

# Obesidad y asma: ¿causalidad o casualidad?

EBYMAR ARISMENDI, MD, MSC, PHD

Servei de Pneumologia. Hospital Clínic de Barcelona.  
Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica. CIBER de Enfermedades Respiratorias.

earismen@clinic.ub.es

## RESUMEN

En las últimas décadas se ha observado una epidemia global de obesidad y asma en países industrializados. Se postula una asociación causal entre ambas entidades, ya que diversos estudios han observado que la obesidad precede al inicio del asma y que la pérdida de peso puede disminuir o abolir sus manifestaciones clínicas. Por otro lado, esta relación se ha definido como un fenotipo clínico asociado a mal control del asma, limitada respuesta a corticoides y reducción de volúmenes pulmonares. Dentro de este fenotipo existen dos grupos de pacientes, el primero con asma de inicio temprano, de tipo extrínseca, y el segundo con asma de inicio tardío, no atópica o intrínseca.

La inflamación sistémica presente en la obesidad es una de las posibles causas de asma en estos sujetos, ya que podría condicionar inflamación pulmonar y el incremento de hiperreactividad bronquial. Esta inflamación, sistémica y pulmonar, se acompaña además de la presencia de comorbilidades, factores mecánicos, genéticos y hormonales.

Es un reto esclarecer los mecanismos involucrados en la asociación asma-obesidad y el consecuente desarrollo de nuevas dianas terapéuticas. El manejo multidisciplinario para lograr la pérdida de peso debe ser uno de los objetivos primordiales en el tratamiento de estos sujetos.

Palabras clave: hiperreactividad bronquial, función pulmonar, inflamación, fenotipos.

## Obesidad y asma, datos epidemiológicos

La obesidad ha sido ampliamente asociada a un importante número de comorbilidades y a un riesgo aumentado de muerte por enfermedad cardiovascular, metabólica y cáncer en las últimas décadas<sup>1,2</sup>. Además, el aumento notable de la prevalencia de la obesidad en los últimos años, especialmente en los países industrializados, se ha descrito

como una pandemia global. La organización Mundial de la Salud considera que a nivel mundial más de 1.000 millones de adultos tienen sobrepeso y aproximadamente 300 millones de éstos son obesos, lo cual representa el doble de la prevalencia existente para el año 1994<sup>3</sup>. En España, aproximadamente el 21% de la población adulta es obesa y hasta el 50% tiene sobrepeso u obesidad<sup>1</sup>.

La obesidad es la acumulación excesiva de tejido adiposo y está definida por el índice de masa corporal (IMC), el cual

es un cociente entre el peso corporal, expresado en kilogramos (kg), y la talla, expresada en metros cuadrados (m<sup>2</sup>). El IMC *normal* está entre 18,5 y 24,9 kg/m<sup>2</sup>, el *sobrepeso* se encuentra entre 25 y 29,9 kg/m<sup>2</sup> y hablamos de *obesidad* con un IMC mayor o igual a 30 kg/m<sup>2</sup> (4). A su vez, la obesidad se clasifica en *grado I o leve* con un IMC entre 30 y 34,9 kg/m<sup>2</sup>, *grado II o moderada* entre 35 y 39,9 kg/m<sup>2</sup> y *grado III o grave* también conocida como "mórbida" cuando el IMC es mayor o igual a 40 kg/m<sup>2</sup>.

Por su parte, el asma representa también un problema de salud a nivel mundial, afectando aproximadamente a 300 millones de personas de todas las edades y orígenes étnicos<sup>5</sup>, con amplias variaciones de prevalencia entre países, siendo del 2% en Estonia y del 12% en Australia<sup>6</sup>. Según estudios recientes en España la prevalencia del asma es del 5% en la población adulta<sup>7</sup>, la cual ha aumentado en los últimos años, probablemente en relación con el desarrollo industrial<sup>6,8</sup>.

El incremento desproporcionado de la incidencia de la obesidad en los últimos años, se ha asociado a un marcado aumento de comorbilidades, tales como la hipertensión arterial (HTA), el síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS), la diabetes mellitus tipo 2 (DM<sub>2</sub>) y el síndrome metabólico (SM)<sup>9,10</sup>; pero recientemente múltiples publicaciones muestran también un aumento del riesgo de asma en pacientes obesos<sup>11</sup>. Diversos estudios muestran que los obesos tienen de 1,5 a 3 veces más riesgo de desarrollar asma que aquellos sujetos no obesos, aunque las razones siguen sin esclarecerse<sup>12</sup>. En estudios prospectivos se ha observado una asociación positiva entre obesidad (IMC) y diagnóstico reciente de asma, sin embargo es importante destacar que algunos de estos estudios muestran una influencia del sexo en la asociación, siendo las mujeres obesas las que presentan un mayor riesgo<sup>13</sup>. Chinn y colaboradores también reportaron que la obesidad es un factor de riesgo para asma sólo en mujeres y observaron sólo un aumento de síntomas (sibilancias) en hombres obesos<sup>14</sup>.

La definición actualmente aceptada considera que el asma es un síndrome que incluye diversos fenotipos que comparten manifestaciones clínicas similares, pero de causas probablemente diferentes<sup>6</sup>. Esta apreciación condiciona una definición precisa y por tanto un difícil abordaje del asma en la obesidad, la cual parece ser frecuentemente más gra-

ve y difícil de controlar<sup>15</sup>, así como también refractaria a los tratamientos modificadores habituales. Diversas publicaciones han mostrado que sujetos con obesidad o sobrepeso con diagnóstico confirmado de asma tienen una menor respuesta a corticoides inhalados que los asmáticos con peso normal<sup>16</sup>. Farah y colaboradores<sup>17</sup> han demostrado que el IMC es un factor determinante del control del asma, según el cuestionario de control del asma de 5-items (ACQ-5), e independiente de la inflamación de las vías aéreas, la función pulmonar y la hiperreactividad bronquial (HRB). Por otra parte, la mala respuesta a corticoides inhalados observada en los obesos podría explicarse en ciertos casos por la presencia de síntomas sugestivos de asma o "asthma like", que se deben en su mayoría a efectos mecánicos.

Por todo ello, el asma en la obesidad se ha descrito como un nuevo fenotipo, con características propias, presencia de inflamación predominantemente neutrofílica en las vías aéreas y aumento del estrés oxidativo<sup>18</sup>, éste último a su vez podría ser una de las causas de la respuesta limitada a corticoides. En definitiva, el asma es un síndrome en ocasiones de gran complejidad que puede presentar diversas características clínicas, tales como la presencia de alergia, la edad de comienzo de los síntomas y la naturaleza de la inflamación de las vías aéreas<sup>19</sup>.

## Inflamación Sistémica y Pulmonar

Uno de los principales vínculos entre la obesidad y la presencia de comorbilidades metabólicas y cardiovasculares es el estado de inflamación sistémica crónica subyacente<sup>20,21</sup>, el cual se ha definido como un estado de *inflamación crónica de bajo grado*. Esta inflamación sistémica se caracteriza por tres grandes aspectos: 1) producción anormal de citoquinas; 2) incremento de los reactantes de fase aguda y otros mediadores y 3) activación de una red de vías inflamatorias<sup>21</sup>.

El tejido adiposo es metabólicamente y hormonalmente activo, ya que se comporta como un órgano endocrino y paracrino, secretor de múltiples citoquinas y adipoquinas pro-inflamatorias, tales como: la leptina, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), la interleucina (IL)-6, el factor transformador de crecimiento  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) y la proteína C-reactiva

(PCR)<sup>22; 20;21;23</sup>. Las adipocinas juegan un papel central en la inflamación sistémica presente en la obesidad y están constituidas por péptidos señalizadores entre los que se encuentran principalmente la adiponectina y la leptina<sup>24</sup>, las cuales en condiciones fisiológicas tienen un estrecho equilibrio metabólico e inflamatorio. Tanto la adiponectina como la leptina tienen un efecto determinante a nivel sistémico, ya que actúan en el equilibrio de la glucosa y los lípidos, y estimulan respuestas inflamatorias opuestas, pues la adiponectina tiene múltiples acciones anti-inflamatorias y la leptina por el contrario, estimula la proliferación y el aumento de las citoquinas pro-inflamatorias<sup>24</sup>. En la obesidad mórbida se pierde dicho equilibrio al existir una disminución marcada de los niveles séricos de adiponectina y un aumento desproporcionado de los niveles de leptina, que se modifican significativamente tras la pérdida de peso que produce la cirugía bariátrica<sup>25</sup>. Este desequilibrio inclina la balanza hacia un estado pro-inflamatorio crónico con una disminución de las citoquinas y hormonas anti-inflamatorias y un aumento tanto de la respuesta T<sub>H</sub>2 como de la activación neutrofílica<sup>24</sup>. La leptina se ha involucrado además en el desarrollo pulmonar, como mediador crucial en la diferenciación de lipofibroblastos a fibroblastos y en la síntesis de fosfolípidos para el surfactante pulmonar. Esto se ha demostrado al observar hipoplasia pulmonar grave en ratones obesos genéticamente manipulados con deficiencia de leptina (*ob<sup>-/-</sup>/ob<sup>-/-</sup>*)<sup>26;27</sup>. La adiponectina por su parte, tiene propiedades anti-aterogénicas, anti-diabéticas y anti-inflamatorias, y se encuentra reducida en el suero de sujetos obesos. Al igual que todos sus receptores (AdipoR1, AdipoR2, cadherina-T y calreticulina), se expresa en diversas células pulmonares<sup>28</sup>. En algunos estudios se ha observado que enfermedades como la obesidad, el SM y la DM<sub>2</sub>, que cursan con niveles reducidos de adiponectina, presentan alteraciones de la función pulmonar<sup>29</sup>. Thyagarajan y colaboradores<sup>29</sup> observaron en más de 2.000 sujetos seguidos durante 20 años concentraciones séricas reducidas de adiponectina asociadas con afectación de la función pulmonar, lo cual pareciera ser independiente de la presencia de obesidad.

Además de la presencia de inflamación sistémica crónica, se ha postulado el aumento de la inflamación en las vías aéreas de sujetos obesos. En pacientes asmáticos se ha encontrado niveles incrementados de isoprostanos y otros

marcadores de estrés oxidativo en suero y a nivel pulmonar<sup>30</sup>, lo cual podría explicar en parte la relación entre la obesidad y el asma. Inversamente, se ha observado un incremento sérico y en el tejido adiposo de los niveles de leptina, adiponectina y CD-68 (un marcador de macrófagos) y su disminución en el lavado broncoalveolar (BAL) de obesos asmáticos<sup>31</sup>. En un estudio reciente se observaron niveles significativamente más altos de IL-8, IL-10 y 8-isoprostano en condensados exhalados de sujetos con obesidad mórbida al compararlo con el de sujetos sanos y una disminución significativa de dichos niveles un año después de la cirugía bariátrica<sup>25</sup>. Por otro lado, en varios estudios animales se ha observado un aumento de citoquinas y mediadores inflamatorios, tanto en el esputo como en el BAL de animales obesos y/o con altas concentraciones de leptina sérica<sup>26;32</sup>. Mancuso y colaboradores, demostraron en un modelo murino que la administración exógena de leptina aumenta el conteo total de neutrófilos y citoquinas presentes en el BAL<sup>32</sup>. Shore y colaboradores observaron un aumento de IL-6 y eotaxina en el BAL de ratones obesos comparados con ratones delgados<sup>26</sup>.

## Función pulmonar en la obesidad

La obesidad ha sido estudiada ampliamente por sus múltiples efectos negativos sistémicos y en las últimas décadas también por sus efectos pulmonares. Algunos estudios han sugerido importantes alteraciones mecánicas en las propiedades estáticas y dinámicas pulmonares que pueden generar un aumento de la disnea, de la incidencia de asma y de la HRB, dependientes a su vez del grado de obesidad, la edad, el sexo y el tipo de distribución de la grasa corporal<sup>33</sup>. El efecto del IMC en la función pulmonar del paciente obeso parece ser independiente de la edad<sup>34</sup>, aunque podría estar relacionado con el sexo<sup>35;36</sup>, pues se han observado efectos deletéreos significativamente superiores en los hombres con respecto a las mujeres<sup>35;36</sup>. La obesidad central, distribuida en tórax y abdomen, ocasiona movimientos respiratorios superficiales y rápidos, con una demanda ventilatoria elevada, un mayor trabajo respiratorio e ineficiencia de los músculos respiratorios, lo que induce una disminución de la distensibilidad pulmonar. La alteración del centro respiratorio, del control ventilatorio, del intercambio de gases y

la limitación al flujo aéreo podrían ser otras de las anomalías observadas en la obesidad mórbida, lo que condiciona además la disminución de la capacidad de ejercicio. Esto se confirma con el aumento significativo en la distancia total recorrida en la prueba de la marcha de 6-minutos (6MWT) después de la pérdida significativa de peso un año después de la cirugía bariátrica<sup>25</sup>. Por otra parte, Yeh y colaboradores<sup>37</sup> determinaron que la reducción de la función pulmonar se asocia de forma independiente a la presencia de SM y DM<sub>2</sub> y que esta asociación se mantuvo después de ajustar las variables en un análisis multifactorial.

En diversas cohortes de población adulta sana, el aumento del IMC se ha asociado a una disminución de los volúmenes espirométricos, tanto del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) como de la capacidad vital forzada (FVC)<sup>36</sup>. Esta disminución simétrica de ambos genera un índice FEV<sub>1</sub>/FVC preservado o levemente aumentado, por lo que algunos autores han descrito un patrón restrictivo en la obesidad<sup>38</sup>. Los volúmenes pulmonares y la capacidad residual funcional (FRC) están disminuidos en la obesidad, principalmente a expensas de una marcada disminución del volumen de reserva espiratoria (ERV)<sup>25</sup>. En los obesos existe un incremento de las presiones espiratorias, debido a un aumento de la presión intra-abdominal sobre el diafragma y del tejido adiposo de la pared torácica, lo que ocasiona que la FRC, que está determinada por el equilibrio entre las presiones inspiratorias y espiratorias, se sitúe en un volumen pulmonar más reducido que en sujetos delgados. Como consecuencia directa de la disminución de la FRC, se reduce el diámetro de las vías aéreas durante todo el ciclo respiratorio, lo que condiciona un incremento de la resistencia de las vías aéreas. La reducción en el diámetro de las vías aéreas periféricas es un fenómeno que, con el tiempo, altera la función del músculo liso bronquial. Ello provoca un cambio de los ciclos rápidos de puentes cruzados de actina-miosina a ciclos lentos, lo que finalmente puede incrementar tanto la obstrucción al flujo aéreo como la HRB<sup>39;40</sup>. La capacidad pulmonar total (TLC) generalmente no se altera en la obesidad leve o moderada, pudiendo estar levemente disminuida en pacientes con obesidad grave o mórbida, y el volumen residual (RV) está usualmente preservado<sup>41</sup>.

Por otro lado, además de las alteraciones mecánicas presentes en la obesidad, el intercambio gaseoso y la distribu-

ción de los cocientes ventilación-perfusión ( $V_A/Q$ ) también están comprometidos. Rivas y colaboradores<sup>42</sup> han demostrado desigualdades en la distribución de las relaciones  $V_A/Q$  en obesos mórbidos candidatos a cirugía bariátrica, caracterizadas sobre todo por un aumento del cortocircuito y de la dispersión del flujo sanguíneo pulmonar. Dichos desequilibrios de las relaciones  $V_A/Q$  mejoran significativamente, sin llegar a normalizarse un año después de la cirugía bariátrica<sup>42</sup>.

## Hiperreactividad Bronquial y Asma

Estudios longitudinales y transversales en adultos muestran un discreto aumento global de la incidencia y prevalencia de asma en obesos. Sin embargo, existe controversia entre la asociación de la HRB y la obesidad, ya que algunos estudios longitudinales han descrito una fuerte correlación entre el aumento del IMC y el desarrollo de HRB, mientras que estudios transversales han mostrado resultados contrarios<sup>40;43</sup>. Schachter y colaboradores<sup>44</sup> publicaron en el año 2001 un estudio de tres largas cohortes epidemiológicas australianas, en el que observaron que, a pesar de que los sujetos con obesidad moderada o grave ( $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>) presentaban una mayor prevalencia de síntomas de asma en comparación con sujetos con peso normal ( $\geq 18,5$ - $24,9$  kg/m<sup>2</sup>), no mostraban un aumento en sus niveles de atopía, en el grado de obstrucción al flujo aéreo y en la HRB. Por el contrario, Celedón y colaboradores<sup>45</sup>, observaron en una población de 7.109 adultos de la provincia de Anhui en China, un cociente de probabilidad (*odds ratio*) 2,3 veces mayor para el desarrollo de HRB tanto en hombre como en mujer con un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Sideleva y colaboradores<sup>31</sup>, en una población de obesos mórbidos con y sin asma, concluyeron que la obesidad mórbida está asociada con un incremento de marcadores inflamatorios en suero y en tejido adiposo y con una disminución de la inflamación de las vías aéreas en obesos con asma, patrones que revierten después de la cirugía bariátrica. En un estudio reciente, se ha observado que obesos mórbidos sin historia de asma tienen una alta proporción (28%) de HRB al manitol (broncoconstrictor indirecto) y que ésta disminuye significativamente con la pérdida de peso un año después de la cirugía bariátrica<sup>46</sup>, además se observó que el grado de sensibilidad y reactivi-

dad de las vías aéreas al manitol en estos sujetos fue similar al de pacientes con asma activa<sup>46</sup>.

Por otro lado, se postula que tanto la leptina como otras adipocinas pueden ser mediadores importantes en la enfermedad pulmonar obstructiva presente en sujetos obesos por sus posibles efectos directos sobre las vías aéreas<sup>26</sup>. En modelos animales, se ha demostrado un aumento significativo de la HRB tras la administración endovenosa de leptina, lo que sugiere que la leptina exógena aumenta significativamente la respuesta inflamatoria de las vías aéreas. Sin embargo, la relación entre obesidad e inflamación de las vías aéreas no puede atribuirse sólo a la leptina ya que también se ha observado un aumento de la inflamación de las vías aéreas en ratones obesos con deficiencia de leptina<sup>26,39</sup>.

Los nexos entre la obesidad y el asma son multifactoriales y aunque no están del todo esclarecidos, las condiciones intrauterinas, los factores genéticos, las comorbilidades y la inflamación secundaria al exceso de tejido adiposo resaltan entre los posibles mecanismos<sup>12,47</sup>. Además de la hipótesis mediada por la inflamación sistémica y/o pulmonar, la relación entre obesidad y asma también se ha explicado a través de la presencia del SAHS<sup>48</sup>, el cual en sujetos obesos tiene una alta prevalencia que alcanza hasta el 70%<sup>25</sup>. Por otro lado, hay datos recientes que sugieren que el SAHS es un factor de riesgo independiente para el aumento de las exacerbaciones de asma. Los principales mecanismos fisiopatológicos implicados entre el SAHS y el asma son: 1) la broncoconstricción refleja neuro-mecánica mediante un aumento del tono vagal en las vías aéreas que puede potenciar la HRB. Este aumento del tono es una consecuencia de la obstrucción parcial o completa de las vías aéreas principales que se produce durante el desarrollo de las apneas, causa potencial del aumento de los síntomas de asma nocturna en pacientes con SAHS<sup>48</sup>. Por otra parte, este mecanismo reflejo neurogénico afecta a receptores presentes en la glotis y la región laríngea que tienen una potente actividad broncoconstrictora. Nadel y colaboradores<sup>49</sup> han demostrado que la irritación mecánica de la laringe, en animales bajo anestesia general, puede incrementar la resistencia pulmonar distal<sup>48</sup>. La rama aferente de este reflejo estaría localizada en el nervio laríngeo superior mientras que la eferente se situaría en el nervio vago. La estimulación directa de la laringe también po-

dría incrementar la actividad en las fibras eferentes de los nervios parasimpáticos que llegan a la tráquea y a los bronquios, de forma que la estimulación repetida por los ronquidos y las apneas puedan activar este reflejo neuronal que induce broncoconstricción; 2) el reflujo gastroesofágico (RGE) podría ser otras de las causas de esta relación entre SAHS y asma, pues está presente hasta en un 65% de los pacientes con SAHS. Durante los episodios de apnea nocturna se incrementa la presión trans-diafragmática y disminuye la presión intratorácica, lo que favorece la presencia del RGE<sup>48,50</sup>; y 3) el aumento de la inflamación en las vías aéreas de sujetos con obesidad mórbida es uno de los nexos que se ha intentado establecer entre el SAHS y la HRB. Existen algunas pruebas de que el esputo de los sujetos obesos tiene mayor celularidad y eosinofilia que el de sujetos sanos, lo que sugiere un mecanismo inflamatorio ligado a esta asociación clínico-funcional. Muestras de condensado exhalado de pacientes con SAHS presentan concentraciones de IL-6 y de 8-isoprostano superiores a las de sujetos sanos delgados y obesos sin SAHS<sup>51</sup>, observando además una correlación directa entre estos marcadores y el índice de apneas-hipopneas. Estos hallazgos sugieren la presencia de inflamación y aumento del estrés oxidativo en las vías aéreas de pacientes con SAHS, independientemente de la obesidad<sup>51</sup>.

## Factores genéticos y mecanismos epigenéticos asociados

Investigaciones recientes han mostrado que la nutrición antes del nacimiento y en los primeros años de vida podría ser un factor importante para el desarrollo futuro de obesidad y asma<sup>52</sup>. La nutrición intrauterina puede afectar al eje central regulatorio endocrino, aumentando el desarrollo de tejido adiposo con el consecuente riesgo de obesidad<sup>53</sup>. La asociación entre el peso al nacer y el riesgo de obesidad y asma sugiere que la nutrición prenatal puede jugar un papel en el desarrollo de ambos procesos, aunque los mecanismos podrían ser diferentes<sup>54</sup>. Shaheen y colaboradores observaron en 8.960 sujetos de la *British Cohort Study* que el aumento de la prevalencia de asma con el incremento del IMC y el retardo del crecimiento intrauterino son factores de riesgo para el asma en el adulto<sup>55</sup>.

Por otro lado, el asma y la obesidad pueden compartir orígenes genéticos. Hallstrand y colaboradores<sup>56</sup> observaron que una proporción sustancial de variación fenotípica en el asma y en la obesidad es el resultado de efectos genéticos, mostrando que el 8% del componente genético de la obesidad es compartido por el asma<sup>56</sup>. Ejemplo de esto, es el cromosoma 5q, que contiene los genes *ADRB2* y *NR3C1*, siendo el *ADRB2* el gen que codifica para el receptor  $\beta_2$  adrenérgico. Dicho gen influye sobre la actividad del sistema nervioso simpático y en la regulación no sólo del tono de las vías aéreas sino también del metabolismo en reposo. El *NR3C1* codifica para el receptor del glucocorticoide, se localiza también en el cromosoma 5q31-32 y está relacionado con la obesidad y el asma, además su polimorfismo se relaciona con el asma bronquial y puede jugar un papel importante en el desarrollo de asma de difícil control, aunque los mecanismos no están del todo aclarados<sup>57</sup>. También se ha observado que el cromosoma 12q contiene genes que expresan citoquinas inflamatorias asociadas con el asma y la obesidad<sup>58</sup>.

## Opciones terapéuticas

La obesidad es una enfermedad compleja y multifactorial, que involucra aspectos socio-culturales, económicos y genéticos, lo que dificulta su abordaje y tratamiento. La pérdida de peso es el principal objetivo de todas las opciones terapéuticas, y puede alcanzarse con tratamiento conservador (dieta, cambios del estilo de vida, ejercicio físico y/o farmacoterapia) o con tratamiento quirúrgico.

La cirugía bariátrica es el tratamiento quirúrgico más frecuentemente utilizado y se basa en la reducción de la ingesta de calorías por la modificación del tracto gastrointestinal<sup>59</sup>. Se considera actualmente como el tratamiento de elección para sujetos con obesidad mórbida ( $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ) o en pacientes con un IMC mayor o igual a  $35 \text{ kg/m}^2$  y comorbilidades susceptibles de mejorar con la pérdida de peso o condiciones de alto riesgo, tales como SAHS grave, cardiomiopatía relacionada con la obesidad, o  $\text{DM}_2$  grave, ya que ofrece los mejores resultados y los efectos más duraderos. Los procedimientos más utilizados incluyen: 1) la gastroplastia o *bypass* gástrico, 2) la banda gástrica ajustable y 3) la gastrectomía vertical en manga o *sleeve gastrectomy* (su nombre en inglés)<sup>59</sup>.

La pérdida de peso se ha asociado con una mejoría significativa de la calidad de vida, el control del asma y en general con una disminución de las manifestaciones clínicas, las cuales incluso pueden llegar a remitir<sup>60</sup>, por lo cual el control del peso debe formar parte de los objetivos de un programa multidisciplinar para el seguimiento de pacientes con el fenotipo asma y obesidad. La cirugía bariátrica exitosa ha demostrado disminuir la HRB en sujetos no asmáticos<sup>46</sup> y mejorar los volúmenes pulmonares especialmente el ERV<sup>46</sup>, al igual que la disminución significativa de marcadores inflamatorios séricos y pulmonares<sup>31;46</sup>.

## Conclusiones

La obesidad y el asma son dos entidades frecuentemente asociadas, con una alta prevalencia en países industrializados. El fenotipo de obesidad y asma se asocia a un mal control de la enfermedad y a una respuesta variable al tratamiento anti-inflamatorio. Los mecanismos fisiopatológicos que explican la relación entre la obesidad y el asma no están esclarecidos, pero se han involucrado factores mecánicos, inflamatorios, genéticos y hormonales. Se necesitan nuevas líneas de investigación para optimizar nuestro conocimiento sobre los posibles mecanismos y dianas terapéuticas en el fenotipo de asma y obesidad. El manejo multidisciplinario y el apoyo nutricional para lograr la pérdida de peso debe de ser uno de los objetivos primordiales en el manejo de estos sujetos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2014 May 28.
2. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*, 2007;298(17):2028-37.
3. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*, 2014;311(8):806-14.
4. World Health Organization: Obesity: preventing and managing the global epidemic. World Health Organization Technical Report Series No. 894; Geneva, 2000.

5. GINA Report. Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2015. Available at: <http://www.ginasthma.org>. 2016.
6. GEMA 4.0. (2015) Guía española para el manejo del asma. [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com). 2015.
7. Martínez-Moragon E, Serra-Batlles J, De DA, Palop M, Casan P, Rubio-Terres C et al. [Economic cost of treating the patient with asthma in Spain: the AsmaCost study]. *Arch Bronconeumol*, 2009 October;45(10):481-6.
8. Urrutia I, Aguirre U, Sunyer J, Plana E, Muniozguen N, Martínez-Moratalla J et al. [Changes in the prevalence of asthma in the Spanish cohort of the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS-II)]. *Arch Bronconeumol* 2007;43(8):425-30.
9. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2013;62(7):569-76.
10. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286(3):327-34.
11. Shore SA. Obesity and asthma: implications for treatment. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13(1):56-62.
12. Dixon AE, Holguin F, Sood A, Salome CM, Pratley RE, Beuther DA et al. An official American Thoracic Society Workshop report: obesity and asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2010;7(5):325-35.
13. Beckett WS, Jacobs DR, Jr, Yu X, Iribarren C, Williams OD. Asthma is associated with weight gain in females but not males, independent of physical activity. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001;164(11):2045-50.
14. Chinn S, Downs SH, Anto JM, Gerbase MW, Leynaert B, de MR et al. Incidence of asthma and net change in symptoms in relation to changes in obesity. *Eur Respir J*, 2006;28(4):763-71.
15. Mosen DM, Schatz M, Magid DJ, Camargo CA, Jr. The relationship between obesity and asthma severity and control in adults. *J Allergy Clin Immunol*, 2008;122(3):507-11.
16. 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(3):495-503.
17. Farah CS, Kermod JA, Downie SR, Brown NJ, Hardaker KM, Berend N et al. Obesity is a determinant of asthma control independent of inflammation and lung mechanics. *Chest*, 2011;140(3):659-66.
18. Holguin F, Fitzpatrick A. Obesity, asthma, and oxidative stress. *J Appl Physiol* (1985 ) 2010 March;108(3):754-9.
19. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010;181(4):315-23.
20. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 2006;444(7121):860-7.
21. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*, 2006;444(7121):875-80.
22. Choi J, Joseph L, Pilote L. Obesity and C-reactive protein in various populations: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*, 2013;14(3):232-44.
23. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 1993;259(5091):87-91.
24. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005 May;115(5):911-9.
25. Arismendi E, Rivas E, Agusti A, Rios J, Barreiro E, Vidal J et al. The Systemic Inflammome of Severe Obesity before and after Bariatric Surgery. *PLoS One*, 2014;9(9):e107859.
26. Shore SA, Schwartzman IN, Mellema MS, Flynt L, Imrich A, Johnston RA. Effect of leptin on allergic airway responses in mice. *J Allergy Clin Immunol*, 2005;115(1):103-9.
27. 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(3):L405-L410.
28. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*, 2011;11(2):85-97.
29. Thyagarajan B, Jacobs DR, Jr, Smith LJ, Kalhan R, Gross MD, Sood A. Serum adiponectin is positively associated with lung function in young adults, independent of obesity: the CARDIA study. *Respir Res*, 2010;11:176.
30. Voynow JA, Kummarapurugu A. Isoprostanes and asthma. *Biochim Biophys Acta*, 2011;1810(11):1091-5.
31. Sideleva O, Suratt BT, Black KE, Tharp WG, Pratley RE, Forgione P et al. Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway. *Am J Respir Crit Care Med* 2012 October 1;186(7):598-605.
32. Mancuso P, Huffnagle GB, Olszewski MA, Phipps J, Peters-Golden M. Leptin corrects host defense defects after acute starvation in murine pneumococcal pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006;173(2):212-8.
33. O'Donnell DE, Deesomchok A, Lam YM, Guenette JA, Amornputtisathaporn N, Forkert L et al. Effects of BMI on static lung volumes in patients with airway obstruction. *Chest*, 2011;140(2):461-8.
34. Chinn DJ, Cotes JE, Reed JW. Longitudinal effects of change in body mass on measurements of ventilatory capacity. *Thorax*, 1996;51(7):699-704.
35. Carey IM, Cook DG, Strachan DP. The effects of adiposity and weight change on forced expiratory volume decline in a longitudinal study of adults. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1999;23(9):979-85.
36. Bottai M, Pistelli F, Di PF, Carrozzi L, Baldacci S, Matteelli G et al. Longitudinal changes of body mass index, spirometry and diffusion in a general population. *Eur Respir J*, 2002;20(3):665-73.

37. Yeh F, Dixon AE, Marion S, Schaefer C, Zhang Y, Best LG et al. Obesity in adults is associated with reduced lung function in metabolic syndrome and diabetes: the Strong Heart Study. *Diabetes Care*, 2011;34(10):2306-13.
38. Santana AN, Souza R, Martins AP, Macedo F, Rascovski A, Salge JM. The effect of massive weight loss on pulmonary function of morbid obese patients. *Respir Med*, 2006;100(6):1100-4.
39. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(2):112-9.
40. Shore SA. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol*, 2008;121(5):1087-93.
41. Jones RL, Nzekwu MM. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest*, 2006;130(3):827-33.
42. Rivas E, Arismendi E, Agusti A, Sanchez M, Delgado S, Gistau C et al. Ventilation/Perfusion distribution abnormalities in morbidly obese subjects before and after bariatric surgery. *Chest*, 2015;147(4):1127-34.
43. Shore SA. Obesity, airway hyperresponsiveness, and inflammation. *J Appl Physiol*, 2010;108(3):735-43.
44. Schachter LM, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax*, 2001;56(1):4-8.
45. Celedon JC, Palmer LJ, Litonjua AA, Weiss ST, Wang B, Fang Z et al. Body mass index and asthma in adults in families of subjects with asthma in Anqing, China. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001;164:1835-40.
46. Arismendi E, Rivas E, Vidal J, Barreiro E, Torralba Y, Burgos F et al. Airway Hyperresponsiveness to Mannitol in Obesity Before and After Bariatric Surgery. *Obes Surg*, 2015;25(9):1666-71.
47. Gibson PG. Obesity and asthma. *Ann Am Thorac Soc*, 2013;10 Suppl:S138-S142.
48. Alkhalil M, Schulman E, Getsy J. Obstructive sleep apnea syndrome and asthma: what are the links? *J Clin Sleep Med*, 2009;5(1):71-8.
49. Nadel JA, Widdicombe JG. Reflex effects of upper airway irritation on total lung resistance and blood pressure. *J Appl Physiol*, 1962;17:861-5.
50. Braido F, Baiardini I, Lacedonia D, Facchini FM, Fanfulla F, Molinengo G et al. Sleep apnea risk in subjects with asthma with or without comorbid rhinitis. *Respir Care*, 2014;59(12):1851-6.
51. Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, Foschino-Barbaro MP, Gramiccioni E, Barnes PJ. Increased 8-isoprostane and interleukin-6 in breath condensate of obstructive sleep apnea patients. *Chest*, 2002;122(4):1162-7.
52. Devereux G, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S, Harbour PJ et al. Low maternal vitamin E intake during pregnancy is associated with asthma in 5-year-old children. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006;174(5):499-507.
53. Ali Z, Ulrik CS. Obesity and asthma: a coincidence or a causal relationship? A systematic review. *Respir Med*, 2013;107(9):1287-300.
54. Raby BA, Celedon JC, Litonjua AA, Phipatanakul W, Sredl D, Oken E et al. Low-normal gestational age as a predictor of asthma at 6 years of age. *Pediatrics*, 2004;114(3):e327-e332.
55. Shaheen SO, Sterne JA, Montgomery SM, Azima H. Birth weight, body mass index and asthma in young adults. *Thorax*, 1999;54(5):396-402.
56. Hallstrand TS, Fischer ME, Wurfel MM, Afari N, Buchwald D, Goldberg J. Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community-based sample of twins. *J Allergy Clin Immunol*, 2005;116(6):1235-41.
57. Lin RC, Wang WY, Morris BJ. High penetrance, overweight, and glucocorticoid receptor variant: case-control study. *BMJ*, 1999;319(7221):1337-8.
58. Blumenthal MN. The role of genetics in the development of asthma and atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2005;5(2):141-5.
59. DeMaria EJ. Bariatric surgery for morbid obesity. *N Engl J Med*, 2007;356(21):2176-83.
60. Boulet LP, Turcotte H, Martin J, Poirier P. Effect of bariatric surgery on airway response and lung function in obese subjects with asthma. *Respir Med*, 2012;106(5):651-60.