



Trabajo de Fin de Grado – Grado en Medicina

**EVALUACIÓN DE LA INFLUENCIA DE LA OBESIDAD EN
EL ASMA BRONQUIAL Y DE LA EXISTENCIA DE UN
FENOTIPO OBESIDAD-ASMA.
REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

Autora: Marta Lacoba Garrido

Tutor: José Vicente Castelló Carrascosa

Servicio de Alergología del Hospital General Universitario de Castellón

Curso académico 2021/2022

INDICE

1. Hoja de evaluación del tutor	3
2. Abreviaturas	4
3. Resumen	5
4. Abstract	6
5. Extended summary	7
6. Introducción	9
6.1. Generalidades y epidemiología	9
6.2. Fenotipos y fisiopatología	11
6.3. Obesidad: generalidades y asociación con el asma	13
6.4. Objetivos, justificación y pregunta de investigación	16
7. Materiales y métodos	17
7.1. Criterios de elegibilidad de los estudios	17
7.2. Fuentes de información	17
7.3. Estrategia de búsqueda	17
7.4. Proceso de selección de los estudios	18
7.5. Proceso de extracción de los datos	19
7.6. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	18
8. Resultados	19
8.1. Selección de los estudios	19
8.2. Características de los estudios	20
8.3. Análisis del riesgo de sesgo de los estudios individuales	27
8.4. Síntesis de los resultados	29
9. Discusión	37
9.1. Limitaciones y sesgos del estudio	44
10. Conclusiones	45
11. Agradecimientos	46
12. Bibliografía	47
13. Anexos	52

1. HOJA DE AUTORIZACIÓN DEL TUTOR



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **VISTO BUENO** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG: EVALUACIÓN DE LA INFLUENCIA DE LA OBESIDAD EN EL ASMA BRONQUIAL Y DE LA EXISTENCIA DE UN FENOTIPO OBESIDAD-ASMA. REVISIÓN SISTEMÁTICA.

ALUMNO/A: MARTA LACOPA GARRIDO

DNI: 48764934N

PROFESOR/A TUTOR/A: JOSÉ VTE. CASTELLÓ CARRASCOSA

JOSE
VICENTE|
CASTELLO|
CARRASCOSA

Firmado
digitalmente por
JOSE VICENTE|
CASTELLO|
CARRASCOSA
Fecha: 2022.05.23
14:22:38 +02'00'

Fdo (Tutor/a): José Vicente Castelló Carrascosa

2. ABREVIATURAS

- **FEV1:** volumen espiratorio forzado en el primer segundo.
- **FVC:** capacidad vital forzada.
- **CI:** capacidad inspiratoria
- **CPT:** capacidad pulmonar total
- **CRF:** capacidad residual funcional
- **VC:** volumen corriente
- **VR:** volumen residual
- **PEF:** flujo espiratorio máximo
- **MEF:** flujo espiratorio medio
- **ERV:** volumen de reserva espiratorio
- **FRC:** capacidad residual funcional
- **AERD:** enfermedad respiratoria exacerbada por el ácido acetilsalicílico
- **CRSwNP:** rinosinusitis crónica con pólipos nasales
- **PGE2:** prostaglandina E2
- **CysLT:** cisteinil leucotrienos
- **COX-1:** enzima ciclooxigenasa 1
- **LABA:** agonista adrenérgico de acción larga
- **SABA:** agonista adrenérgico de acción corta
- **ARLT:** antagonista de los receptores de leucotrienos
- **UCI:** unidad de cuidados intensivos
- **ILC2s:** células linfoides innatas tipo 2
- **IL:** interleucina
- **TNF- α :** factor de necrosis tumoral alfa
- **FENO:** examen de óxido nítrico exhalado

3. RESUMEN

Introducción y antecedentes: el asma y la obesidad constituyen dos enfermedades cuya incidencia se está incrementando a nivel mundial. Cada vez son más los estudios que sugieren que la obesidad puede actuar como factor de riesgo para el asma, llegando a existir estudios que proponen la asociación de ambas entidades en un único fenotipo.

Objetivo: evaluar si la obesidad realmente constituye un factor de riesgo de asma y determinar si existe o no un fenotipo obesidad-asma.

Métodos: se llevó a cabo una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, Cochrane Library y ClinicalTrials.gov mediante la introducción de palabras clave en forma de términos MESH y la aplicación de los criterios de elegibilidad. Se confeccionó una tabla de extracción de datos que sintetiza los principales hallazgos y se llevó a cabo un análisis del riesgo de sesgo mediante la herramienta Cochrane y la escala New Castle Ottawa.

Resultados: se revisaron un total de 18 estudios, entre los que se incluyeron ensayos clínicos, estudios de cohortes y transversales. En primer lugar, nuestros hallazgos sugieren que los pacientes asmáticos presentan un riesgo incrementado de padecer obesidad y que, además, también se ha observado un aumento de la incidencia de asma en pacientes obesos. Por su parte, también se ha observado que los sujetos diagnosticados de asma muestran, en la mayoría de los estudios revisados, una mejoría significativa de diversos parámetros clínicos y de control del asma al inducir en ellos una pérdida de peso, así como una disminución de los marcadores inflamatorios y de la necesidad de tratamiento asmáticos.

Por otro lado, algunos de los estudios revisados describen un fenotipo específico constituido por mujeres obesas de edad avanzada diagnosticadas de asma no atópica de inicio tardío. Además, uno de ellos sugiere la existencia de un perfil metabólico específico. Estos hallazgos apoyan la existencia de un fenotipo obesidad-asma que englobe ambas entidades en una sola.

Conclusión: la obesidad constituye un factor de riesgo para padecer asma bronquial, no obstante, la relación entre las dos entidades se establece en ambas direcciones. Aunque varios estudios sugieren la existencia de un fenotipo obesidad-asma propio, consideramos que para poder establecer la existencia de un fenotipo como tal se requiere más investigación en este campo.

Palabras clave: asma, obesidad, fenotipo.

4. ABSTRACT

Introduction: asthma and obesity are two diseases whose incidence is increasing worldwide. There are a lot of studies suggesting that obesity can act as a risk factor for asthma, and there are even studies suggesting the association of both entities in a single phenotype.

Objective: to assess whether obesity is a really risk factor for asthma and to determine if there is an specific obesity-asthma phenotype.

Methods: a systematic search was carried out in the PubMed, Cochrane Library and ClinicalTrials.gov databases by entering keywords in the form of MESH terms and applying the eligibility criteria. We made a data extraction table that summarizes the main findings and a risk of bias analysis was carried out using the Cochrane tool and the New Castle Ottawa scale.

Results: a total of 18 studies were reviewed, including clinical trials, cohort and cross-sectional studies. Firstly, our findings suggest that asthmatic patients have an increased risk of obesity and that, in addition, an increase in asthma incidence has also been observed in obese patients. Moreover, it has also been observed that subjects diagnosed with asthma showed a significant improvement in some clinical and asthma control parameters by inducing a weight loss in them, as well as a decrease in inflammatory markers and the need for asthmatic treatment.

In addition, some of the studies describe a specific obesity-asthma phenotype constituted by obese elderly women diagnosed with late-onset non-atopic asthma. Furthermore, one of them also suggests the existence of an specific metabolic profile. These findings support the existence of an obesity-asthma phenotype that includes both entities in one.

Conclusion: obesity is a risk factor for bronchial asthma, however, the relationship between the two entities is established in both directions. Although several studies suggest the existence of an obesity-asthma phenotype of its own, we believe that in order to establish the existence of such a phenotype, more research is required in this field.

Keywords: asthma, obesity, phenotype.

5. EXTENDED SUMMARY

Introduction: Asthma is defined as a chronic inflammatory clinical syndrome of the airways characterized by frequent episodes of cough, wheezing, shortness of breath, and chest tightness. It is a very heterogeneous disease that includes different phenotypes and endotypes that share some clinical manifestations, but differ in other aspects. Two main endotypes are described: those with elevated Th2 levels (eosinophilic) and those with low Th2 levels (non-eosinophilic). There are several studies that suggest the existence of an asthmatic phenotype associated with obesity, included in the group of non-eosinophilic.

Although there are several studies that relate both entities to each other, a consensus has not yet been reached on the existence of a specific obesity-asthma phenotype. The few scientific evidence existence on asthmatic endotypes with low Th2 levels, among which would be found the one associated with obesity, together with the recent increase in the incidence of both asthma and obesity worldwide, justifies the need to make a systematic review.

Objective: The main objective is to assess whether obesity is a really risk factor for asthma and to determine if there is an specific obesity-asthma phenotype. In addition, as a secondary objective, it is intended to determine if treating obesity as a comorbidity improves other parameters related to asthma.

Methods: From November 2021 to February 2022, a systematic literature search of PubMed, Cochrane Library and ClinicalTrials.gov databases was made by entering key words in the form of MESH terms as “asthma” and “obesity”. We added the studies that met our eligibility criteria: articles published in the last 10 years, studies conducted in humans, clinical trials or observational studies (cross-sectional studies, cohort and case-control studies) and articles written in english or spanish. Then, a data extraction table was carried out, where we include the following data from each of the studies that were reviewed: title, author, date and country of publication, study design, objective, sample size, study follow-up and duration, intervention or exposure, results and conclusions. The Cochrane handbook and the New Castle Ottawa Scale were used to make a risk of bias ananalysis.

Results and discussion: Eighteen studies conducted in last 10 years, including clinical trials and observational studies, were reviewed. The results from the review of these studies suggest the existence of some factors that associate asthma and obesity.

First, it was observed that a weight loss, either through a dietary program or through bariatric surgery, in most of the studies led to an improvement of the main asthma control and quality of life questionnaires (ACQ, ACT and AQLQ), and to a decrease in inflammatory markers such as IL-4, IL-6, IL-8 and TNF- α .

Other studies show that the risk of suffering from severe asthma is up to three times higher in obese patients and that, in turn, asthmatic patients also tend to be overweight or obese. In addition, it was also found that children with accelerated BMI gain during the first two years of life had an increased risk of incident asthma throughout the first six years of growth, and that early onset of asthma (before the 12 years) in obese patients is associated with a more pronounced increase in BMI for each year since asthma diagnosis. Regarding treatment, some studies show that obese asthmatic subjects have a greater need of asthma treatment and that, when treating obesity, the requirements for asthma medication such as corticosteroids and short-acting inhaled bronchodilators decrease.

Lastly, responding to the objective of determining whether there really is an obesity-asthma phenotype, some of the studies reviewed agree on the description of an asthmatic phenotype consisting mainly of obese women with late-onset non-atopic asthma. These findings support the existence of an specific asthma-obesity phenotype that includes both entities in one.

Conclusion: Finally, we conclude that obesity is a risk factor for bronchial asthma, due to the fact that most of the studies refer that obese patients have an increased risk of suffering from asthma. However, the relationship between both entities seems to be established in both directions, since a greater tendency to suffer from obesity has also been seen in asthmatic patients. These findings could be relevant in clinical practice, because through a treatment whose objective is weight loss we could treat and control both entities.

In summary, based on the studies reviewed, we can say that obesity acts as a comorbidity for asthma, since by inducing a weight loss in these patients there is an improvement in some factors associated with asthma. Nevertheless, although factors that relate asthma and obesity support the existence of an specific phenotype, we believe that in order to verify the existence of such a phenotype, more scientific evidence is required, highlighting the importance of research in this field to study new therapies that benefit both asthmatic and obese patients.

6. INTRODUCCIÓN

6.1. Generalidades y epidemiología

El asma se define como un síndrome clínico inflamatorio crónico de las vías respiratorias (1). Se trata de una patología que afecta a más de 300 millones de personas a nivel global, cuya morbilidad y mortalidad varían en función de sus comorbilidades y de la influencia de diversos factores ambientales, genéticos y sociales (2).

La prevalencia de casos diagnosticados de asma a nivel mundial en adultos es del 4,3%, con variabilidad entre diferentes países, siendo mayor la prevalencia en países desarrollados y menor en aquellos que se encuentran en desarrollo. No obstante, recientemente en dichos países la prevalencia está aumentando a medida que el estilo de vida se asemeja cada vez más al modelo occidental. Por otro lado, mientras que en adultos la prevalencia en mujeres es un 20% mayor que en hombres, en la infancia la prevalencia es mayor en niños que en niñas (3).

Para diagnosticar a un paciente de asma se requiere la presencia de una serie de síntomas y signos clínicos de sospecha, denominados “síntomas guía”: **sibilancias, tos, disnea o dificultad respiratoria y opresión torácica**, los cuales pueden variar tanto en su duración como en la intensidad con la que se producen. No obstante, ninguno de ellos es específico de asma, por lo que para llegar a confirmar el diagnóstico necesitamos aportar datos objetivos procedentes de pruebas funcionales respiratorias, dentro de las cuales la espirometría es la de primera elección. Diagnosticamos de asma a un paciente cuyo resultado en la espirometría sea un patrón obstructivo ($FEV_1/FVC < 0,7$) junto con una respuesta positiva a la prueba broncodilatadora, definida por un incremento del $FEV_1 \geq 12\%$ y ≥ 200 ml post-broncodilatación respecto al valor basal. Otros parámetros característicos del asma son la **variabilidad o la fluctuación** de la función pulmonar, siendo una variabilidad del PEF $\geq 20\%$ diagnóstica de asma, así como la **reversibilidad** de la obstrucción bronquial, definida por una mejoría del FEV_1 o del PEF tras 2 semanas de tratamiento corticoideo a nivel sistémico o tras 2-8 semanas de tratamiento inhalado, aunque dicha característica no se encuentra presente en todos los sujetos (4).

Respecto al tratamiento, basado en fármacos antiinflamatorios y broncodilatadores, tiene como principal finalidad conseguir un adecuado control de la enfermedad y reducir lo máximo posible tanto la sintomatología como el riesgo de exacerbaciones (3). Consideramos que el asma es clasificable como **severa** cuando requiere del quinto escalón terapéutico para su mantenimiento, es decir, cuando necesita glucocorticoides a dosis altas en combinación con un

LABA, o de la combinación de un SABA o glucocorticoides con formoterol a demanda en caso de pacientes mal controlados, como podemos observar en la **figura 1**. Ante un mal control a pesar del tratamiento, también se pueden añadir un LAMA y/o un ARLT y/o teofilinas de liberación retardada (4).

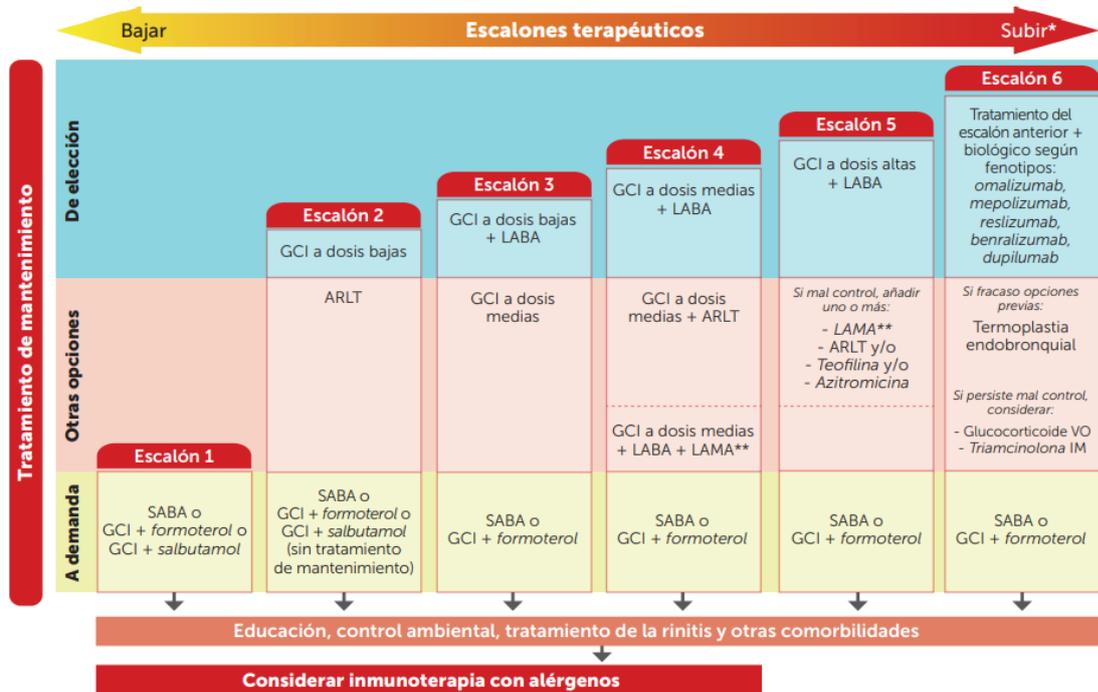


Figura 1. Escalones terapéuticos del tratamiento del asma. (4)

Por otro lado, definimos el **asma no controlada** cuando presenta como mínimo una de las siguientes características:

- Pobre control de los síntomas: definido por un valor menor de 20 en la encuesta ACT o mayor o igual a 1,5 en la ACQ.
- Exacerbaciones severas frecuentes: definidas como la presencia de dos o más exacerbaciones que requieran tratamiento con ciclos de corticoides durante al menos 3 días en el último año.
- Exacerbaciones que requieran mínimo una hospitalización, estancia en la UCI o ventilación mecánica en el último año.
- Limitación al flujo aéreo: definida por un valor de FEV1 inferior al 80% a pesar del tratamiento adecuado con un cociente FEV1/FVC reducido (siempre que el mejor valor de FEV1 sea mayor al 80%).
- Asma controlada que se deteriora al disminuir las altas dosis de tratamiento corticoideo pautadas (5).

Se trata de una patología muy heterogénea que abarca diferentes fenotipos y endotipos que comparten una serie de manifestaciones clínicas que los engloban dentro del espectro del asma, pero que difieren en otros aspectos como la edad, la tasa de exacerbaciones, la respuesta al tratamiento y la tasa de remisión (6).

En la presente introducción repasaremos la fisiopatología del asma y los principales fenotipos y endotipos en los que se puede categorizar, haciendo hincapié en su posible relación con la obesidad, dada la existencia de diversos estudios que relacionan ambas entidades.

6.2. Fenotipos y fisiopatología.

Los fenotipos se definen como una serie de características derivadas de la combinación de diversos factores ambientales y hereditarios, mientras que los endotipos se definen en base a los diferentes mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad (7).

Clásicamente, las manifestaciones del asma se catalogaron en dos principales fenotipos. Por un lado, el asma intrínseco o no atópico, que predomina en edades más avanzadas y, por otro, el asma extrínseco o atópico que predomina en la edad infantil y juventud (7).

Posteriormente, surgieron nuevos fenotipos que categorizaban a los pacientes en grupos basados en una única variable, entre las cuales se encontraban las exacerbaciones asmáticas, los patrones inflamatorios, los desencadenantes y la gravedad de la patología. Sin embargo, dicha clasificación se encontraba limitada por el solapamiento que surgió entre las distintas categorías (7). Las investigaciones más recientes hacen referencia a dos subgrupos específicos o endotipos: los grupos que presentan niveles de Th2 elevados (eosinofílicos) y los que no (no eosinofílicos), siendo los Th2 las células implicadas principalmente en la inflamación eosinofílica de la vía aérea (7).

Dentro de los endotipos que presentan **niveles elevados de Th2** encontramos tres subgrupos que se caracterizan por una reacción de hipersensibilidad inmediata, una inflamación mediada por eosinófilos, la presencia de atopia y una buena respuesta al tratamiento con corticoides inhalados. Su mecanismo fisiopatológico se encuentra mediado principalmente por las células linfoides innatas tipo 2 (ILC2s), como podemos ver en la **figura 2**, así como por las citoquinas que producen, tales como IL-4, IL-5 y IL-13, encargadas de poner en marcha la inflamación alérgica y eosinofílica, que finalmente resulta en una hiperproducción mucosa, un aumento de la contractilidad muscular lisa y una hiperreactividad de las vías respiratorias (8).

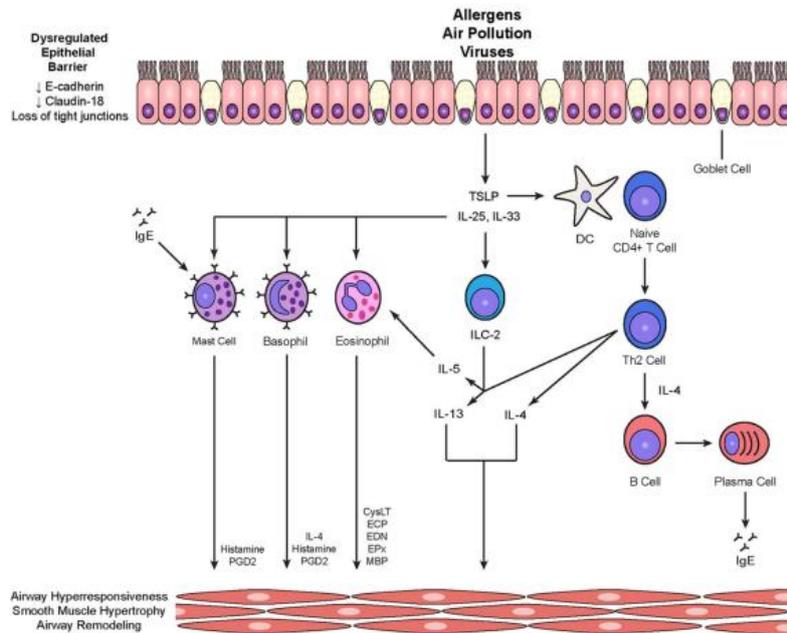


Figura 2: Vías inflamatorias en el asma con niveles elevados de Th2 (7)

De los tres endotipos con niveles elevados de Th2 cabe destacar, en primer lugar, el denominado **asma alérgica de inicio temprano**, que equivaldría al clásico asma extrínseco. Suele presentarse durante la infancia, sus manifestaciones pueden ser tanto leves como severas y se caracteriza por la positividad de las pruebas cutáneas y la elevación de IgE específico o total que, a diferencia de los tests cutáneos que son positivos en la mitad de la población, constituyen un marcador específico de asma alérgico. Ambas características permiten distinguirlo del asma no atópica con niveles de Th2 elevados (7).

Por otro lado, el **asma eosinofílica de inicio tardío** se caracteriza por una forma de presentación más severa de inicio en la edad adulta, por la presencia de eosinofilia en el esputo y por la refractariedad a la terapia con corticoides, así como por una obstrucción fija al flujo aéreo. Además, la mayoría de los pacientes incluidos en el endotipo presentan una rinosinusitis crónica con pólipos nasales (CRSwNP), que suele ser anterior al desarrollo del asma (7).

Por último, la **enfermedad respiratoria exacerbada por el ácido acetilsalicílico (EREA)** se caracteriza por la presencia de asma, rinosinusitis crónica con pólipos nasales (CRSwNP) y reacciones respiratorias inducidas por los inhibidores de la COX-1 como el ácido acetilsalicílico. Al inhibir dicha enzima, conduce a la disminución de los niveles de PGE2, una prostaglandina con un papel relevante en la inhibición de la activación de los mastocitos y eosinófilos, lo que conlleva a un aumento de la liberación de CysLT a partir de dichas células (7).

Mientras que los fenotipos englobados dentro del endotipo definido por niveles elevados de Th2 se encuentran ampliamente estudiados, existe menos evidencia científica sobre el

endotipo caracterizado por la inflamación de las vías respiratorias con **niveles bajos de Th2**, de forma que se define por la ausencia de marcadores de niveles elevados de Th2, principalmente por la ausencia de eosinofilia. Además, se caracteriza por la presencia de inflamación neutrofílica o paucigranulocítica, la ausencia de respuesta al tratamiento con corticoides, una menor FEV₁ y un mayor atrapamiento aéreo (4,7). Asimismo, estudios recientes han asociado dicho endotipo con el aumento de células Th1 y Th17, así como con el desequilibrio entre las células Th17 y las células T reguladoras (7).

Fenotipos	Características clínicas	Biomarcadores	Tratamiento
Alérgica (T2)	Síntomas alérgicos + Sensibilización a alérgeno (Prick test y/o IgE específica)	IgE específica Citocinas Th2 Periostina Eosinófilos y neutrófilos en esputo	Glucocorticoides Omalizumab Anti-IL-5/Anti-IL-5R α (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) Dupilumab
Eosinofílica (T2)	Rinosinusitis crónica/poliposis nasal EREA Corticodependiente o insensible a glucocorticoides	Eosinófilos en sangre y esputo IL-5 Cisteinil-leucotrienos	ARLT Anti-IL-5/Anti-IL-5R α (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) Dupilumab
No T2	Menor FEV ₁ Mayor atrapamiento Antecedente de tabaquismo	Neutrófilos o paucigranulocítica en esputo Activación TH17 IL-8	Azitromicina

IgE: inmunoglobulina E; EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo

Figura 3. Fenotipos asmáticos según la GEMA (4).

No obstante, dada la heterogeneidad y la amplitud del endotipo con niveles bajos de Th2, aún no existe una evidencia clara sobre si se debería considerar como una entidad propia o si debería subdividirse a su vez en endotipos más específicos en función de los factores con los que se asocian. Entre dichos factores cabe destacar la obesidad, que puede producir una alteración de la respuesta inmune innata en la vía respiratoria (8,9,10).

6.3. Obesidad: generalidades y asociación con el asma.

El aumento de la incidencia tanto del asma como de la obesidad en la población mundial, así como la existencia de estudios que sugieren que esta última constituye un factor de riesgo para la gravedad, el control y la respuesta al tratamiento del asma, ha llevado al desarrollo de diversos estudios que proponen la existencia del llamado “fenotipo obesidad-asma”, es decir, un fenotipo que correlaciona ambas entidades y las engloba en una sola (8,9,10). En concreto, se relaciona la obesidad con un asma de inicio tardío no mediado por Th2, y caracterizado por

un bajo nivel de eosinófilos y de IgE, una baja fracción de óxido nítrico exhalado y una escasa respuesta al tratamiento con esteroides (8).

6.3.1. Generalidades

La obesidad se define como una enfermedad caracterizada por un excesivo depósito de grasa que repercute negativamente sobre la salud de aquellos que la padecen (12). Recientemente, su prevalencia ha aumentado de forma drástica alrededor del mundo, hasta el punto de que se ha triplicado en los últimos 50 años (13). Además, la obesidad se relaciona con el desarrollo de otras patologías crónicas como la diabetes o la hipertensión (12).

En la población adulta, se consideran obesos aquellos pacientes cuyo IMC es mayor o igual a 30 kg/m^2 , mientras que en la población infantil, la OMS considera obesos a aquellos niños entre 5 y 19 años cuyo IMC ajustado a su edad es superior a dos desviaciones típicas por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS, y a aquellos niños menores de 5 años con un peso para la estatura mayor de 3 desviaciones típicas por encima de la mediana establecida (12).

Podemos dividir la obesidad en obesidad primaria y secundaria. Por un lado, la obesidad primaria, que constituye la principal forma de presentación de la obesidad, hace referencia a aquella cuya causa es incierta o no se conoce. Por lo general, los pacientes con obesidad primaria suelen ser aquellos en los que confluye una predisposición al acumulo excesivo de grasa, junto con malos hábitos de vida, entre los que cabe destacar una dieta excesivamente rica en grasa y la escasa práctica de ejercicio físico (12).

Por otro lado, la obesidad secundaria, que constituye una entidad mucho menos frecuente, hace referencia a aquella que se desencadena a consecuencia de alteraciones endocrinas o farmacológicas, a raíz de una mutación genética, causada por síndromes como por ejemplo el síndrome de Prader-Willi, o de patologías que afecten al hipotálamo tales como tumores o accidentes cerebrovasculares (12).

A su vez, la obesidad presenta dos patrones de distribución: la obesidad periférica, en la que encontramos la grasa depositada sobre las extremidades, caderas y muslos, así como sobre el tejido celular subcutáneo, y la obesidad central, en la que la grasa asienta principalmente sobre el tórax, la región abdominal y las vísceras, de forma que puede afectar más a los pulmones mediante un efecto mecánico directo. Además, la grasa depositada sobre las vísceras

tiene mayor actividad metabólica, por lo que se asocia más con el síndrome metabólico y este, a su vez, se relaciona con un empeoramiento de la función pulmonar (14).

6.3.2. Asociación con el asma

La obesidad constituye un estado inflamatorio metabólicamente activo en el que el tipo de inflamación hallada tanto a nivel sistémico como pulmonar sugiere la posible existencia de un fenotipo obesidad-asma propio (8). Dicha inflamación conduce a la diferenciación de las células CD4 en células Th1, relacionadas principalmente con el asma refractaria al tratamiento con corticoides. Además, también se ha descrito la participación de las vías Th17 y las ILC en la inmunidad innata. Cabe destacar en particular la ILC3, que expresa tanto IL-17 como IL-22, y la IL-6, que se encuentra implicada en la patogenia del asma en pacientes obesos (6). Por su parte, la ILC2 produce una serie de citoquinas entre las que cabe destacar tanto IL-5 como IL-13, que han sido ampliamente investigadas como dianas terapéuticas del asma (15). Varios de estos mecanismos fisiopatológicos quedan plasmados en la **figura 4**.

Por otro lado, el tejido adiposo produce una serie de proteínas llamadas adipoquinas, dentro de las cuales encontramos la adiponectina, que es antiinflamatoria y cuya expresión se encuentra disminuida en pacientes obesos con asma en comparación con aquellos que no padecen asma. Por otro lado, la expresión de leptina, una adipoquina proinflamatoria, se encuentra aumentada en pacientes obesos asmáticos, de forma que tanto la elevación de la leptina sérica como un IMC elevado se relacionan de manera importante con el asma en adultos (14).

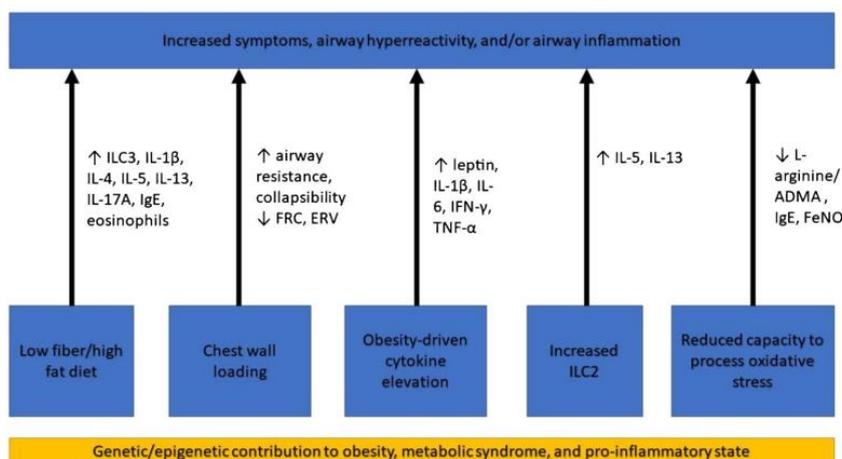


Figura 4. Aportación de varios mecanismos asociados a la obesidad a la patología asmática. (15)

En cuanto a los efectos mecánicos de la obesidad sobre los pulmones, cabe destacar la disminución de la distensibilidad pulmonar (pulmonary compliance) a consecuencia de los depósitos de grasa sobre el tórax y el abdomen, lo que empeora los síntomas como la disnea, las sibilancias y la ortopnea. Además, la presión pleural se encuentra levemente aumentada a consecuencia de la restricción ocasionada por los depósitos de grasa, lo que, como podemos observar en la **figura 4**, conduce a una disminución del volumen de reserva espiratoria (ERV) y de la capacidad residual funcional (FRC), cuya reducción es mayor cuanto mayor sea la gravedad de la obesidad (14).

6.4. Objetivos, justificación y pregunta de investigación

Aunque existen diversos estudios que relacionan ambas entidades entre sí, todavía no se ha llegado a un consenso sobre la existencia de un fenotipo obesidad-asma específico. La menor evidencia científica existente sobre los endotipos asmáticos con niveles bajos de Th2, entre los que se encontraría aquel asociado a la obesidad, junto con el reciente incremento de la incidencia tanto del asma como de la obesidad a nivel mundial, justifica la necesidad de realizar una revisión sistemática con los siguientes objetivos:

- **Objetivo principal:** llevar a cabo una revisión actualizada de los estudios que evalúen si la obesidad constituye un factor de riesgo de asma bronquial y que determinen si existe un fenotipo obesidad-asma.
- **Objetivos secundarios:** determinar si al tratar la obesidad como comorbilidad mejoran otros parámetros relacionados con el control del asma: cuestionarios específicos de control del asma (ACT), marcadores inflamatorios, la respuesta broncodilatadora y la función respiratoria (FEV1, FEV1/FVC).

Para ello, hemos revisado una serie de estudios que relacionan ambas patologías tanto en adultos como en niños, centrándonos principalmente en si los pacientes obesos presentan un incremento del riesgo de padecer asma y en el efecto que la obesidad puede tener en pacientes diagnosticados de asma, así como en el impacto que la pérdida de peso, bien mediante una dieta y ejercicio físico o tras someterse a una cirugía bariátrica, puede tener sobre la patología asmática. Con ello, se pretende dar respuesta a la siguiente pregunta clínica:

¿La obesidad es un factor de riesgo para padecer asma? ¿Cómo influye la obesidad en los pacientes diagnosticados de asma bronquial? ¿Podríamos hablar de la existencia de un fenotipo obesidad-asma?

7. MATERIALES Y MÉTODOS

Con la finalidad de alcanzar los objetivos establecidos en nuestro estudio, se ha realizado una revisión de la evidencia científica existente actualmente sobre la influencia de la obesidad en el asma bronquial siguiendo las recomendaciones de la guía PRISMA 2020 (**ANEXO 1**) (16).

7.1. Criterios de elegibilidad de los estudios

Con el objetivo de seleccionar los estudios con mayor relevancia en base a los objetivos establecidos para la presente revisión, se han definido los siguientes criterios de elegibilidad:

➤ Criterios de inclusión

- Fecha de publicación en los últimos 10 años.
- Estudios realizados en humanos.
- Ensayos clínicos.
- Estudios observacionales: estudios transversales, estudios de cohortes y de casos y controles.
- Idioma de publicación: inglés o español.

➤ Criterios de exclusión

- Revisiones sistemáticas y metanálisis.
- Estudios experimentales realizados en animales de laboratorio.

7.2. Fuentes de información

La consulta de las fuentes sobre las que se llevó a cabo la búsqueda se realizó a través de Internet. Las principales fuentes de información consultadas fueron *PubMed*, *Cochrane Library* y *ClinicalTrials.gov*. Dicha búsqueda se llevó a cabo entre noviembre de 2021 y febrero de 2022.

7.3. Estrategia de búsqueda

Con el fin de obtener los estudios necesarios para alcanzar los objetivos establecidos y responder a nuestra pregunta de investigación, se realizó una búsqueda en las tres bases de datos citadas superiormente.

En primer lugar, se realizó una primera búsqueda en *PubMed*. Para evitar la omisión de artículos cuya inclusión en nuestro estudio pudiera resultar relevante, se utilizó la combinación

de los términos MeSH (*Medical Subject Headings*) “asthma” y “obesity”. Además, con el fin de optimizar la búsqueda, se utilizó el operador booleano “AND”, haciendo que los resultados obtenidos contengan todos los términos de búsqueda especificados, independientemente del orden y de su posición relativa.

A continuación, con el objetivo de llevar a cabo una adecuada selección de los estudios dentro de todos los obtenidos en la búsqueda, se establecieron una serie de filtros en base a los criterios de inclusión fijados previamente con el fin de acotar la búsqueda. Posteriormente, se realizó la búsqueda en las bases de datos *Cochrane Library* y *ClinicalTrials.gov*, empleando la misma combinación de términos de búsqueda, palabras clave, operadores booleanos y criterios de inclusión aplicados previamente, con el fin de que el resultado de la búsqueda se ajustara a los objetivos establecidos.

7.4. Proceso de selección de los estudios

Una vez analizadas las referencias encontradas en las tres bases de datos, se eliminaron los estudios duplicados, se filtraron aquellas que cumplieran con los criterios de inclusión de nuestra revisión, y se excluyeron una serie de artículos tras realizar una primera lectura del título y abstract, con el fin de seleccionar aquellos que mejor se adecuaban al objetivo de estudio y que eran capaces de aportar una mayor evidencia científica. A continuación, tras realizar una segunda lectura crítica de los mismos, se seleccionaron finalmente un total de 18 artículos que fueron incluidos en nuestra revisión sistemática.

7.5. Proceso de extracción de los datos

Con el fin de representar de forma más gráfica y visual la información de los distintos estudios incluidos en nuestra revisión, se elaboró una tabla estandarizada (**tabla 1**) en la que quedan plasmadas sus principales características. Entre los datos que podemos encontrar tenemos:

- **Título:** título original del estudio.
- **Autor principal, fecha y país de publicación:** autor principal, año de publicación y país en el que se llevó a cabo el estudio.
- **Diseño del estudio y objetivo:** los estudios se han seleccionado según los criterios de inclusión detallados en el apartado anterior.
- **Participantes:** se especifica el número total de pacientes que participaron en el estudio, así como sus características más relevantes para el estudio.

- **Duración del estudio:** tiempo total transcurrido. Comprende la formulación de la pregunta de investigación, la selección de la población a estudiar y del plan de análisis, además del tiempo de observación en los estudios observacionales y la duración de la intervención en los ensayos clínicos.
- **Intervención / exposición**
- **Resultados y conclusiones**

7.6. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales

Para llevar a cabo un análisis del riesgo de sesgo de cada uno de los estudios que fueron seleccionados para nuestra revisión, utilizamos diversas herramientas y escalas teniendo en cuenta cuál se adaptaba mejor a cada tipo de estudio. En primer lugar, para realizar el análisis del riesgo de sesgo de los ensayos clínicos aleatorizados utilizamos el manual Cochrane para revisiones sistemáticas de intervenciones Versión 5.1.0, Capítulo 8 (17). Además, para analizar el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos no aleatorizados, la herramienta más adecuada y la que hemos utilizado es la herramienta de Cochrane ROBINS-I (18). Por otro lado, para llevar a cabo el análisis del riesgo de sesgo de los estudios de cohortes y transversales, hemos utilizado la escala de New Castle Ottawa (19) a partir de su check-list específico para cada tipo de estudio.

8. Resultados

8.1. Selección de los estudios

Tras realizar una búsqueda inicial mediante la introducción en las tres bases de datos de los términos, palabras clave y operadores booleanos descritos, se obtuvieron un total de 2023 artículos. Seguidamente, se realizó una unificación de los estudios obtenidos para excluir las duplicidades entre las búsquedas en las tres bases de datos y se fue reduciendo de forma sucesiva el número de artículos hallados a medida que se aplicaron los filtros establecidos en función de nuestros criterios de inclusión y exclusión. Por último, se descartaron una serie de artículos tras una primera lectura del título y abstract y, finalmente, tras realizar una segunda lectura crítica de los mismos y teniendo en cuenta cuáles se adaptaban mejor a los objetivos establecidos, se seleccionaron un total de 18 artículos a incluir en la revisión sistemática para su análisis y extracción de la evidencia. A continuación, en la **figura 5** se presenta un resumen de la estrategia de búsqueda bibliográfica a partir de un diagrama de flujo.

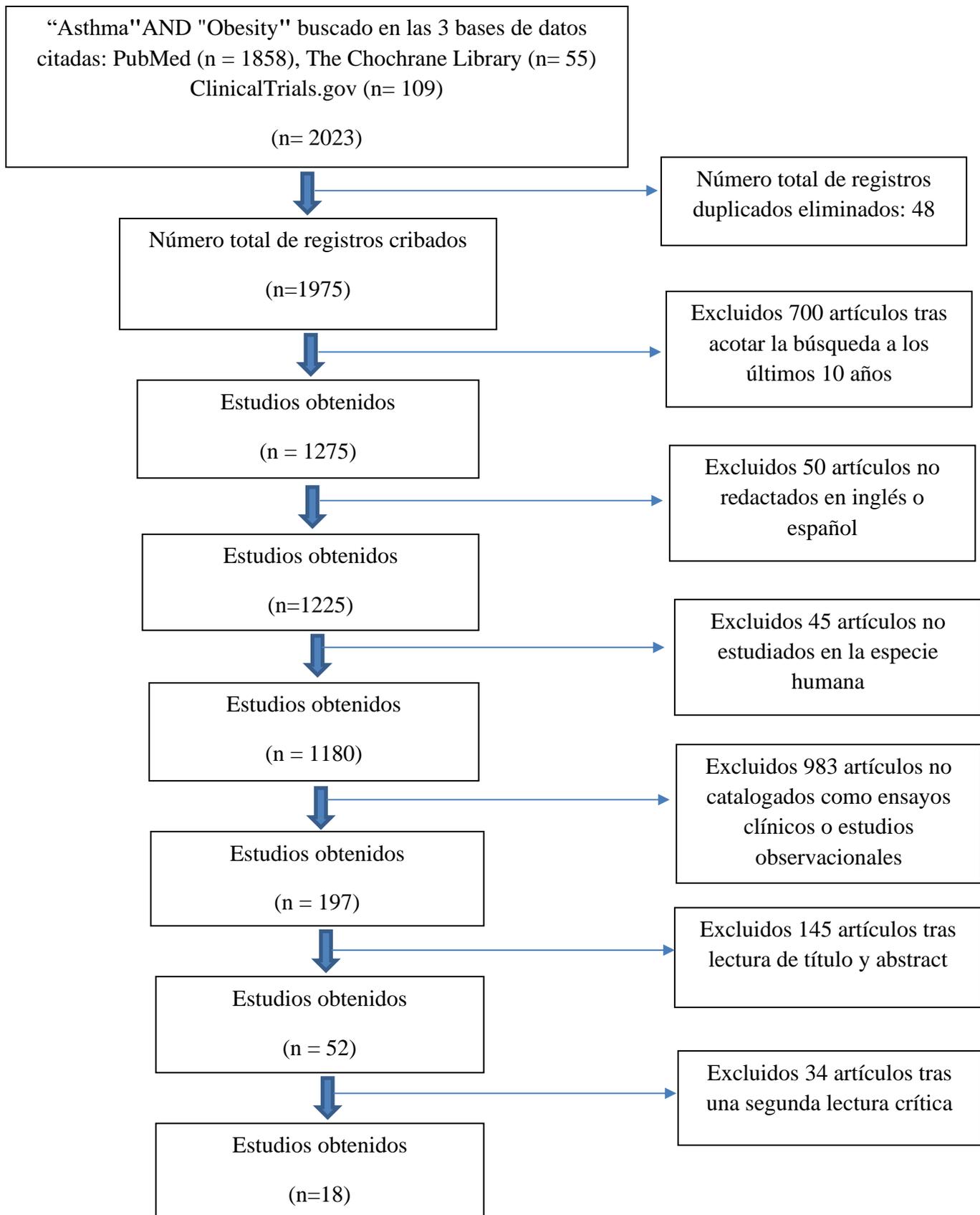


Figura 5. Diagrama de flujo

8.2. Características de los estudios

Se sometió a cada uno de los 18 estudios seleccionados a una lectura crítica junto con una extracción de los datos más relevantes, a partir de los cuáles se elaboró la **Tabla 1**.

Tabla 1. Extracción de datos.

Título	Diseño del estudio y objetivo	Participantes	Duración del estudio	Intervención/ Exposición	Resultados y conclusiones
<p>Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program</p> <p>Wendy C. Moore et al EEUU; (2011)</p>	<p>Estudio observacional transversal</p> <p><u>Objetivo:</u> identificar nuevos fenotipos de asma utilizando un análisis de conglomerados jerárquico no supervisado.</p>	<p>Análisis de conglomerados: n = 726 sujetos mayores de 12 años</p> <p>Grupo 1: n=110 Grupo 2: n= 321 Grupo 3: n=59 Grupo 4 n=120 Grupo 5 n=116</p>	<p>Al ser un estudio transversal, la enfermedad y las características a estudiar se miden de manera simultánea</p>	<p>Caracterización fenotípica de los participantes en base a procedimientos operativos estándar establecidos</p>	<p>Se identifican cinco fenotipos asmáticos clínicos distintos:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Grupo 1: asma atópica de inicio precoz con función pulmonar normal. -Grupo 2: asma atópica de inicio precoz con función pulmonar normal con mayores necesidades a nivel de tratamiento. -Grupo 3: mujeres obesas con asma no atópica de inicio tardío -Grupos 4 y 5: obstrucción severa al flujo de aire con respuesta broncodilatadora, difiriendo en aspectos como la edad de inicio, el estado atópico o el uso de corticoides orales.
<p>Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children</p> <p>Erick Forno et al EEUU; (2011)</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado (en concreto, se realiza un análisis post-hoc en base a datos del ensayo clínico CAMP)</p> <p><u>Objetivo:</u> determinar el efecto de la obesidad sobre las respuestas al tratamiento con corticoides inhalados en niños asmáticos.</p>	<p>1041 niños de entre 5 y 12 años con asma leve o moderada.</p> <p>Se catalogaron en niños “con sobrepeso u obesidad” aquellos cuyo IMC >85 pct, y como” sin sobrepeso” a aquellos con IMC<85.</p>	<p>El seguimiento se llevó a cabo cada 4 meses durante 4 años.</p>	<p>Los participantes fueron aleatoriamente asignados a uno de los tres fármacos inhalados:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Budesonida 200 mcg dos veces al día -Nedocromil 8 mg dos veces al día -Placebo dos veces al día 	<p>Se observó una mejoría significativa en la función pulmonar de los niños sin sobrepeso en tratamiento con budesonida inhalada, mientras que los niños obesos o con sobrepeso solo mostraron una mejoría en el FEV1 y en la respuesta broncodilatadora (BDR) durante los dos primeros años del ensayo, no siendo así en la etapa final. Tampoco se observó mejoría a nivel del FEV1/FVC en ningún momento. Por tanto, en la mayoría de las etapas del ensayo, la mejoría del efecto de la budesonida sobre la clínica y la función pulmonar en los niños con asma resultó ser significativamente superior en el grupo sin sobrepeso respecto al grupo de sobrepeso/obesidad. Por otro lado, los niños sin sobrepeso mostraron una disminución del 44% en el riesgo de hospitalización o de necesidad de acudir a urgencias (p=0,001), sin embargo, no se mostró dicha reducción de riesgo en niños con sobrepeso u obesidad (p=0,97).</p>
<p>Obesity and asthma, an association modified by age of asthma onset</p> <p>Fernando Holguin et al EEUU; (2012)</p>	<p>Estudio observacional transversal</p> <p><u>Objetivo:</u> Determinar si la edad de inicio del asma modifica la asociación entre el asma y la obesidad.</p>	<p>Se estudiaron 1049 participantes de 18 años o más del estudio SARP que cumplían con los criterios de asma de la ATS.</p> <p>Según la edad de inicio del asma observamos:</p> <p>48% de inicio tardío (≥ 12) 52% de inicio temprano (<12)</p>	<p>Al ser un estudio transversal, la enfermedad y las características a estudiar se miden de manera simultánea</p>	<p>Se obtienen de los sujetos: datos demográficos e historia clínica, respuesta al cuestionario AQLQ, pruebas cutáneas de alergia, espirometría y biomarcadores inflamatorios.</p>	<p>Se observó que los obesos con asma de inicio precoz presentaron: mayor hiperreactividad bronquial, mayor obstrucción de las vías respiratorias, una mayor OR de haber tenido 3 o más ciclos de corticoides orales en el año previo, mayor elevación de IgE y mayor reversibilidad de FEV1 tras las pruebas de broncodilatación, en comparación con los obesos con asma de inicio tardío. Además, los obesos con asma de inicio temprano presentaron un incremento más pronunciado del IMC por cada año transcurrido desde el diagnóstico del asma, a diferencia de los de inicio tardío en los que no se observó dicha asociación. Por tanto, se concluye que la obesidad afecta de manera variable al asma según la edad de inicio de la misma.</p>

<p>Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control and inflammation</p> <p>Dixon et al EEUU; (2012)</p>	<p>Ensayo clínico no aleatorizado (estudio pre-post intervención)</p> <p>Objetivo: Identificar cómo la cirugía bariátrica y la obesidad influyen en el control asmático, en la hiperreactividad bronquial y en los biomarcadores inflamatorios del asma.</p>	<p>Se estudiaron 23 sujetos asmáticos y 21 sujetos no asmáticos.</p>	<p>Se estudió a los pacientes asmáticos a los 3, 6, 9 y 12 meses posteriores a la cirugía.</p>	<p>Todos los pacientes a estudio se sometieron a cirugía bariátrica.</p>	<p>Tras someterse a la cirugía bariátrica, los pacientes asmáticos mostraron una mejoría significativa en el tanto en el control de la patología como en la calidad de vida (medidas por ACQ y AQLQ).</p> <p>En los sujetos con niveles normales de IgE, el cambio en el IMC se relacionó de manera significativa con la hiperreactividad bronquial (p=0,02).</p> <p>Además, se observó un incremento significativo de la proporción de linfocitos en el lavado broncoalveolar, así como de la producción de citocinas a partir de linfocitos CD4+ de sangre periférica.</p> <p>Por tanto, se concluye que la cirugía bariátrica produce una mejoría en la hiperreactividad bronquial en pacientes obesos con asma y niveles normales de IgE.</p>
<p>Increased Asthma Risk and Asthma-Related Health Care Complications Associated With Childhood Obesity</p> <p>Black et al EEUU; (2013)</p>	<p>Estudio observacional de cohortes</p> <p>Objetivo: determinar la relación entre el IMC y la incidencia de asma; analizar el grado en que la obesidad se asocia al empleo de fármacos y a la necesidad de atención médica.</p>	<p>623358 sujetos de entre 6 y 19 años inscritos durante al menos 6 meses en el plan de salud de Kaiser Permanente del sur de California (KPSC).</p>	<p>Los sujetos se siguieron desde la primera medición (entre 2007 y 2010) hasta el 31 de diciembre de 2011, hasta el inicio del asma o hasta que cancelaran su suscripción al KPSC (lo que sucediera primero)</p>	<p>Extracción de datos demográficos e historias clínicas de los registros de salud electrónicos de los pacientes inscritos en el KPSC.</p>	<p>De todos los sujetos, se identificaron 31777 nuevos casos de asma.</p> <p>Aquellos sujetos que desarrollaron asma presentaban una mayor probabilidad de tener sobrepeso u obesidad en comparación con los jóvenes no asmáticos, resultando la densidad de incidencia de asma de 16,9 por cada 1000 personas-año en los jóvenes en normopeso, y de 22,3 por cada 1000 personas-año en los jóvenes con obesidad extrema.</p> <p>Además, dentro de los sujetos que desarrollaron asma, se observó que aquellos con obesidad moderada o extrema presentaban más riesgo de exacerbaciones, de necesidad de tratamiento corticoideo y de asistencia hospitalaria en urgencias.</p> <p>Por tanto, se concluye que los jóvenes obesos tienen tanto más probabilidad de sufrir asma como de que esta se desarrolle con mayor gravedad.</p>
<p>Body mass index trajectory classes and incident asthma in childhood: results from 8 European Birth Cohorts</p> <p>Rzehak et al Europa; (2013)</p>	<p>Estudio observacional de cohortes</p> <p>****</p> <p>Objetivo: determinar si el curso del IMC puede predecir la incidencia de asma en la infancia</p>	<p>Se procedió a la combinación de datos de 12050 sujetos de 8 cohortes de nacimiento europeas</p>	<p>Se llevó a cabo un seguimiento desde el nacimiento hasta los 6 años de vida.</p>	<p>Identificación de subgrupos de sujetos en base al IMC estandarizado en función de los patrones crecimiento infantil de la OMS (IMD-SDS) para niños y adolescentes.</p> <p>Se llevó a cabo un análisis de los diversos perfiles de crecimiento como posibles predictores de asma incidente.</p>	<p>Se observó que los niños que presentaron una rápida ganancia de IMC-SDS durante los 2 primeros años de vida, tenían un riesgo incrementado de asma incidente hasta los 6 años, en comparación con aquellos niños que presentaban una pendiente de IMC-SDS menos pronunciada.</p> <p>Por otro lado, se observó que, si la ganancia ponderal se producía entre los 2 y los 6 años el riesgo de asma no se veía significativamente incrementado, aunque este hecho podría deberse al pequeño tamaño muestral de este subgrupo (2% de los niños).</p>

<p>Diet-induced weight loss in obese children with asthma: a randomized controlled trial</p> <p>M.E. Jensen et al Australia; (2013)</p>	<p>Ensayo clínico</p> <p><u>Objetivos:</u> 1)Evaluación de si es posible la pérdida de peso en niños asmáticos obesos a través de la dieta. 2) Evaluar si se producen cambios a nivel del asma tras la pérdida de peso.</p>	<p>Niños obesos con asma de entre 8 y 17 años distribuidos en:</p> <p>-Grupo de intervención dietética (DIG): n=13 -Grupo control en lista de espera (WLC): n=15</p>	<p>10 semanas</p>	<p>Asignación aleatoria de los participantes a un grupo de intervención dietética o a un grupo control en lista de espera</p>	<p>Los resultados mostraron una disminución significativa del IMC y una mejoría significativa del cuestionario de control del asma (ACQ) en el DIG en comparación con el WLC.</p> <p>El volumen de reserva espiratorio se vio incrementado de manera significativa en el DIG, pero no en comparación con el WLC.</p> <p>En cuanto a la inflamación tanto a nivel de las vías respiratorias como sistémica, no se observaron cambios significativos.</p> <p>Por tanto, se concluye que se puede inducir una pérdida de peso aguda en niños obesos con asma mediante una intervención dietética, dando lugar a mejorías en la función pulmonar y en el control del asma.</p>
<p>Normocaloric Diet Improves Asthma-Related Quality of Life in Obese Pubertal Adolescents</p> <p>J.A. Luna Pech et al México; (2014)</p>	<p>Ensayo clínico</p> <p><u>Objetivo:</u> evaluar si un programa de intervención dietética podría mejorar la calidad de vida en relación al asma (AR-QOL), así como la variación de determinados indicadores clínicos asmáticos tras el programa dietético.</p>	<p>58 adolescentes de entre 12 y 16 años con diagnóstico de asma según los criterios de la GINA (en fase estable), obesidad (IMC>p95), un prick test positivo y una FEV1 > 80% del valor predecible</p>	<p>Ambos grupos seguían un programa de visitas de seguimiento cada dos semanas a lo largo de un total de 28 semanas</p>	<p>Asignación aleatoria a un grupo sometido a un programa dietético supervisado (ND) o a un grupo control sin intervención en la alimentación (FD)</p> <p>ND: n = 29 FD: n = 29</p>	<p>La intervención dietética se relacionó con una mejoría significativa en la calidad de vida en relación al asma (AR-QOL) al comparar con el grupo control.</p> <p>El grupo de intervención dietética (ND) mostró:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Una reducción significativa de: <ul style="list-style-type: none"> • z-score del IMC • N° de ataques agudos de asma • N° de despertares nocturnos -Una disminución no significativa del requerimiento del tratamiento corticoideo inhalado.
<p>Behavioral Weight Loss and Physical Activity Intervention in Obese Adults with Asthma</p> <p>Jun Ma et al EEUU; (2015)</p>	<p>Ensayo clínico</p> <p><u>Objetivo:</u> examinar una intervención integral sobre el estilo de vida basada en el incremento de la actividad física y la pérdida de peso con el fin de controlar el asma.</p>	<p>330 adultos (entre 18 y 70 años) obesos (IMC>30) con asma mal controlada persistente.</p>	<p>12 meses</p>	<p>Asignación aleatoria de los sujetos o bien al grupo control con las herramientas de atención habituales o al grupo de la intervención BE WELL junto con las herramientas habituales.</p>	<p>Aunque los sujetos del grupo de intervención consiguieron una pérdida de peso significativamente mayor que el grupo control, las diferencias no resultaron ser significativas ni para los cambios en la puntuación del ACQ ni para otros resultados clínicos del asma.</p> <p>Por tanto, se concluye que el incremento de actividad física y la pérdida de peso no se asocia con una mejoría significativa en el control u otros parámetros clínicos del asma.</p>

<p>Anthropometric indicators of general and central obesity in the prediction of asthma in adolescents; central obesity in asthma</p> <p>Benedetti et al Brasil; (2015)</p>	<p>Estudio observacional transversal</p> <p><u>Objetivo:</u> establecer la prevalencia del riesgo de asma en relación con medidas antropométricas de distribución de grasa corporal y de exceso de peso.</p>	<p>1362 adolescentes de entre 10 y 19 años</p>	<p>Al ser un estudio transversal, la enfermedad y las características a estudiar se miden de manera simultánea</p>	<p>Evaluación de las características del asma mediante el cuestionario ISAAC (<i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>)</p>	<p>En las mujeres se observó una elevada prevalencia de asma, de exceso de grasa abdominal (estimada mediante la relación cintura-estatura y el índice de conicidad) y de exceso de peso (estimado por IMC-Z).</p> <p>El único valor que resultó ser superior en hombres que en mujeres fue el índice de conicidad (IC).</p> <p>Se observó que los adolescentes con un exceso de grasa abdominal presentaban 1,24 veces más riesgo de padecer asma respecto a los sujetos que no eran obesos.</p> <p>Por su parte, los niños con exceso de grasa abdominal resultaron tener 1,8 veces más riesgo de asma.</p> <p>Por último, se observó que el riesgo de asma grave era 3 veces superior entre los adolescentes considerados severamente obesos según su IMC-Z.</p>
<p>Coexistence of obesity and asthma determines a distinct respiratory metabolic phenotype</p> <p>Maniscalco et al Italia; (2016)</p>	<p>Estudio observacional transversal</p> <p><u>Objetivo:</u> determinar si es posible reconocer biomarcadores específicos que determinen un fenotipo metabólico o “metabotipo” para un sistema respiratorio específico de “asma-obesidad”, mediante el estudio de los metabolitos presentes en el aire exhalado</p>	<p>Pacientes de entre 30 y 50 años, inscritos a un programa de control de peso:</p> <p>-25 sujetos obesos asmáticos (OA)</p> <p>-30 sujetos obesos no asmáticos (ONA)</p> <p>+ 30 sujetos asmáticos delgados (LA) no inscritos</p>	<p>Al ser un estudio transversal, la enfermedad y las características a estudiar se miden de manera simultánea</p>	<p>Se sometió a los sujetos a un condensado de aliento exhalado y a una resonancia magnética nuclear.</p> <p>En base a ello, se realiza un análisis espectral y estadístico, con el fin de establecer un perfil metabólico específico.</p>	<p>Mediante el estudio de los perfiles obtenidos en la RMN, se obtuvieron modelos de regresión que diferenciaban a los pacientes obesos asmáticos de los obesos no asmáticos.</p> <p>Los resultados indicaron que los pacientes obesos asmáticos presentaban un perfil metabólico respiratorio muy diferente al resultante en los otros grupos.</p> <p>Además, también se detectaron biomarcadores específicos que permitieron distinguir las diferentes clases entre sí, como una disminución de los niveles de metanol, formiato y acetato, lo que supone un consumo superior de energía; un incremento de los niveles de acetoina y una disminución de los niveles de ácidos grasos saturados que podrían activar la IL-17 A.</p> <p>Por tanto, se concluye que las diferencias fenotípicas obtenidas sugieren la existencia de vías fisiopatológicas específicas implicadas en la patogenia del asma en pacientes obesos.</p>
<p>Influence of weight loss on pulmonary function and levels of adipokines among asthmatic individuals with obesity: one-year follow-up</p> <p>Leticia Baltieri et al Brasil; (2018)</p>	<p>Estudio observacional de cohortes</p> <p><u>Objetivo:</u> evaluar el efecto de la pérdida de peso sobre la inflamación a nivel pulmonar y sistémico tras someter a los pacientes a cirugía bariátrica.</p>	<p>19 mujeres de entre 18 y 65 años, con un IMC \geq 35 kg/m² y diagnosticadas de asma, candidatas a someterse a cirugía bariátrica.</p>	<p>Seguimiento durante 1 año: preoperatorio (T1), antes de la cirugía (T2), seis meses (T3) y doce meses tras la intervención (T4)</p>	<p>Cirugía bariátrica: bypass gástrico en Y de Roux</p>	<p>Tras la intervención, se observó una disminución significativa de los niveles sistémicos de IL-8 (p=0,002), PCR (p=0,002), leptina (p=0,001) y TNF-α (p=0,007) y un incremento significativo de IL-6 (p=0,004) y de adiponectina en T2 (p=0,025).</p> <p>Por otro lado, en el esputo se observó una disminución significativa de TNF-α.</p> <p>También se observó una mejoría significativa en la puntuación del cuestionario ACT, sin embargo, no se observó mejoría en los parámetros de función pulmonar.</p> <p>Por tanto, se concluye que la pérdida de peso se relaciona con variaciones significativas en la inflamación tanto a nivel pulmonar como sistémico de las personas asmáticas, conduciendo a una mejoría del control de dicha enfermedad a raíz de un descenso de los mediadores proinflamatorios y un ascenso de los antiinflamatorios.</p>

<p>Asthma medication usage is significantly reduced following bariatric surgery</p> <p>Guerron et al EEUU; (2019)</p>	<p>Ensayo clínico no aleatorizado</p> <p><u>Objetivo:</u> evaluar si el número de fármacos prescritos en pacientes asmáticos obesos varía tras la cirugía bariátrica</p>	<p>Sujetos adultos (mayores de 18 años) obesos que utilizaban al menos un fármaco para el asma antes de la operación</p>	<p>Seguimiento durante los 3 años siguientes a la intervención: al primer mes, a los 3,6 y 12 meses y a los 3 años.</p>	<p>Cirugía bariátrica</p>	<p>La media de fármacos prescritos para el asma disminuyó:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un 20% al mes de la intervención (p<0,0001) - Un 37% a los 6 meses (p<0,0001) - Un 44% a los 12 meses (p<0,0001) - Un 46% a los 3 años (p<0,0001)
<p>The effects of diet-induced weight loss on asthma control and quality of life in obese adults with asthma: a randomized controlled trial</p> <p>Balaban et al Turquía; (2019)</p>	<p>Ensayo clínico</p> <p><u>Objetivo:</u> evaluar los efectos de la pérdida de peso a través de una intervención dietética sobre pacientes asmáticos obesos.</p>	<p>55 sujetos de entre 20 y 65 años, obesos (IMC>30) y diagnosticados de asma al menos un año antes</p> <p>En todos ellos el asma se encuentra bien controlada</p>	<p>10 semanas de intervención dietética.</p>	<p>Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a un grupo de intervención dietética o al grupo control</p>	<p>Los cambios en lo referente al peso corporal, al control del asma y a la puntuación de los cuestionarios ACT y AQLQ resultaron ser significativamente superiores en el grupo de intervención dietética que en el grupo control.</p> <p>El aumento del FEV1, la FVC y el AQLQ de los sujetos del grupo de intervención con una pérdida de peso superior al 5% resultó ser significativo en comparación con aquellos cuya pérdida fue inferior al 5%.</p> <p>Por tanto, se concluye que la intervención dietética mejoró tanto la calidad de vida como el control de los pacientes obesos con asma controlada. No obstante, este hallazgo no se podría generalizar a los pacientes asmáticos no controlados.</p>
<p>The Role of Exercise in a Weight-Loss Program on Clinical Control in Obese Adults with Asthma</p> <p>Freitas et al Brasil; (2019)</p>	<p>Ensayo clínico</p> <p><u>Objetivo:</u> evaluar el efecto de la actividad física en un programa de pérdida de peso sobre la calidad de vida, el control, los biomarcadores de inflamación y la función pulmonar del asma.</p>	<p>55 sujetos obesos de entre 30 y 60 años, con un IMC≥35 y <40 con asma moderada o severa.</p> <p>Todos los pacientes tomaban el tratamiento médico adecuado, se encontraban clínicamente estables y físicamente inactivos</p>	<p>1 año</p>	<p>Asignación al azar de los sujetos a un programa de pérdida de peso + ejercicio (WL+E) o a un programa de pérdida de peso + simulación (WL+S)</p>	<p>Se observó una mejoría de la puntuación obtenida en los cuestionarios ACQ y AQLQ:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Mejoría del control del asma (ACQ): 69% del grupo con ejercicio y 36% del grupo de simulación. -Mejoría de la calidad de vida (AQLQ): 65% del grupo con ejercicio y 40% del grupo de simulación. <p>El grupo WL+E obtuvo una mayor pérdida de peso, mayor capacidad aeróbica y puntuaciones superiores de control clínico, al compararlo con el grupo WL+S. También se observó una disminución de la inflamación tanto a nivel de las vías respiratorias como sistémicas, además de una mejoría en los biomarcadores antiinflamatorios, y en la función pulmonar.</p> <p>Por tanto, se concluye que el añadir el ejercicio en un programa de pérdida de peso a corto plazo puede resultar eficaz para alcanzar el control clínico del asma en sujetos obesos.</p>

<p>Weight reduction improves immune system and inflammatory cytokines in obese asthmatic patients</p> <p>Al-Sharif et al Arabia Saudí; (2020)</p>	<p>Ensayo clínico</p> <p><u>Objetivo:</u> evaluar el efecto de la pérdida de peso en los marcadores de inflamación a nivel sistémico e inmunológicos en sujetos asmáticos obesos.</p>	<p>18 pacientes asmáticos con un IMC de 32.65 ± 3.18 Kg/m²</p>	<p>3 meses</p>	<p>Los sujetos fueron asignados al azar a un grupo de reducción de peso (grupo A) o a un grupo control (grupo B)</p>	<p>La pérdida de peso en el grupo A se relacionó con una disminución significativa de los niveles medios de IL-6, TNF-α e IL-8, así como un incremento significativo de los valores medios de linfocitos CD4 y CD8.</p> <p>Por el contrario, en el grupo B no se observaron variaciones significativas.</p> <p>Por tanto, se concluye que la disminución de peso produjo una mejoría en los marcadores inmunológicos y de inflamación sistémica en pacientes asmáticos obesos.</p>
<p>Identification of asthma phenotypes in the French Severe Asthma Study using cluster análisis</p> <p>Raherison-Semjen et al Francia; (2021)</p>	<p>Estudio observacional de cohortes</p> <p><u>Objetivo:</u> establecer una serie de fenotipos clínicos de asma grave en adultos</p>	<p>1424 pacientes adultos mayores de 18 con diagnóstico de asma severa según la GINA</p>	<p>El seguimiento se llevó a cabo entre mayo de 2016 y junio de 2017</p>	<p>Se analizaron variables clínicas y sociodemográficas de los participantes, a partir de las cuales se realizó un análisis de conglomerados.</p>	<p>Tras el análisis de conglomerados, se identificaron los siguientes fenotipos:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Grupo 1 (n=690, 47%): asma alérgica de inicio precoz -Grupo 2 (n=153,10,5%): asma con obesidad (63,5% con IMC>30 kg/m²) -Grupo 3 (n=299, 20,4%): asma de inicio tardío con síndrome obstructivo severo -Grupo 4 (n=143, 9,8%): asma eosinofílica -Grupo 5 (n=139, 9,5%): asma con sensibilidad a la aspirina.
<p>Frequency of Persistent Obesity 5 years After First Time Diagnosis of Status Asthmaticus</p> <p>Conrad Krawiec et al EEUU; (2021)</p>	<p>Estudio de cohortes retrospectivo</p> <p><u>Objetivo:</u> evaluación de la persistencia en niños de un percentil de IMC ≥ 85 a los cinco años de su primer diagnóstico de estado asmático.</p>	<p>Los pacientes incluidos fueron sujetos de entre 2 y 18 años, con un diagnóstico de estado asmático: 129 pacientes con normopeso o con bajo peso (pIMC <85) y 53 pacientes obesos o con sobrepeso (pIMC ≥ 85t)</p>	<p>Los pacientes fueron evaluados al inicio del estudio y a los 5 años del diagnóstico del estado asmático.</p>	<p>Se evaluaron retrospectivamente las siguientes variables en los sujetos a estudio: edad, raza, etnia, códigos de diagnóstico y percentiles de IMC</p>	<p>El porcentaje de pacientes que a los 5 años del diagnóstico del estado asmático presentaban un percentil de IMC ≥ 85 fue:</p> <ul style="list-style-type: none"> -83% de los pacientes con sobrepeso/obesidad al diagnóstico -39,5% de los pacientes con bajo peso o normopeso al diagnóstico <p>Por tanto, en comparación, los sujetos con sobrepeso u obesidad inicial presentaron una probabilidad significativamente superior de persistencia del pIMC ≥ 85 a los 5 años del primer diagnóstico [(OR = 7.50 (95% IC, 3.20-17.60; p<0,001)]</p>

8.3. Análisis del riesgo de sesgo de los estudios individuales

La evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en nuestra revisión se ha realizado a partir de diferentes escalas en función de la que mejor se ajustara a los diferentes tipos de estudios incluidos.

En primer lugar, el análisis del riesgo de sesgo de los ensayos clínicos aleatorizados se ha llevado a cabo a partir del manual Cochrane para revisiones sistemáticas de intervenciones Versión 5.1.0 Capítulo 8 (17). El análisis de los dominios correspondientes sobre cada uno de los estudios incluidos se representa en la **tabla 2**, y su desarrollo y justificación se encuentra en el ANEXO 2.

Tabla 2. Análisis del riesgo de sesgo con herramienta Cochrane para revisiones sistemáticas.

ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO	Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Cegamiento de participantes y personal (sesgo de realización)	Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección)	Manejo de los resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Reporte selectivo de resultados (sesgo de notificación)
Forno et al. (2011)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Poco claro	Bajo riesgo
M.E. Jensen et al. (2013)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Luna-Pech et al. (2014)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo	Poco claro	Bajo riesgo
Jun Ma et al. (2015)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Özbey et al. (2019)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Freitas et al. (2019)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Al Sharif et al. (2020)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo

En todos los ensayos clínicos aleatorizados se describe un componente aleatorio en el proceso de **generación de la secuencia aleatorizada**, como el uso de un “generador de números aleatorios por ordenador”, por lo que el riesgo es bajo en todos los estudios. En referencia a la **ocultación de la asignación**, en todos los ensayos se ha llevado a cabo una “asignación central”, por lo que se clasifican todos como de bajo riesgo. Por otro lado, el **cegamiento de participantes y personal** es considerado de bajo riesgo en tres de los ensayos en los que se especifica que se trató de un doble ciego. No obstante, los cuatro ensayos clínicos restantes se han clasificado como de alto riesgo puesto que, debido a la naturaleza de las intervenciones basadas en programas dietéticos o de reducción de peso, no se llevó a cabo ningún cegamiento.

En lo que se refiere al **cegamiento de los evaluadores**, de nuevo la naturaleza de las intervenciones hace que cuatro ensayos se clasifiquen como de alto riesgo, ya que no existe un cegamiento en la evaluación de los resultados y puede que la falta de cegamiento haya influido sobre la medida del resultado. Mientras que los tres ensayos clínicos restantes se clasifican como de bajo riesgo puesto que se ha asegurado el cegamiento de la evaluación de los resultados, siendo poco probable que dicho cegamiento se haya visto afectado o roto. En cuanto al **manejo de los resultados incompletos**, cinco ensayos clínicos se clasifican como de bajo riesgo puesto que no hay datos que indiquen que ha habido pérdidas en el estudio, mientras que dos de los estudios se clasifican como de riesgo poco claro, puesto que no encontramos datos suficientes sobre las pérdidas o exclusiones que nos permitan establecer una evaluación de bajo o alto riesgo. Por último, en referencia al **reporte selectivo de resultados** todos los ensayos clínicos se han clasificado como de bajo riesgo ya que el protocolo de estudio se encuentra disponible.

En cuanto a los dos ensayos clínicos no aleatorizados incluidos en nuestra revisión, la herramienta utilizada para evaluar el riesgo de sesgo es la herramienta de Cochrane para ensayos clínicos no aleatorizados (ROBINS-I) (18). El análisis de los dominios correspondientes sobre cada uno de los estudios incluidos se representa en la **tabla 3**, cuyo desarrollo y justificación se encuentra en el ANEXO 3.

Tabla 3. Análisis del riesgo de sesgo con la herramienta de Cochrane para ensayos clínicos no aleatorizados (ROBINS-I)

Dominios	Pre-intervención		Intra-intervención	Post-intervención			
	Sesgo de confusión	Sesgo de selección	Sesgo de información	Sesgo de confusión	Sesgo de selección	Sesgo de información	Sesgo de reporte
ECNO							
Dixon et al. (2012)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Guerron et al. (2019)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo

Finalmente se concluye que ambos ensayos clínicos no aleatorizados son comparables a un ensayo clínico aleatorizado bien realizado, ya que se considera que los estudios presentan un bajo riesgo de sesgo en todos sus dominios.

Por otro lado, la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios de cohortes y transversales, se ha llevado a cabo mediante la escala de **New Castle Ottawa** (19) adaptada a estudios de cohortes y transversales, respectivamente. El análisis de los dominios correspondientes sobre cada uno de los estudios incluidos se representa en las tablas 4 y 5, y su desarrollo y justificación se encuentran en los ANEXOS 4 y 5.

En referencia a los estudios de cohortes, según la escala se considera que un estudio presenta bajo riesgo de sesgo cuando obtiene una puntuación mayor o igual a 6 puntos, por lo que todos los estudios incluidos se consideran de bajo riesgo.

Tabla 4. Análisis del riesgo de sesgo con la herramienta New Castle Ottawa para estudios de cohortes.

COHORTES	Selección				Comparabilidad	Resultado			SCORE	RESUMEN
	1	2	3	4		1	2	3		
Black et al. (2013)	★	★	★	★	★	★	★	★	9	Bajo riesgo
Rzehak et al. (2013)	★	★	★	★	★	★	★	0	8	Bajo riesgo
Baltieri et al. (2018)	★	0	★	★	★	★	★	0	7	Bajo riesgo
Krawiec et al. (2021)	★	★	★	★	★	★	★	★	9	Bajo riesgo
Raherison-Semien et al. (2021)	★	★	★	★	★	★	★	★	9	Bajo riesgo

Por otro lado, en la escala adaptada para estudios transversales se consideran como estudios muy buenos aquellos que obtienen una puntuación de entre 9 y 10 puntos, y como “buenos” a aquellos cuya puntuación oscila entre 7 y 8, por lo que se considera que dos de los estudios incluidos son estudios “muy buenos” y otros dos son considerados “buenos”.

Tabla 5. Análisis del riesgo de sesgo con la herramienta New Castle Ottawa adaptada para estudios transversales.

TRANSVERSAL	Selección				Comparabilidad	Resultado		SCORE	RESUMEN
	1	2	3	4		1	2		
Moore et al. (2010)	★	★	0	★ ★	0	★ ★	★	7	Estudio bueno
Holguin et al. (2012)	★	★	★	★ ★	★	★ ★	★	9	Estudio muy bueno
Benedetti et al. (2015)	★	★	★	0	★	★ ★	★	7	Estudio bueno
Maniscalco et al. (2016)	★	★	★	★ ★	★	★ ★	★	9	Estudio muy bueno

8.4. Síntesis de los resultados

De todos los estudios incluidos en nuestra revisión sistemática, encontramos cuatro que siguen un modelo de estudio observacional de cohortes prospectivo (20,21,22,23) y un estudio observacional de cohortes retrospectivo (24). Por otro lado, nuestra revisión incluye siete ensayos clínicos aleatorizados (25,26,27,28,29,30,31) y dos ensayos clínicos no aleatorizados (32,33). También incluimos cuatro estudios transversales (34,35,36,37).

A continuación, se expone una síntesis de los principales resultados hallados en los estudios incluidos en nuestra revisión en base a los objetivos planteados inicialmente.

En primer lugar, se revisaron una serie de estudios (25,27,28,29,30,31) en los que se sometió a los pacientes a un **programa de pérdida de peso** con el fin de determinar cómo influye el manejo de la obesidad en los pacientes diagnosticados de asma bronquial. Cabe destacar que los estudios *Jensen et al.* (27), *Luna Pech et al.* (28), *Özbey et al.* (29) y *Al Sharif et al.* (31) no pudieron ser cegados debido a la naturaleza de los estudios, lo que pudo haber inducido algún sesgo, mientras que los estudios *Jun Ma et al.* (25) y *Freitas et al.* (30) sí que garantizan el cegamiento tanto de los participantes como de los evaluadores.

Todos ellos utilizan una serie de cuestionarios para valorar el control y la calidad de vida del asma, entre los que cabe destacar el cuestionario de control del asma (ACQ), en el que una puntuación igual o superior a 1,5 equivale a un mal control (38), el test de control del asma (ACT), en el que un mal control se establece con una puntuación inferior a 20 (39), y el cuestionario de calidad de vida del asma (AQLQ), en el que la puntuación abarca de 0 a 10 puntos, donde las menores puntuaciones equivalen a una buena calidad de vida (40).

En el estudio *M.E. Jensen et al.* (27) cabe destacar que se observó una mejoría significativa del cuestionario de control del asma (ACQ) en el grupo de intervención dietética en comparación al grupo control. No obstante, no se observaron cambios significativos en los marcadores metabólicos, en la función pulmonar dinámica, en los niveles de eosinófilos o neutrófilos, ni en las cifras de IL-6, leptina o adiponectina, ni dentro del grupo de intervención dietética, ni dentro del grupo control, ni al comparar ambos grupos entre sí.

En el estudio *J.A. Luna Pech et al.* (28) se relacionó la intervención dietética con una mejoría significativa en la calidad de vida a nivel de la patología asmática (AR-QOL) al comparar el grupo de intervención con el grupo control, tanto a nivel global ($p < 0,001$) como en cada uno de sus dominios: síntomas ($p < 0,002$), función emocional y limitación de la actividad ($p < 0,001$). Además, dicha mejoría a nivel de la puntuación global de la calidad de vida (AR-QOL) se correlacionó de manera positiva con una disminución del z-score del IMC que se observó en el grupo de intervención. Por otro lado, cabe destacar que el grupo de intervención dietética mostró un menor número de episodios de asma aguda con requerimiento de tratamiento broncodilatador de rescate al comparar con el grupo control (17 frente a 39 respectivamente, $p < 0,02$). Sin embargo, las pruebas de función pulmonar no mostraron variaciones significativas.

En el estudio *Jun Ma et al.* (25) se incluyen 330 adultos obesos con asma mal controlada, dividiéndolos aleatoriamente en un grupo basado en la intervención “BE-WELL” y en un grupo control. La intervención “BE-WELL” consiste en modificar el estilo de vida de los pacientes obesos con asma no controlada e incrementar el nivel de actividad física, con el fin de perder peso. A los 12 meses se observó un cambio no significativo en el cuestionario de control del asma (ACQ) con un valor de $p=0,92$. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de intervención y el grupo control para el test de control del asma (ACT), ni en lo que se refiere a los valores de la espirometría (FEV1, FVC y FEV1/FVC) al final del estudio con respecto al comienzo del mismo. Por otro lado, se observó que aquellos sujetos con una pérdida de peso del 5 al 10% o \geq al 10% alcanzaron una puntuación del ACQ estadísticamente significativa respecto a los sujetos cuyo peso no se vio modificado (es decir, en aquellos en los que los cambios ponderales fueron $<3\%$).

En el estudio *Özbey et al.* (29), una vez transcurridas las 10 semanas de duración del estudio, se observó un aumento de los niveles de PEF, MEF₂₅₋₇₅, FVC y FEV1 en el grupo de intervención dietética, junto con una disminución de dichos valores en el grupo control. Por otro lado, se produjo un incremento de la puntuación del AQLQ y del ACT en el grupo de intervención frente al grupo control, no obstante, en el caso de este último la puntuación no alcanzó el valor mínimo para considerar la existencia de una diferencia relevante. Por último, dentro del grupo de intervención, las diferencias en las cifras de FEV1, FVC y AQLQ de los sujetos que presentaron una reducción de peso $\geq 5\%$ resultaron ser significativas al compararlos con aquellos con una pérdida de peso inferior al 5% ($p<0,05$). No obstante, cabe destacar que, dado que los sujetos incluidos en el estudio presentaban un buen control del asma, los resultados no podrían extrapolarse a pacientes con asma mal controlada.

En el estudio *Freitas et al.* (30) se asignaron de manera aleatoria 55 sujetos obesos a un grupo de pérdida de peso con ejercicio (WL+E) o a un grupo de pérdida de peso con simulación (WL+S), es decir, sin incluir la actividad física en dicho programa. Como resultados, se obtuvo una mejoría significativa en la puntuación del ACQ en el 69% de los pacientes del grupo WL+E y en el 36% del grupo WL+S. En el grupo con ejercicio se observó un descenso significativo en los niveles sanguíneos de IL-4, IL-6, TNF- α y leptina (marcadores proinflamatorios), junto con un aumento de IL-10 y adiponectina (marcadores antiinflamatorios), así como una mejora del cociente leptina/adiponectina respecto al grupo de simulación. En lo que se refiere a la mejoría en el control clínico del asma (puntuación ACQ) en el grupo de simulación solo se relaciona de manera lineal con una reducción en la grasa corporal, mientras que en el grupo con

ejercicio se asocia, además, con una disminución de los marcadores proinflamatorios (IL-6 y FeNO) y un aumento de los antiinflamatorios (IL-10 y adiponectina), así como con una mejoría de la función pulmonar. Respecto a las exacerbaciones, un 53% del grupo con ejercicio refieren no haberlas sufrido a lo largo de la intervención, mientras que dicho porcentaje se reduce al 20% en el grupo de simulación. En lo que se refiere a la calidad de vida en relación con el asma, un 65% de los sujetos del grupo con ejercicio obtuvieron una mejoría clínica significativa (definido como un cambio de más de 0,5 en la puntuación del AQLQ) mientras que el porcentaje se reduce a un 40% en el grupo de simulación.

Por otro lado, tres de los estudios revisados (23,32,33) evalúan cómo influye la cirugía bariátrica en sujetos con asma y obesidad. Cabe destacar que los tres estudios están calificados como de bajo riesgo de sesgo.

En el estudio *Dixon et al.* (33) los resultados mostraron una mejoría estadísticamente significativa en el control y la calidad de vida de los pacientes asmáticos (medido por los cuestionarios ACQ y AQLQ) en comparación con los sujetos no diagnosticados de asma. Además, los sujetos asmáticos refirieron no haber sufrido exacerbaciones tras la intervención, así como una mejoría significativa de la hiperreactividad bronquial un año después de la intervención.

Posteriormente, en un análisis post-hoc se observó que, en los sujetos con niveles normales de IgE, el cambio en el IMC se relacionó de manera significativa con la hiperreactividad bronquial ($p=0,02$). Respecto a los marcadores de inflamación, cabe destacar que tras la cirugía se produjo un aumento significativo de los niveles de adiponectina en sangre, de interferón- γ , TNF- α , de IL-5, IL-6, IL-13 e IL-17 medidos un año después de la intervención.

En el estudio *Baltieri et al.* (23) como resultados, se obtuvo, por un lado, un incremento significativo de la puntuación del cuestionario ACT tras la reducción de peso inducida por la cirugía bariátrica. Además, se mostró un aumento significativo de los niveles sistémicos de IL-6 ($p=0,004$) y de adiponectina, pero esta última solo en el momento inmediato tras la intervención, es decir, en T2 ($p=0,025$), junto con una disminución significativa de los niveles de IL-8 ($p=0,002$), PCR ($p=0,003$), leptina ($p=0,001$) y TNF- α ($p=0,007$). Respecto a este último marcador, también se observó una disminución significativa de sus valores en esputo ($p<0,001$).

En el estudio *Guerron et al.* (32) se obtuvo un descenso significativo en el número de fármacos empleados tras la intervención, con un RRs de 0,73 (95% IC 0,66-0,80) a los 30 días tras la cirugía en comparación con el pre-operatorio. A lo largo del tiempo, el número de fármacos requeridos osciló de ser un 31% menor a los 3 meses hasta un 46% menor a los 3 años.

Por otro lado, se han revisado otros cuatro estudios (20,22,24,34) que relacionan el IMC con la incidencia o la prevalencia de asma, así como con la persistencia de la obesidad años después del diagnóstico asmático. Todos ellos están clasificados como bajo riesgo de sesgo.

El estudio *Black et al.* (22) mostró que aquellos sujetos que desarrollaron asma presentaban una mayor tendencia a ser obesos (con obesidad moderada o extrema) o a tener sobrepeso, en comparación con los sujetos que no desarrollaron asma. Una vez ajustado por factores de confusión, se obtuvo que los sujetos con sobrepeso, obesidad moderada y extrema presentaban 1,16 (95% IC:1,13-1,20), 1,23 (95% IC: 1.19, 1.28), y 1,37 (95% IC: 1.32%, 1.42%) veces más riesgo de asma, respectivamente, en comparación con los sujetos en normopeso.

Además, el peso elevado se relacionó con un incremento de la frecuencia de exacerbaciones asmáticas y de la necesidad de atención médica en comparación con los sujetos con normopeso. Por último, cabe destacar que los sujetos obesos presentaron mayor riesgo de desarrollar asma grave en comparación con los sujetos con normopeso, siendo el incremento de la odds ratio de padecer asma grave de 1,23 (95% IC: 1.06, 1.43) y 1,44 (95% IC: 1.21, 1.70) para obesidad moderada y extrema, respectivamente.

El estudio *Rzehak et al.* (20) evalúa si el curso del IMC es capaz de predecir la incidencia de asma en la edad infantil, en base al IMC estandarizado en función de los patrones de crecimiento infantil de la OMS (IMD-SDS). Como resultados principales, se observó que los niños que tenían una ganancia acelerada de IMC-SDS durante los dos primeros años de vida presentaban un riesgo incrementado de asma incidente a lo largo de los seis primeros años de crecimiento en comparación con aquellos subgrupos de niños cuya ganancia de peso en esa etapa era más lenta. El efecto sobre la incidencia de asma resultó ser similar en los niños con una ganancia acelerada de IMC-SDS persistente hasta los seis años de vida, sin embargo, en este subgrupo no resultó ser estadísticamente significativo (95% IC:0,90-2,27) No obstante, no podemos descartar que el que este grupo no presentara un riesgo incrementado de asma se deba a la falta de poder estadístico, ya que la muestra de este subgrupo era muy pequeña (2% de los niños). Tampoco podemos descartar que la forma de crecimiento identificada estuviera influenciada por la falta de mediciones antropométricas, ya que no todas las cohortes tenían medidas tomadas

en cada uno de los primeros 6 años, por lo que pudo haberse producido una pérdida diferencial durante el seguimiento, induciendo algún sesgo. Además, el IMC solo permite llevar a cabo una medición aproximada pero imperfecta de la grasa corporal, lo que implica que las conclusiones del estudio no pueden afirmar la asociación entre la incidencia de asma y la obesidad. Por tanto, lo único que se puede concluir a partir de este estudio es que la ganancia de peso rápidamente a lo largo de los primeros dos años de vida incrementa el riesgo de asma incidente.

En el estudio *Benedetti et al.* (34), se obtuvo que aquellos sujetos con asma severa y una puntuación ≥ 6 en el cuestionario ISAAC presentaron una mayor prevalencia de obesidad si nos referimos a los sujetos de sexo masculino, y de exceso de peso (medido mediante el IMC-z), en las adolescentes de sexo femenino. Los sujetos (de ambos sexos) con un exceso de grasa a nivel abdominal presentaron un riesgo de asma 1,24 veces superior según la proporción de altura de la cintura, en comparación con los sujetos no clasificados como obesos, mientras que en los varones se observó que el riesgo de asma era 1,8 veces superior según el índice de conicidad. Por último, cabe destacar que el riesgo de padecer asma severa resultó ser tres veces superior en aquellos sujetos definidos como severamente obesos según el IMC-z.

En el estudio *Conrad Krawiec et al.* (24) los resultados revelaron que un 83% de los sujetos pertenecientes al subgrupo de sobrepeso u obesidad (percentil de IMC inicial ≥ 85) seguían presentando un percentil de IMC ≥ 85 a los 5 años de su primer diagnóstico de estado asmático, mientras que el 39,5% de sujetos del subgrupo de bajo peso o normopeso (cuyo percentil de IMC inicial era < 85) incrementaron su peso hasta alcanzar un percentil de IMC ≥ 85 a los 5 años del diagnóstico asmático. Por tanto, los sujetos que en el momento del diagnóstico del estado asmático fueron clasificados como obesos o con sobrepeso presentaron un riesgo significativamente aumentado de persistencia de la obesidad o del sobrepeso 5 años después [(OR= 7.50 (95% IC, 3.20-17.60; $p < 0.001$)], en comparación con aquellos sujetos que presentaban bajo o normopeso inicialmente.

Por su parte, en el estudio *Holguin et al.* (35) se evidencia que la forma en que el sobrepeso o la obesidad actúan como comorbilidad para el asma son diferentes en función de si esta última se adquiere antes o después de los 12 años de edad (clasificados como asma de inicio precoz o tardío, respectivamente). En ambos grupos se observa que la necesidad de tratamiento corticoideo oral y el porcentaje de pacientes con asma severa aumenta en función del IMC. También se observa que, tanto en el asma de inicio precoz como tardío, existe una asociación

de la obesidad o el sobrepeso con una mayor probabilidad de presentar comorbilidades y síntomas graves, en comparación con los asmáticos no obesos. Por último, cabe destacar que, al ser un estudio transversal, resulta imposible determinar totalmente la asociación entre el asma y el IMC en el momento en que se diagnosticó el asma.

Respecto a la influencia de la obesidad en la respuesta al tratamiento del asma, cabe destacar, en primer lugar, el estudio *Forno et al.* (26), en el que se observó que los pacientes que recibieron tratamiento con budesonida, por cada 1% que se incrementara su IMC, se reduciría un 0,04% el FEV1/FVC (95% IC=0,02-0,06) y un 0,025% la respuesta broncodilatadora (95% IC=0,0001-0,05), es decir, disminuirían los parámetros mediante los cuales se estima la respuesta al tratamiento. En los sujetos del grupo con obesidad o sobrepeso solamente se observó una mejoría significativa de la respuesta broncodilatadora y del FEV1 en la primera etapa del ensayo, a diferencia del grupo sin sobrepeso en el que todos los parámetros que evalúan la respuesta al tratamiento mejoraron de forma significativa tanto durante la primera etapa del ensayo como en la final. Respecto al riesgo de sesgo, es importante tener en cuenta que el estudio es un análisis post-hoc del ensayo clínico CAMP, en el cual se excluyeron los sujetos que presentaban asma severa, lo que hace que existan limitaciones a la hora de determinar la variación del efecto de la budesonida inhalada en función del IMC en este subgrupo de pacientes.

Por otro lado, en el estudio *Black et al.* (22), se observó que en los sujetos con asma la obesidad se relacionó con un mayor requerimiento de broncodilatadores de acción corta. Por su parte, en el estudio *Dixon et al.* (33) los sujetos asmáticos refirieron una menor necesidad de tratamiento con broncodilatadores inhalados un año después de ser intervenidos por cirugía bariátrica. Por último, en el estudio *J.A. Luna Pech et al.* (28), en lo que se refiere a las necesidades diarias de tratamiento corticoideo inhalado, se observó una reducción no significativa en el grupo sometido a una intervención dietética respecto al control.

Otros tres de los estudios revisados (21,36,37) sugieren la existencia de una serie de fenotipos clínicos del asma, dentro de los cuales encontramos algunas características que pueden relacionar el asma con la obesidad.

En el estudio *Moore et al.* (37) se realiza un análisis de conglomerados para identificar cinco fenotipos clínicos asmáticos distintos. De los 5 fenotipos que describe, cabe destacar el grupo 3, que se encuentra constituido por mujeres obesas (el 58% de ellas presenta un IMC>30) de entre 34 y 69 años con asma no atópica de inicio tardío y una obstrucción leve a nivel de la vía

respiratoria. El 71% de ellas presentan una disminución de la función pulmonar de base (con un FEV1<80%), con una relación FEV1/FVC relativamente preservada, observándose una mejoría tras el tratamiento con broncodilatadores solo en el 64% de ellas. Por otro lado, más del 50% requieren tratamiento con 3 o más fármacos para el asma (incluyendo corticoides a dosis elevadas). Aun así, refieren síntomas asmáticos desproporcionados respecto a su nivel de deterioro pulmonar, con exacerbaciones frecuentes que necesitan de tratamiento corticoideo oral para resolverse. Por tanto, en este fenotipo parece existir una asociación relevante entre la obesidad, el grado de sintomatología asmática y la elevada necesidad de atención médica, sugiriendo que la obesidad puede constituir una condición coexistente al asma que empeora su sintomatología.

En el estudio *Raherison-Semjen et al.* (21) también se realizó un análisis de conglomerados tras el cual se identificaron 5 fenotipos asmáticos, entre los que cabe destacar el grupo 2, constituido por pacientes obesos con comorbilidades donde la mayoría son mujeres no fumadoras obesas o con sobrepeso. Además, en este grupo también se observó un mayor requerimiento de asistencia médica de urgencia y de tratamiento corticoideo en comparación con el resto. También constituye el grupo con un mayor número de pacientes con un valor de FEV1<60, conduciendo a un descenso del cociente FEV1/FVC (patrón obstructivo).

Por su parte, en el estudio *Maniscalco et al.* (36) se analizan los metabolitos presentes en el aire exhalado de sujetos asmáticos obesos, obesos sin asma y asmáticos no obesos. El estudio muestra que los pacientes obesos asmáticos presentan un fenotipo metabólico respiratorio que difiere del de los pacientes afectados solo por una de las dos entidades.

En primer lugar, cabe destacar que en el condensado de aliento exhalado (CAE) de los pacientes asmáticos obesos se observó una disminución de los niveles de metanol, formiato y acetato, los cuales pueden estar implicados en el metabolismo del metanol, una vía relevante a nivel de la generación de energía en la célula. Este hallazgo sugiere que la coexistencia del asma y la obesidad en un mismo paciente supone un consumo superior de energía en comparación con los requerimientos energéticos de ambas entidades por separado. Además, el metanol y el formiato son productos de la degradación del formaldehído, que incrementa la inflamación en las vías respiratorias, lo que sugiere que la reducción de los niveles de metanol y formiato en los obesos asmáticos en comparación con los otros dos grupos podría evidenciar la existencia de un mecanismo endógeno que restrinja la inflamación en los pulmones.

También se observó un incremento de los niveles de acetoína en los pacientes obesos asmáticos respecto a los otros grupos, sustancia que podría dar lugar a la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) que resultan perjudiciales a nivel pulmonar. De esta forma, la inflamación pulmonar inducida por las especies reactivas de oxígeno en obesos asmáticos puede demostrar la existencia de un patrón de inflamación respiratorio distinto en estos sujetos.

Por otro lado, en los obesos asmáticos se observó una disminución de los niveles de ácidos grasos saturados respecto a los otros dos grupos, lo que sugiere que estos podrían ser utilizados para la activación de la IL-17A (implicada en el asma) y de la vía del inflammasoma NLRP3. Por tanto, los hallazgos de este estudio sugieren que los sujetos en los que coexiste el asma y la obesidad son cualitativamente diferentes de aquellos pacientes afectados solo por una de las dos entidades, ya que presentan un perfil metabólico respiratorio muy específico. Todo ello apoya la determinación de un fenotipo asma-obesidad específico.

Por último, el estudio *Dixon et al* (33) sugiere la posible existencia de dos fenotipos diferentes de obesos asmáticos: por un lado, se habla de un fenotipo con asma no atópica de comienzo tardío más frecuentemente formado por mujeres de edad avanzada, en el que la pérdida de peso podría inducir una mejoría de la hiperreactividad bronquial, y en el que el desarrollo de asma puede deberse a la obesidad, y por otro lado, un fenotipo con asma atópica de comienzo precoz en el que la obesidad actúa como una comorbilidad que, al coexistir con el asma, aumenta sus complicaciones.

9. DISCUSIÓN

Los resultados procedentes de la revisión de los estudios incluidos sugieren la existencia de una serie de factores que relacionan las dos principales entidades estudiadas: el asma y la obesidad.

Dentro de los estudios que evalúan el efecto que un programa de pérdida de peso puede tener sobre pacientes asmáticos obesos, tanto el estudio *M.E. Jensen et al.* (27) como *Freitas et al.* (30) mostraron una mejoría significativa de la puntuación del cuestionario de control del asma (ACQ) en el grupo de intervención, teniendo en cuenta que una mejoría equivale a una disminución de la puntuación del mismo, como se muestra en la **figura 6**. Sin embargo, en el estudio *Jun Ma et al.* (25) no se observaron cambios significativos en el ACQ al finalizar los 12 meses de intervención.

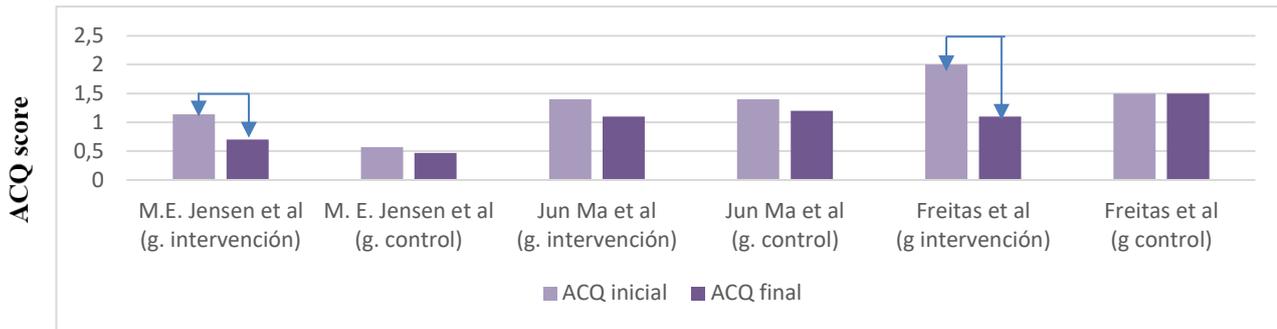


Figura 6. Cambio en la puntuación del cuestionario ACQ (intervención vs control)(25,27,30).

Respecto al cuestionario de calidad de vida del asma (AQLQ), los estudios *J.A. Luna Pech et al.* (28), *Özbey et al.* (29) y *Freitas et al.* (30) mostraron una mejoría en la puntuación global en el grupo de intervención respecto al grupo control, como podemos observar en la **figura 7**. No obstante, es importante tener en cuenta que los cuestionarios de calidad de vida pueden presentar una gran variabilidad, además de contar con una baja precisión en la interpretación de la verdadera percepción del paciente sobre su enfermedad, lo que puede inducir **sesgos de información** al llevar a cabo el cuestionario. Además, cabe destacar que en el estudio *J.A. Luna Pech et al.* (28) la medición de la adherencia al programa de intervención dietética se valoró mediante una entrevista de forma retrospectiva, lo que resulta susceptible de sesgo de recuerdo.

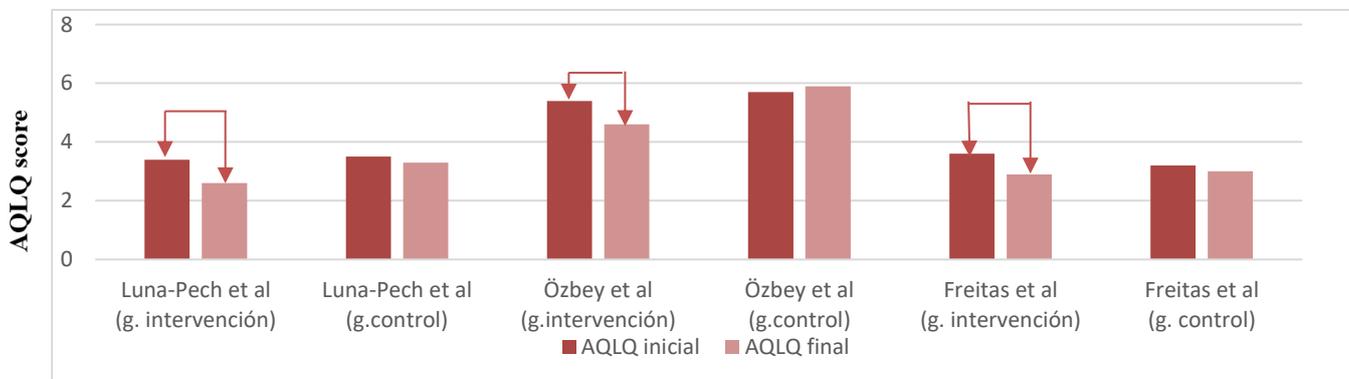


Figura 7. Cambio en la puntuación del cuestionario AQLQ (intervención vs control)(28,29,30).

Por último, en lo que se refiere al cuestionario ACT, como queda plasmado en la **figura 8**, de los dos estudios que lo utilizan, *Jun Ma et al.* (25) no mostró diferencias estadísticas significativas entre el grupo control y el de intervención, mientras que en el estudio *Özbey et al.* (29) sí que se observó un aumento en la puntuación del ACT en el grupo de intervención respecto al grupo control, lo que se traduce en una mejoría del control del asma. En referencia a este último estudio (29) es importante tener en cuenta que solo se han estudiado sujetos con

buen control del asma, por lo que los resultados no podrían ser extrapolables a todos los pacientes asmáticos, ya que aquellos con asma mal controlada no fueron incluidos.

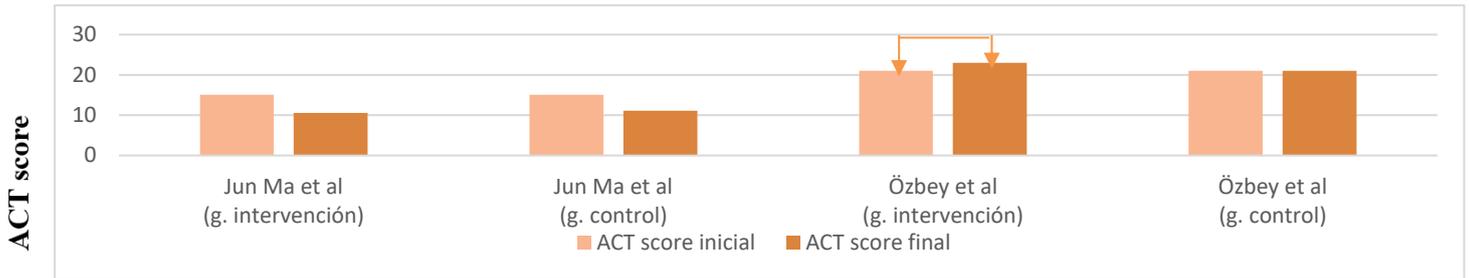


Figura 8. Cambio en la puntuación ACT (intervención vs control) (25,29)

Por tanto, de los estudios revisados basados en programas de pérdida de peso todos muestran una mejoría en el control y la calidad de vida del asma, con la única excepción del estudio *Jun Ma et al.* (25) que no mostró diferencias significativas. Estos resultados concuerdan con los hallazgos de otras revisiones (41) que sugieren firmemente la relación de los programas de reducción de peso basados en la intervención con la mejoría del control asmático.

En lo que se refiere a los marcadores metabólicos, en el estudio *Freitas et al.* (30), en el grupo de intervención con ejercicio se observó un descenso significativo de los marcadores proinflamatorios (IL-4, IL-6, TNF- α y leptina) y un aumento de los marcadores antiinflamatorios (IL-10 y adiponectina), así como una mejoría del cociente leptina/adiponectina respecto al grupo de simulación. El descenso de los marcadores proinflamatorios (IL-6, TNF- α e IL-8) en el grupo de intervención también se observó en el estudio *Al Sharif et al.* (31), mientras que en el estudio *M.E. Jensen et al.* (27) no se observaron cambios significativos en los marcadores metabólicos, ni entre los dos grupos ni dentro de un mismo grupo. Sin embargo, es importante tener en cuenta que, debido al pequeño tamaño muestral del estudio *Al Sharif et al.* (31), la generalización de sus resultados se encuentra limitada. En la **figura 9** podemos observar la representación gráfica de la variación de la IL-6 en los estudios citados (27,30,31).

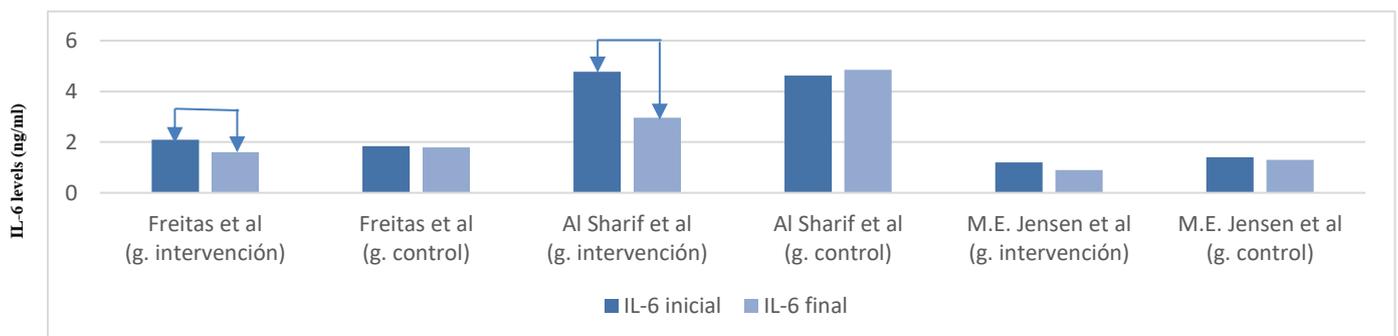


Figura 9. Cambio en los niveles de IL-6 (intervención vs control)(27,30,31)

Por último, en lo referente a los parámetros medidos en la espirometría, cabe destacar que en el estudio *Özbey et al.* (29) se observó un aumento de las cifras de FEV1, FVC, PEF y MEF₂₅₋₇₅ en el grupo de intervención, mientras que en el estudio *Jun Ma et al.* (25) no se observaron diferencias significativas entre el grupo de intervención y el control para las cifras de FEV1, FVC y FEV1/FVC.

Es importante tener en cuenta que, debido a la naturaleza de estos estudios, es decir, dado que se trata de programas de pérdida de peso consistentes en intervenciones dietéticas o en ejercicio físico, cuatro de ellos no pudieron ser cegados (27,28,29,31) lo que pudo inducir un **sesgo de realización y de detección**.

En concordancia con estudios previos que sugieren que la clínica asmática podría mejorar tras someter a los pacientes a cirugía bariátrica (42,43,44,45), en los estudios revisados en el presente trabajo (23,33) se observó una mejoría de la puntuación de los cuestionarios ACQ, AQLQ y ACT tras la pérdida de peso inducida por la cirugía bariátrica. Además, también se observó un descenso en el número de fármacos para el asma requeridos tras la intervención (32,33).

En lo referente a los marcadores inflamatorios, cabe destacar que en estudios previos se ha descrito un descenso de los niveles de marcadores proinflamatorios como IL-6 tras la cirugía bariátrica (46). Sin embargo, paradójicamente, en el estudio *Baltieri et al.* (23) se observó un incremento significativo de los niveles de IL-6 (citoquina proinflamatoria) y de adiponectina (antiinflamatoria) tras la intervención, junto con un descenso de los marcadores proinflamatorios TNF- α , IL-8 y leptina. Además, en el estudio *Dixon et al.* (33) tras la cirugía se observó un descenso de la adiponectina junto con un aumento de marcadores proinflamatorios como la IL-6, la IL-17 y el TNF- α que, según otros estudios, se encuentran alterados en pacientes obesos y podrían participar en la patología respiratoria (47). El incremento de estas citoquinas producidas por los linfocitos T CD4 + tras la intervención, junto con la mejoría de la hiperreactividad bronquial asociada en pacientes con niveles normales de IgE, sugiere que tanto la clínica como la hiperreactividad bronquial en los pacientes asmáticos obesos se encuentran mediadas por vías diferentes a las que conducen al asma en pacientes asmáticos en normopeso. Estos hallazgos concuerdan con el estudio *Peters et al.* (48) que relacionó la inflamación sistémica mediada por IL-6 con un subgrupo de pacientes asmáticos obesos, en el que los niveles elevados de IL-6 se relacionaban con un deterioro de la función pulmonar y un mayor número de exacerbaciones. Esta teoría es acorde a los hallazgos de los

estudios revisados en el presente trabajo (23,33), aunque los cambios en la función pulmonar no son tan marcados.

Por otro lado, con el fin de analizar si la obesidad es un factor de riesgo para padecer asma bronquial y cómo esta puede influir en los pacientes asmáticos, se han revisado una serie de estudios que relacionan el IMC con la incidencia o la prevalencia de asma (20,22,24,34). En primer lugar, en el estudio *Benedetti et al.* (34) el riesgo de padecer asma severa resultó ser tres veces superior en aquellos sujetos definidos como severamente obesos según el IMC-z, mientras que en los sujetos asmáticos, a su vez, se encontraron unos índices superiores de exceso de adiposidad, lo que relaciona las dos entidades en ambas direcciones. Por su parte, en el estudio *Black et al.* (22) se observó que los sujetos que desarrollaron asma tenían una mayor tendencia a presentar sobrepeso u obesidad, y que los sujetos obesos presentaban a su vez, más riesgo de sufrir asma, así como un mayor riesgo de desarrollar asma grave, una mayor frecuencia de exacerbaciones asmáticas y de necesidad de atención médica. Estos últimos hallazgos concuerdan con estudios previos que también refieren una mayor frecuencia de exacerbaciones y de atención médica en estos pacientes (49,50,51,52).

Por su parte, en el estudio *Conrad Krawiec et al.* (24) que en un 83% de los pacientes que presentaban sobrepeso u obesidad ($pIMC \geq 85$) persistió la obesidad a los 5 años del diagnóstico del estado asmático, mientras que el 39,5% de los pacientes en normopeso en el momento del diagnóstico desarrollaron obesidad 5 años después. Estos hallazgos se pueden deber a que los asmáticos suelen presentar limitaciones para realizar ejercicio físico, lo que hace que su vida sea más sedentaria y, por tanto, desarrollen obesidad con más facilidad. Además, uno de los posibles efectos adversos del tratamiento corticoideo es el aumento de peso.

Al igual que la mayoría de estudios longitudinales que analizan el cambio del IMC en el tiempo como predictor de asma en edad infantil (53,54,55,56,57), el estudio *Rzehak et al.* (20) propone el incremento rápido del IMC al inicio de la vida como un factor relevante en la asociación entre el asma incidente y un IMC elevado. Se observó que los niños que tenían una ganancia acelerada de IMC durante los dos primeros años de vida presentaban un riesgo incrementado de asma incidente a lo largo de los seis primeros años de crecimiento, en comparación con aquellos niños que presentaron una ganancia de peso más lenta, basándose en 8 cohortes de nacimiento europeas. No obstante, no podemos descartar que la forma de crecimiento identificada estuviera influenciada por la falta de mediciones antropométricas, ya que no todas las cohortes tenían medidas tomadas en cada uno de los primeros 6 años, por lo que pudo

haberse producido una pérdida diferencial durante el seguimiento, induciendo algún sesgo. También influye la edad de inicio del asma en la manera en que la obesidad actúa como comorbilidad para la misma, como pone de manifiesto el estudio *Holguin et al.* (35), en el que se observó que los obesos con asma de inicio temprano (anterior a los 12 años) presentaron un incremento más pronunciado del IMC por cada año transcurrido desde el diagnóstico del asma, a diferencia de los sujetos con asma de inicio tardío, en los que no se observó una variación lineal del IMC en función de la duración del asma. Estos hallazgos, junto con el mayor número de ingresos en UCI, una mayor obstrucción en la vía aérea y un incremento de la hiperrespuesta bronquial en los sujetos con asma de inicio precoz, implican que puede que, en el asma de inicio precoz, la mayor gravedad del asma haga que incrementen su peso, justificando así su asociación con la obesidad, mientras que en el asma de inicio tardío hay una mayor probabilidad de que la obesidad sea la causa de una mayor severidad del asma, y no como ocurre en la de inicio precoz.

Respecto a la influencia de la obesidad en el tratamiento del asma, en el estudio *Black et al.* (22), se observó que en los sujetos con asma la obesidad se relacionó con un mayor requerimiento de broncodilatadores de acción corta. Por su parte, en el estudio *Dixon et al.* (33) los sujetos asmáticos refirieron una menor necesidad de tratamiento con broncodilatadores inhalados un año después de ser intervenidos por cirugía bariátrica, mientras que en el estudio *J.A. Luna Pech et al.* (28) en lo que se refiere a las necesidades diarias de tratamiento corticoideo inhalado, se observó una reducción no significativa en el grupo sometido a una intervención dietética respecto al control. Por otro lado, el estudio *Forno et al.* (26) mostró que en los pacientes en tratamiento con budesonida, por cada 1% que se incrementara su IMC se reducirían un 0,04% y un 0,025% los parámetros que estiman la respuesta al tratamiento, es decir, las cifras de FEV1/FVC y la respuesta broncodilatadora, respectivamente. En este último estudio es importante destacar que se excluyeron los sujetos que presentaban asma severa, lo que pudo inducir algún sesgo que limitara la determinación del efecto de la budesonida inhalada en función del IMC.

Respondiendo al objetivo de determinar si realmente existe un fenotipo obesidad-asma, tres de los estudios revisados (21,33,36,37) coinciden en la descripción de un fenotipo asmático constituido principalmente por mujeres obesas con asma no atópica de inicio tardío. Estos hallazgos son acordes a los descritos previamente por el grupo de estudio *Enfumsa Network* (58), quienes identificaron que los pacientes con asma crónica severa tenían una mayor

tendencia a ser mujeres obesas con asma no atópica, así como con *Newby et al.* (59), quienes también describieron un fenotipo asmático de inicio tardío en pacientes obesos.

En el estudio *Moore et al.* (37) se describe como un grupo de manejo complicado constituido mayoritariamente por mujeres obesas de edad avanzada con una FEV1 <80% que presentan con frecuencia exacerbaciones asmáticas que incrementan la necesidad de tratamiento corticoideo oral. Además, este estudio sugiere que el deterioro en estos pacientes puede ser consecuencia tanto del asma como de la obesidad, ya que la asociación entre ambas entidades resulta compleja, de forma que la obesidad puede actuar como una condición coexistente que empeora la clínica asmática, haciendo que estos pacientes presenten una sintomatología desproporcionada respecto a su leve obstrucción pulmonar. Estos hallazgos se encuentran respaldados con los del estudio *Haldar et al.* (60), que aunque se realizó en tres cohortes más pequeñas y empleó menos variables clínicas, también describe un grupo de mujeres obesas de edad avanzada con asma de inicio tardío y con menos nivel de atopia que otros grupos. En el estudio *Raherison-Semjen et al.* (21) también refieren un mayor requerimiento de asistencia médica y de tratamiento corticoideo en este grupo de mujeres obesas con asma de inicio tardío, así como un valor de FEV1 <60%. Además, el estudio *Dixon et al.* (33) también sugiere la existencia de un fenotipo de asma no atópica de inicio tardío mayoritariamente descrito en mujeres de edad avanzada, en el que el desarrollo del asma parece deberse a la obesidad y en el que la disminución del peso podría conducir a una mejoría de la hiperreactividad bronquial.

Por último, en el estudio *Maniscalco et al.* (36) se describe un perfil metabólico que difiere en pacientes asmáticos obesos respecto al resto de sujetos afectados solo por una de las dos entidades, lo que sugiere la existencia de mecanismos bioquímicos abordables por terapias farmacológicas concretas. De este último estudio es importante tener en cuenta que los pacientes a partir de los cuales se describieron los perfiles metabólicos procedían del departamento de pacientes programados para cirugía bariátrica, lo que excluye a pacientes con asma severa y comorbilidades graves, por lo que no está claro si se habrían encontrado diferencias a nivel de las muestras de la vía aérea en pacientes con asma severa. Además, también existe una falta de correlación de los hallazgos obtenidos con parámetros clínicos, limitando su interpretación. No obstante, a pesar de las limitaciones, este estudio permite afirmar que los pacientes con asma y obesidad difieren de manera cualitativa de los pacientes afectados por alguna de las dos entidades por separado, en lo referente al perfil metabólico respiratorio, lo que apoya la existencia de un fenotipo asma-obesidad específico.

Por tanto, los estudios revisados coinciden en la presencia de una serie de características fenotípicas comunes en pacientes obesos asmáticos que sugieren la existencia de diferentes vías fisiopatológicas que pueden estar implicadas en ambas patologías. La identificación de un fenotipo que englobe ambas entidades en una sola podría ser relevante para la práctica clínica, ya que a través de programas de prevención de la obesidad y de pérdida de peso podríamos conseguir mejorar el control del asma, así como una disminución de la necesidad de medicación para tratarla y, además, una reducción de los costes que supone, tanto de manera directa (como los gastos en medicación), como de manera indirecta (asistencia ambulatoria, ingresos hospitalarios, horas de trabajo, etc). No obstante, consideramos que para poder constatar la existencia de un fenotipo como tal se requiere una mayor evidencia científica, destacando la importancia del desarrollo investigaciones futuras que permitan identificar a las personas de riesgo y personalizar el manejo de los pacientes asmáticos obesos.

9.1. Limitaciones y sesgos del estudio

En cuanto a las limitaciones que se han podido dar en nuestra revisión sistemática, en primer lugar, es posible que se haya producido un sesgo de publicación por la propensión a encontrar estudios que suponen hallazgos importantes o relevantes.

Por otro lado, en la búsqueda se han incluido sujetos de todas las edades, tanto niños pequeños como adolescentes y adultos, lo que podría inducir cierto sesgo al no tener en cuenta las posibles particularidades asociadas a la tasa de crecimiento de determinadas edades. No obstante, son múltiples los ensayos clínicos que previamente, al igual que en nuestra revisión, incluyeron individuos de todas las edades.

Respecto a los idiomas, la búsqueda fue restringida a castellano e inglés, lo que pudo descartar algunos estudios relevantes que estuvieran escritos en otros idiomas.

Otra de las limitaciones halladas fue la gran heterogeneidad de los artículos incluidos en nuestro estudio, lo que hace más difícil la comparabilidad entre todos ellos. No obstante, esta heterogeneidad también amplía los diversos factores y variables que podemos tener en cuenta para responder a nuestra pregunta de investigación.

Por último, cabe destacar la importancia de que se lleven a cabo más investigaciones que aporten una mayor evidencia científica sobre la relación entre el asma y la obesidad, es decir, que estudien si la obesidad es un factor de riesgo de asma, pero que también analicen si los pacientes asmáticos presentan un riesgo incrementado de ser obesos.

10. CONCLUSIONES

En base a los estudios revisados, se concluye lo siguiente:

- La obesidad sí que constituye un factor de riesgo para padecer asma bronquial, ya que varios de los estudios epidemiológicos revisados refieren que los pacientes obesos presentan un riesgo incrementado de padecer asma. No obstante, la relación entre las dos entidades parece establecerse en ambas direcciones, ya que también se ha visto una mayor tendencia a padecer obesidad en los pacientes diagnosticados de asma, aunque existen menos estudios que correlacionan el asma como causa de obesidad.
- La importancia que tiene la influencia de la obesidad sobre el asma radica en que se ha observado una mejoría tanto de la clínica como del control y la calidad de vida de los pacientes asmáticos al inducir en ellos una pérdida de peso, así como un descenso de los marcadores proinflamatorios y una mejoría de la hiperreactividad bronquial. A nivel de la práctica clínica, estos hallazgos podrían resultar relevantes, pues mediante un programa cuyo objetivo sea la pérdida de peso podríamos mejorar el control de ambas entidades.
- Actualmente existe evidencia que sugiere la existencia de un fenotipo obesidad-asma constituido por mujeres obesas de edad avanzada con asma no atópico de inicio tardío. Estos hallazgos se ven reforzados por la existencia de estudios epidemiológicos que refieren un aumento del riesgo de asma en pacientes obesos, y viceversa, así como por la evidencia de la presencia de un patrón inflamatorio específico en estos pacientes. No obstante, consideramos que se requiere más investigación que aporte una mayor evidencia científica para poder confirmar la existencia de un fenotipo específico que englobe ambas patologías en una sola.

11. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría agradecer a mi tutor, por su dedicación a lo largo de todo este trabajo, por enseñarme y guiarme en este proceso.

A mis padres, por su apoyo, su paciencia y por permanecer siempre a mi lado a lo largo de este camino. A mi madre, porque la valentía y la fuerza que ha demostrado tener son el motor que me mueve cada día, y a mi padre, por la calma que me transmite y por hacer que nunca haya distancia que esté lejos.

A mi hermano, por la luz y el amor incondicional que siempre me da.

A todos mis abuelos, a la que me va a ver convertirme en médico y también a los que por unos meses no podrán hacerlo, por la ilusión que sé que les haría. A los que se subieron conmigo al tren aquel primer septiembre y me acompañaron en mis primeros pasos en el mundo de la medicina.

A mi tía Miriam, por su apoyo incondicional y por haber creído siempre en mí más que yo misma. A Alba, por la fuerza que me da y por contagiarme su ilusión por esta profesión, y a toda mi familia por el cariño que me transmiten siempre aún en la distancia.

Por último, a todos mis amigos de la carrera, porque son, sin duda, lo mejor que me llevo de esta etapa y los que han hecho que elegir el camino más largo merezca la pena.

A Aina, por compartir conmigo cada pasito de esta aventura, por cada obstáculo que hemos superado y por todo lo que hemos crecido juntas. A Adela y Cris, por la alegría y la vida que me dan, por los agobios compartidos y por haber sido un pilar fundamental en este camino. A Belén, a la primera persona que se cruzó en mi camino aquel primer septiembre y que se convirtió en mi trocito de casa. Y, por último, a María, por haber sido mi referente durante todos estos años y uno de mis pilares fundamentales en cada pasito que he dado.

Sin vosotros nada de esto habría sido posible, muchísimas gracias.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Program P. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma – Summary Report 2007. 2007;3.
2. Stern J, Pier J, Litonjua AA. Asthma epidemiology and risk factors. 2020;5–15.
3. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Seminar Asthma. 2017;6736(17):1–18.
4. Española G, El P, Del M. GEMA 5.2. Guía española para el manejo del asma.
5. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS / ATS guidelines on definition , evaluation and treatment of severe asthma. 2018; 343–73.
6. Schoettler N, Streck ME. Recent Advances in Severe Asthma. Chest. 2020;157(3):516–28.
7. Kuruvilla ME, Lee FE-H, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. Clin Rev Allergy Immunol [Internet]. 2019;56(2):219–33.
8. Miethe S, Guarino M, Alhamdan F, Simon H-U, Renz H, Dufour J-F, et al. Effects of obesity on asthma: Immunometabolic links. Polish Arch Intern Med [Internet]. 2018;128(7–8):469–77.
9. Ray A, Oriss TB, Wenzel SE. Emerging molecular phenotypes of asthma. Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol [Internet]. 2015;308(2):L130–40.
10. Sutherland ER, Goleva E, Strand M, Beuther DA, Leung DYM. Body Mass and Glucocorticoid Response in Asthma. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2008;178(7):682–7.
11. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies: A meta-analysis of prospective epidemiologic studies. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2007;175(7):661–6.
12. Tajima H, Pawankar R. Obesity and adiposity indicators in asthma and allergic rhinitis in children. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2019 Feb;19(1):7–11.
13. Tashiro H, Shore SA. Obesity and severe asthma. Allergol Int [Internet]. 2019;68(2):135–42.
14. Dixon AE, Peters U. The effect of obesity on lung function. Expert Rev Respir Med [Internet]. 2018;12(9):755–67.
15. Mohan A, Grace J, Wang BR, Lugogo N. The Effects of Obesity in Asthma. Curr Allergy Asthma Rep. 2019 Sep;19(10):49.
16. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. Rev Española Cardiol. 2021;74(9):790–9.
17. Sobre I, Manual EL, Manual S. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. 2011;(March):1–639.

18. Sterne JAC, Hernán MA, McAleenan A, Reeves BC HJ. Chapter 25: Assessing risk of bias in a non-randomized study. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022).
19. Wells G, Shea B, O'connell D, Peterson J, Welch V, Losos M et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute; 2011. [oxford. asp; 2011. \(3\):2–4.](#)
20. Rzehak P, Wijga AH, Keil T, Eller E, Bindsvlev-Jensen C, Smit HA, et al. Body mass index trajectory classes and incident asthma in childhood: results from 8 European Birth Cohorts--a Global Allergy and Asthma European Network initiative. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Jun;131(6):1528–36.
21. Raheison-Semjen C, Parrat E, Nocent-Eijnani C, Mangiapan G, Prudhomme A, Oster J-P, et al. FASE-CPHG Study: identification of asthma phenotypes in the French Severe Asthma Study using cluster analysis. *Respir Res [Internet].* 2021;22(1).
22. Black MH, Zhou H, Takayanagi M, Jacobsen SJ, Koebnick C. Increased asthma risk and asthma-related health care complications associated with childhood obesity. *Am J Epidemiol [Internet].* 2013;178(7):1120–8.
23. Baltieri L, Cazzo E, de Souza AL, Alegre SM, de Paula Vieira R, Antunes E, et al. Influence of weight loss on pulmonary function and levels of adipokines among asthmatic individuals with obesity: One-year follow-up. *Respir Med [Internet].* 2018;145:48–56.
24. Krawiec C, Fang X, Zhou S, Williams D, Thomas NJ. Frequency of persistent obesity 5 years after first time diagnosis of status asthmaticus. *Clin Respir J.* 2021 Dec;15(12):1368–74.
25. Ma J, Strub P, Xiao L, Lavori PW, Camargo CA, Wilson SR, et al. Behavioral weight loss and physical activity intervention in obese adults with asthma: A randomized trial. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(1):1–11.
26. Forno E, Lescher R, Strunk R, Weiss S, Fuhlbrigge A, Celedón JC. Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol [Internet].* 2011;127(3):741–9.
27. Jensen ME, Gibson PG, Collins CE, Hilton JM, Wood LG. Diet-induced weight loss in obese children with asthma: A randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy [Internet].* 2013;43(7):775–84.
28. Luna-Pech JA, Torres-Mendoza BM, Luna-Pech JA, Garcia-Cobas CY, Navarrete-Navarro S, Elizalde-Lozano AM. Normocaloric diet improves asthma-related quality of life in obese pubertal adolescents. *Int Arch Allergy Immunol [Internet].* 2014;163(4):252–8.
29. Özbey Ü, Balaban S, Sözüner ZÇ, Uçar A, Mungan D, Mısırlıgil Z. The effects of diet-induced weight loss on asthma control and quality of life in obese adults with asthma: a randomized controlled trial. *J Asthma.* 2020 Jun;57(6):618–26.
30. Freitas PD, Ferreira PG, Silva AG, Stelmach R, Carvalho-Pinto RM, Fernandes FLA, et al. The Role of Exercise in a Weight-Loss Program on Clinical Control in Obese Adults

- with Asthma. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Jan;195(1):32–42.
31. Al-Sharif FM, Abd El-Kader SM, Neamatallah ZA, Alkhateeb AM. Weight reduction improves immune system and inflammatory cytokines in obese asthmatic patients. *Afr Health Sci [Internet]*. 2020;20(2):897–902.
 32. Guerron AD, Ortega CB, Lee H-J, Davalos G, Ingram J, Portenier D. Asthma medication usage is significantly reduced following bariatric surgery. *Surg Endosc [Internet]*. 2019;33(6):1967–75.
 33. Dixon AE, Pratley RE, Forgione PM, Kaminsky DA, Whittaker-Leclair LA, Griffes LA, et al. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol [Internet]*. 2011;128(3):508-515.e2.
 34. Jobim Benedetti F, Lúcia Bosa V, Mariante Giesta J, Bueno Fischer G. Anthropometric indicators of general and central obesity in the prediction of asthma in adolescents; central asthma. *Nutr Hosp*. 2015 Dec;32(6):2540–8.
 35. Holguin F, Bleecker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Erzurum SC, et al. Obesity and asthma: An association modified by age of asthma onset. *J Allergy Clin Immunol [Internet]*. 2011;127(6):1486-1493.e2.
 36. Maniscalco M, Paris D, Melck DJ, Amato MD. Coexistence of obesity and asthma determines a distinct respiratory metabolic phenotype. *J Allergy Clin Immunol [Internet]*. 2016;139(5):1536-1547.e5.
 37. 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*. 2011 Feb 15;181(4):315–23.
 38. Pakula A. Comparing Asthma Control Questionnaire (ACQ) and National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) Asthma Control Criteria. HHS Public Access. *Methods Mol Biol*. 2019;176(5):139–48.
 39. Van Dijk BCP, Svedsater H, Heddini A, Nelsen L, Balradj JS, Alleman C. Relationship between the Asthma Control Test (ACT) and other outcomes: A targeted literature review. *BMC Pulm Med*. 2020;20(1):1–9.
 40. Perpiñá M, Belloch A, Pascual LM, de Diego A, Compte L. The quality of life in asthma: an evaluation of the AQLQ questionnaire for its use on a Spanish population. *Asthma Quality of Life Questionnaire. Arch Bronconeumol [Internet]*. 1995;31(5):211–8.
 41. Adeniyi FB, Young T. Weight loss interventions for chronic asthma. *Cochrane database Syst Rev*. 2012 Jul;(7):CD009339.
 42. Sikka N, Wegienka G, Havstad S, Genaw J, Carlin AM, Zoratti E. Respiratory medication prescriptions before and after bariatric surgery. *ANAI [Internet]*. 104(4):326–30.
 43. Reddy RC, Baptist AP, Fan Z, Carlin AM, Birkmeyer NJO. The Effects of Bariatric Surgery on Asthma Severity. 2011;200–6.
 44. Maniscalco M, Zedda A, Faraone S, Rosaria M, Cristiano S, Giardiello C, et al. Weight

- loss and asthma control in severely obese asthmatic females. 2008;102–8.
45. Simard B, Turcotte H, Marceau P, Biron S, Hould FS, Lebel S, et al. Asthma and Sleep Apnea in Patients with Morbid Obesity : Outcome after Bariatric Surgery. 2004;1381–8.
 46. Rao SR. Inflammatory markers and bariatric surgery: A meta-analysis. *Inflamm Res*. 2012;61(8):789–807.
 47. 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.
 48. Saroj Chakraborty, Sarah Galla, Xi Cheng, Ji-Youn Yeo, Blair Mell, Vishal Singh, BengSan Yeoh, Piu Saha, Anna V. Mathew, Matam Vijay-Kumar and BJ. Plasma IL6 levels, metabolic dysfunction, and asthma severity: a cross-sectional analysis of two cohorts. *Physiol Behav*. 2017;176(5):139–48.
 49. Michelson PH, Williams LW, Benjamin DK, Barnato AE. Obesity , inflammation , and asthma severity in childhood : data from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 – 2004. 2009;103(5):381–5.
 50. Quinto KB, Zuraw BL, Poon KT, Chen W, Schatz M. The association of obesity and asthma severity and control in children. *J Allergy Clin Immunol [Internet]*. 2008;128(5):964–9.
 51. Population S. Asthma Severity , Exacerbation Risk , and Controller Treatment Burden in Underweight and Obese Children. 2012;49(5):456–63.
 52. Black MH, Smith N, Porter AH, Jacobsen SJ, Koebnick C. Higher prevalence of obesity among children with asthma. *Obesity [Internet]*. 2012;20(5):1041–7.
 53. Gilliland FD, Berhane K, Islam T, Mcconnell R, Gauderman WJ, Gilliland S, et al. Obesity and the Risk of Newly Diagnosed Asthma in School-age Children. 2003;158(5):406–15.
 54. Brüske I, Flexeder C, Heinrich J. Body mass index and the incidence of asthma in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014 Apr;14(2):155–60.
 55. Hancox RJ, Milne BJ, Poulton R, Taylor DR, Greene JM, Mclachlan CR, et al. Sex differences in the relation between body mass index and asthma and atopy in a birth cohort. *Am J Respir Crit Care Med [Internet]*. 2005;171(5):440–5
 56. Mamun AA, Lawlor DA, Alati R, Callaghan MJO, Williams GM, Najman JM. Increasing body mass index from age 5 to 14 years predicts asthma among adolescents : evidence from a birth cohort study. 2007;578–83.
 57. Mannino DM, Mott J, Ferdinands JM, Jr CAC, Friedman M, Greves HM, et al. PEDIATRIC HIGHLIGHT Boys with high body masses have an increased risk of developing asthma : findings from the National Longitudinal Survey of Youth (NLSY). 2006;(September 2005):6–13.
 58. Abraham B, Antó JM, Barreiro E, Bel EHD, Bonsignore G, Bousquet J, et al. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J*. 2003;22(3):470–7.

59. Newby C, Heaney LG, Menzies-Gow A, Niven RM, Mansur A, Bucknall C, et al. Statistical cluster analysis of the british thoracic society severe refractory asthma registry: Clinical outcomes and phenotype stability. PLoS One [Internet]. 2014;9(7).
60. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. Am J Respir Crit Care Med. 2008;178(3):218–24.

13. ANEXOS

ANEXO 1: Guía PRISMA. Lista de ítems a incluir en la publicación de una revisión sistemática.

Sección/tema	Número	Ítem
Título		
Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática, metaanálisis o ambos
Resumen		
Resumen estructurado	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la revisión sistemática
Introducción		
Justificación	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema
Objetivos	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS)*
Métodos		
Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al que se pueda acceder (por ej., dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios (por ej., PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ej., años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación
Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (por ej., bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados, de tal forma que pueda ser reproducible
Selección de los estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios (por ej., el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando sea pertinente, incluidos en el metaanálisis)
Proceso de extracción de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ej., formularios pilotado, por duplicado y de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores
Lista de datos	11	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ej., PICOS, fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos
Medidas de resumen	13	Especificar las principales medidas de resumen (por ej., razón de riesgos o diferencia de medias)
Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, cuando esto es posible, incluyendo medidas de consistencia (por ej., ítem 2) para cada metaanálisis
Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ej., sesgo de publicación o comunicación selectiva)
Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis (por ej., análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión), en el caso de que se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados
Resultados		
Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un <i>Diagrama de Flujo</i>
Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12)
Resultados de los estudios individuales	20	Para cada resultado considerado en cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (forest plot)
Síntesis de los resultados	21	Presentar los resultados de todos los metaanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15)
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ej., análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión [ver ítem 16])
Discusión		
Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal: considerar su relevancia para grupos clave (por ej., proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud)
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ej., riesgo de sesgo) y de la revisión (por ej., obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva)
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias, así como las implicaciones para la futura investigación
Financiación		
Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ej., aporte de los datos), así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática

* PICOS: se trata de un acrónimo formado por: P: participants; I: interventions; C: comparisons; O: outcomes; S: study design.

ANEXO 2. Check-list del análisis de riesgo de sesgo de cada ensayo clínico aleatorizado mediante la herramienta Cochrane.

ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO	Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Cegamiento de participantes y personal (sesgo de realización)	Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección)	Manejo de los resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Reporte selectivo de resultados (sesgo de notificación)
Forno et al. (2011)	Se describe un componente aleatorio en el proceso de generación de la secuencia: los sujetos fueron asignados aleatoriamente a uno de los tres tratamientos inhalatorios → bajo riesgo	Se realizó una asignación central aleatoria, de manera que ni los participantes ni los investigadores podían prever la asignación → bajo riesgo	Se aseguró el cegamiento de los participantes y personal relevante y es poco probable que se haya roto el cegamiento: doble ciego → bajo riesgo	Se ha asegurado el cegamiento de la evaluación de los resultados y es improbable que dicho cegamiento se haya roto → bajo riesgo	No hay datos suficientes sobre las exclusiones que permitan una evaluación de bajo o alto riesgo: el estudio es un análisis post-hoc de un ensayo clínico (CAMP), que excluyó a los niños con asma grave , por lo que tenemos capacidad limitada para evaluar la modificación del efecto de budesónida inhalada por el IMC en estos niños → poco claro	El protocolo se encuentra disponible y todos los resultados de interés están descritos de forma preespecificada → bajo riesgo
M.E. Jensen et al. (2013)	Se describe un componente aleatorio en el proceso de generación de la secuencia: los sujetos fueron asignados aleatoriamente a una lista de espera (control) o a un grupo de intervención dietética → bajo riesgo	Se realizó una asignación al azar, de forma que ni los participantes ni los investigadores podían prever la asignación → bajo riesgo	Debido a la naturaleza de la intervención, el estudio no pudo ser cegado, y es probable que el resultado y la medición del resultado estén influidos por la falta de cegamiento: los participantes no estaban cegados en la asignación del grupo → alto riesgo	Debido a la naturaleza de la intervención, el estudio no pudo ser cegado, por lo que no hay cegamiento de la evaluación de resultados y es probable que la medida del resultado esté influenciada por la falta de cegamiento → alto riesgo	No hay datos de resultado faltantes → bajo riesgo	El protocolo se encuentra disponible y todos los resultados de interés están descritos de forma preespecificada → bajo riesgo
Luna-Pech et al. (2014)	Se describe un componente aleatorio en el proceso de generación de la secuencia: fueron asignados aleatoriamente a un programa de ND supervisado o a un grupo de control sin intervención en la alimentación o el hábito alimentario → bajo riesgo	Se realizó una asignación al azar, de forma que ni los participantes ni los investigadores podían prever la asignación → bajo riesgo	Debido a la naturaleza de la intervención, el estudio no pudo ser cegado, y es probable que el resultado y la medición del resultado estén influidos por la falta de cegamiento → alto riesgo	Debido a la naturaleza de la intervención, el estudio no pudo ser cegado, por lo que no hay cegamiento de la evaluación de resultados y es probable que la medida del resultado esté influenciada por la falta de cegamiento → alto riesgo	No hay datos suficientes sobre las pérdidas/exclusiones para permitir una evaluación de 'Bajo riesgo' o 'Alto riesgo' → poco claro	El protocolo se encuentra disponible y todos los resultados de interés están descritos de forma preespecificada → bajo riesgo

Jun Ma et al. (2015)	Se describe un componente aleatorio en el proceso de generación de la secuencia: se aplica el método de aleatorización de bloques dinámicos para asegurar un mejor equilibrio entre los tratamientos frente a 6 variables. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a una de las dos condiciones de tratamiento → bajo riesgo	Se realizó una asignación al azar, de forma que ni los participantes ni los investigadores podían prever la asignación: el método asegura automáticamente la ocultación de la asignación → bajo riesgo	Se aseguró el cegamiento de los participantes o interaccionistas a la asignación del tratamiento, y es poco probable que se haya roto el cegamiento → bajo riesgo	Se ha asegurado el cegamiento de la evaluación de los resultados y es improbable que dicho cegamiento se haya roto: los evaluadores de resultados, el analista de datos y los miembros de la junta de monitorización de datos y seguridad estuvieron enmascarados durante todo el ensayo → bajo riesgo	No hay datos de resultado faltantes → bajo riesgo	El protocolo se encuentra disponible y todos los resultados de interés están descritos de forma preespecificada → bajo riesgo
Özbey et al. (2019)	Se describe un componente aleatorio en el proceso de generación de la secuencia: los participantes se asignaron al azar al grupo de dieta o de control según el método de aleatorización simple mediante el uso de un software de generación de números aleatorios → bajo riesgo	Se realizó una asignación al azar, de forma que ni los participantes ni los investigadores podían prever la asignación → bajo riesgo	Debido a la naturaleza de la intervención, el estudio no pudo ser cegado, y es probable que el resultado y la medición del resultado estén influidos por la falta de cegamiento → alto riesgo	Debido a la naturaleza de la intervención, el estudio no pudo ser cegado, por lo que no hay cegamiento de la evaluación de resultados y es probable que la medida del resultado esté influenciada por la falta de cegamiento → alto riesgo	No hay datos de resultado faltantes → bajo riesgo	El protocolo se encuentra disponible y todos los resultados de interés están descritos de forma preespecificada → bajo riesgo
Freitas et al. (2019)	Se describe un componente aleatorio en el proceso de generación de la secuencia: todos los pacientes fueron asignados al azar (generado por computadora) con asignación oculta a un programa de pérdida de peso WL1+S o WL1+ E → bajo riesgo	Se realizó una asignación al azar, de forma que ni los participantes ni los investigadores podían prever la asignación: todos los pacientes fueron asignados al azar (generado por computadora) con asignación oculta a un programa de pérdida de peso WL1+S o WL1+ E → bajo riesgo	Se aseguró el cegamiento de los participantes y personal relevante y es poco probable que se haya roto el cegamiento: este ECA incluyó dos brazos y evaluaciones de resultado cegadas realizadas antes y después del tratamiento → bajo riesgo	Se aseguró el cegamiento de los evaluadores y es poco probable que se haya roto el cegamiento: este ECA incluyó dos brazos y evaluaciones de resultado cegadas realizadas antes y después del tratamiento → bajo riesgo	No hay datos de resultado faltantes → bajo riesgo	El protocolo se encuentra disponible y todos los resultados de interés están descritos de forma preespecificada → bajo riesgo

Al Sharif et al. (2020)	Se describe un componente aleatorio en el proceso de generación de la secuencia: todos los sujetos se asignaron al azar en el grupo de reducción de peso (grupo A) o grupo control (grupo B) según el diagrama CONSORT que describe los detalles de la selección y la aleatorización → bajo riesgo	Se realizó una asignación al azar, de forma que ni los participantes ni los investigadores podían prever la asignación → bajo riesgo	Debido a la naturaleza de la intervención, el estudio no pudo ser cegado, y es probable que el resultado y la medición del resultado estén influidos por la falta de cegamiento → alto riesgo	Debido a la naturaleza de la intervención, el estudio no pudo ser cegado, por lo que no hay cegamiento de la evaluación de resultados y es probable que la medida del resultado esté influenciada por la falta de cegamiento → alto riesgo	Bajo riesgo	El protocolo se encuentra disponible y todos los resultados de interés están descritos de forma preespecificada → bajo riesgo
-------------------------	---	---	--	---	-------------	--

ANEXO 3. Check-list del análisis de riesgo de sesgo de cada ensayo clínico no aleatorizado mediante la herramienta ROBINS-I.

Dominios	Pre-intervención		Intra-intervención	Post-intervención			
	Sesgo de confusión	Sesgo de selección	Sesgo de información	Sesgo de confusión	Sesgo de selección	Sesgo de información	Sesgo de reporte
Dixon et al. (2012)	Las variables pronósticas no predicen la intervención inicial → bajo riesgo	No se observan factores o eventos que se relacionen tanto con el resultado como con la intervención → bajo riesgo	No se observa una clasificación errónea del estado de la intervención que pueda sesgar el efecto estimado de dicha intervención → bajo riesgo	No existen diferencias sistemáticas en la atención dedicada entre la intervención experimental y los grupos de comparación → bajo riesgo	Se investigó el patrón de datos faltantes antes de determinar el modelo de análisis de datos longitudinales, y se asumió un mecanismo de “Missing at Random” (MAR) y se consideró un modelo mixto lineal generalizado (GLMM) → bajo riesgo	Los métodos para evaluar los resultados son los mismos en los diferentes grupos de intervención: el resultado se evalúa mediante el número de medicamentos prescritos para el asma, comparando antes de la operación y después → bajo riesgo	No existe un informe selectivo de los resultados que haga que dependa de los hallazgos y que evita que se pueda incluir en un metanálisis u otra síntesis → bajo riesgo
Guerron et al. (2019)	Las variables pronósticas no predicen la intervención inicial → bajo riesgo	No se observan factores o eventos que se relacionen tanto con el resultado como con la intervención → bajo riesgo	No se observa una clasificación errónea del estado de la intervención que pueda sesgar el efecto estimado de dicha intervención → bajo riesgo	No existen diferencias sistemáticas en la atención dedicada entre la intervención experimental y los grupos de comparación → bajo riesgo	No se produce una falta de seguimiento de los individuos inicialmente incluidos y seguidos → bajo riesgo	Los métodos para evaluar los resultados son los mismos en los diferentes grupos de intervención: el resultado se evalúa mediante el cambio en la reactividad a la metacolina y el control asmático en pacientes asmáticos 12 meses después de la cirugía bariátrica → bajo riesgo	No existe un informe selectivo de los resultados que haga que dependa de los hallazgos y que evite que se pueda incluir en un metanálisis u otra síntesis → bajo riesgo

ANEXO 4. Check-list del análisis de riesgo de sesgo de cada estudio de cohortes mediante la escala New Castle Ottawa.

COHORTES	Selección				Comparabilidad	Resultado		
	1	2	3	4		1	2	3
Black et al. (2013)	La cohorte expuesta es verdaderamente representativa del promedio en la comunidad: 1*	La cohorte no expuesta ha sido extraída de la misma comunidad que la cohorte expuesta: 1*	Registro seguro: 1*	El resultado de interés no estuvo presente al inicio del estudio: 1*	El riesgo relativo de la exposición de interés se ajusta para los factores de confusión enumerados, por lo que se considera que los grupos son comparables en cada variable utilizada en el ajuste: 1*	Confirmación del resultado por referencia a registros seguros: los resultados se evaluaron mediante la confirmación de los casos de asma incidentes registrados mediante enlace de registro (ICD-9) → 1*	El seguimiento fue lo suficientemente largo como para producir resultados (desde 2007 a 2011): 1*	Seguimiento completo: 1*
Rzehak et al. (2013)	La cohorte expuesta es verdaderamente representativa del promedio en la comunidad: 1*	La cohorte no expuesta ha sido extraída de la misma comunidad que la cohorte expuesta: utilizan 8 cohortes de nacimiento europeas de la Red Europea del asma y obesidad → 1*	Registro seguro: medición del IMC de forma anual, desde el nacimiento o hasta los 6 años de vida → 1*	El resultado de interés no estuvo presente al inicio del estudio: 1*	El riesgo relativo de la exposición de interés se ajusta para los factores de confusión enumerados, por lo que se considera que los grupos son comparables en cada variable utilizada en el ajuste: 1*	Confirmación del resultado por referencia de registros seguros: registro médico → 1*	El seguimiento fue lo suficientemente largo como para producir resultados (durante los primeros 6 años de vida) → 1*	Ninguna descripción de los datos perdidos: no todas las cohortes de nacimiento tenían mediciones antropométricas cada año, por lo que no podemos descartar que las clases de crecimiento que identificamos estuvieran influenciadas por estas mediciones antropométricas faltantes y que tuviéramos alguna pérdida diferencial durante el seguimiento → 0*

Baltieri et al. (2018)	La cohorte expuesta es un tanto representativa del promedio de la comunidad: solo incluyen mujeres → 0*	No hay descripción de la derivación de la cohorte no expuesta: 0*	Registro seguro: registro quirúrgico 1*	El resultado de interés no estuvo presente al inicio del estudio: 1*	El riesgo relativo de la exposición de interés se ajusta para los factores de confusión enumerados, por lo que se considera que los grupos son comparables en cada variable utilizada en el ajuste: 1*	Confirmación del resultado por referencia de registros seguros: registro médico de los resultados del ACT y medición de los marcadores inflamatorios: 1*	El seguimiento fue lo suficientemente largo como para producir resultados: 6 meses-1 año → 1*	Baja tasa de seguimiento y ninguna descripción de los perdidos: 0*
Krawiec et al. (2021)	La cohorte expuesta es verdaderamente representativa del promedio en la comunidad: 1*	La cohorte no expuesta ha sido extraída de la misma comunidad que la cohorte expuesta: 1*	Registro seguro: registro del IMC: 1*	El resultado de interés no estuvo presente al inicio del estudio: 1*	El riesgo relativo de la exposición de interés se ajusta para los factores de confusión enumerados, por lo que se considera que los grupos son comparables en cada variable utilizada en el ajuste: 1*	Confirmación del resultado por referencia de registros seguros: medición del IMC al diagnóstico del asma y a los 5 años → 1*	El seguimiento fue lo suficientemente largo como para producir resultados: 5 años → 1*	Seguimiento completo: 1*
Raherison-Semj en et al. (2021)	La cohorte expuesta es verdaderamente representativa del promedio en la comunidad: 1*	La cohorte no expuesta ha sido extraída de la misma comunidad que la cohorte expuesta: 1*	Registro seguro: registro médico → 1*	El resultado de interés no estuvo presente al inicio del estudio: 1*	El riesgo relativo de la exposición de interés se ajusta para los factores de confusión enumerados, por lo que se considera que los grupos son comparables en cada variable utilizada en el ajuste: 1*	Confirmación del resultado por referencia de registros seguros: registro médico en base a 18 variables → 1*	El seguimiento fue lo suficientemente largo como para producir resultados: desde mayo de 2016 a junio de 2017 → 1*	Seguimiento completo: 1*

ANEXO 5. Check-list del análisis de riesgo de sesgo de cada estudio transversal mediante la escala New Castle Ottawa.

TRANSVERSAL	Selección				Comparabilidad	Resultado	
	1	2	3	4		1	2
Moore et al. (2010)	La muestra es verdaderamente representativa del promedio en la comunidad:1*	El tamaño muestral es justificado y satisfactorio: 726 →1*	Ninguna descripción de la tasa de respuesta o las características de los no respondedores: 0*	Determinación de la exposición mediante una herramienta de medición validada: 2**	Hay factores de confusión que no están controlados: 0*	Evaluación del resultado mediante registro de vinculación: 2**	El test estadístico utilizado para analizar los datos es apropiado y se describe claramente:1*
Holguin et al. (2012)	La muestra es verdaderamente representativa del promedio en la comunidad:1*	El tamaño muestral es justificado y satisfactorio: 1049 →1*	Se establece la comparabilidad entre las características de los respondedores y los no respondedores, y la tasa de respuesta es satisfactoria: 1*	Determinación de la exposición mediante una herramienta de medición validada: 2**	Los sujetos que se encuentran en diferentes grupos son comparables. Los factores de confusión están controlados. El estudio controla por el sexo, la atopía, la edad, la raza y la gravedad del asma:1*	Evaluación del resultado mediante registro de vinculación: 2**	El test estadístico utilizado para analizar los datos es apropiado y se describe claramente:1*

Benedetti et al. (2015)	La muestra es verdaderamente representativa del promedio en la comunidad:1*	El tamaño muestral es justificado y satisfactorio: 1362 → 1*	Se establece la comparabilidad entre las características de los respondedores y los no respondedores, y la tasa de respuesta es satisfactoria: 1*	No hay descripción de la herramienta de medición: 0*	Los sujetos que se encuentran en diferentes grupos son comparables. Los factores de confusión están controlados. El estudio controla por la edad y el sexo.	Evaluación del resultado mediante registro de vinculación: 2**	El test estadístico utilizado para analizar los datos es apropiado y se describe claramente:1*
Maniscalco et al. (2016)	La muestra es verdaderamente representativa del promedio en la comunidad:1*	El tamaño muestral es justificado y satisfactorio: 1362 → 1*	Se establece la comparabilidad entre las características de los respondedores y los no respondedores, y la tasa de respuesta es satisfactoria: 1*	Determinación de la exposición mediante una herramienta de medición validada: 2**	Los sujetos que se encuentran en diferentes grupos son comparables. Los factores de confusión están controlados	Evaluación del resultado mediante registro de vinculación: 2**	El test estadístico utilizado para analizar los datos es apropiado y se describe claramente:1*