fue generalmente en el grupo con mayor IMC al igual que con los esteroides mientras que con montelukast se mantuvo estable. El porcentaje de días de control de asma con placebo (33.91% peso normal vs 25.04% sobrepeso, p= 0.002;

25.80% obesos, p=0.026). Al considerar el efecto de las 2 terapias por categoría de IMC fue significativamente mayor con beclometasona que con montelukast en pacientes con peso normal (18,6 vs 9,5%, p <0,001), pero no para las personas con sobrepeso (18,8 vs 15,7%, p=0.248) y obesidad (13,9 vs 13,4%, p=0.895). No se identificó interacción entre la categoría de IMC y grupo de tratamiento (p=0,130) [10].

**OTROS RESULTADOS:** La obesidad no estuvo asociada con el asma, la rinitis alérgica o eccema (P> 0,25). La atopia no se asoció con edad ajustada por índice de masa corporal (IMC) o la circunferencia de la cintura. La atopia y presencia de IgE alérgeno-específica no fue diferente entre los niños con sobrepeso u obesidad y aquellos con IMC normal (P> 0,25), aunque el análisis de subgrupos sugirió que la sensibilización a las cucarachas fue más común entre hombres que eran obesos o con sobrepeso (p = 0,045) [4]. A pesar de los flujos espiratorios similares, la respuesta broncodilatadora, capacidad de respuesta vía aérea a la metacolina y puntuaciones la percepción de los síntomas, el control del asma era más pobre en los obesos que en sujetos no obesos (p = 0,005). La capacidad pulmonar total (p = 0,01), volumen de reserva espiratorio (p <0,0001), la capacidad residual funcional (p <0,0001) y volumen residual (p = 0,006) fueron más bajos en los obesos que en sujetos no obesos. Los eosinófilos en el esputo inducido y el recuento de neutrofilos fueron similares en ambos grupos, aunque hubo una correlación inversa entre los eosinófilos en el esputo y la circunferencia de la cintura y una tendencia a una relación similar para el IMC. La proteína de suero C-reactiva (p = 0,009) y fibrinógeno (p = 0,0004) los niveles fueron mayores en los obesos que en sujetos no obesos [11].

## CONCLUSIONES

Los estudios sugieren un fenotipo de asma asociado a la obesidad, caracterizado por antecedentes de bajo peso al nacer, inactividad física en la infancia y en los adultos con incremento del IMC con el consecuente establecimiento del sobrepeso

u obesidad, incrementando el riesgo de asma incidente y alterando el control clínico del Asma prevalente, reduciendo la respuesta a los esteroides y con respuesta estable a los antileucotrienos. Las limitaciones encontradas son la existencia de estudios que basan el diagnóstico de asma y medidas antropométricas en autoinformes y la evaluación del control clínico del asma con escalas sin validación. Es necesario mas estudios donde se establezca diagnóstico preciso clínico y espirométrico de asma, medidas antropométricas utilizando instru-

mentos estandarizados, y evaluación del control clínico con escalas estandarizadas, con el fin de obtener resultados más precisos que nos permitan definir con exactitud el fenotipo de asma en obesidad.

**CONFLICTOS DE INTERESES:** Ninguno declarado

**FINANCIACIÓN:** Recursos propios de los autores.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Seif O Shaheen, Jonathan A C Sterne, Scott M Montgomery, Hossain Azima. Birth weight, body mass index and asthma in young adults. *Thorax* 1999; 54:396-402.
2. Mai XM, Böttcher MF, Leijon I. Leptin and asthma in overweight children at 12 years of age. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004 Dec; 15(6):523-30.
3. V Flaherman, G W Rutherford. A Meta-Analysis of the effect of high weight on Asthma. *Arch Dis Child* 2006; 91:334-339.
4. Ting Fan Leung , Alice P.S. Kong , Iris H.S. Chan, Kai Chow Choi, Chung Shun Ho, Michael H.M. Chan Wing Yee So, Christopher W.K. Lam, Gary W.K. Wong , Juliana C.N. Chan. Association between Obesity and Atopy in Chinese Schoolchildren. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 149:133-140.
5. Molinas J, Arduzzo L, Crisci C. Relación entre el Índice de Masa Corporal y Prevalencia de Síntomas de Asma en Adultos Jóvenes. *Invenio*, Nov, año/ vol 8. Numero 015, pp 111-125.
6. Nick H. T. Ten Hacken. Physical Inactivity and Obesity. Department of Pulmonology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, The Netherlands.
7. Seif O Shaheen, Jonathan A C Sterne, Scott M Montgomery, Hossain Azima. Birth weight, body mass index and asthma in young adults. *Thorax* 1999; 54:396-402.
8. WILLIAM S. BECKETT, DAVID R. JACOBS JR., XINHUA YU, CARLOS IRIBARREN, and O. DALE WILLIAMS. Asthma Is Associated with Weight Gain in Females but Not Males, Independent of Physical Activity. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 164. pp 2045-2050, 2001.
9. David A. Beuther, Scott T. Weiss, and E. Rand Sutherland. Obesity and Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 174. pp 112-119, 2006.
10. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. M. Peters-Golden, A. Swern, S.S. Bird, C.M. Hustad, E. Grant and J.M. Edelman. *Eur Respir J* 2006; 27: 495-503.
11. Andréa Lessard, Hélène Turcotte, Yvon Cormier and Louis-Philippe Boulet. Obesity and Asthma: A Specific Phenotype? *Chest*; Prepublished online July 18, 2008.