

1 **Universidad Autónoma de Madrid**

2

3 **Programa de doctorado en Medicina y Cirugía**

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14 **Efecto del índice de masa corporal sobre las**  
15 **variables clínicas, funcionales e**  
16 **inflamatorias del asma**

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31 **Ignacio Esteban Gorgojo**

32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

66  
67  
68  
69  
70  
71  
72  
73  
74  
75  
76  
77  
78  
79  
80  
81  
82  
83  
84  
85  
86  
87  
88  
89  
90  
91  
92  
93  
94  
95  
96  
97  
98  
99

100  
101  
102  
103  
104  
105  
106  
107  
108  
109  
110  
111  
112  
113  
114  
115  
116  
117  
118  
119  
120  
121  
122  
123  
124  
125  
126  
127  
128  
129  
130  
131  
132  
133

134 **Madrid, 2020**  
135 **Departamento de Medicina**  
136  
137 **Facultad de Medicina**  
138  
139 **Universidad Autónoma de Madrid**

140  
141  
142  
143  
144  
145  
146

147 **Efecto del índice de masa corporal sobre**  
148 **variables clínicas, funcionales e**  
149 **inflamatorias del asma**

150  
151  
152  
153  
154  
155  
156  
157  
158

159 **Ignacio Esteban Gorgojo**

160  
161 **Licenciado en Medicina**  
162

163 **Director de tesis Joaquín Sastre Domínguez**

164  
165 **Madrid 2020**

166  
167  
168  
169  
170  
171  
172  
173  
174  
175  
176  
177  
178  
179  
180  
181  
182  
183  
184  
185  
186  
187  
188  
189  
190  
191  
192  
193  
194  
195  
196  
197  
198  
199

200 **Certificado del director de tesis:**

201

202 **Don Joaquín Sastre Domínguez**, Doctor en Medicina por la Universidad Autónoma de  
203 Madrid, Jefe de Servicio Alergología del Hospital Universitario Fundación Jiménez  
204 Díaz y Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma  
205 de Madrid

206

207

208

209 CERTIFICA: Que **Don IGNACIO ESTEBAN GORGOJO**, Licenciado en Medicina,  
210 ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación titulado “**Efecto del índice de**  
211 **masa corporal sobre variables clínicas, funcionales e inflamatorias del asma**”, para  
212 optar al grado de Doctor en Medicina.

213

214 Dicho trabajo reúne, a mi juicio, las condiciones de originalidad y rigor metodológico  
215 necesarias para ser sometido a lectura y discusión ante el Tribunal.

216

217

218 Para que conste y a los efectos oportunos, firmo la presente en Madrid a 4 de agosto de  
219 2020.

220

221

222 Fdo: Joaquín Sastre Domínguez (Se adjunta certificado firmado)

223

224

225

226

227

228

229

230

231

232

233

234

235

236  
237  
238  
239  
240  
241  
242  
243  
244  
245  
246  
247  
248  
249  
250  
251  
252  
253  
254  
255  
256  
257  
258  
259  
260  
261  
262  
263  
264  
265  
266  
267  
268  
269



270	<b>Índice</b>	
271		<b>Página</b>
272	<b>Agradecimientos</b>	10
273	<b>Clave de abreviaturas</b>	12
274	<b>Resumen en español</b>	14
275	<b>Resumen en inglés</b>	16
276	<b>Introducción</b>	18
277	<b>Hipótesis de trabajo</b>	32
278	<b>Objetivos</b>	36
279	○ Objetivos principales	38
280	○ Objetivos secundarios	38
281	<b>Materiales y métodos</b>	40
282	○ Estudio	42
283	○ Base de datos y sujetos	42
284	○ Asma	44
285	○ Disanapsis de vía aérea	45
286	○ Análisis de datos	45
287	<b>Resultados</b>	50
288	○ Análisis descriptivo de la muestra	52
289	○ Pacientes asmáticos	54
290	○ Análisis de la influencia del IMC en cada una de las variables	83
291	○ Análisis prueba broncodilatadora	85
292	○ Análisis de la disanapsis de vías aéreas	87
293	<b>Discusión</b>	90
294	○ Diseño del estudio	92
295	○ Descripción general de los resultados	94
296	○ Cambios en los parámetros funcionales respiratorios	96
297	○ Interacción con comorbilidades	98
298	○ Cambios en las características fenotípicas del asma	100
299	○ Cambios inflamatorios y en IgE total	103
300	○ Disanapsis de vía aérea	106
301	<b>Conclusiones</b>	110
302	<b>Bibliografía</b>	116

303  
304  
305  
306  
307  
308  
309  
310  
311  
312  
313  
314  
315  
316  
317  
318  
319  
320  
321  
322  
323  
324  
325  
326  
327  
328  
329  
330  
331  
332  
333  
334  
335  
336

## 337 **Agradecimientos**

338           En primer lugar deseo agradecer al Dr. Joaquín Sastre Domínguez la  
339 oportunidad y guía que me ha ofrecido para la realización de esta tesis doctoral.  
340 Sin él este trabajo no hubiera podido materializarse y yo no hubiera completado  
341 este proyecto que ha enriquecido en gran medida mi formación. No obstante, no  
342 quiero olvidar la tremenda aportación que ha supuesto su figura en mi formación  
343 MIR y en mi día a día como médico, donde como jefe me ha sabido transmitirme  
344 sabiduría y cómo ejercer con excelencia mi profesión.

345           También he tenido la oportunidad de poder trabajar y aprender de grandes  
346 expertos en el asma como son el Dr. Santiago Quirce Gancedo, el Dr. Francisco  
347 García Río y el Dr. José María Olaguibel Rivera. Tengo que agradecerles los  
348 sabios consejos con los que he podido mejorar notablemente la calidad de mi  
349 trabajo y me han permitido profundizar de manera notable en el conocimiento del  
350 asma y su relación con el IMC.

351           Quiero resaltar que el Dr. Santiago Quirce Gancedo no solo ha contribuido  
352 de forma notable a este trabajo en concreto, sino que ha sido una piedra angular  
353 y una luz de guía en mi trayectoria profesional. Me ha alentado, no solo a realizar  
354 este trabajo, sino a esforzarme continuamente por mejorar y a recorrer el camino  
355 que me ha traído hasta este momento y que me servirá como base para mi futuro  
356 tanto profesional como personal.

357           Finalmente, pero no menos importante, quiero agradecer el apoyo que me  
358 ha brindado mi familia. Siempre ha sido un baluarte en el que poder apoyarme y  
359 refugiarme en momentos duros, pero especialmente una fuente de ánimo y  
360 fuerzas inagotable.

361           En particular, mis padres han sido un apoyo esencial y siempre han creído  
362 y me han transmitido que puedo conseguir todo lo que me proponga. Esta  
363 confianza ciega, las ayudas constantes y, sobre todo, el continuo esfuerzo y  
364 dedicación que han invertido en mi educación vital han sido el principal motor y  
365 los cimientos sobre los que se ha construido todo lo que soy. Además, en esta  
366 aventura doctoral quiero y debo hacer una mención especial a mi madre, cuyo  
367 apoyo no ha sido meramente anímico. Ha sido esencial para la realización de  
368 este trabajo, su contribución ha sido tan capital que no puedo más que decir que  
369 esta tesis, también, es suya.

370  
371  
372  
373  
374  
375  
376  
377  
378  
379  
380  
381  
382  
383  
384  
385  
386  
387  
388  
389  
390  
391  
392  
393  
394  
395  
396  
397  
398  
399  
400  
401  
402  
403

## 404 **Clave de abreviaturas**

- 405 • AINE: Antiinflamatorios no esteroideos
- 406 • EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- 407 • FEF 25-75%: Volumen espiratorio forzado entre el 25% y 75% del
- 408 volumen espirado
- 409 • FeNO: Óxido nítrico exhalado
- 410 • FEV1: Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo
- 411 • FRC: Capacidad funcional residual
- 412 • FVC: Capacidad Vital Forzada
- 413 • GEMA: Guía Española para el Manejo del Asma
- 414 • IC 95%: Intervalo de confianza al 95%
- 415 • IL: Interleucina
- 416 • IMC: Índice de Masa Corporal
- 417 • Linfocitos Th-1: Linfocitos cooperadores tipo 1
- 418 • Linfocitos Th-2: Linfocitos cooperadores tipo 2
- 419 • OR: Odds Ratio
- 420 • RR: Riesgo relativo
- 421 • SARP III: Severe Asthma Research Program III
- 422 • XBP1: X-box Protein 1

423

424

425

426

427

428

429

430

431

432

433

434

435

436

437  
438  
439  
440  
441  
442  
443  
444  
445  
446  
447  
448  
449  
450  
451  
452  
453  
454  
455  
456  
457  
458  
459  
460  
461  
462  
463  
464  
465  
466  
467  
468  
469  
470

## 471 **Resumen en español**

472 El asma y la obesidad son dos patologías íntimamente relacionadas. En  
473 las guías actuales de asma se considera a la obesidad tanto como comorbilidad  
474 como causante etiológico de ella, describiéndose el fenotipo asma y obesidad.

475 Pese a ello, la relación entre el asma y el IMC no está correctamente  
476 descrita. El desconocimiento de los detalles de esta interacción imposibilita un  
477 correcto entendimiento de la verdadera dimensión de esta relación.

478 Se ha realizado un estudio observacional retrospectivo en vida real para  
479 poder analizar y describir esta interacción. Se han incluido todos los pacientes  
480 con una maniobra espirométrica válida, por sospecha de asma, entre noviembre  
481 de 2014 y noviembre de 2017. Se registró la primera consulta de 2514 pacientes,  
482 entre los que había 1458 asmáticos.

483 Con el análisis de los datos obtenidos se puede afirmar que el IMC  
484 modifica de forma directa múltiples variables del asma. Se ha comprobado como  
485 el aumento de IMC aumenta la prevalencia de disanapsis, especialmente entre  
486 los obesos. También se ha constatado que los grupos de IMC establecidos  
487 describen adecuadamente las tendencias de las variables en ambos sexos, por  
488 lo que no requieren ser rediseñados o adaptados según edad o sexo.

489 Los parámetros más intensamente modificados por el IMC son los  
490 espirométricos. Estos cambios no son homogéneos, sino que suceden de forma  
491 diferente en los diversos estratos etarios. El Z-score no tiene en cuenta el peso,  
492 no pudiendo valorar, por tanto, cambios en el IMC. Consecuentemente, se  
493 plantea la necesidad de rediseñar este parámetro y los resultados espirométricos  
494 para tener en cuenta el IMC en relación con la edad del paciente.

495 El inicio tardío del asma se relaciona con un IMC elevado, no siendo  
496 específico del fenotipo de asma y obesidad. En el caso del predominio en  
497 mujeres y la descripción como asma no eosinofílica son comunes entre todos los  
498 grupos de IMC, no siendo características de este fenotipo ni de un elevado IMC.

499 Por el contrario, el fenotipo de asma y obesidad describe una mayor  
500 presencia de síntomas con menores alteraciones espirométricas y una menor  
501 prevalencia de atopia, rinitis y enfermedades alérgicas, como el asma alérgico.  
502 Estas características no se han encontrado entre los obesos de la población  
503 general, pudiendo ser específicas de este fenotipo concreto.

504  
505  
506  
507  
508  
509  
510  
511  
512  
513  
514  
515  
516  
517  
518  
519  
520  
521  
522  
523  
524  
525  
526  
527  
528  
529  
530  
531  
532  
533  
534  
535  
536  
537



## 538 **Resumen en inglés**

539           Asthma and obesity are two closely related diseases. Current asthma  
540 guidelines consider obesity as an asthma comorbidity and aetiological agent.  
541 Therefore, a specific phenotype has been described, asthma and obesity.

542           Notwithstanding, the interaction between asthma and BMI has not been  
543 properly described. This lack of accurate knowledge precludes the possibility of  
544 acquiring a deep comprehension of this interaction real dimension.

545           An observational retrospective real-life study was designed to evaluate this  
546 interaction. All patients with a valid spirometry maneuver evaluated with asthma  
547 as differential diagnosis between November 2014 and November 2017 were  
548 included. 2514 patients were selected for the study, from which 1458 were  
549 asthmatics. Only the first visit of each patient was registered.

550           These analyzed data demonstrated that IMC directly influences various  
551 asthma variables. This study shows that the prevalence of airway dysanapsis  
552 increases when BMI rises among asthmatic patients. This effect is markedly  
553 higher among obese patients. It also demonstrates that BMI groups are properly  
554 established. They adequately describe every variable modification due to BMI, and  
555 no redefinitions are necessary because of age or gender.

556           The most important modifications of BMI over asthma occur in spirometry  
557 variables. Interestingly, these variations are age-dependent, diversely affecting  
558 each age strata. Z-score is not sufficiently influenced by weight; thus, it cannot  
559 evaluate BMI. This situation raises the need to redefine this parameter or create  
560 a new one where weight and BMI are important and related to the patient's age.

561           Late-onset asthma is more prevalent among patients with high BMI, not  
562 being specific for asthma and obesity phenotype. High prevalence of women and  
563 non-eosinophilic asthma eosinophil counts are two parameters which remain  
564 stable through BMI groups. These parameters are modified by age, but not by  
565 BMI. Therefore, they are not traits of high BMI or asthma and obesity phenotype.

566           On the contrary, asthma and obesity phenotype describes an increase in  
567 self-reported symptoms with less spirometry alterations and a dip in atopy, rhinitis  
568 and allergic diseases, like allergic asthma that has not been observed in the  
569 obese general population in this study. These traits seem to be specific for  
570 asthma and obesity phenotype.

571

572

573

574

575

576

577

578

579

580

581

582

583

584

585

586

587

588

589

590

591

592

593

594

595

596

597

598

599

600

601

602

603

604

605

606

# Introducción

607

608

609

610

611

612

613

614

615

616

617

618

619

620

621

622

623

624

625

626

627

628

629

630

631

632

633

634

635

636

637

638

639

640

641

642

643

## 644 **Introducción:**

645           La obesidad y el asma son dos enfermedades muy extendidas, cuyas  
646 prevalencias están aumentando en el momento actual [1-3]. La prevalencia  
647 mundial de la obesidad y el sobrepeso se estima en un tercio de la población [3],  
648 mientras que en el caso del asma es de entre 235 y 355 millones [1,2], cerca del  
649 5% de la población mundial. España no es una excepción a este respecto, en  
650 nuestro país la prevalencia de sobrepeso se mantiene estable en un 47% en  
651 adultos, mientras que la tasa de obesidad es del 17% siendo más prevalentes  
652 en la cuarta y séptima décadas de vida y generalmente en hombres. En el caso  
653 de los niños la prevalencia de sobrepeso es del 20%, mientras que la de  
654 obesidad es del 6% cuando se utilizan los estándares españoles, recomendados  
655 por la Fundación Obergozo [4]. Respecto al asma, la guía Guía Española para  
656 el Manejo del Asma (GEMA) [5] establece que la prevalencia del asma en  
657 España es del 10% en niños y el estudio de una cohorte del European  
658 Community Respiratory Health Survey (ECRHS-II) estima la prevalencia  
659 española del año 2007 en adultos entre el 5,1% y 9,8%, según los pacientes  
660 sean fumadores o no [6]. Además, también describe aumentos anuales en la  
661 prevalencia del 0,34% en el asma comunicada, 0,26% en el asma diagnosticada  
662 y 0,16% en el asma tratada [6].

663           El hecho de que estas dos enfermedades sean de gran prevalencia hace  
664 que coexistan en un alto número de pacientes. Por esta razón la presencia de  
665 una posible relación entre ellas se ha valorado en numerosas ocasiones. Ya en  
666 los años 50 y 60 aparecen publicaciones en las que se mencionan síndromes  
667 con obesidad y asma como síntomas [7,8] o que mencionan el tratamiento  
668 dietético de asmáticos obesos [9].

669           Antes de profundizar en la relación entre el asma y la obesidad conviene  
670 mencionar que la obesidad produce alteraciones respiratorias en los pacientes,  
671 sean asmáticos o no. Estas alteraciones afectan principalmente a los volúmenes  
672 pulmonares, el intercambio de gases y colapso de la vía pulmonar [4].

673           La reducción de los volúmenes pulmonares está causada, principalmente  
674 por la disminución de la distensibilidad de las vías respiratorias [10]. Esta  
675 distensibilidad se encuentra disminuida por el aumento de sangre pulmonar y  
676 por la infiltración grasa en la pared torácica, que comprime la cavidad torácica

677 [10]. Funcionalmente se aprecia como la capacidad vital forzada (FVC) se  
678 reduce, al igual que la capacidad funcional residual (FRC), mientras que el  
679 volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) se mantiene [11]. Este  
680 descenso de la FVC, combinado con un mantenimiento de los niveles del FEV1,  
681 hace que la espirometría pueda obviar un patrón obstructivo leve en estos  
682 pacientes [4].

683 La infiltración grasa de la musculatura lisa bronquial aumenta la  
684 resistencia de la vía aérea y disminuye la luz endobronquial, facilitando el  
685 colapso de estos conductos [11]. Esta característica aumenta el atrapamiento  
686 aéreo, haciendo que el volumen residual se mantenga inalterado, pese al  
687 descenso generalizado de volúmenes pulmonares [4].

688 Finalmente, los pacientes obesos, asmáticos o no, tienen disminuido el  
689 intercambio de gases. Esta alteración no se produce por una alteración vascular  
690 o parenquimal, sino por la reducción de intercambio gaseoso que se produce a  
691 nivel alveolar debido al aumento de atrapamiento aéreo, sobre todo en las bases  
692 pulmonares [4].

693 Como se puede observar, las principales alteraciones que produce la  
694 obesidad a nivel pulmonar son sobre los volúmenes respiratorios. El diagnóstico  
695 del asma se basa en gran parte en la realización de la espirometría [5], por lo  
696 que la alteración de estos parámetros podría dificultar el diagnóstico de esta  
697 enfermedad [4]. Sin embargo, no son éstas las únicas alteraciones que se  
698 relacionan con la obesidad.

699 La disanapsis de la vía aérea es una patología, hallada en niños y  
700 adolescentes, en la que el desarrollo del parénquima pulmonar y el calibre de la  
701 vía aérea están disociados [12]. Esto produce que se encuentre un cociente  
702 FEV1/FVC alterado, pese a presentar normalidad tanto en FEV1 como en FVC  
703 [13]. En un estudio realizado por el grupo de Forno se define disanapsis como  
704 un FEV1 normal o elevado (FEV1 Z-score  $>0,674$ ), un FVC normal o elevado  
705 (FVC Z-score  $>-1,645$ ) y un FEV1/FVC disminuido ( $<80\%$ ). Los controles tenían  
706 los mismos parámetros de FEV1 y FVC, pero con FEV1/FVC  $>80\%$ . Los  
707 pacientes con FEV1 y/o FVC no normales fueron descartados [14]. Utilizando  
708 esta clasificación analizaron a los pacientes con disanapsis respecto de los  
709 controles y observaron que esta alteración era más prevalente en obesos y que

710 aumentaba la morbilidad del asma y podía explicar la hiporrespuesta a  
711 tratamiento con corticoides inhalados [14].

712 Entrando en la relación entre la obesidad y el asma, no fue hasta finales  
713 de los años 90 y principio del nuevo milenio cuando la interacción entre obesidad  
714 y asma fue estudiada en mayor profundidad [15]. En los estudios realizados en  
715 esos años no se definió la influencia de la obesidad en el asma de forma clara,  
716 puesto que hubo resultados contradictorios al respecto [15]. De hecho, en esta  
717 época la mayoría de los estudios realizados para evaluar esta relación fue en  
718 subgrupos seleccionados de pacientes como niños con pocos recursos en  
719 centros médicos no gubernamentales [16] o la población que en inglés se  
720 describe como "inner-city", que son colectivos en riesgo de exclusión y pobreza  
721 que viven en el centro de las ciudades [17,18]. Debido a estos estudios se  
722 empezó a evaluar si la obesidad de estos pacientes podría estar relacionada con  
723 factores socio-económicos, y que, por tanto, hubiera un claro sesgo que pudiera  
724 estar influyendo en los resultados obtenidos, siendo así espuria la relación entre  
725 asma y obesidad [19].

726 Para solventar estos sesgos se comenzaron a realizar estudios en  
727 población no segmentada y se seleccionaron criterios objetivamente medibles  
728 para comprobar las hipótesis. Sin embargo, los resultados tampoco aclararon  
729 definitivamente esta relación.

730 Sin y colaboradores sugerían que entre los obesos había un aumento de  
731 asma autodiagnosticado, pero no existían cambios en la función pulmonar ni  
732 signos de obstrucción [20]. Otros estudios concluyeron que no existía aumento  
733 de hiperreactividad bronquial en asmáticos obesos ni en adultos [21] ni en niños  
734 [22], aunque el grupo de Tantisira, sin encontrar descensos ni en el FEV1 ni en  
735 la FVC, describe una disminución en el coeficiente FEV1/FVC [23]. Incluso, el  
736 grupo de Schachter no solo no encontró hiperrespuesta bronquial en pacientes  
737 obesos, sino que indicaron que el subgrupo que presentaba la mayor  
738 sintomatología, las alteraciones de función pulmonar e incluso el aumento de  
739 hiperrespuesta bronquial era el de pacientes con bajo peso [24].

740 Por el contrario, diferentes grupos encontraron resultados contrarios  
741 coetáneamente, hallando hiperreactividad bronquial en pacientes obesos  
742 además de un aumento de percepción de síntomas [25,26]. Litonjua y  
743 colaboradores no solo encontraron esta hiperrespuesta en pacientes del quintil

744 superior, sino también del inferior, relacionando este mecanismo también con el  
745 bajo peso [27].

746 Posteriormente, en 2008, por primera vez, se objetivó en un estudio  
747 poblacional con análisis de grupos la existencia de un fenotipo de asma con  
748 características propias de pacientes con asma y obesidad [28]. Estos resultados  
749 serían refrendados posteriormente en el estudio Severe Asthma Research  
750 Program III (SARP III) en 2017, donde, además, se relacionan estas alteraciones  
751 con la edad [29].

752 Estos estudios establecieron unas características concretas para este  
753 fenotipo. Los pacientes eran mayoritariamente mujeres con un asma no  
754 eosinofílica, de comienzo tardío, con gran sintomatología y mala respuesta a  
755 tratamiento [28]. Múltiples estudios se han realizado posteriormente para  
756 confirmar o refutar estas características establecidas.

757 Aunque la mayoría de estudios concuerdan en que estos pacientes  
758 presentan una mayor sintomatología y una peor respuesta a medicación, hay  
759 grupos que sugieren que estos síntomas pueden no estar causados por asma.  
760 Por tanto, no responderán a su tratamiento y esa situación provocará un  
761 sobrediagnóstico de esta enfermedad [22].

762 Como se ha comentado con anterioridad, también hay factores que  
763 dificultan realizar un correcto diagnóstico diferencial de asma en estos pacientes.  
764 Como ejemplo encontramos la disanapsis de las vías aéreas o las alteraciones  
765 en los volúmenes pulmonares secundarios a la distensibilidad pulmonar y el  
766 atrapamiento de aire en obesos que pueden dificultar el diagnóstico  
767 espirométrico del asma [4]. Además, también es necesario diferenciar el asma  
768 de otras causas de disnea como relacionada con obesidad como disnea de  
769 origen cardiovascular, disfunción diastólica con hipertrofia del ventrículo  
770 izquierdo, apnea obstructiva del sueño o síndromes de hipoventilación entre  
771 otros [4]. Además, también se constata que los pacientes obesos presentan  
772 mayor sintomatología ante episodios de broncoconstricción [4].

773 También hay un consenso bastante extendido en que este fenotipo de  
774 asma concuerda con un endotipo no eosinofílico, incluso antes de que el  
775 paciente reciba tratamiento antiinflamatorio que pudiera alterar estos recuentos  
776 celulares [30]. De hecho, se encuadra como uno de los tipos de asma no  
777 eosinofílica en el que destaca la presencia de interleucina-17 (IL-17) e IL-33 [31].



778 No obstante, hay trabajos en los que se estudia obesidad y asma eosinofílica.  
779 De hecho, se llega a sugerir que la obesidad puede modificar las características  
780 del asma de diferente manera según ésta sea eosinofílica o no eosinofílica [32].

781 Por otro lado, la mayor prevalencia en mujeres está muy discutida en las  
782 publicaciones que han seguido a las conclusiones obtenidas en los estudios  
783 poblacionales. Hay trabajos que apoyan la mayor prevalencia del asma y  
784 obesidad entre las mujeres [33], indicando incluso, que la obesidad aumenta el  
785 riesgo de desarrollar asma en mujeres durante la adolescencia, mientras que  
786 este riesgo no aumenta en los varones [34]. Por el contrario, hay otros trabajos  
787 en los que se indica que el sexo no parece ser una variable relevante en  
788 pacientes con asma y obesidad, sin existir diferencias significativas entre sexos  
789 [35], o incluso, se constata que la prevalencia es mayor en varones [21].

790 No obstante, lo que sí que se afirma con rotundidad en la literatura es que  
791 tanto el asma [36] como la obesidad [37] presentan diferencias dependientes del  
792 sexo e incluso en asma, éstas son tan importantes que se aconseja el estudio  
793 estratificado por sexos para obtener tablas independientes de hombres y  
794 mujeres [36].

795 Con respecto a la descripción de este fenotipo de asma como de inicio  
796 tardío la propia definición de inicio tardío es un problema en sí misma. Como  
797 estableció Ayres en 1990 la edad de inicio de esta asma de inicio tardío no está  
798 bien definida [38]. De hecho, ese debate sigue abierto y en 2016 el grupo de  
799 Battaglia, en una revisión sobre asma en personas de edad avanzada, sugiere  
800 que el punto de corte en el momento de inicio del asma para estudiar a estos  
801 pacientes de edad avanzada debería ser 65 años [39]. Hay múltiples estudios  
802 que no hacen referencia a la expresión asma de inicio tardío, sino que hablan de  
803 asma de la edad adulta, ubicando el punto de corte para este diagnóstico en los  
804 18-20 años [40]. En el lado opuesto a estos estudios, en los que se refieren  
805 siempre al comienzo del asma de inicio tardío en la edad adulta, hay estudios  
806 que ubican el punto de corte en edad pediátrica. Un ejemplo de este criterio es  
807 el estudio de Holguin y colaboradores, quienes establecen que el punto de corte  
808 para el asma de inicio tardío son los 12 años de edad [41].

809 Todos estos estudios y puntos de corte elegidos demostraron que existían  
810 diferencias entre los asmáticos dependiendo del momento de comienzo del  
811 asma. El grupo de Battaglia demostró cómo el asma en ancianos y de inicio en

812 edad avanzada difiere en sus características del iniciado antes de los 65 años  
813 [39]. Por otro lado, el grupo sueco realizó un estudio con el índice de masa  
814 corporal (IMC) de todos los hombres en Suecia, con mediciones realizadas en el  
815 colegio (7 años) y servicio militar obligatorio (20 años) de los nacidos entre 1945  
816 y 1961. Posteriormente, se evaluaron sus historias clínicas hasta la muerte de  
817 los pacientes o el diagnóstico de asma y con estos datos demostraron que el  
818 bajo peso y la obesidad se relacionaban con un aumento del riesgo de aparición  
819 de asma en edad adulta, más allá de los 20 años [40]. Finalmente, el grupo de  
820 Holguín no solo estableció los 12 años como edad de corte para el asma de inicio  
821 tardío, sino que concluyeron que el asma de inicio temprano, antes de los 12  
822 años, se comportaba como una comorbilidad de la enfermedad, mientras que el  
823 adquirido después de los 12 años tenía una relación de causalidad. De esta  
824 forma situó a la obesidad como comorbilidad y agente causal del asma, pudiendo  
825 existir una relación distinta y con distintas características según la edad de  
826 comienzo del asma [41]. Esta diferenciación del efecto que causa la obesidad en  
827 el asma según la edad en la que suceda la interacción podría justificar porque  
828 en niños los estudios relacionan la obesidad como riesgo cuando coexiste con  
829 atopia, o incluso solo si la atopia está presente [42], mientras que en adultos se  
830 considera que el asma y obesidad se relaciona con una inflamación dependiente  
831 de la vía de linfocitos T cooperadores de tipo 1 (Th-1) y el porcentaje de atópicos  
832 es muy inferior al de otros fenotipos [43].

833 Con esta situación no existe un claro punto de corte para considerar a un  
834 asmático como de inicio temprano o tardío, pero sí que parece estar claro que la  
835 edad es un importante factor de confusión a la hora de analizar la relación entre  
836 el asma y la obesidad. De hecho, en un trabajo que analiza esta relación, se  
837 indica que la edad modifica claramente la relación entre asma y obesidad. Esta  
838 relación no es homogénea, e indican que el fenotipo se ve alterado en menor  
839 medida cuanto mayor es la edad del individuo y que afecta más a mujeres y en  
840 edad infantil [44].

841 A tenor de todos estos estudios realizados se puede observar que no  
842 existe un patrón claramente definido, pero parece claro que existe relación entre  
843 estas 2 enfermedades. No obstante, se podría aducir que se encuentra una  
844 relación porque se está buscando la existencia de ésta. Por tanto, en una  
845 dirección u otra y por una variable u otra generalmente se encontrará alguna

846 diferencia estadísticamente significativa. Para no ser víctimas de un posible caso  
847 de inducción epidemiológica [45] se decidió explorar también no solo la relación  
848 clínica entre estas 2 enfermedades, sino que se exploraron las posibles causas  
849 metabólicas y moleculares de esta relación.

850 La principal explicación que se ha encontrado para la relación entre estas  
851 dos enfermedades son las adipocinas [46]. Dentro de estas moléculas las más  
852 estudiadas son la leptina y adiponectina y su desarrollo está más demostrado en  
853 ratones que en humanos [46]. No obstante, hay estudios en humanos que  
854 concuerdan con las conclusiones obtenidas en modelos murinos. También  
855 existen otras moléculas que han sido estudiadas, pero de forma más somera que  
856 las dos previamente mencionadas.

857 La leptina es la adipocina más estudiada y la que más estudios tiene  
858 realizados en humanos. Ya en 1999 se comenzó a estudiar esta molécula y su  
859 posible relación con el sistema respiratorio, en un estudio en el que se objetivó  
860 que la concentración sérica de esta molécula no se alteraba con la toma de  
861 budesonida como tratamiento inhalatorio en niños [47]. En el año 2004 se  
862 empezó a buscar su posible relevancia en asma y en un primer momento su  
863 relación con asma atópico, con mayores niveles en niños que en niñas [48] y se  
864 relacionó con el interferón-gamma como una molécula enmarcada en esa misma  
865 ruta metabólica [49]. Por el contrario, dos años después, Sood y colaboradores  
866 [50] realizaron un estudio en adultos donde los niveles de leptina afectaban más  
867 a mujeres y especialmente a mujeres pre-menopáusicas. Pese a no poder  
868 establecer una relación de causalidad entre el aumento de leptina en asmáticos  
869 y la obesidad indicaban que era un factor de confusión y que la asociación no  
870 desaparecía tras normalizar las variables [50].

871 Tras el titubeante inicio de los estudios de leptina en relación al asma y  
872 obesidad con el paso de los años se ha demostrado que la leptina está  
873 relacionada con la cantidad de grasa corporal y el asma persistente, incluso de  
874 forma longitudinal [51]. Para ello se ha comprobado que esta relación aparece  
875 por una activación de las rutas dependientes de linfocitos cooperadores tipo 2  
876 (Th-2). Más concretamente, esta hiperleptinemia se relaciona con una  
877 potenciación de las respuestas pro-alérgicas linfocitarias a través de la inducción  
878 de la *X-box protein 1* (XBP1), derivando en una exacerbación del asma alérgico  
879 [52].

880 Entre las demás adipocinas destaca la adiponectina. Esta molécula, al  
881 revés que la mayoría de las adipocinas, que reducen el apetito y son  
882 proinflamatorias, es antiinflamatoria, aumenta el apetito y desciende la  
883 resistencia celular a la insulina [53]. De hecho, será el descenso de sus niveles  
884 sanguíneos lo que fomentará la aparición de asma y ésta será de mayor  
885 gravedad [54]. No obstante, esta asociación es más débil que la de la leptina, e  
886 incluso hay estudios que sugieren que la adiponectina por sí misma no tiene un  
887 buen valor pronóstico y lo que debería utilizarse es el cociente  
888 leptina/adiponectina [55]. También se ha estudiado la relación entre otras  
889 adipocinas y el asma, como en el caso de la resistina [56], la eotaxina [57] o la  
890 ghrelina [58], pero en estos momentos su uso experimental no está extendido ni  
891 su utilidad claramente demostrada.

892 Se puede concluir que la leptina y la adiponectina tienen relación directa  
893 con el IMC y están involucradas en la patogénesis del asma favoreciendo una  
894 mayor gravedad de ésta [59]. Incluso, se llega a sugerir que éstas podrían ser  
895 dianas terapéuticas para su tratamiento clínico [60].

896 Otra vía por la que se ha intentado demostrar la existencia de una relación  
897 real entre el asma y la obesidad es a través de estudios genéticos. Pese a los  
898 esfuerzos esta vía no ha sido muy fructífera y, aunque existe algún estudio que  
899 sugiere que pueden existir polimorfismos que relacionen ambas patologías [61],  
900 no se han podido extraer conclusiones válidas.

901 Como se puede observar, queda claro que existe una relación entre asma  
902 y obesidad, pero parece no ser una relación simple y fácilmente analizable, sino  
903 que es compleja y multifactorial. Incluso el grupo de Hasler, al realizar un estudio  
904 en el que analiza causalidad entre estas dos enfermedades obtuvo que el asma  
905 es causante de obesidad, pero el sobrepeso y la obesidad no tienen una relación  
906 causal con asma [62]. Encontrando que no existe una coherencia firme en la  
907 relación entre el asma y la obesidad con las teorías actuales, antes  
908 mencionadas, el grupo de Gómez-Llorente llega a sugerir que estas  
909 enfermedades pueden no ser las enfermedades primigenias, sino que pueden  
910 ser simplemente síntomas de una enfermedad inflamatoria subyacente con  
911 afectación generalizada, o incluso una consecuencia secundaria a  
912 disregulaciones de microbiota intestinal [63].

913           En estos momentos la interacción de asma y obesidad se considera como  
914 un asma de difícil tratamiento [28], como se ha establecido anteriormente. Tras  
915 analizar la situación actual de conocimiento en esta materia no queda claro si  
916 esta característica es realmente así por las rutas metabólicas que la producen  
917 [31] o existe un mal diagnóstico [23] o un mal fenotipado de la patología [32].

918           En la actualidad la medicina en general, y el asma en particular, se están  
919 centrando en caracterizar e identificar las razones que fundamentan las  
920 características clínicas de una enfermedad. Las rutas metabólicas,  
921 codificaciones genéticas o las características moleculares son ejemplos de las  
922 ciencias “ómicas” que se están desarrollando en estos momentos. Esta nueva  
923 aproximación, que el conocimiento y la tecnología han facultado, nos está  
924 permitiendo ser capaces de comprender por qué las enfermedades tienen unas  
925 características u otras y también poder elegir tratamientos y abordajes  
926 específicos para un paciente en concreto, que podrían diferir completamente de  
927 los empleados para otro paciente que tuviera, a priori, la misma enfermedad.

928           Pese a que en el asma y obesidad los estudios están intentando avanzar  
929 en esa dirección los resultados no están siendo excesivamente concluyentes y  
930 a veces ni siquiera van en el mismo sentido.

931           Tras analizar la situación se llega a la conclusión de que parte de la causa  
932 de este avance errático es porque no se hace una buena distinción entre lo que  
933 sería un asmático obeso y un paciente con el fenotipo de asma y obesidad. Esto  
934 que, a priori, parecería obvio es imposible de realizar, puesto que no existe  
935 ningún criterio para poder diferenciar entre estos dos tipos de pacientes. De  
936 hecho, como no existe esta delimitación del asma y obesidad, no hay estudios  
937 que puedan comparar estas dos poblaciones. Además, en los estudios  
938 poblacionales en los que se corrobora la existencia de este fenotipo no indican  
939 que todos los pacientes obesos o con sobrepeso tengan las características  
940 previamente citadas, sino que existe un fenotipo, un subgrupo, dentro de los  
941 asmáticos obesos que sí que tiene asma y obesidad, pero son sólo un reducido  
942 grupo.

943           Por otro lado, pero no menos importante, se está continuamente  
944 intentando establecer la relación entre el asma y la obesidad a través del estudio  
945 de los pacientes obesos respecto a los no obesos. Aunque es una aproximación  
946 aparentemente lógica, no parece ser la estrategia más adecuada para abordar

947 este problema, puesto que parte de una ausencia de conocimiento. Se están  
948 intentando acotar las características de pacientes obesos frente a no obesos sin  
949 tener claro cual es el efecto del IMC en el asma. Al no poder disponer de esta  
950 información no se puede establecer si un paciente obeso con asma entra dentro  
951 de los parámetros que se considerarían normales para su condición o no y no se  
952 puede saber si en un estudio los resultados obtenidos dependen de la esperada  
953 influencia de la obesidad en el asma o, por el contrario, manifiesta rasgos de un  
954 fenotipo concreto. Hay que tener en cuenta que si el IMC tiene algún efecto sobre  
955 cualquier variable del asma sería un factor de confusión que afectaría a todos  
956 los fenotipos de asma y se debería normalizar cualquier estudio estadístico  
957 respecto a éste, para evitar sesgos y así poder emitir conclusiones válidas.

958         Esta situación provoca que sea muy difícil extraer conclusiones cuando  
959 se realizan estudios, puesto que no sabemos el porcentaje de pacientes con las  
960 características fenotípicas de asma y obesidad y cuantos sin ellas contiene  
961 nuestra muestra. Por tanto, no se sabe qué tipo de pacientes se están estudiando  
962 y las conclusiones son difícilmente extrapolables a otra población, puesto que  
963 tampoco podremos analizar su composición.

964         Desde mi punto de vista, como se diría de forma coloquial, en la relación  
965 del asma y la obesidad se ha construido la casa por el tejado. Se han identificado  
966 unas características fenotípicas de un grupo de pacientes en estudios  
967 poblacionales y se han corroborado o refutado esos rasgos en estudios con  
968 tamaños muestrales no muy elevados y sin saber si esas alteraciones podían  
969 provenir de la afectación esperable del IMC sobre el asma o mostraban un  
970 comportamiento diferente al esperable.

971         Debido a ello se ha decidido realizar un estudio con una amplia base de  
972 datos de pacientes remitidos para evaluación de asma con más de 3.000  
973 espirometrías, distintos marcadores de alteraciones inmunológicas e  
974 inflamatorias y con la interacción con diversas comorbilidades para, así, poder  
975 analizar la interacción existente entre asma y obesidad. Creo necesario estudiar  
976 los 4 grupos existentes de pacientes definidos por el IMC, <20, 20-25, 25-30, >30  
977 (bajo peso, normopeso, sobrepeso y obesidad, respectivamente) y englobar a  
978 todas las edades en el estudio [4].

979         Además, para poder obtener una correcta visión de la influencia del IMC  
980 en el asma estimo necesario realizar una aproximación que englobe diferentes

981 vertientes de la enfermedad. De esta manera no limitaré el estudio a una variable  
982 concreta, sino que abordaré esta enfermedad desde el punto de vista  
983 inflamatorio, funcional pulmonar y clínico de la enfermedad, para poder encontrar  
984 posibles asociaciones y adquirir una versión más holística de esta interacción  
985 entre el IMC y el asma.

986 En este trabajo no se van a intentar definir las características del fenotipo  
987 de asma y obesidad o una posible relación que pueda ser definida como causal  
988 o comorbilidad. Se quiere realizar un estudio que sería previo a esas  
989 conclusiones. Se intentará establecer qué el IMC es capaz de inducir cambios  
990 en las características funcionales, espirométricas e inflamatorias del asma y  
991 concretar sobre qué variables se generarán dichos cambios. Este estudio quiere  
992 establecer los resultados más básicos de esta relación, para así, poder obtener  
993 una base de conocimiento suficientemente sólida como para caracterizar que es  
994 lo esperable en un paciente con un IMC concreto en los diferentes aspectos de  
995 su asma.

996 Una vez que estas bases y la normalidad esperable estén establecidas es  
997 cuando se podrá, en futuros estudios, analizar los grupos de pacientes que no  
998 cumplan esa normalidad predefinida. De esta manera se podrá comenzar a  
999 determinar qué subgrupos de pacientes con características concretas, fenotipos  
1000 o endotipos, existen dentro de los asmáticos obesos. Una vez definidos los  
1001 grupos se podrá establecer su prevalencia y profundizar en el conocimiento de  
1002 las peculiaridades de cada segmento. Finalmente, una vez reconocidos,  
1003 separados y estudiados cada uno de los grupos estarán perfectamente  
1004 caracterizados y podrán ser manejados y tratados de una forma específica.

1005 No se puede esperar que todos los fenotipos, a excepción del fenotipo de  
1006 asma y obesidad, desaparezcan en los pacientes asmáticos obesos, pero sí se  
1007 sabe que los porcentajes de los fenotipos existentes pueden ser diferentes y que  
1008 parece existir un fenotipo exclusivo en un subgrupo de estos pacientes. Por ello  
1009 es de vital importancia sentar las características básicas de esta relación, para  
1010 poder hacer que el conocimiento de la interacción del asma y la obesidad crezca  
1011 desde unas sólidas raíces basadas en el conocimiento de la interacción existente  
1012 entre el asma y el IMC.

1013

1014

1015  
1016  
1017  
1018  
1019  
1020  
1021  
1022  
1023  
1024  
1025  
1026  
1027  
1028  
1029  
1030  
1031  
1032  
1033  
1034  
1035  
1036  
1037  
1038  
1039  
1040  
1041  
1042  
1043  
1044  
1045  
1046  
1047  
1048



1049

1050

1051

1052

1053

1054

1055

1056

1057

1058

1059

# Hipótesis de trabajo

1060

1061

1062

1063

1064

1065

1066

1067

1068

1069

1070

1071

1072

1073

1074

1075

1076

1077

1078

1079

1080

1081

1082

1083

1084

1085

1086

1087

1088

1089

1090

1091

1092

1093

1094

**1095 Hipótesis de trabajo:**

1096 El IMC es un factor medible en todas las personas y, por tanto, en todos  
1097 los asmáticos. Los diferentes grupos de IMC (infrapeso, normopeso, sobrepeso  
1098 y obesidad) se relacionan con diferentes patrones metabólicos e inflamatorios,  
1099 alterando múltiples rasgos de gran cantidad de enfermedades.

1100 En el asma está descrito que la obesidad modifica las características de  
1101 esta patología e incluso actúa como factor etiológico, pero la relación entre las  
1102 variaciones de IMC y el asma, fuera de fenotipos definidos, no está descrita en  
1103 profundidad.

1104 La hipótesis de este trabajo es que las variaciones de IMC pueden alterar  
1105 las características del asma a diferentes niveles (clínico, funcional e  
1106 inflamatorio). Consecuentemente, antes de poder analizar un posible fenotipo de  
1107 asma y obesidad es necesario conocer que alteraciones son esperables por el  
1108 IMC que presente el paciente en cuestión para, posteriormente, poder definir las  
1109 intrínsecas a un fenotipo concreto.

1110

1111

1112

1113

1114

1115

1116

1117

1118

1119

1120

1121

1122

1123

1124

1125

1126

1127

1128

1129

1130

1131

1132

1133

1134

1135

1136

1137

1138

1139

1140

1141

1142

1143

1144

1145

1146

1147

1148

1149

1150

1151

1152

1153

1154

1155

1156

1157

1158

1159

1160

# Objetivos

1161

1162

1163

1164

1165

1166

1167

1168

1169

1170

1171

1172

1173

1174

1175

1176

1177

1178

1179

1180

1181

1182

1183

1184

1185

1186

1187

1188

1189

1190

1191

1192

1193

1194

1195

1196

1197 **Objetivos:**1198 • **Objetivos principales:**

1199 ○ Analizar si el IMC induce características específicas al asma que puedan  
1200 influir en el fenotipaje de un paciente.

1201 ○ Evaluar si los diferentes grupos de IMC se comportan igual al estudiar  
1202 parámetros espirométricos, broncodilatación, edad de aparición del  
1203 asma, características del asma, IgE total, FeNO, eosinofilia, atopia o ante  
1204 la existencia de comorbilidades en pacientes asmáticos.

1205 • **Objetivos secundarios:**

1206 ○ Identificar si algún parámetro del asma se altera en los diferentes grupos  
1207 definidos actualmente por el IMC (<20, 20-25, 25-30 y >30).

1208 ○ Observar si existe diferencia entre sexos y si se corresponden las  
1209 alteraciones para los diferentes grupos de IMC.

1210 ○ Analizar si los grupos predeterminados de IMC son correctos, o son  
1211 demasiado amplios para poder establecer diferencias y subgrupos  
1212 efectivos.

1213 ○ Analizar si las características y biomarcadores asociados a IMC se  
1214 comportan de la misma manera en los diferentes grupos de edad.

1215 ○ Identificar que características del asma son atribuibles a presentar un  
1216 IMC alto y cuales son específicas de fenotipos concretos, como el de asma  
1217 y obesidad.

1218 ○ Analizar si existe relación entre el IMC y la presencia de disanapsis de vía  
1219 aérea y si esta relación se comporta de igual manera entre los asmáticos  
1220 y los no asmáticos.

1221

1222

1223

1224

1225

1226

1227

1228

1229

1230

1231

1232

1233

1234

1235

1236

1237

1238

1239

1240

1241

1242

1243

1244

1245

1246

1247

1248

1249

1250

1251



1252

1253

1254

1255

1256

1257

1258

1259

1260

1261

1262

# **Materiales y Métodos**

1263

1264

1265

1266

1267

1268

1269

1270

1271

1272

1273

1274

1275

1276

1277

1278

1279

1280

1281

1282

1283

1284

1285

1286

1287

1288

1289

1290

1291

1292

1293

1294

1295

1296

1297

## 1298 **Materiales y métodos**

### 1299 **Estudio**

1300 Este proyecto se describe como un estudio retrospectivo y observacional,  
1301 que se diseñó una vez finalizado el periodo de inclusión antes mencionado. Por  
1302 tanto, todas las historias clínicas analizadas y las pruebas realizadas en el  
1303 estudio no estuvieron afectadas por éste y se realizaron según la práctica clínica  
1304 habitual y siguiendo los protocolos establecidos en el hospital.

1305 La realización de este estudio ha sido aprobada por el comité de ética  
1306 dependiente de este hospital.

1307

### 1308 **Base de datos y sujetos**

1309 En este trabajo se incluyeron todos los pacientes de 3 a 99 años que  
1310 fueron remitidos al servicio de alergología del Hospital General de Villalba  
1311 (Collado Villalba, Comunidad de Madrid) con sospecha de asma y fueron  
1312 capaces de realizar una espirometría con una técnica válida, desde noviembre  
1313 de 2014 hasta noviembre de 2017. Todos los individuos incluidos fueron  
1314 pacientes derivados por primera vez al hospital. Para intentar evitar sesgos,  
1315 debido al seguimiento desigual de pacientes nuevos y en revisión, se decidió  
1316 incluir solo la primera consulta de cada paciente.

1317 Una vez seleccionada la primera consulta de los pacientes con una  
1318 espirometría válida se analizaron sus historias clínicas y se excluyeron del  
1319 estudio todos aquellos a los que no se les realizó la espirometría para valorar un  
1320 posible diagnóstico de asma. Para la realización de las espirometrías y su  
1321 validación para el estudio se siguieron las recomendaciones de las sociedades  
1322 americana (ATS) y europea (ERS) de neumología [64]. Las espirometrías debían  
1323 cumplir los criterios de usabilidad y repetibilidad descritos en el documento. El  
1324 espirómetro se calibró al inicio de cada sesión y las condiciones de temperatura  
1325 y humedad fueron constantes y estuvieron controladas en todo momento. En  
1326 toda espirometría se realizaron, al menos, 3 maniobras con variación menor a  
1327 0,150 L y todas fueron realizadas por personal con experiencia en la realización  
1328 de espirometrías y con el paciente sentado en posición erguida y con una pinza  
1329 taponando las narinas [64].

1330 Finalmente, se evaluaron todas las historias clínicas seleccionadas y solo  
1331 se incluyeron en el estudio aquellas en las que se podía comprobar que se había  
1332 diagnosticado el asma según los criterios de las guías de asma [5], que se  
1333 explican posteriormente en la sección de asma.

1334 Se decidió recoger una gran cantidad de variables que pudieran ofrecer  
1335 una visión holística de la interacción entre asma e IMC. Para ello se eligieron  
1336 variables que fueran relevantes y describieran características demográficas,  
1337 biométricas, funcionales, inflamatorias, características de la enfermedad y  
1338 relación con otras comorbilidades.

1339 Las variables concretas introducidas en la base de datos han sido:

1340 - **Variables demográficas:**

- 1341 ○ Edad
- 1342 ○ Sexo

1343 - **Variables biométricas:**

- 1344 ○ Altura
- 1345 ○ Peso
- 1346 ○ IMC

1347 - **Variables funcionales:**

- 1348 ○ FEV1 (volumen, porcentaje respecto a predicho y Z-score).
- 1349 ○ FVC (volumen, porcentaje respecto a predicho y Z-score).
- 1350 ○ Volumen espiratorio forzado entre el 25% y 75% del volumen  
1351 espirado (FEF25-75%) (volumen y porcentaje respecto a  
1352 predicho).
- 1353 ○ FEV1/FVC (total y Z-score).
- 1354 ○ Resultado de pruebas broncodilatadora de la espirometría:
  - 1355 ■ Positiva: Variación >12% y 200ml en FEV1.
  - 1356 ■ Negativa: Variación <12% y/o 200ml en FEV1, <35% en  
1357 FEF25-75% y <10% en FVC.
  - 1358 ■ Parcial (\*): Variación <12% y/o 200ml en FEV1, pero >35%  
1359 en FEF25-75% y/o >10% en FVC.

1360 - **Variables inflamatorias:**

- 1361 ○ FeNO.
- 1362 ○ Eosinófilos en sangre periférica.

1363 - **Características de la enfermedad:**

- 1364           ○ Diagnóstico de asma (Sí/No).
- 1365           ○ Inicio del asma antes de los 12 años (Sí/No).
- 1366           ○ Inicio del asma antes de los 40 años (Sí/No).
- 1367           ○ Asma alérgica (Sí/No).
- 1368           ○ Asma persistente (Sí/No).
- 1369           ○ El paciente se encuentra con exposición a su desencadenante / se  
1370           encuentra en periodo sintomático (Sí/No).
- 1371           ○ El paciente presenta síntomas en el momento de realizar la  
1372           espirometría (Sí/No).
- 1373       **- Comorbilidades:**
- 1374           ○ Rinitis (Sí/No).
- 1375           ○ Atopia (Sí/No). Se define atopia como presencia de  
1376           sensibilizaciones a alimentos o aeroalérgenos.
- 1377           ○ Alergia a alimentos (Sí/No).
- 1378           ○ Alergia de contacto (Sí/No).
- 1379           ○ Alergia a medicamentos [Alergia a cualquier medicamento/No  
1380           alergia/Alergia a antiinflamatorios no esteroideos (AINE)].
- 1381           ○ Presencia de otras comorbilidades (Sí/No) además se registraron  
1382           todas las comorbilidades.
- 1383       **- Otras variables:**
- 1384           ○ IgE total.
- 1385           ○ Medicación de base utilizada en el momento de la espirometría. Se  
1386           realizó una clasificación de la medicación utilizada, por escalones,  
1387           según indican las guías actuales [5].
- 1388

## 1389 **Asma**

1390           Todas las historias clínicas fueron revisadas para comprobar que existiera  
1391           un diagnóstico sólido y fiable de asma. Indistintamente de si esta enfermedad se  
1392           había diagnosticado o rechazado este análisis debía regirse por lo establecido  
1393           en las guías clínicas existentes, la GEMA en este caso [5].

1394           El diagnóstico de asma se estableció como positivo en caso de que el  
1395           paciente presentara síntomas compatibles con asma acompañados de una  
1396           prueba broncodilatadora positiva y/o una mejoría de la reversibilidad o el cuadro  
1397           clínico tras un tratamiento de 2 semanas con corticoides sistémicos o 2-8

1398 semanas con corticoides inhalados [5]. Como bien se ha indicado anteriormente,  
1399 solo la primera visita se incluyó en el estudio, pero para poder evaluar el  
1400 diagnóstico de asma se consultó si el paciente había presentado una buena  
1401 respuesta a tratamiento en consultas posteriores. Datos recogidos en posteriores  
1402 consultas como el tratamiento realizado, evolución de síntomas o cualquier  
1403 medición no fue tomada en cuenta, solo se comprobó si el diagnóstico se basó en  
1404 la premisa de haber presentado buena respuesta a tratamiento. Debido a esto  
1405 no se pudo evaluar la gravedad del asma, puesto que no se recogieron datos de  
1406 medicación o control fuera de la primera visita de cada paciente.

1407

#### 1408 **Disanapsis de vía aérea**

1409 Se decidió estudiar si existía relación entre la obesidad y la presencia de  
1410 disanapsis de vía aérea. Para ello se estudió solo al estrato <18 años. Para ello solo  
1411 se seleccionaron a niños y adolescentes con FEV1 normal o elevado (FEV1 Z-  
1412 score >-1,65) y FVC normal o elevado (FVC Z-score >0,67) [14].

1413 Una vez realizada esta selección se dividió a los pacientes entre los que  
1414 presentan disanapsis (FEV1/FVC <80%) y controles (FVC >80%) [14].

1415

#### 1416 **Análisis de datos**

1417 Para analizar los datos recogidos en la base de datos se decidió comenzar  
1418 con un análisis descriptivo de toda la población incluida en el estudio. Para ello  
1419 se describieron las variables de forma acorde con sus características. Las  
1420 variables discretas fueron descritas como frecuencia (%). Las variables  
1421 continuas se dividieron según sus características de normalidad. Las variables  
1422 paramétricas se describieron como media desviación  $\pm$  típica. En el caso de las  
1423 variables no gaussianas el formato elegido fue mediana (desviación  
1424 intercuartílica). Para poder determinar si las variables continuas se ajustaban o  
1425 no a una distribución normal se decidió superponer el histograma de cada  
1426 variable y la recta de normalidad de dicha distribución. Los test de Kolmogorov-  
1427 Smirnov y Shapiro-Wilk no pudieron ser utilizados debido a que son pruebas muy  
1428 sensibles, no válidos para tamaños muestrales superiores a 200-300.

1429 Posteriormente, se dividió a los pacientes entre asmáticos y no asmáticos  
1430 y se compararon todas las variables para ver si existían diferencias  
1431 estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes. Para realizar

1432 estas comparaciones se utilizaron diferentes procedimientos, nuevamente  
1433 definidos por las características de las variables. Las variables discretas se  
1434 compararon con la prueba de Chi-cuadrado cuando todos los tamaños  
1435 muestrales eran mayores de 5. En caso de que, al menos, uno de los tamaños  
1436 muestrales fuera menor de 5, la prueba empleada fue el test exacto de Fisher.  
1437 Las variables continuas también se dividieron entre normales y no normales. Las  
1438 variables con una distribución normal se analizaron mediante pruebas  
1439 paramétricas, en este caso la t de student. Para variables no paramétricas la  
1440 prueba utilizada para la comparación fue la U- Mann Whitney.

1441 Debido a que como se ha observado en la literatura y se ha comprobado  
1442 en el posterior análisis, la edad y el sexo son dos factores de confusión  
1443 importantes, tanto en asma [31,34-36] como obesidad [32,36], se decidió  
1444 normalizar todos los análisis respecto de estas dos variables. Para comprobar si  
1445 eran factores de confusión importantes se llevaron a cabo regresiones lineales  
1446 multivariantes con varias variables y se comprobó que tanto edad como sexo  
1447 alteraban de forma significativa el efecto de los predictores, confirmando así que  
1448 ambas son factores de confusión.

1449 Para la normalización por sexos se estratificó a los pacientes en hombres  
1450 y mujeres y crear dos tablas independientes, como se recomienda en la literatura  
1451 [31]. Para la normalización de la edad se realizó la prueba de ANCOVA con ésta  
1452 como covariante. Se optó por normalizar siempre mediante una prueba de  
1453 ANCOVA y no por estratificación debido a que no existen puntos de corte claros  
1454 para establecer grupos de edades en el asma y así no se pierde información  
1455 relevante. Para asegurar que la ANCOVA se pudiera realizar en todas las  
1456 comparaciones se comprobó que todas las distribuciones de residuos fueran  
1457 normales y se realizó la prueba de Levene para comprobar igualdad de  
1458 varianzas.

1459 Además de estas dos variables, y puesto que en el test ANCOVA se  
1460 pueden introducir más de una covariante de forma simultánea se normalizó  
1461 también respecto a la medicación corticoidea que estaba recibiendo el paciente  
1462 como tratamiento

1463 En las variables discretas dicotómicas se decidió calcular OR y RR. En  
1464 las ocasiones en que el valor 1 estaba contenido dentro del intervalo de

1465 confianza del 95% estos valores de riesgo se estipularon como no significativos  
1466 (NS).

1467           Posteriormente estos mismos procedimientos se aplicaron para analizar  
1468 las posibles diferencias que pudieran existir entre mujeres y hombres y también  
1469 entre los asmáticos y no asmáticos en cada grupo de IMC (bajo peso,  
1470 normopeso, sobrepeso y obesidad).

1471           Tras estas comparaciones iniciales se procedió a dividir a todos los  
1472 asmáticos en los 4 grupos de IMC existentes, bajo peso, normopeso, sobrepeso  
1473 y obesidad. Las variables se describieron como se menciona anteriormente, pero  
1474 el análisis para buscar posibles diferencias estadísticamente significativas varió.  
1475 En este caso la comparación entre las variables discretas se analizaron con la  
1476 prueba de Chi-cuadrado, realizando comparaciones 2 a 2. Puesto que en este  
1477 caso las comparaciones siguen siendo 2 a 2 se volvió a calcular tanto OR como  
1478 RR en las variables dicotómicas.

1479           Por el contrario, para el análisis de las variables continuas las pruebas  
1480 elegidas fueron diferentes, por ser más de 2 grupos los comparados. Para las  
1481 variables con distribución normal se realizó una comparación de medias  
1482 paramétricas, mediante el test ANOVA. Para poder realizar comparaciones 2 a  
1483 2 entre los grupos existentes se realizó una prueba post-hoc, en este caso la  
1484 prueba de Bonferroni. En el caso de variables continuas que no se adherían a  
1485 una distribución normal la prueba no paramétrica elegido fue la prueba de  
1486 Kruskal Wallis. Para la realización de comparaciones 2 a 2 entre los grupos  
1487 existentes se empleó la prueba de U-Mann Whitney.

1488           La normalización por estratificación de sexos y ANCOVA con edad y toma  
1489 de medicación como variante se realizó también para las comparaciones con 4  
1490 grupos, utilizando para ello también una prueba de post-hoc Bonferroni.

1491           También se dividió a los pacientes en 4 grupos de edad (3-18 años, 19-  
1492 39 años, 40-64 años y > 65 años). Se realizaron comparaciones entre los 4  
1493 grupos de edad y posteriormente entre los 4 grupos existentes de IMC en cada  
1494 uno de los segmentos. Para evitar la pérdida de potencia de las pruebas antes  
1495 mencionadas al realizar la estratificación por sexos y grupos de edad se decidió  
1496 realizar también un análisis estratificado por grupos de edad, pero sin estratificar  
1497 por sexos. En este caso, además de los análisis antes mencionados se introdujo  
1498 el sexo como una covariable más en la normalización mediante ANCOVA.



1499            Como análisis del efecto que el IMC tiene en el asma se elaboraron  
1500 histogramas con curvas de tendencias para cada una de las variables y  
1501 categorías de pacientes a estudiar. Para ello se hizo una descripción general de  
1502 cada variable y posteriormente se realizaron comparaciones gráficas entre  
1503 asmáticos y no asmáticos, mujeres y hombres y entre hombres asmáticos y no  
1504 asmáticos y mujeres asmáticas y no asmáticas. Posteriormente estas  
1505 comparaciones se llevaron a cabo también en asmáticos según los 4 grupos de  
1506 IMC, comparando también entre hombres y mujeres y según los 4 grupos de  
1507 edad y comparando por sexos. Debido a que los tamaños de algunas de las  
1508 muestras se redujeron de forma significativa al estratificar tanto por sexo como  
1509 por grupos de edad se decidió realizar estos mismos análisis estratificados por  
1510 grupos de edad, pero no por sexos. De esta manera se aumenta la potencia de  
1511 las pruebas estadísticas, permitiendo obtener diferencias estadísticamente  
1512 significativas que pudieran no haberse revelado con muestras menores.

1513            Además de las variables antes mencionadas se decidió estudiar si existía  
1514 relación entre la obesidad y la presencia de disanapsis de vía aérea. Solo se  
1515 estudió al estrato de <18 años. Se establecieron los grupos de pacientes con  
1516 disanapsis y los controles y posteriormente se estratificaron los pacientes entre  
1517 asmáticos y no asmáticos.

1518            Con esta diferenciación se procedió a comparar si existían diferencias  
1519 estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de IMC mediante la  
1520 prueba Chi cuadrado y se analizaron riesgos mediante el cálculo del RR y OR.

1521

1522

1523

1524

1525

1526

1527

1528

1529

1530

1531

1532

1533

1534

1535

1536

1537

1538

1539

1540

1541

1542

1543

1544

1545

1546

1547

1548

1549

1550

1551

1552

1553

1554

1555

1556

1557

1558

1559

1560

1561

1562

1563

1564

1565

1566

# Resultados

1567

1568

1569

1570

1571

1572

1573

1574

1575

1576

1577

1578

1579

1580

1581

1582

1583

1584

1585

1586

1587

1588

1589

1590

1591

1592

1593

1594

1595

1596

1597

1598

1599

1600

1601

1602

1603

1604 **Resultados**1605 **Análisis descriptivo de la muestra:**

1606 Como se puede apreciar (Tabla I) este estudio tiene un tamaño muestral  
 1607 de 2514 pacientes, con 1458 asmáticos y 1056 no asmáticos. De estos, 1482  
 1608 son hombres y 1032 mujeres. En este análisis descriptivo (Tabla I) se puede  
 1609 observar que existen diferencias estadísticamente significativas, tanto entre  
 1610 asmáticos y no asmáticos como entre hombres y mujeres en casi todas las  
 1611 variables analizadas.

1612 **Tabla I**1613 **Análisis descriptivo de la muestra completa**1614 **Tabla Ia:**1615 **Análisis descriptivo de la muestra completa: valores demográficos**

	Toda la muestra	Asmáticos	No asmáticos	Asmáticos vs No asmáticos	Hombres	Mujeres	Hombres vs mujeres
Tamaño muestra	2514	1458	1056	-	1482	1032	-
Edad	30,83 ± 17,62	29,79 ± 16,6	32,37 ± 18,84	<0,001***	33,24 ± 17,3	27,38 ± 17,5	<0,001***
Hombres	1482 (59%)	845 (59%)	637 (60%)	0,234	1482	0	-
Mujeres	1032 (41%)	613 (42%)	419 (40%)	0,234	0	1032	-
Peso (Kg)	64,78 ± 21,60	64,67 ± 21,41	64,93 ± 21,87	0,756	62,74 ± 17,88	67,71 ± 25,76	<0,001***
Altura (Cm)	160,47 ± 15,80	160,91 ± 15,49	159,86 ± 16,20	0,099	158,38 ± 11,68	163,47 ± 19,93	<0,001***
IMC	24,45 ± 5,81	24,28 ± 5,67	24,67 ± 5,99	0,099	24,66 ± 5,78	24,15 ± 5,85	0,031*

1617 **Tabla Ia:** Los datos se presentan como n (%) y media ± desviación típica, IMC: Índice de masa corporal, \*: p<0.05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001.

1618 **Tabla Ib:**1619 **Análisis descriptivo de la muestra completa: valores espirométricos**

	Toda la muestra	Asmáticos	No asmáticos	Asmáticos vs No asmáticos	Hombres	Mujeres	Hombres vs mujeres
FEV 1 (L)	2,96 ± 0,94	2,95 ± 0,92	2,98 ± 0,98	0,311	2,72 ± 0,66	3,31 ± 1,16	<0,001***
FEV 1 %	101,35 ± 14,73	99,37 ± 15	104,09 ± 13,91	<0,001***	102,18 ± 14,59	100,16 ± 14,86	<0,001***
FEV 1 Z-score	-0,40 ± 1,42	-0,52 ± 1,41	-0,23 ± 1,41	<0,001***	-1,12 ± 0,98	0,64 ± 1,3	<0,001***
FVC (L)	3,65 ± 1,18	3,67 ± 1,17	3,62 ± 1,19	0,259	3,31 ± 0,79	4,13 ± 1,45	<0,001***
FVC %	105,47 ± 13,75	104,61 ± 13,71	106,64 ± 13,76	<0,001***	107,08 ± 13,99	103,18 ± 13,11	<0,001***
FVC Z-score	-0,22 ± 1,44	-0,24 ± 1,42	-0,18 ± 1,46	0,328	-1,07 ± 0,95	1,01 ± 1,09	<0,001***
FEV 1/FVC (L)	81,58 ± 7,45	80,69 ± 7,88	82,82 ± 6,61	<0,001***	82,27 ± 7,18	80,61 ± 7,72	<0,001***
FEV 1/FVC Z-score	-0,36 ± 1,05	-0,5 ± 1,09	-0,16 ± 0,96	<0,001***	-0,14 ± 1,03	-0,67 ± 1,01	<0,001***
FEF 25-75 (L)	3,01 ± 1,18	2,92 ± 1,15	3,13 ± 1,21	<0,001***	2,86 ± 1	3,22 ± 1,37	<0,001***
FEF 25-75 %	83,84 ± 24,58	80,37 ± 24,78	88,62 ± 23,47	<0,001***	83,19 ± 24,27	84,76 ± 24,98	0,116
Broncodilatación+	161 (9%)	145 (13%)	16 (2%)	<0,001***	82 (8%)	79 (11%)	0,029*
Broncodilatación *	176(10%)	117 (11%)	59 (8%)	0,018*	105 (10%)	71 (%)	0,860
Broncodilatación -	1489 (82%)	822 (76%)	667 (90%)	<0,001***	891 (83%)	598 (80%)	0,143

1621 **Tabla Ib:** Los datos se presentan como n (%) y media ± desviación típica, FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FVC: Capacidad vital forzada,  
 1622 FEF25-75: flujo espiratorio forzado entre el 25% y 75% de la espirometría, Broncodilatación +: Variación en FEV1 >12% en la prueba de broncodilatación,  
 1623 Broncodilatación\*: Variación del FVC >10% y/o variación del FEF25-75 >30% con variación de FEV1 <12% en la prueba broncodilatadora, Broncodilatación -:  
 1624 Variación de FEV1<12%, variación de FEF25-75 <30% y variación de FVC <10% en la prueba broncodilatadora, %: Porcentaje, \*: p<0.05, \*\*: p<0,01, \*\*\*:  
 1625 p<0,001.

1629 **Tabla Ic:**1630 **Análisis descriptivo de la muestra completa: características fenotípicas del asma**

	Toda la muestra	Asmáticos	No asmáticos	Asmáticos vs No asmáticos	Hombres	Mujeres	Hombres vs mujeres
Diagnóstico Asma	1458 (58%)	1458 (100%)	0	-	845 (57%)	613 (59%)	0,234
Inicio asma antes 12 años	536 (21%)	536 (37%)	0	-	248 (29%)	288 (47%)	<0,001***
Inicio asma antes 40 años	1238 (49%)	1238 (85%)	0	-	703 (83%)	535 (87%)	0,032*
Asma Alérgica	1170 (47%)	1170 (80%)	0	-	669 (79%)	501 (82%)	0,226
Asma en periodo sintomático	845 (34%)	845 (58%)	0	-	503 (60%)	342 (56%)	0,154
Asma Persistente	406 (16%)	406 (28%)	0	-	254 (30%)	152 (25%)	0,027
Síntomas en la actualidad	624 (25%)	421 (29%)	203 (19%)	<0,001***	391 (26%)	233 (23%)	0,030*

1631 **Tabla Ic:** Los datos se presentan como n (%), \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001.

1633 **Tabla Id:**1634 **Análisis descriptivo de la muestra completa: relación con comorbilidades**

	Toda la muestra	Asmáticos	No asmáticos	Asmáticos vs No asmáticos	Hombres	Mujeres	Hombres vs mujeres
Rinitis	2223 (88%)	1396 (96%)	827 (79%)	<0,001***	1307 (88%)	916 (89%)	0,661
Atopia	2113 (84%)	1361 (93%)	752 (71%)	<0,001***	1212 (82%)	901 (87%)	<0,001***
Alergia a alimentos	392 (16%)	256 (18%)	136 (13%)	0,001**	237 (16%)	155 (15%)	0,509
Alergia a medicamentos	114 (5%)	73 (5%)	41 (4%)	0,181	29 (2%)	11 (1%)	0,013
AINes vs medicamentos	74 (65%)	53 (73%)	21 (51%)	0,022*	51 (64%)	23 (68%)	0,077
AINes vs total	74 (3%)	53 (4%)	21 (2%)	0,016*	51 (3%)	23 (2%)	0,690
Alergia de contacto	44 (2%)	31 (2%)	13 (1%)	0,091	38 (3%)	6 (1%)	<0,001***
Comorbilidades	415 (17%)	181 (12%)	234 (22%)	<0,001***	252 (17%)	163 (16%)	0,4217
Dermatitis atópica	146 (6%)	95 (7%)	51 (5%)	0,074	82 (6%)	64 (6%)	0,481
Infección respiratoria	63 (3%)	7 (0%)	56 (5%)	<0,001***	34 (2%)	29 (3%)	0,416
Urticaria / angioedema	52 (2%)	20 (1%)	32 (3%)	0,004**	39 (3%)	13 (1%)	0,017*

1635 **Tabla Id:** Los datos se presentan como n (%), AINE: Antiinflamatorio no esteroideo, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001.

1637 **Tabla Ie:**1638 **Análisis descriptivo de la muestra completa: variables inflamatorias e IgE total**

	Toda la muestra	Asmáticos	No asmáticos	Asmáticos vs No asmáticos	Hombres	Mujeres	Hombres vs mujeres
FeNO (ppb)	28 (34,1)	32,8 (41,1)	23,45 (21,35)	<0,001***	25,1 (29,3)	32,85 (40,73)	<0,001***
Eosinófilos (Eos/uL)	200 (300)	300 (300)	200 (200)	<0,001***	200 (300)	300 (200)	<0,001***
IgE (kU/L)	171 (401,5)	207 (442,15)	125,5 (267,15)	<0,001***	159 (319,63)	200 (522,7)	<0,001***

1639 **Tabla Ie:** Los datos se presentan como mediana (rango intercuartílico), FeNO: Fracción exhalada de óxido nítrico, IgE: Inmunoglobulina E, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001.

1642 Dentro de las otras comorbilidades, presentadas en la muestra total de  
 1643 pacientes, se encontraron diagnosticadas dermatitis atópica (146, 5,8%),  
 1644 infecciones respiratorias agudas (63, 2,5%), urticaria/angioedema espontáneo  
 1645 (52, 2,1%), reflujo gastroesofágico (31, 1,2%), faringitis/laringitis crónica (25,  
 1646 1%), poliposis nasosinusal (23, 0,9%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica  
 1647 (EPOC) (15, 0,6%), esofagitis eosinofílica respondedora o no a inhibidores de la

1648 bomba de protones (10, 0,4%), síndrome de apnea/hipopnea del sueño (8,  
1649 0,3%), tos por uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (8,  
1650 0,3%), anafilaxia idiopática (4, 0,2%), ansiedad (3, 0,1%), espasmo laríngeos (3,  
1651 0,1%), uso de betabloqueantes (2, 0,1%), angioedema hereditario (1, 0,0%),  
1652 escoliosis (1, 0,0%), disnea multifactorial (1, 0,0%), histiocitosis X (1, 0,0%),  
1653 lupus eritematoso (1, 0,0%), paquipleuritis con lóbulo accesorio de la ácidos (1,  
1654 0,0%), sarcoidosis (1, 0,0%), disfunción diastólica con insuficiencia aórtica (1,  
1655 0,0%), síndrome de fatiga crónica (1, 0,0%), enfermedad de Graves (1, 0,0%),  
1656 pitiriasis alba (1, 0,0%) y nódulo pulmonar con zona en vidrio deslustrado (1,  
1657 0,0%).

1658

### 1659 **Pacientes asmáticos:**

1660 Una vez realizado un análisis descriptivo de la muestra se pasa a estudiar  
1661 nuestra población objetivo que son los asmáticos, para así poder analizar los  
1662 efectos que tiene IMC sobre estos pacientes.

1663 En este caso no solo se realiza un análisis descriptivo, sino que en los  
1664 resultados se muestra también un análisis del riesgo, mediante el cálculo de OR  
1665 y RR en las variables dicotómicas y se normaliza por edad y tratamiento con  
1666 corticoides inhalados en el tratamiento mediante la aplicación de un test  
1667 ANCOVA, de comparación de varianzas. Se muestran los datos antes de  
1668 normalizar y después de normalizar los resultados por sexo y edad para poder  
1669 analizar los resultados que se obtendrían realizando y sin realizar estas  
1670 operaciones y así enfatizar la necesidad de su uso, puesto que no siempre se  
1671 llevan a cabo en los estudios que versan sobre estas enfermedades.

1672 Como primer paso se decidió realizar una comparación entre hombres y  
1673 mujeres, para poder comprobar si existían diferencias entre ambos sexos en las  
1674 características del asma y la composición de los grupos de IMC.

1675 Como se puede observar en los resultados (Tabla II) existen diferencias  
1676 entre sexos en casi todas las categorías. Estas diferencias estadísticamente  
1677 significativas se mantienen después de la normalización por edad y uso de  
1678 corticoides inhalados en las variables continuas.

1679 Las variables discretas, que en todos los casos son dicotómicas y  
1680 absolutas, muestran diferencias estadísticamente significativas y diferencia en  
1681 riesgos entre sexos (OR y RR) en solo algunas de las variables (Tabla II).

1682 En esta tabla se observa que los hombres tienen menor media de edad,  
1683 pero mayores dimensiones (talla y peso) que las mujeres, mientras que su IMC  
1684 es menor. Los parámetros espirométricos de los hombres también son mayores  
1685 que los de las mujeres, pero porcentualmente son siempre menores (Tabla II).

1686 El asma de inicio temprano es siempre mayor entre los hombres, tanto si  
1687 establecemos el punto de corte en los 12 años como si lo establecemos en los  
1688 40. La atopía es mayor en hombres, pero, por el contrario, tanto el asma  
1689 persistente, como la alergia de contacto es mayor entre las mujeres (Tabla II).

1690 Finalmente, en las muestras analíticas analizadas (IgE, eosinófilos en  
1691 sangre y FeNO) los 3 parámetros presentan diferencias estadísticamente  
1692 significativas, siendo siempre mayores sus niveles en hombres (Tabla II).

1693

**Tabla II****Hombres asmáticos vs mujeres asmáticas**

1694

1695

**Tabla IIa:**

1696

1697

**Hombres asmáticos vs mujeres asmáticas: valores demográficos**

	Mujeres	Hombres	Hombres vs Mujeres	ANCOVA	Odds Ratio	Riesgo Relativo cohorte hombres	Riesgo relativo cohorte mujeres
Tamaño muestra	845	613	-	-	-	-	-
Edad	32,18 ± 16,10	26,51 ± 16,73	<0,001***	-	-	-	-
Peso (Kg)	62,85 ± 17,14	67,17 ± 25,99	<0,001***	<0,001***	-	-	-
Altura (Cm)	158,90 ± 10,93	163,68 ± 19,84	<0,001***	<0,001***	-	-	-
IMC	24,56 ± 5,49	23,91 ± 5,91	0,032*	0,071	-	-	-

1698

1699

**Tabla IIa:** Los datos se presentan como media ± desviación típica, IMC: Índice de masa corporal, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001.

1700

**Tabla IIb:**

1701

**Hombres asmáticos vs mujeres asmáticas: valores espirométricos**

	Mujeres	Hombres	Hombres vs Mujeres	ANCOVA	Odds Ratio	Riesgo Relativo cohorte hombres	Riesgo relativo cohorte mujeres
FEV1 (L)	2,73 ± 0,65	3,24 ± 1,12	<0,001***	<0,001***	-	-	-
FEV1 %	100,41 ± 14,79	97,94 ± 15,17	0,002**	0,001**	-	-	-
FEV1 Z-score	-1,21 ± 1,01	0,44 ± 1,31	<0,001***	<0,001***	-	-	-
FVC (L)	3,36 ± 0,77	4,11 ± 1,45	<0,001***	<0,001***	-	-	-
FVC %	106,3 ± 13,74	102,29 ± 13,33	<0,001***	<0,001***	-	-	-
FVC Z-score	-1,09 ± 0,93	0,93 ± 1,13	<0,001***	<0,001***	-	-	-
FEV1/FVC (L)	81,49 ± 7,52	79,6 ± 8,24	<0,001***	<0,001***	-	-	-
FEV1/FVC Z-score	-0,28 ± 1,07	-0,82 ± 1,04	<0,001***	<0,001***	-	-	-
FEF25-75 (L)	2,8 ± 1	3,07 ± 1,31	<0,001***	<0,001***	-	-	-
FEF25-75 %	80,18 ± 24,68	80,63 ± 24,95	0,733	0,409	-	-	-
Broncodilatación+	74 (12%)	71 (16%)	0,075	-	1,365	1,151	0,843
Broncodilatación*	67 (11%)	50 (11%)	0,826	-	1,044	1,019	0,975
Broncodilatación-	490 (78%)	332 (73%)	0,098	-	0,790	0,903	1,143

1702

1703

1704

1705

1706

**Tabla IIb:** Los datos se presentan como n (%) y media ± desviación típica, FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FVC: Capacidad vital forzada, FEF25-75: flujo espiratorio forzado entre el 25% y 75% de la espirometría. Broncodilatación+: Variación en FEV1 >12% en la prueba de broncodilatación, Broncodilatación\*: Variación del FVC >10% y/o variación del FEF25-75 >30% con variación de FEV1 <12% en la prueba broncodilatadora, Broncodilatación -: Variación de FEV1 <12%, variación de FEF25-75 <30% y variación de FVC <10% en la prueba broncodilatadora, %: Porcentaje, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001, ANCOVA: Negativo para test de Levene, NS: No significativo.



1707  
1708**Tabla IIc:**  
**Hombres asmáticos vs mujeres asmáticas: características fenotípicas del asma**

	Mujeres	Hombres	Hombres vs Mujeres	ANCOVA	Odds Ratio	Riesgo Relativo cohorte hombres	Riesgo relativo cohorte mujeres
Inicio asma antes 12 años	248 (29%)	288 (47%)	<0,001***	-	0,469	0,715	1,524
Inicio asma antes 40 años	703 (83%)	535 (87%)	0,032*	-	0,722	0,880	1,219
Asma Alérgica	669 (79%)	501 (82%)	0,226	-	0,850	0,936	1,101
Asma en período sintomático	503 (60%)	342 (56%)	0,154	-	1,165	1,067	0,916
Asma Persistente	254 (30%)	152 (25%)	0,027*	-	1,303	1,114	0,854
Síntomas en la actualidad	257 (30%)	164 (27%)	0,128	-	1,197	1,077	0,900

Tabla IIc: Los datos se presentan como n (%), \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001, NS: No significativo.

1709  
17101711  
1712**Tabla II d:**  
**Hombres asmáticos vs mujeres asmáticas: relación con comorbilidades**

	Mujeres	Hombres	Hombres vs Mujeres	ANCOVA	Odds Ratio	Riesgo Relativo cohorte hombres	Riesgo relativo cohorte mujeres
Rinitis	811 (96%)	585 (95%)	0,611	-	1,142	1,059	0,928
Atopia	778 (92%)	583 (95%)	0,022*	-	0,598	0,828	1,385
Alergia a alimentos	152 (18%)	104 (17%)	0,612	-	1,073	1,030	0,959
Alergia a medicamentos	50 (6%)	23 (4%)	0,061	-	1,613	1,193	0,740
AINEs vs medicamentos	35 (70%)	18 (78%)	0,462	-	0,648	0,881	1,358
AINEs vs total	35 (4%)	18 (3%)	0,225	-	1,428	1,145	0,802
Alergia de contacto	25 (3%)	6 (1%)	0,010*	-	3,084	1,403	0,455
Comorbilidades	105 (12%)	76 (12%)	0,951	-	1,010	1,004	0,994

Tabla II d: Los datos se presentan como n (%), AINE: Antiinflamatorio no esteroideo, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001, NS: No significativo.

1713  
17141715  
1716**Tabla II e:**  
**Hombres asmáticos vs mujeres asmáticas: variables inflamatorias e IgE total**

	Mujeres	Hombres	Hombres vs Mujeres	ANCOVA	Odds Ratio	Riesgo Relativo cohorte hombres	Riesgo relativo cohorte mujeres
FeNO (ppb)	30 (37,95)	37,60 (46,15)	<0,001***	<0,001***	-	-	-
Eosinófilos (Eos/uL)	200 (200)	300 (300)	0,091	0,001**	-	-	-
IgE (kU/L)	195 (378,1)	260,5 (528,5)	<0,001***	0,016*	-	-	-

Tabla II e: Los datos se presentan como mediana (rango intercuartílico), FeNO: Fracción exhalada de óxido nítrico, IgE: Inmunoglobulina E, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001, ANCOVA: Negativo para test de Levene.

1717  
1718  
1719

1720

1721

1722

1723

Tras comprobar las diferencias obtenidas entre hombres y mujeres estudiando a pacientes asmáticos se procedió a realizar análisis estratificados por sexos. A partir de este momento todos los resultados estarán estratificados por sexo.

1724

1725

1726

1727

Al analizar pacientes asmáticos estratificados por sexo tanto mujeres (Tabla III) como hombres (Tabla IV) se comprobó que existía una importante diferencia entre las medias de edad de los diferentes grupos de IMC. Estas medias eran mayores cuanto mayor era el IMC del grupo estudiado.

1728 Se puede observar claramente como al analizar tanto hombres como  
1729 mujeres según sus grupos de IMC se observan cambios estadísticamente  
1730 significativos en los parámetros biométricos, como talla, peso y parámetros  
1731 espirométricos (Tablas III y IV).

1732 Además de los cambios biométricos objetivados se puede constatar, de  
1733 manera consistente en ambos sexos, como el inicio del asma se retrasa con el  
1734 aumento de IMC y también aumenta el porcentaje de asma persistente de una  
1735 forma estadísticamente significativa (Tablas III y IV).

1736 Asimismo, se advierte un descenso estadísticamente significativo de  
1737 FeNO, IgE total y eosinófilos en sangre periférica según aumenta el IMC, que es  
1738 más marcado en hombres que en mujeres. De hecho, en mujeres no se observa  
1739 descenso en eosinófilos y el descenso en IgE total desaparece tras la  
1740 normalización.

1741

1742

1743

1744

1745

1746

**Tabla III**

1747 **Mujeres asmáticas, análisis por grupos de IMC**

1748

1749 **Tabla IIIa:**

1750 **Mujeres asmáticas: análisis por grupos de IMC, valores demográficos**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
Tamaño muestra	164 (19%)	342 (41%)	214 (25%)	125 (15%)	-	-	-	-	-	-	-
Edad	17,06 ± 11,96	31,88 ± 13,94	39,44 ± 15,55	40,38 ± 12,90	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	1
Peso (Kg)	40,31 ± 11,05	58,93 ± 6,90	71,00 ± 6,38	89,16 ± 10,54	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***
Altura (Cm)	148,77 ± 16,67	161,46 ± 7,78	161,32 ± 6,83	161,04 ± 5,70	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	1	1	1
IMC	17,77 ± 1,77	22,54 ± 1,39	27,26 ± 1,40	34,35 ± 3,30	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***

1751 **Tabla IIIa:** Los datos se presentan como n (%) y media ± desviación típica, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001, ANCOVA: valores p.

1752

1753

1754

1755

1756

1757

1758

1759

1760  
1761

**Tabla IIIb:**  
**Mujeres asmáticas: análisis por grupos de IMC, valores espirométricos**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal-Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
FEV 1 (L)	2,35 ± 0,75	2,90 ± 0,59	2,74 ± 0,58	2,73 ± 0,59	<0,001*** 0,535	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,020* 0,776	0,055 1	1 1
FEV 1 %	99,07 ± 14,66	101,13 ± 14,39	100,64 ± 15,34	99,82 ± 15,10	0,492 0,535	-	-	-	-	-	-
FEV 1 Z-score	-0,87 ± 1,08	-1,21 ± 1,01	-1,35 ± 0,94	-1,44 ± 0,92	<0,001*** 0,417	0,002**	<0,001***	<0,001***	0,721 -	0,159 -	1 -
FVC (L)	2,81 ± 0,91	3,58 ± 0,67	3,43 ± 0,66	3,33 ± 0,63	<0,001*** 0,012*	<0,001***	<0,001***	<0,001***	0,108 0,636	0,007** 0,067	1 1
FVC %	102,46 ± 14,14	107,63 ± 12,83	107,97 ± 14,48	104,83 ± 13,32	<0,001*** 0,024*	<0,001***	0,001**	0,856 1	1 1	0,295 0,024*	0,245 0,181
FVC Z-score	-0,75 ± 1,02	-1,05 ± 0,87	-0,32 ± 1,04	-1,45 ± 0,85	<0,001*** 0,024*	0,003**	<0,001***	<0,001***	0,442 1	<0,001*** 0,031*	0,066 0,079
FEV 1/FVC (L)	84,17 ± 8,54	81,13 ± 7,44	79,90 ± 7,17	81,60 ± 5,88	<0,001*** 0,061	<0,001***	<0,001***	0,021*	0,337 -	1 -	0,250 -
FEV 1/FVC Z-score	-0,23 ± 1,27	-0,34 ± 1,01	-0,32 ± 1,04	-0,11 ± 0,98	0,179 0,180	-	-	-	-	-	-
FEF 25-75 (L)	2,52 ± 1,01	2,95 ± 0,98	2,74 ± 0,97	2,90 ± 1,02	<0,001*** 0,012*	<0,001***	0,194 0,007**	<0,001***	0,099 1	1 1	0,883 0,543
FEF 25-75 %	82,37 ± 24,52	80,33 ± 24,47	77,89 ± 25,16	80,81 ± 24,58	0,357 0,211	-	-	-	-	-	-
Broncodilatación +	12 (9%)	32 (12%)	20 (14%)	10 (10%)	0,668	-	-	-	-	-	-
Broncodilatación *	13 (10%)	28 (11%)	17 (12%)	9 (9%)	0,943	-	-	-	-	-	-
Broncodilatación -	104 (81%)	201 (77%)	108 (74%)	77 (80%)	0,590	-	-	-	-	-	-

**Tabla IIIb:** Los datos se presentan como n (%) y media ± desviación típica, FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FVC: Capacidad vital forzada, FEF25-75: flujo espiratorio forzado entre el 25% y 75% de la espirometría, Broncodilatación +: Variación en FEV1 >12% en la prueba de broncodilatación, Broncodilatación\*: Variación del FVC >10% y/o variación del FEF25-75 >30% con variación de FEV1 <12% en la prueba broncodilatadora, Broncodilatación -: Variación de FEV1 <12%, variación de FEF25-75 <30% y variación de FVC <10% en la prueba broncodilatadora, %: Porcentaje, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001, **ANCOVA**: Negativo para test de Levene, ANCOVA: valores p.

1762  
1763  
1764  
1765  
1766  
1767

1768  
1769

**Tabla IIIc:**  
**Mujeres asmáticas: análisis por grupos de IMC, características fenotípicas del asma**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal-Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
Inicio asma antes 12 años	112 (6%)	88 (26%)	33 (15%)	15 (12%)	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	0,004**	0,002**	0,384
Inicio asma antes 40 años	161 (98%)	306 (89%)	149 (70%)	87 (70%)	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	0,996
Asma Alérgica	135 (82%)	280 (82%)	157 (73%)	97 (78%)	0,070	-	-	-	-	-	-
Asma en periodo sintomático	89 (54%)	204 (60%)	132 (62%)	78 (62%)	0,436	-	-	-	-	-	-
Asma Persistente	40 (24%)	94 (27%)	72 (34%)	48 (38%)	0,029*	0,460	0,051	0,010*	0,123	0,023*	0,377
Síntomas en la actualidad	44 (27%)	104 (30%)	70 (33%)	39 (31%)	0,667	-	-	-	-	-	-

**Tabla IIIc:** Los datos se presentan como n (%), \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001.

1770  
1771

1772  
1773

**Tabla III d:**  
**Mujeres asmáticas: análisis por grupos de IMC, relación con comorbilidades**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal-Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
Rinitis	156 (95%)	329 (96%)	207 (97%)	119 (95%)	0,834	-	-	-	-	-	-
Atopia	156 (95%)	320 (94%)	191 (89%)	111 (89%)	0,063	-	-	-	-	-	-
Alergia a alimentos	34 (21%)	62 (18%)	42 (20%)	14 (11%)	0,162	-	-	-	-	-	-
Alergia a medicamentos	3 (2%)	22 (6%)	16 (7%)	9 (7%)	0,094	-	-	-	-	-	-
AINEs vs medicamentos	3 (100%)	17 (77%)	10 (63%)	4 (44%)	0,367	-	-	-	-	-	-
AINEs vs total	3 (2%)	17 (5%)	10 (5%)	5 (4%)	0,398	-	-	-	-	-	-
Alergia de contacto	3 (2%)	10 (3%)	8 (4%)	4 (3%)	0,751	-	-	-	-	-	-
Comorbilidades	29 (18%)	44 (13%)	15 (7%)	15 (12%)	0,017*	0,106	0,001**	0,144	0,046*	0,803	0,163

**Tabla III d:** Los datos se presentan como n (%), AINE: Antiinflamatorio no esteroideo, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001.

1774  
1775  
1776

1777  
1778

**Tabla IIIe:**  
**Mujeres asmáticas: análisis por grupos de IMC, variables inflamatorias e IgE total**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal-Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
FeNO (ppb)	40,28 (31,8)	50,02 (41,45)	46,40 (43,78)	30,38 (22,6)	<0,001*** 0,004**	0,007** 0,215	0,032* 1	1 1	1 1	0,003** 0,006**	0,012* 0,103
Eosinófilos (Eos/uL)	357,78 (325)	310,59 (300)	306,10 (200)	182,94 (200)	0,299 0,923	-	-	-	-	-	-
IgE (kU/L)	531,22 (516)	399,26 (311,1)	373,48 (412,7)	445,59 (285,8)	0,025* 0,912	0,033* -	0,113 -	0,125 -	1 -	1 -	1 -

**Tabla IIIe:** Los datos se presentan como mediana (rango intercuartílico), FeNO: Fracción exhalada de óxido nítrico, IgE: Inmunoglobulina E, \*: p<0.05, \*\*: p<0.01, \*\*\*: p<0.001, ANCOVA: Negativo para test de Levene, ANCOVA: valores p.

1779  
1780  
1781

1782

1783

1784

**Tabla IV**

1785  
1786

**Hombres asmáticos, análisis por grupos de IMC**

1787

**Tabla IVa:**

1788

**Hombres asmáticos: análisis por grupos de IMC, valores demográficos**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal-Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
Tamaño muestra	173 (28%)	189 (31%)	165 (27%)	86 (14%)	-	-	-	-	-	-	-
Edad	10,67 ± 5,40	24,38 ± 13,48	37,84 ± 13,22	41,34 ± 14,99	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	0,168
Peso (Kg)	35,93 ± 12,84	65,17 ± 11,96	83,58 ± 9,14	102,95 ± 15,37	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***
Altura (Cm)	142,45 ± 20,51	168,77 ± 14,26	174,82 ± 8,77	173,83 ± 7,90	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	0,001** 1	0,046* 1	1 0,968
IMC	17,09 ± 1,71	22,65 ± 1,45	27,28 ± 1,41	33,93 ± 3,82	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***

**Tabla IVa:** Los datos se presentan como n (%) y media ± desviación típica, IMC: Índice de masa corporal, \*: p<0.05, \*\*: p<0.01, \*\*\*: p<0.001, ANCOVA: valores p.

1789  
1790  
1791

1792

1793

1794

**Tabla IVb:**

**Hombres asmáticos: análisis por grupos de IMC, valores espirométricos**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal-Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
FEV1 (L)	2,18 ± 0,95	3,55 ± 0,95	3,84 ± 0,81	3,56 ± 0,85	<0,001*** 0,324 0,178	<0,001*** 0,015*	<0,001*** 0,019*	<0,001*** 0,279	<0,013* 0,167	1 1	0,106 0,068
FEV1 %	98,12 ± 16,07	98,10 ± 13,73	98,96 ± 14,58	95,26 ± 17,25	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	1	0,212
FEV1 Z-score	0,08 ± 1,31	0,49 ± 1,21	0,78 ± 1,26	0,42 ± 1,47	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	0,002** 0,369	1 1	0,143 0,239
FVC (L)	2,61 ± 1,12	4,53 ± 1,23	4,94 ± 0,93	4,62 ± 0,97	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	0,002** 0,442	1 1	0,143 0,050
FVC %	98,31 ± 13,22	103,73 ± 11,76	105,19 ± 13,79	101,53 ± 14,15	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	0,374 0,297	1 1	0,217 0,271
FVC Z-score	0,53 ± 1,10	1,12 ± 1,01	1,20 ± 1,12	0,83 ± 1,22	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	0,247 0,011*	1 1	0,281 0,140
FEV1/FVC (L)	83,75 ± 8,09	78,94 ± 8,29	77,63 ± 7,00	76,51 ± 7,54	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	0,698 0,654	0,103 1	1 1
FEV1/FVC Z-score	-0,77 ± 1,06	-0,98 ± 1,07	-0,72 ± 0,96	-0,76 ± 1,04	0,087 0,032*	- 0,021*	- 0,926	- 0,631	- 1	- 1	- 1
FEF25-75 (L)	2,31 ± 1,13	3,32 ± 1,26	3,54 ± 1,28	3,16 ± 1,17	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	0,484 0,130	1 1	0,118 0,158
FEF25-75 %	83,95 ± 24,48	79,96 ± 24,46	80,92 ± 25,79	74,86 ± 24,61	0,050 0,277	-	-	-	-	-	-
Broncodilatación +	22 (18%)	25 (19%)	12 (9%)	12 (18%)	0,106	-	-	-	-	-	-
Broncodilatación *	18 (15%)	11 (8%)	13 (10%)	8 (12%)	0,343	-	-	-	-	-	-
Broncodilatación -	80 (67%)	99 (73%)	107 (81%)	46 (70%)	0,066	-	-	-	-	-	-

**Tabla IVb:** Los datos se presentan como n (%) y media ± desviación típica, FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FVC: Capacidad vital forzada, FEF25-75: flujo espiratorio forzado entre el 25% y 75% de la espirometría, Broncodilatación +: Variación en FEV1 >12% en la prueba de broncodilatación, Broncodilatación\*: Variación del FVC >10% y/o variación del FEF25-75 >30% con variación de FEV1 <12% en la prueba broncodilatadora, Broncodilatación -: Variación de FEV1 <12%, variación de FEF25-75 <30% y variación de FVC <10% en la prueba broncodilatadora, %: Porcentaje, \*: p<0.05, \*\*: p<0.01, \*\*\*: p<0.001, ANCOVA: Negativo para test de Levene, ANCOVA: valores p.

1795  
1796  
1797  
1798  
1799  
1800

1801

1802

1803 **Tabla IVc:**1804 **Hombres asmáticos: análisis por grupos de IMC, características fenotípicas del**  
1805 **asma**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal- Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
Inicio asma antes 12 años	155 (90%)	94 (50%)	29 (18%)	10 (12%)	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	0,217
Inicio asma antes 40 años	173 (100%)	177 (94%)	124 (75%)	61 (71%)	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	0,471
Asma Alérgica	146 (84%)	158 (84%)	130 (79%)	67 (78%)	0,382	-	-	-	-	-	-
Asma en periodo sintomático	92 (53%)	98 (52%)	96 (58%)	56 (65%)	0,166	-	-	-	-	-	-
Asma Persistente	33 (19%)	44 (23%)	45 (27%)	30 (35%)	<b>0,037*</b>	0,329	0,074	<b>0,005**</b>	0,388	<b>0,044*</b>	0,211
Síntomas en la actualidad	43 (25%)	43 (23%)	49 (30%)	29 (34%)	0,193	-	-	-	-	-	-

**Tabla IVc:** Los datos se presentan como n (%), media  $\pm$  desviación típica y mediana (rango intercuartílico), \*: p<0.05, \*\*: p<0.01, \*\*\*: p<0.001.

1806

1808

1809

**Tabla IVd:****Hombres asmáticos: análisis por grupos de IMC, relación con comorbilidades**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal- Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
Rinitis	163 (94%)	180 (95%)	160 (97%)	82 (95%)	0,683	-	-	-	-	-	-
Atopia	167 (97%)	180 (95,2%)	158 (96%)	78 (91%)	0,212	-	-	-	-	-	-
Alergia a alimentos	44 (25%)	27 (14%)	18 (11%)	15 (17%)	<b>0,003**</b>	<b>0,008**</b>	<b>0,006**</b>	0,149	0,341	0,500	0,146
Alergia a medicamentos	2 (1%)	9 (5%)	6 (4%)	6 (7%)	0,100	-	-	-	-	-	-
AINEs vs medicamentos	2 (100%)	7 (78%)	5 (83%)	4 (67%)	0,772	-	-	-	-	-	-
AINEs vs total	2 (1%)	7 (4%)	5 (3%)	4 (5%)	0,361	-	-	-	-	-	-
Alergia de contacto	1 (1%)	1 (1%)	3 (2%)	1 (1%)	0,591	-	-	-	-	-	-
Comorbilidades	24 (14%)	19 (10%)	21 (13%)	10 (12%)	0,727	-	-	-	-	-	-

**Tabla IVd:** Los datos se presentan como n (%), AINE: Antiinflamatorio no esteroideo, FeNO: Fracción exhalada de óxido nítrico, IgE: Inmunoglobulina E, \*: p<0.05, \*\*: p<0.01, \*\*\*: p<0.001.

1810

1813

1814

**Tabla IVe:****Hombres asmáticos: análisis por grupos de IMC, variables inflamatorias e IgE total**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal- Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
FeNO (ppb)	32,15 (35,53)	36,60 (40,35)	48,60 (55,20)	39,5 (42,2)	<0,001*** 0,130	0,258 -	<0,001*** -	0,175 -	0,093 -	1 -	1 -
Eosinófilos (Eos/uL)	400 (500)	300 (300)	300 (200)	300 (200)	<b>0,003**</b> <b>0,046</b>	0,440 0,130	<b>0,005**</b> <b>0,049*</b>	<b>0,012*</b> <b>0,080</b>	0,564 1	0,742 1	1 1
IgE (kU/L)	534 (1186,5)	257 (550,5)	135,5 (365,95)	170,5 (447,38)	<0,001*** <b>0,011*</b>	<b>0,012*</b> <b>0,079</b>	<0,001*** <b>0,006**</b>	<b>0,003**</b> <b>0,398</b>	<b>0,016*</b> <b>0,811</b>	1 1	1 1

**Tabla IVe:** Los datos se presentan como mediana (rango intercuartílico), FeNO: Fracción exhalada de óxido nítrico, IgE: Inmunoglobulina E, \*: p<0.05, \*\*: p<0.01, \*\*\*: p<0.001, ANCOVA: valores p.

1815

1816

1818

1819

1820

1821

1822

Los distintos grupos de IMC tienen muy diferentes medias de edad. Además, la bibliografía existente [39-41] defiende que el IMC afecta de forma distinta a los pacientes de asma y las características de ésta son también diversas según la edad del individuo. Esta situación provoca que se deba realizar un estudio normalizando para edad, analizando si los diferentes estratos de

1823 asma se comportan igual ante la variación de IMC y si parte de las diferencias  
 1824 estadísticamente significativas se deben a las desiguales características del  
 1825 asma en cada grupo de edad.

1826 Para ello se decide dividir la muestra en 4 grupos (<18 años, 19-39 años,  
 1827 40-64 años y >65 años) y se repiten los análisis estadísticos en estos subgrupos  
 1828 (Tablas V-XII).

1829

1830

1831

**Tabla V**

1832 **Mujeres asmáticas <18 años, análisis por grupos de IMC**

1833

1834 **Tabla Va:**

1835 **Mujeres asmáticas <18 años: análisis por grupos de IMC, valores demográficos**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal-Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
Tamaño muestra	113	70	21	15	-	-	-	-	-	-	-
Edad	10,12 ± 3,11	13,90 ± 2,94	14,24 ± 2,59	16,20 ± 1,64	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	1	0,584	1
Peso (Kg)	35,57 ± 9,86	55,01 ± 8,12	68,27 ± 5,87	94,22 ± 12,36	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***
Altura (Cm)	142,18 ± 15,77	157,53 ± 10,29	159,24 ± 7,45	164,60 ± 5,94	<0,001*** 0,767	<0,001*** -	<0,001*** -	<0,001*** -	1	1	1
IMC	17,20 ± 1,80	22,05 ± 1,36	26,93 ± 1,52	34,64 ± 2,12	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***

1836 **Tabla Va:** Los datos se presentan como media ± desviación típica, IMC: Índice de masa corporal, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001, ANCOVA: Negativo para  
 1837 test de Levene, ANCOVA: valores p.

1839

1840

1841 **Tabla Vb:**

1842 **Mujeres asmáticas <18 años: análisis por grupos de IMC, valores espirométricos**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal-Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
FEV 1 (L)	2,08 ± 0,70	2,83 ± 0,65	2,87 ± 0,46	3,31 ± 0,30	<0,001*** 0,450	<0,001*** -	<0,001*** -	<0,001*** -	1	0,722	1
FEV 1 %	99,30 ± 15,28	102,14 ± 13,95	102,33 ± 12,46	102,20 ± 4,21	0,558 0,639	-	-	-	-	-	-
FEV 1 Z-score	-0,55 ± 1,01	-0,60 ± 1,13	-0,72 ± 0,84	-0,75 ± 0,32	0,896 0,501	-	-	-	-	-	-
FVC (L)	2,43 ± 0,79	3,30 ± 0,72	3,44 ± 0,56	3,93 ± 0,51	<0,001*** 0,176	<0,001*** =	<0,001*** =	<0,001*** =	1	0,398	1
FVC %	101,07 ± 14,45	102,96 ± 11,12	104,95 ± 13,51	104,00 ± 5,24	0,559 0,362	-	-	-	-	-	-
FVC Z-score	-0,47 ± 0,99	-0,58 ± 0,93	-0,51 ± 0,90	-0,56 ± 0,42	0,906 0,249	-	-	-	-	-	-
FEV 1/FVC (L)	85,42 ± 8,03	85,39 ± 5,82	83,71 ± 5,13	84,20 ± 3,96	0,755 0,713	-	-	-	-	-	-
FEV 1/FVC Z-score	-0,20 ± 1,21	-0,11 ± 0,92	-0,40 ± 0,81	-0,38 ± 0,55	0,733 0,569	-	-	-	-	-	-
FEF 25-75 (L)	2,28 ± 0,93	3,11 ± 0,96	2,99 ± 0,63	3,63 ± 0,45	<0,001*** 0,692	<0,001*** =	0,007** =	0,008** =	1	1	0,941
FEF 25-75 %	83,84 ± 24,49	89,83 ± 22,32	85,43 ± 18,36	88,40 ± 11,42	0,396 0,655	-	-	-	-	-	-
Broncodilatación +	10 (11%)	6 (12%)	2 (13%)	0 (0%)	0,964	-	-	-	-	-	-
Broncodilatación *	11 (13%)	8 (16%)	3 (19%)	0(0%)	0,832	-	-	-	-	-	-
Broncodilatación -	66 (76%)	37 (73%)	11 (69%)	2 (100%)	0,766	-	-	-	-	-	-

1843 **Tabla Vb:** Los datos se presentan como n (%) y media ± desviación típica, IMC: Índice de masa corporal, FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo,  
 1844 FVC: Capacidad vital forzada, FEF25-75: flujo espiratorio forzado entre el 25% y 75% de la espirometría, Broncodilatación +: Variación en FEV1 >12% en la  
 1845 prueba de broncodilatación, Broncodilatación\*: Variación del FVC >10% y/o variación del FEF25-75 >30% con variación de FEV1 <12% en la prueba  
 1846 broncodilatadora, Broncodilatación -: Variación de FEV1<12%, variación de FEF25-75 <30% y variación de FVC <10% en la prueba broncodilatadora, \*: p<0,05,  
 1847 \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001, ANCOVA: Negativo para test de Levene, ANCOVA: valores p.

1849

1850

1851 **Tabla Vc:**1852 **Mujeres asmáticas <18 años: análisis por grupos de IMC, características**  
1853 **fenotípicas del asma**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal-Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
Inicio asma antes 12 años	102 (90%)	53 (76%)	16 (76%)	2 (40%)	<b>0,003**</b>	<b>0,008**</b>	0,0678	<b>0,012*</b>	0,964	0,114	0,281
Asma Alérgica	92 (81.4%)	56 (80%)	19 (91%)	4 (80%)	0,744	-	-	-	-	-	-
Asma en periodo sintomático	54 (48%)	36 (51%)	11 (52%)	1 (20%)	0,571	-	-	-	-	-	-
Asma Persistente	16 (14%)	6 (9%)	3 (14%)	0 (0%)	0,558	-	-	-	-	-	-
Síntomas en la actualidad	21 (19%)	17 (24%)	6 (29%)	0 (0%)	0,407	-	-	-	-	-	-

**Tabla Vc:** Los datos se presentan como n (%), media  $\pm$  desviación típica y mediana (rango intercuartílico), IMC: Índice de masa corporal, FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FVC: Capacidad vital forzada, FEF25-75: flujo espiratorio forzado entre el 25% y 75% de la espirometría, Broncodilatación +: Variación en FEV1 >12% en la prueba de broncodilatación, Broncodilatación -: Variación del FVC >10% y/o variación del FEF25-75 >30% con variación de FEV1 <12% en la prueba broncodilatadora, Broncodilatación -: Variación de FEV1 <12%, variación de FEF25-75 <30% y variación de FVC <10% en la prueba broncodilatadora, AINE: Antiinflamatorio no esteroideo, FeNO: Fracción exhalada de óxido nítrico, IgE: Inmunoglobulina E, Vol: volumen, %: Porcentaje, \*: p<0.05, \*\*: p<0.01, \*\*\*: p<0.001, **ANCOVA:** Negativo para test de Levene, ANCOVA: valores p.

1854  
1855  
1856  
1857  
1858  
1859  
1860

1861

1862 **Tabla Vd:**1863 **Mujeres asmáticas <18 años: análisis por grupos de IMC, relación con**  
1864 **comorbilidades**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal-Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
Rinitis	109 (97%)	67 (96%)	20 (95%)	5 (100%)	0,957	-	-	-	-	-	-
Atopia	108 (96%)	64 (91%)	21 (100%)	4 (80%)	0,207	-	-	-	-	-	-
Alergia a alimentos	29 (26%)	16 (23%)	12 (57%)	0 (0%)	<b>0,007**</b>	0,668	<b>0,004**</b>	0,332	<b>0,003**</b>	0,578	<b>0,043*</b>
Alergia a medicamentos	1 (1%)	2 (3%)	1 (5%)	0 (0%)	0,578	-	-	-	-	-	-
AINEs vs medicamentos	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)	0,135	-	-	-	-	-	-
AINEs vs total	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	0,837	-	-	-	-	-	-
Alergia de contacto	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,837	-	-	-	-	-	-
Comorbilidades	21 (19%)	9 (13%)	1 (5%)	0 (0%)	0,258	-	-	-	-	-	-

**Tabla Vd:** Los datos se presentan como n (%), AINE: Antiinflamatorio no esteroideo, \*: p<0.05, \*\*: p<0.01, \*\*\*: p<0.001.

1865  
1866

1867

1868 **Tabla Ve:**1869 **Mujeres asmáticas <18 años: análisis por grupos de IMC, variables inflamatorias e**  
1870 **IgE total**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal-Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
FeNO (ppb)	25,0 (31,8)	33,9 (35,9)	25,2 (37,8)	33,1 (11,8)	0,217 <b>0,437</b>	-	-	-	-	-	-
Eosinófilos (Eos/uL)	300 (400)	300 (200)	450 (425)	450 (150)	0,248 <b>0,181</b>	-	-	-	-	-	-
IgE (kU/L)	365 (513,75)	212 (533,85)	902 (757)	379,5 (196,5)	<b>0,016*</b> <b>0,157</b>	1 -	<b>0,036*</b> -	1 -	<b>0,009**</b> -	1 -	1 -

**Tabla Ve:** Los datos se presentan como mediana (rango intercuartílico), FeNO: Fracción exhalada de óxido nítrico, IgE: Inmunoglobulina E, \*: p<0.05, \*\*: p<0.01, \*\*\*: p<0.001, **ANCOVA:** Negativo para test de Levene.

1871  
1872  
1873

1874

1875

1876



1877

**Tabla VI**

1878  
1879

**Mujeres asmáticas entre 19 y 39 años, análisis por grupos de IMC**

1880

**Tabla VIa:**

1881

**Mujeres asmáticas entre 19 y 39 años: análisis por grupos de IMC, valores**

1882

**demográficos**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal-Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
Tamaño muestra	37	170	79	52	-	-	-	-	-	-	-
Edad	27,54 ± 5,80	29,21 ± 6,04	29,03 ± 6,55	30,21 ± 6,10	0,249	-	-	-	-	-	-
Peso (Kg)	50,95 ± 4,35	59,76 ± 5,84	72,10 ± 6,66	91,10 ± 11,56	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***
Altura (Cm)	163,70 ± 5,59	163,01 ± 6,06	162,97 ± 6,63	162,23 ± 5,38	0,724 0,747	-	-	-	-	-	-
IMC	18,99 ± 0,84	22,46 ± 1,37	27,10 ± 1,34	34,54 ± 3,31	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***

1883  
1884  
1885

**Tabla VIa:** Los datos se presentan como media ± desviación típica, IMC: Índice de masa corporal, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001, ANCOVA: Negativo para test de Levene, ANCOVA: valores p.

1886

**Tabla VIb:**

1887

**Mujeres asmáticas entre 19 y 39 años: análisis por grupos de IMC, valores**

1888

**espirométricos**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal-Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
FEV1 (L)	2,98 ± 0,45	3,09 ± 0,49	3,08 ± 0,53	3,07 ± 0,46	0,652 0,383	-	-	-	-	-	-
FEV1 %	95,22 ± 11,46	100,06 ± 13,97	98,54 ± 13,29	100,94 ± 12,00	0,165 0,170	-	-	-	-	-	-
FEV1 Z-score	-1,76 ± 0,82	-1,38 ± 0,94	-1,41 ± 0,94	-1,32 ± 0,82	0,107 0,107	-	-	-	-	-	-
FVC (L)	3,68 ± 0,48	3,81 ± 0,51	3,80 ± 0,58	3,68 ± 0,51	0,251 0,221	-	-	-	-	-	-
FVC %	101,57 ± 11,15	107,00 ± 11,58	106,29 ± 11,81	105,08 ± 11,25	0,070 0,094	-	-	-	-	-	-
FVC Z-score	-1,76 ± 0,82	-1,16 ± 0,78	-1,16 ± 0,86	-1,32 ± 0,78	0,053 0,050	-	-	-	-	-	-
FEV1/FVC (L)	82,16 ± 9,72	81,26 ± 7,49	80,61 ± 7,89	83,50 ± 4,91	0,159 0,104	-	-	-	-	-	-
FEV1/FVC Z-score	-0,39 ± 1,41	-0,43 ± 1,04	-0,48 ± 1,15	-0,05 ± 0,78	0,121 0,127	-	-	-	-	-	-
FEF25-75 (L)	3,15 ± 1,06	3,17 ± 0,95	3,12 ± 0,99	3,41 ± 0,91	0,370 0,166	-	-	-	-	-	-
FEF25-75 %	78,62 ± 25,81	80,00 ± 23,69	78,53 ± 24,26	86,96 ± 22,63	0,203 0,136	-	-	-	-	-	-
Broncodilatación +	2 (7%)	10 (8%)	6 (12%)	4 (11%)	0,794	-	-	-	-	-	-
Broncodilatación *	2 (7%)	12 (10%)	3 (6%)	1 (3%)	0,546	-	-	-	-	-	-
Broncodilatación -	25 (86%)	103 (82%)	41 (82%)	31 (86%)	0,916	-	-	-	-	-	-

1889  
1890  
1891  
1892  
1893  
1894

**Tabla VIb:** Los datos se presentan como n (%) y media ± desviación típica, FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FVC: Capacidad vital forzada, FEF25-75: flujo espiratorio forzado entre el 25% y 75% de la espirometría, Broncodilatación +: Variación en FEV1 >12% en la prueba de broncodilatación, Broncodilatación\*: Variación del FEV1 >10% y/o variación del FEF25-75 >30% con variación de FEV1 <12% en la prueba broncodilatadora, Broncodilatación -: Variación de FEV1 <12%, variación de FEF25-75 <30% y variación de FVC <10% en la prueba broncodilatadora, %: Porcentaje, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001, ANCOVA: Negativo para test de Levene, ANCOVA: valores p.

1895

**Tabla VIc:**

1896

**Mujeres asmáticas entre 19 y 39 años: análisis por grupos de IMC, características**

1897

**fenotípicas del asma**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal-Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
Inicio asma antes 12 años	6 (16%)	28 (16%)	12 (15%)	12 (23%)	0,665	-	-	-	-	-	-
Asma Alérgica	33 (89%)	146 (86%)	67 (85%)	44 (85%)	0,925	-	-	-	-	-	-
Asma en período sintomático	25 (68%)	101 (59%)	38 (48%)	30 (58%)	0,200	-	-	-	-	-	-
Asma Persistente	17 (46%)	48 (28%)	21 (27%)	19 (37%)	0,115	-	-	-	-	-	-
Síntomas en la actualidad	17 (46%)	54 (32%)	24 (30%)	13 (25%)	0,205	-	-	-	-	-	-

1898

**Tabla VIc:** Los datos se presentan como n (%), \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001.



1899  
1900  
1901  
1902

**Tabla VI d:****Mujeres asmáticas entre 19 y 39 años: análisis por grupos de IMC, relación con comorbilidades**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal-Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
Rinitis	36 (97,3%)	164 (96,5%)	78 (98,7%)	51 (98,1%)	0,754	-	-	-	-	-	-
Atopia	37 (100%)	162 (95%)	73 (92%)	48 (92%)	0,309	-	-	-	-	-	-
Alergia a alimentos	5 (14%)	29 (17%)	19 (24%)	9 (17%)	0,472	-	-	-	-	-	-
Alergia a medicamentos	1 (3%)	14 (8%)	6 (8%)	1 (2%)	0,300	-	-	-	-	-	-
AINes vs medicamentos	1 (100%)	12 (86%)	4 (67%)	1 (100%)	0,679	-	-	-	-	-	-
AINes vs total	1 (3%)	12 (7%)	4 (5%)	1 (2%)	0,436	-	-	-	-	-	-
Alergia de contacto	0 (0%)	4 (2%)	5 (6%)	3 (6%)	0,203	-	-	-	-	-	-
Comorbilidades	6 (17%)	23 (14%)	5 (6%)	5 (10%)	0,276	-	-	-	-	-	-

Tabla VI: Los datos se presentan como n (%), AINE: Antiinflamatorio no esteroideo\*. p<0.05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001.

1903  
1904

1905

1906

**Tabla VI e:**

1907

**Mujeres asmáticas entre 19 y 39 años: análisis por grupos de IMC, variables inflamatorias e IgE total**

1908

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal-Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
FeNO (ppb)	21,8 (35,725)	34,9 (40,5)	35,2 (57,4)	21,3 (21,4)	0,005** 0,083	0,444 -	0,336 -	1 -	1 -	0,015* -	0,017* -
Eosinófilos (Eos/uL)	300 (300)	250 (275)	200 (200)	300 (200)	0,407 0,391	-	-	-	-	-	-
IgE (kU/L)	162 (608,75)	206 (376,10)	215,5 (238,75)	181 (305,7)	0,980 0,522	-	-	-	-	-	-

Tabla VI e: Los datos se presentan como mediana (rango intercuartílico), FeNO: Fracción exhalada de óxido nítrico, IgE: Inmunoglobulina E, \*: p<0.05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001. ANCOVA: Negativo para test de Levene, ANCOVA: valores p.

1909  
1910

1911

1912

1913

1914

**Tabla VII**

1915

**Mujeres asmáticas entre 40 y 64 años, análisis por grupos de IMC**

1916

1917

**Tabla VII a:**

1918

**Mujeres asmáticas entre 40 y 64 años: análisis por grupos de IMC, valores demográficos**

1919

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal-Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
Tamaño muestra	14	97	102	64	-	-	-	-	-	-	-
Edad	45,43 ± 4,18	47,40 ± 6,07	48,88 ± 6,35	48,73 ± 6,42	0,108	-	-	-	-	-	-
Peso (Kg)	50,45 ± 3,61	60,38 ± 6,57	71,22 ± 6,11	87,42 ± 9,46	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***
Altura (Cm)	162,57 ± 6,09	161,84 ± 7,33	161,25 ± 6,56	160,31 ± 5,32	0,455 0,627	-	-	-	-	-	-
IMC	19,08 ± 0,78	23,00 ± 1,29	27,38 ± 1,42	34,00 ± 3,17	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***

Tabla VII a: Los datos se presentan como media ± desviación típica, IMC: Índice de masa corporal, \*: p<0.05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001, ANCOVA: valores p.

1920  
1921

1922

1923

1924

1925  
1926  
1927

**Tabla VIIb:**  
**Mujeres asmáticas entre 40 y 64 años: análisis por grupos de IMC, valores espirométricos**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal-Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
FEV1 (L)	2,87 ± 0,36	2,69 ± 0,52	2,56 ± 0,46	2,46 ± 0,50	<b>0,004**</b> <i>0,034*</i>	1 <i>1</i>	0,153 <i>0,920</i>	<b>0,028*</b> <i>0,175</i>	0,356 <i>1</i>	<b>0,023*</b> <i>0,061</i>	1 <i>0,792</i>
FEV1 %	107,36 ± 14,31	103,14 ± 14,76	101,06 ± 16,81	98,02 ± 17,23	0,118 <i>0,159</i>	-	-	-	-	-	-
FEV1 Z-score	-1,02 ± 0,87	-1,31 ± 0,87	-1,46 ± 0,93	-1,62 ± 0,97	0,071 <i>0,105</i>	-	-	-	-	-	-
FVC (L)	3,59 ± 0,46	3,46 ± 0,65	3,25 ± 0,57	3,06 ± 0,53	<b>&lt;0,001***</b> <i>0,001**</i>	1 <i>1</i>	0,244 <i>1</i>	<b>0,014*</b> <i>0,070</i>	0,081 <i>0,315</i>	<b>&lt;0,001***</b> <i>0,001**</i>	0,281 <i>0,153</i>
FVC %	116,07 ± 12,08	113,01 ± 13,80	108,96 ± 15,73	103,98 ± 14,57	<b>0,001**</b> <i>0,001**</i>	1 <i>1</i>	0,537 <i>0,497</i>	<b>0,033*</b> <i>0,031*</i>	0,313 <i>0,367</i>	<b>0,001**</b> <i>0,001**</i>	0,204 <i>0,209</i>
FVC Z-score	-0,98 ± 0,71	-1,12 ± 0,81	-1,37 ± 0,89	1,64 ± 0,85	<b>0,001**</b> <i>0,001**</i>	1 <i>1</i>	0,656 <i>0,723</i>	0,052 <i>0,060</i>	0,238 <i>0,344</i>	<b>0,001**</b> <i>0,002**</i>	0,267 <i>0,260</i>
FEV1/FVC (L)	79,43 ± 6,96	78,14 ± 6,84	79,04 ± 6,57	80,09 ± 6,34	0,334 <i>0,212</i>	-	-	-	-	-	-
FEV1/FVC Z-score	0,00 ± 1,42	-0,35 ± 1,01	-0,19 ± 0,99	-0,14 ± 1,15	0,480 <i>0,536</i>	-	-	-	-	-	-
FEF25-75 (L)	2,75 ± 0,76	2,52 ± 0,84	2,52 ± 0,88	2,51 ± 0,91	0,805 <i>0,929</i>	-	-	-	-	-	-
FEF25-75 %	80,43 ± 21,54	75,16 ± 24,23	76,57 ± 26,46	76,09 ± 25,84	0,902 <i>0,914</i>	-	-	-	-	-	-
Broncodilatación +	0 (0%)	14 (17%)	12 (16%)	6 (11%)	0,329	-	-	-	-	-	-
Broncodilatación +	0 (0%)	8 (10%)	9 (12%)	7 (13%)	0,557	-	-	-	-	-	-
Broncodilatación -	13 (100%)	59 (73%)	52 (71%)	41 (76%)	0,168	-	-	-	-	-	-

**Tabla VIIb:** Los datos se presentan como n (%) y media ± desviación típica, FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FVC: Capacidad vital forzada, FEF25-75: flujo espiratorio forzado entre el 25% y 75% de la espirometría, Broncodilatación +: Variación en FEV1 >12% en la prueba de broncodilatación, Broncodilatación -: Variación del FVC >10% y/o variación del FEF25-75 >30% con variación de FEV1 <12% en la prueba broncodilatadora, Broncodilatación -: Variación de FEV1 <12%, variación de FEF25-75 <30% y variación de FVC <10% en la prueba broncodilatadora, %: Porcentaje, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001, **ANCOVA**: Negativo para test de Levene.

1928  
1929  
1930  
1931  
1932  
1933

1934  
1935  
1936

**Tabla VIIc:**  
**Mujeres asmáticas entre 40 y 64 años: análisis por grupos de IMC, características fenotípicas del asma**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal-Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
Inicio asma antes 12 años	4 (29%)	6 (6%)	5 (5%)	0 (0%)	<b>&lt;0,001***</b>	<b>0,022*</b>	<b>0,012*</b>	<b>&lt;0,001***</b>	0,763	0,082	0,158
Inicio asma antes 40 años	11 (79%)	64 (66%)	45 (44%)	29 (45%)	<b>0,002**</b>	0,543	<b>0,021*</b>	<b>0,037*</b>	<b>0,002**</b>	<b>0,009**</b>	0,880
Asma Alérgica	10 (71%)	76 (78%)	69 (68%)	45 (70%)	0,392	-	-	-	-	-	-
Asma en periodo sintomático	10 (71%)	63 (65%)	73 (72%)	46 (72%)	0,720	-	-	-	-	-	-
Asma Persistente	7 (50%)	37 (38%)	41 (40%)	28 (44%)	0,796	-	-	-	-	-	-
Síntomas en la actualidad	6 (43%)	32 (33%)	36 (35%)	26 (41%)	0,734	-	-	-	-	-	-

**Tabla VIIc:** Los datos se presentan como n (%), \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001.

1937  
1938  
1939  
1940  
1941

**Tabla VIIId:**  
**Mujeres asmáticas entre 40 y 64 años: análisis por grupos de IMC, relación con comorbilidades**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal-Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
Rinitis	11 (79%)	94 (97%)	98 (96%)	59 (92%)	<b>0,027*</b>	<b>0,026*</b>	<b>0,037*</b>	0,149	1	0,267	0,309
Atopia	11 (79%)	91 (94%)	89 (87%)	55 (86%)	0,195	-	-	-	-	-	-
Alergia a alimentos	0 (0%)	16 (17%)	10 (10%)	4 (6%)	0,093	-	-	-	-	-	-
Alergia a medicamentos	1 (7%)	6 (6%)	8 (8%)	6 (9%)	0,902	-	-	-	-	-	-
AINEs vs medicamentos	1 (100%)	5 (83%)	5 (63%)	2 (33%)	0,277	-	-	-	-	-	-
AINEs vs total	1 (7%)	5 (5%)	5 (5%)	2 (3%)	0,897	-	-	-	-	-	-
Alergia de contacto	2 (14%)	6 (6%)	3 (3%)	1 (2%)	0,121	-	-	-	-	-	-
Comorbilidades	2 (14%)	11 (11%)	8 (8%)	9 (14%)	0,621	-	-	-	-	-	-

**Tabla VIIId:** Los datos se presentan como n (%), AINE: Antiinflamatorio no esteroideo, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001.

1942

1943 **Tabla VIIe:**  
 1944 **Mujeres asmáticas entre 40 y 64 años: análisis por grupos de IMC, variables**  
 1945 **inflamatorias e IgE total**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal-Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
FeNO (ppb)	25,5 (47,8)	34,4 (52,6)	33,7 (37,1)	29,2 (35,1)	0,250 0,116	-	-	-	-	-	-
Eosinófilos (Eos/uL)	250 (200)	200 (250)	300 (300)	200 (200)	0,464 0,762	-	-	-	-	-	-
IgE (kU/L)	71,30 (1043,65)	102,95 (188,58)	142,50 (229,70)	126,5 (128,88)	0,831 0,683	-	-	-	-	-	-

1946 **Tabla VIIe:** Los datos se presentan como mediana (rango intercuartílico), FeNO: Fracción exhalada de óxido nítrico, IgE: Inmunoglobulina E, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001, **ANCOVA:** Negativo para test de Levene, ANCOVA: valores p.

1950 **Tabla VIII**

1951 **Mujeres asmáticas >65 años, análisis por grupos de IMC**

1952 **Tabla VIIIa:**  
 1953 **Mujeres asmáticas >65 años: análisis por grupos de IMC, valores demográficos**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal-Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
Tamaño muestra	0	5	12	4	-	-	-	-	-	-	-
Edad	-	73,40 ± 5,96	71,83 ± 5,86	69,00 ± 5,477	0,527	-	-	-	-	-	-
Peso (Kg)	-	57,82 ± 9,60	66,64 ± 4,76	85,50 ± 6,85	<0,001*** <0,001***	-	-	-	0,060 0,052	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***
Altura (Cm)	-	156,40 ± 9,32	154,67 ± 4,44	152,75 ± 7,81	0,704 0,259	-	-	-	-	-	-
IMC	-	23,46 ± 1,41	27,84 ± 1,29	36,95 ± 5,87	<0,001*** <0,001***	-	-	-	0,020* 0,017*	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***

1955 **Tabla VIIIa:** Los datos se presentan como media ± desviación típica, IMC: Índice de masa corporal, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001, **ANCOVA:** Negativo para test de Levene, ANCOVA: valores p.

1958 **Tabla VIIIb:**  
 1959 **Mujeres asmáticas >65 años: análisis por grupos de IMC, valores espirométricos**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal-Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
FEV1 (L)	-	1,50 ± 0,64	1,89 ± 0,49	1,92 ± 0,70	0,412 0,369	-	-	-	-	-	-
FEV1 %	-	84,00 ± 17,45	107,83 ± 18,32	111,00 ± 20,45	0,055 0,058	-	-	-	-	-	-
FEV1 Z-score	-	-2,11 ± 0,92	-1,12 ± 0,82	-1,14 ± 1,14	0,134 0,112	-	-	-	-	-	-
FVC (L)	-	1,96 ± 0,71	2,50 ± 0,62	2,47 ± 0,88	0,342 0,255	-	-	-	-	-	-
FVC %	-	90,20 ± 13,83	115,83 ± 18,99	116,25 ± 22,32	0,047* 0,061	-	-	-	0,056 -	1 -	0,154 -
FVC Z-score	-	-2,32 ± 0,75	-1,09 ± 0,85	-1,23 ± 1,21	0,057 0,042*	-	-	-	0,040*	0,539	1
FEV1/FVC (L)	-	75,40 ± 8,11	75,92 ± 7,33	77,75 ± 3,30	0,871 0,707	-	-	-	-	-	-
FEV1/FVC Z-score	-	-0,19 ± 1,08	-0,18 ± 0,93	-0,01 ± 0,51	0,944 0,770	-	-	-	-	-	-
FEF25-75 (L)	-	1,44 ± 1,12	1,64 ± 0,76	1,68 ± 0,73	0,883 0,918	-	-	-	-	-	-
FEF25-75 %	-	58,80 ± 43,01	71,67 ± 29,50	66,75 ± 24,08	0,757 0,662	-	-	-	-	-	-
Broncodilatación +	-	2 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0,054	-	-	-	-	-	-
Broncodilatación *	-	0 (0%)	2 (33%)	1 (25%)	0,443	-	-	-	-	-	-
Broncodilatación -	-	2 (50%)	4 (67%)	3 (75%)	0,752	-	-	-	-	-	-

1961 **Tabla VIIIb:** Los datos se presentan como n (%) y media ± desviación típica, FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FVC: Capacidad vital forzada, FEF25-75: flujo espiratorio forzado entre el 25% y 75% de la espirometría, Broncodilatación +: Variación en FEV1 >12% en la prueba de broncodilatación, Broncodilatación\*: Variación del FVC >10% y/o variación del FEF25-75 >30% con variación de FEV1 <12% en la prueba broncodilatadora, Broncodilatación -: Variación de FEV1 <12%, variación de FEF25-75 <30% y variación de FVC <10% en la prueba broncodilatadora, %: Porcentaje, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001, **ANCOVA:** Negativo para test de Levene.

1967

1968

1969 **Tabla VIIIc:**1970 **Mujeres asmáticas >65 años: análisis por grupos de IMC, características**  
1971 **fenotípicas del asma**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal-Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
Inicio asma antes 12 años	-	1 (20%)	0 (0%)	1 (25%)	0,222	-	-	-	-	-	-
Inicio asma antes 40 años	-	2 (40%)	4 (33%)	1 (25%)	0,894	-	-	-	-	-	-
Asma Alérgica	-	2 (40%)	2 (17%)	4 (100%)	<b>0,012*</b>	-	-	-	0,538	0,167	<b>0,008**</b>
Asma en período sintomático	-	4 (80%)	10 (83%)	1 (25%)	0,073	-	-	-	-	-	-
Asma Persistente	-	3 (60%)	7 (58%)	1 (25%)	0,475	-	-	-	-	-	-
Síntomas en la actualidad	-	1 (20%)	4 (33%)	0 (0%)	0,389	-	-	-	-	-	-

**Tabla VIIIc:** Los datos se presentan como n (%), \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001, **ANCOVA:** Negativo para test de Levene, ANCOVA: valores p.

1972

1973

1974

1975 **Tabla VIII d:**1976 **Mujeres asmáticas >65 años: análisis por grupos de IMC, relación con**  
1977 **comorbilidades**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal-Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
Rinitis	-	4 (80%)	11 (92%)	4 (100%)	0,583	-	-	-	-	-	-
Atopia	-	3 (60%)	8 (67%)	4 (100%)	0,358	-	-	-	-	-	-
Alergia a alimentos	-	1 (20%)	1 (8%)	1 (25%)	0,652	-	-	-	-	-	-
Alergia a medicamentos	-	0 (0%)	1 (8%)	2 (50%)	0,069	-	-	-	-	-	-
AINEs vs medicamentos	-	0 (0%)	1 (100%)	2 (100%)	0,054	-	-	-	-	-	-
AINEs vs total	-	0 (0%)	1 (8%)	2 (50%)	0,069	-	-	-	-	-	-
Alergia de contacto	-	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-	-	-	-	-
Comorbilidades	-	1 (20%)	1 (8%)	1 (25%)	0,652	-	-	-	-	-	-

**Tabla VIII d:** Los datos se presentan como n (%), AINE: Antiinflamatorio no esteroideo, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001.

1978

1979

1980

1981 **Tabla VIII e:**1982 **Mujeres asmáticas >65 años: análisis por grupos de IMC, variables inflamatorias e**  
1983 **IgE total**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal-Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
FeNO (ppb)	-	23,4 (30,58)	25,6 (31,30)	31,2 (23,95)	0,706 <b>0,385</b>	-	-	-	-	-	-
Eosinófilos (Eos/uL)	-	200 (225)	200 (200)	200 (0)	0,579 <b>0,589</b>	-	-	-	-	-	-
IgE (kU/L)	-	77,80 (1,5)	72,25 (112,55)	300 (159)	0,135 <b>0,064</b>	-	-	-	-	-	-

**Tabla VIII e:** Los datos se presentan como mediana (rango intercuartílico), FeNO: Fracción exhalada de óxido nítrico, IgE: Inmunoglobulina E, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001, **ANCOVA:** Negativo para test de Levene.

1984

1985

1986

1987

1988

1989

1990

**Tabla IX**

1991  
1992

**Hombres asmáticos <18 años, análisis por grupos de IMC**

1993

**Tabla IXa:**

1994

**Hombres asmáticos <18 años: análisis por grupos de IMC, valores demográficos**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal-Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
Tamaño muestra	162	90	14	8	-	-	-	-	-	-	-
Edad	9,58 ± 3,27	13,04 ± 3,03	14,21 ± 4,15	15,63 ± 1,60	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	1	0,181	1
Peso (Kg)	34,07 ± 10,96	57,35 ± 11,35	74,21 ± 16,40	95,74 ± 12,51	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***
Altura (Cm)	139,81 ± 18,35	160,49 ± 15,46	165,14 ± 16,82	171,50 ± 9,21	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	1	0,501	1
IMC	16,95 ± 1,67	22,08 ± 1,48	26,88 ± 1,37	32,49 ± 2,96	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***

**Tabla IXa:** Los datos se presentan como media ± desviación típica y mediana (rango intercuartílico), IMC: Índice de masa corporal, \*: p<0.05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001, **ANCOVA:** Negativo para test de Levene, ANCOVA: **valores p.**

1995  
1996  
1997

1998

**Tabla IXb:**

1999

**Hombres asmáticos <18 años: análisis por grupos de IMC, valores espirométricos**

2000

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal-Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
FEV1 (L)	2,05 ± 0,80	3,07 ± 0,98	3,54 ± 1,18	3,73 ± 0,70	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	0,390	0,273	1
FEV1 %	98,71 ± 15,70	98,39 ± 14,94	100,93 ± 14,86	94,50 ± 9,49	0,003**	0,017*	-	-	0,903	1	1
FEV1 Z-score	0,08 ± 1,27	0,29 ± 1,24	0,76 ± 1,39	0,24 ± 1,10	0,208	0,171	-	-	-	-	-
FVC (L)	2,44 ± 0,91	3,79 ± 1,20	4,48 ± 1,40	4,90 ± 1,03	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	0,135	0,026*	1
FVC %	98,48 ± 13,35	101,08 ± 12,13	107,57 ± 13,82	104,00 ± 10,74	0,039*	0,031*	0,005**	0,182	0,484	1	1
FVC Z-score	0,53 ± 1,11	0,94 ± 1,08	1,67 ± 1,09	1,46 ± 1,06	<0,001***	0,004**	<0,001***	0,121	0,126	1	1
FEV1/FVC (L)	84,14 ± 7,59	81,40 ± 7,15	79,00 ± 7,08	76,75 ± 7,57	0,001**	0,037*	0,091	0,044*	1	0,574	1
FEV1/FVC Z-score	-0,76 ± 1,03	-1,04 ± 1,02	-1,37 ± 0,84	-1,65 ± 0,92	0,008**	0,241	0,191	0,102	0,891	0,646	1
FEF25-75 (L)	2,21 ± 1,03	3,05 ± 1,17	3,36 ± 1,38	3,19 ± 0,78	<0,001***	<0,001***	0,001**	0,083	1	1	1
FEF25-75 %	84,43 ± 24,20	83,48 ± 22,94	81,43 ± 22,80	70,63 ± 18,79	0,435	0,192	-	-	-	-	-
Broncodilatación +	20 (18%)	13 (21%)	2 (22%)	1 (14%)	0,957	-	-	-	-	-	-
Broncodilatación *	17 (16%)	5 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	0,212	-	-	-	-	-	-
Broncodilatación -	73 (66%)	45 (71%)	7 (78%)	6 (86%)	0,621	-	-	-	-	-	-

**Tabla IXb:** Los datos se presentan como n (%), media ± desviación típica, FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FVC: Capacidad vital forzada, FEF25-75: flujo espiratorio forzado entre el 25% y 75% de la espirometría, Broncodilatación +: Variación en FEV1 >12% en la prueba de broncodilatación, Broncodilatación\*: Variación del FVC >10% y/o variación del FEF25-75 >30% con variación de FEV1 <12% en la prueba broncodilatadora, Broncodilatación -: Variación de FEV1 <12%, variación de FEF25-75 <30% y variación de FVC <10% en la prueba broncodilatadora, %: Porcentaje, \*: p<0.05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001, **ANCOVA:** Negativo para test de Levene, ANCOVA: **valores p.**

2001  
2002  
2003  
2004  
2005  
2006

2007

**Tabla IXc:**

2008

**Hombres asmáticos <18 años: análisis por grupos de IMC, características fenotípicas del asma**

2009

2010

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal-Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
Inicio asma antes 12 años	152 (94%)	76 (84%)	12 (85%)	5 (63%)	0,007**	0,015*	0,245	0,016*	1	0,140	0,309
Asma Alérgica	138 (85%)	78 (87%)	12 (86%)	8 (75%)	0,845	-	-	-	-	-	-
Asma en periodo sintomático	84 (52%)	38 (42%)	8 (57%)	5 (63%)	0,372	-	-	-	-	-	-
Asma Persistente	27 (17%)	13 (14%)	1 (7%)	3 (38%)	0,287	-	-	-	-	-	-
Síntomas en la actualidad	39 (24%)	18 (20%)	2 (14%)	2 (25%)	0,772	-	-	-	-	-	-

**Tabla IXc:** Los datos se presentan como n (%), \*: p<0.05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001.

2011

2012  
2013  
2014  
2015

**Tabla IXd:****Hombres asmáticos <18 años: análisis por grupos de IMC, relación con comorbilidades**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal-Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
Rinitis	153 (94%)	86 (96%)	13 (93%)	8 (100%)	0,874	-	-	-	-	-	-
Atopia	157 (97%)	86 (96%)	14 (100%)	8 (100%)	0,765	-	-	-	-	-	-
Alergia a alimentos	43 (27%)	17 (19%)	2 (14%)	2 (25%)	0,461	-	-	-	-	-	-
Alergia a medicamentos	2 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0,965	-	-	-	-	-	-
AINEs vs medicamentos	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,333	-	-	-	-	-	-
AINEs vs total	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,707	-	-	-	-	-	-
Alergia de contacto	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,875	-	-	-	-	-	-
Comorbilidades	23 (14%)	10 (11%)	3 (21%)	1 (13%)	0,737	-	-	-	-	-	-

Tabla IXd: Los datos se presentan como n (%), AINE: Antiinflamatorio no esteroideo, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001.

2016

2018

2019

**Tabla IXe:**

2020

**Hombres asmáticos <18 años: análisis por grupos de IMC, variables inflamatorias e IgE total**

2021

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal-Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
FeNO (ppb)	31,4 (35,8)	30,9 (38,8)	27,7 (54,4)	42,35 (39,43)	0,512 0,577	-	-	-	-	-	-
Eosinófilos (Eos/uL)	500 (400)	350 (400)	500 (250)	200 (250)	0,301 0,686	-	-	-	-	-	-
IgE (kU/L)	539 (1221)	359 (1023)	219 (695)	429 (104)	0,192 0,226	-	-	-	-	-	-

Tabla IXe: Los datos se presentan como mediana (rango intercuartílico), FeNO: Fracción exhalada de óxido nítrico, IgE: Inmunoglobulina E, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001, ANCOVA: Negativo para test de Levene, ANCOVA: valores p.

2022

2023

2024

2025

2026

2027

**Tabla X**

2028

**Hombres asmáticos entre 19 y 39 años, análisis por grupos de IMC**

2029

**Tabla Xa:**

2030

**Hombres asmáticos entre 19 y 39 años: análisis por grupos de IMC, valores demográficos**

2031

2032

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal-Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
Tamaño muestra	11	71	81	28	-	-	-	-	-	-	-
Edad	26,73 ± 5,22	29,66 ± 6,43	31,47 ± 5,75	31,04 ± 5,37	0,044*	0,773	0,083	0,257	0,376	1	1
Peso (Kg)	63,21 ± 5,40	72,90 ± 7,26	84,41 ± 7,13	110,34 ± 16,88	<0,001*** <0,001***	0,008** 0,020*	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***
Altura (Cm)	181,27 ± 7,07	176,61 ± 7,65	175,57 ± 6,32	175,50 ± 5,94	0,067 0,039*	- 0,164	- 0,035*	- 0,062	- 1	- 1	- 1
IMC	19,21 ± 0,52	23,25 ± 1,19	27,36 ± 1,43	35,76 ± 4,71	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***

Tabla Xa: Los datos se presentan como media ± desviación típica, IMC: Índice de masa corporal, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001, ANCOVA: Negativo para test de Levene, ANCOVA: valores p.

2033

2034

2035

2036

2037

2038 **Tabla Xb:**  
 2039 **Hombres asmáticos entre 19 y 39 años: análisis por grupos de IMC, valores**  
 2040 **espirométricos**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal- Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
FEV1 (L)	4,07 ± 0,88	4,12 ± 0,64	4,17 ± 0,56	3,94 ± 0,76	0,429 <b>0,365</b>	-	-	-	-	-	-
FEV1 %	89,45 ± 19,65	97,65 ± 11,95	100,75 ± 11,51	95,29 ± 16,73	<b>0,026*</b> <b>0,045*</b>	0,329 <b>0,425</b>	<b>0,047*</b> <b>0,081</b>	1 1	0,876 1	1 1	0,349 <b>0,453</b>
FEV1 Z-score	-0,03 ± 1,80	0,66 ± 1,15	0,97 ± 1,06	0,43 ± 0,91	<b>0,028*</b> <b>0,036*</b>	0,486 <b>0,524</b>	0,068 <b>0,081</b>	1 1	0,723 <b>0,736</b>	1 1	0,268 <b>0,349</b>
FVC (L)	5,17 ± 0,71	5,31 ± 0,79	5,28 ± 0,67	4,96 ± 0,91	0,187 <b>0,200</b>	-	-	-	-	-	-
FVC %	95,82 ± 11,37	105,28 ± 10,65	106,69 ± 11,09	101,14 ± 15,01	<b>0,010*</b> <b>0,018*</b>	0,076 <b>0,105</b>	<b>0,024*</b> <b>0,042*</b>	1 1	1 <b>0,790</b>	0,669 1	0,182 <b>0,256</b>
FVC Z-score	0,49 ± 0,95	1,27 ± 0,93	1,38 ± 0,94	0,73 ± 1,42	<b>0,003**</b> <b>0,003**</b>	0,111 <b>0,073</b>	<b>0,040*</b> <b>0,019*</b>	1 1	1 1	0,117 <b>0,229</b>	<b>0,025*</b> <b>0,032*</b>
FEV1/FVC (L)	78,09 ± 12,68	78,01 ± 8,61	79,11 ± 5,83	78,79 ± 5,51	0,827 <b>0,745</b>	-	-	-	-	-	-
FEV1/FVC Z-score	-0,80 ± 1,46	-0,87 ± 1,20	-0,72 ± 0,86	-0,66 ± 0,91	0,742 <b>0,860</b>	-	-	-	-	-	-
FEF25-75 (L)	3,87 ± 1,42	3,80 ± 1,27	3,97 ± 1,14	3,68 ± 1,06	0,679 <b>0,588</b>	-	-	-	-	-	-
FEF25-75 %	76,91 ± 28,59	78,73 ± 25,37	84,05 ± 23,80	77,64 ± 22,03	0,445 <b>0,473</b>	-	-	-	-	-	-
Broncodilatación +	2 (20%)	10 (19%)	3 (4%)	2 (9%)	0,055	-	-	-	-	-	-
Broncodilatación +	1 (10%)	4 (8%)	9 (13%)	5 (23%)	0,364	-	-	-	-	-	-
Broncodilatación -	7 (70%)	37 (73%)	56 (82%)	15 (68%)	0,426	-	-	-	-	-	-

2041 **Tabla Xb:** Los datos se presentan como n (%), media ± desviación típica, FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FVC: Capacidad vital forzada,  
 2042 FEF25-75: flujo espiratorio forzado entre el 25% y 75% de la espirometría, Broncodilatación +: Variación en FEV1 >12% en la prueba de broncodilatación,  
 2043 Broncodilatación\*: Variación del FVC >10% y/o variación del FEF25-75 >30% con variación de FEV1 <12% en la prueba broncodilatadora, Broncodilatación -:  
 2044 Variación de FEV1 <12%, variación de FEF25-75 <30% y variación de FVC <10% en la prueba broncodilatadora, %: Porcentaje, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*:  
 2045 p<0,001, **ANCOVA**: Negativo para test de Levene, ANCOVA: valores p.  
 2046

2047 **Tabla Xc:**  
 2048 **Hombres asmáticos entre 19 y 39 años: análisis por grupos de IMC, características**  
 2049 **fenotípicas del asma**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal- Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
Inicio asma antes 12 años	3 (27%)	15 (21%)	15 (18%)	4 (14%)	0,782	-	-	-	-	-	-
Asma Alérgica	8 (73%)	58 (82%)	67 (83%)	23 (82%)	0,885	-	-	-	-	-	-
Asma en período sintomático	8 (73%)	44 (62%)	42 (52%)	15 (54%)	0,417	-	-	-	-	-	-
Asma Persistente	6 (55%)	20 (28%)	18 (22%)	7 (25%)	0,151	-	-	-	-	-	-
Síntomas en la actualidad	4 (36%)	19 (27%)	23 (28%)	9 (32%)	0,894	-	-	-	-	-	-

2050 **Tabla Xc:** Los datos se presentan como n, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001.  
 2051

2052 **Tabla Xd:**  
 2053 **Hombres asmáticos entre 19 y 39 años: análisis por grupos de IMC, relación con**  
 2054 **comorbilidades**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal- Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
Rinitis	10 (91%)	68 (96%)	81 (100%)	28 (100%)	0,088	-	-	-	-	-	-
Atopia	10 (91%)	67 (94%)	78 (96%)	28 (100%)	0,513	-	-	-	-	-	-
Alergia a alimentos	1 (9%)	7 (10%)	12 (15%)	9 (32%)	<b>0,043*</b>	1	1	0,416	0,357	<b>0,007**</b>	<b>0,045*</b>
Alergia a medicamentos	0 (0%)	7 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>0,006**</b>	0,586	1	1	<b>0,004**</b>	0,186	1
AINEs vs medicamentos	0 (0%)	7 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-	-	-	-	-
AINEs vs total	0 (0%)	7 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>0,006**</b>	0,586	1	1	<b>0,004**</b>	0,186	1
Alergia de contacto	0 (0%)	0 (0%)	2 (3%)	0 (0%)	0,433	-	-	-	-	-	-
Comorbilidades	1 (9%)	7 (10%)	7 (9%)	5 (18%)	0,583	-	-	-	-	-	-

2055 **Tabla Xd:** Los datos se presentan como n (%), AINE: Antiinflamatorio no esteroideos, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001.

2056 **Tabla Xe:**  
 2057 **Hombres asmáticos entre 19 y 39 años: análisis por grupos de IMC, variables**  
 2058 **inflamatorias e IgE total**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal- Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
FeNO (ppb)	43,8 (83,7)	36,1 (37,3)	46,8 (60,4)	40,5 (46,5)	0,485 <b>0,348</b>	-	-	-	-	-	-
Eosinófilos (Eos/uL)	250 (275)	300 (300)	300 (300)	300 (200)	0,765 <b>0,693</b>	-	-	-	-	-	-
IgE (kU/L)	441 (140)	279 (487)	137 (400)	190 (325)	0,309 <b>0,754</b>	-	-	-	-	-	-

2059 **Tabla Xe:** Los datos se presentan como n (%), FeNO: Fracción exhalada de óxido nítrico, IgE: Inmunoglobulina E, \*: p<0.05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001, **ANCOVA:**  
 2060 Negativo para test de Levene.

2061

2062

2063

**Tabla XI**

2064 **Hombres asmáticos entre 39 y 64 años, análisis por grupos de IMC**  
 2065

2066 **Tabla XIa:**

2067 **Hombres asmáticos entre 39 y 64 años: análisis por grupos de IMC, valores**  
 2068 **demográficos**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal- Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
Tamaño muestra	0	26	66	43	-	-	-	-	-	-	-
Edad	-	45,42 ± 4,39	48,64 ± 6,03	47,93 ± 5,55	0,049*	-	-	-	0,043*	0,221	1
Peso (Kg)	-	71,17 ± 6,33	84,62 ± 8,32	101,47 ± 12,84	<0,001*** <0,001***	-	-	-	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***
Altura (Cm)	-	176,15 ± 6,11	176,15 ± 7,87	174,56 ± 8,50	0,542 <b>0,449</b>	-	-	-	-	-	-
IMC	-	22,91 ± 1,23	27,23 ± 1,41	33,13 ± 2,65	<0,001*** <0,001***	-	-	-	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***

2069 **Tabla XIa:** Los datos se presentan como media ± desviación típica, IMC: Índice de masa corporal, \*: p<0.05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001, **ANCOVA:** Negativo para  
 2070 test de Levene, ANCOVA: **valores p.**

2071

2072 **Tabla XIb:**

2073 **Hombres asmáticos entre 39 y 64 años: análisis por grupos de IMC, valores**  
 2074 **espirométricos**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal- Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
FEV 1 (L)	-	3,74 ± 0,64	3,62 ± 0,73	3,45 ± 0,83	0,284 <b>0,278</b>	-	-	-	-	-	-
FEV 1 %	-	99,00 ± 14,66	98,30 ± 16,08	94,84 ± 19,38	0,499 <b>0,510</b>	-	-	-	-	-	-
FEV 1 Z-score	-	0,74 ± 1,28	0,69 ± 1,36	0,41 ± 1,61	0,533 <b>0,552</b>	-	-	-	-	-	-
FVC (L)	-	5,05 ± 0,58	4,75 ± 0,86	4,55 ± 0,89	0,056 <b>0,131</b>	-	-	-	-	-	-
FVC %	-	109,12 ± 11,46	104,44 ± 15,50	101,53 ± 14,91	0,118 <b>0,157</b>	-	-	-	-	-	-
FVC Z-score	-	1,33 ± 0,93	0,98 ± 1,22	0,78 ± 1,16	0,172 <b>0,212</b>	-	-	-	-	-	-
FEV 1/FVC (L)	-	73,65 ± 6,78	76,26 ± 7,31	75,33 ± 8,79	0,346 <b>0,089</b>	-	-	-	-	-	-
FEV 1/FVC Z-score	-	-1,05 ± 0,93	-0,55 ± 1,03	-0,70 ± 1,13	0,132 <b>0,054</b>	-	-	-	-	-	-
FEF 25-75 (L)	-	3,05 ± 1,13	3,20 ± 1,21	3,04 ± 1,20	0,744 <b>0,236</b>	-	-	-	-	-	-
FEF 25-75 %	-	73,42 ± 25,55	79,50 ± 27,32	75,23 ± 28,23	0,556 <b>0,274</b>	-	-	-	-	-	-
Broncodilatación +	-	2 (11%)	7 (14%)	8 (24%)	0,353	-	-	-	-	-	-
Broncodilatación *	-	2 (11%)	4 (8%)	3 (9%)	0,929	-	-	-	-	-	-
Broncodilatación -	-	15 (79%)	41 (79%)	23 (68%)	0,459	-	-	-	-	-	-

2075 **Tabla XIb:** Los datos se presentan como n (%) y media ± desviación típica, FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FVC: Capacidad vital  
 2076 forzada, FEF25-75: flujo espiratorio forzado entre el 25% y 75% de la espirometría, Broncodilatación +: Variación en FEV1 >12% en la prueba de broncodilatación,  
 2077 Broncodilatación\*: Variación del FVC >10% y/o variación del FEF25-75 >30% con variación de FEV1 <12% en la prueba broncodilatadora, Broncodilatación -:  
 2078 Variación de FEV1 <12%, variación de FEF25-75 <30% y variación de FVC <10% en la prueba broncodilatadora, %: Porcentaje, \*: p<0.05, \*\*: p<0,01, \*\*\*:  
 2079 p<0,001, **ANCOVA:** Negativo para test de Levene.



2080

2081

2082 **Tabla XIc:**2083 **Hombres asmáticos entre 39 y 64 años: análisis por grupos de IMC, características**  
2084 **fenotípicas del asma**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal- Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
Inicio asma antes 12 años	-	3 (12%)	2 (3%)	1 (2%)	0,146	-	-	-	-	-	-
Inicio asma antes 40 años	-	16 (62%)	29 (44%)	24 (56%)	0,238	-	-	-	-	-	-
Asma Alérgica	-	21 (81%)	49 (74%)	33 (77%)	0,800	-	-	-	-	-	-
Asma en período sintomático	-	16 (62%)	42 (64%)	30 (70%)	0,733	-	-	-	-	-	-
Asma Persistente	-	11 (42%)	22 (33%)	16 (37%)	0,714	-	-	-	-	-	-
Síntomas en la actualidad	-	6 (23%)	21 (32%)	17 (40%)	0,362	-	-	-	-	-	-

2085 **Tabla XIc:** Los datos se presentan como n (%), \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001.

2086

2087

2088 **Tabla XI d:**2089 **Hombres asmáticos entre 39 y 64 años: análisis por grupos de IMC, relación con**  
2090 **comorbilidades**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal- Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
Rinitis	-	25 (96%)	63 (96%)	40 (93%)	0,806	-	-	-	-	-	-
Atopia	-	25 (96%)	62 (94%)	37 (86%)	0,227	-	-	-	-	-	-
Alergia a alimentos	-	3 (12%)	4 (6%)	4 (9%)	0,650	-	-	-	-	-	-
Alergia a medicamentos	-	1 (4%)	6 (9%)	6 (14%)	0,378	-	-	-	-	-	-
AINEs vs medicamentos	-	0 (0%)	5 (83%)	4 (67%)	0,243	-	-	-	-	-	-
AINEs vs total	-	0 (0%)	5 (8%)	4 (9%)	0,297	-	-	-	-	-	-
Alergia de contacto	-	0 (0%)	1 (2%)	1 (2%)	0,740	-	-	-	-	-	-
Comorbilidades	-	2 (8%)	9 (14%)	4 (9%)	0,626	-	-	-	-	-	-

2091 **Tabla XI d:** Los datos se presentan como n (%), AINE: Antiinflamatorio no esteroideo, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001.

2092

2093

2094 **Tabla XI e:**2095 **Hombres asmáticos entre 39 y 64 años: análisis por grupos de IMC, variables**  
2096 **inflamatorias e IgE total**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal- Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
FeNO (ppb)	-	53,9 (75,4)	56,3 (51,8)	40,6 (46,3)	0,449 <b>0,263</b>	-	-	-	-	-	-
Eosinófilos (Eos/uL)	-	200 (300)	300 (175)	300 (200)	0,683 <b>0,376</b>	-	-	-	-	-	-
IgE (kU/L)	-	140 (127)	111 (326)	153 (993)g	0,533 <b>0,398</b>	-	-	-	-	-	-

2097 **Tabla XI e:** Los datos se presentan como mediana (rango intercuartílico), FeNO: Fracción exhalada de óxido nítrico, IgE: Inmunoglobulina E, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01,  
2098 \*\*\*: p<0,001, **ANCOVA:** Negativo para test de Levene.

2099

2100

2101

2102

2103

## Tabla XII

2104 **Hombres asmáticos >65 años, análisis por grupos de IMC**

2105

2106 **Tabla XIIIa:**2107 **Hombres asmáticos >65 años: análisis por grupos de IMC, valores demográficos**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal- Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
Tamaño muestra	0	2	4	7	-	-	-	-	-	-	-
Edad	-	73,50 ± 9,19	71,25 ± 7,85	71,43 ± 9,57	0,954	-	-	-	-	-	-
Peso (Kg)	-	64,8 ± 8,20	82,30 ± 9,30	90,81 ± 14,75	0,080 <b>0,054</b>	-	-	-	-	-	-
Altura (Cm)	-	167,00 ± 4,24	171,75 ± 8,46	165,29 ± 3,64	0,229 <b>0,165</b>	-	-	-	-	-	-
IMC	-	23,19 ± 1,76	28,10 ± 1,32	33,21 ± 4,95	<b>0,021*</b> <b>0,042*</b>	-	-	-	0,541 <b>0,617</b>	<b>0,030*</b> <b>0,063</b>	0,195 <b>0,235</b>

Tabla XIIIa: Los datos se presentan como media ± desviación típica, IMC: Índice de masa corporal, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001, ANCOVA: Negativo para test de Levene, ANCOVA: valores p.

2108  
2109  
21102111 **Tabla XIIIb:**2112 **Hombres asmáticos >65 años: análisis por grupos de IMC, valores espirométricos**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal- Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
FEV1 (L)	-	2,28 ± 0,36	1,86 ± 0,31	2,47 ± 0,35	0,050 <b>0,010*</b>	-	-	-	0,086 <b>0,086</b>	1 <b>1</b>	0,012* <b>0,012*</b>
FEV1 %	-	89,00 ± 1,41	66,50 ± 3,87	98,57 ± 14,48	<b>0,004**</b> <b>0,001**</b>	-	-	-	0,139 <b>0,014*</b>	0,962 <b>1</b>	<b>0,004**</b> <b>0,001**</b>
FEV1 Z-score	-	0,79 ± 0,09	-1,47 ± 0,18	0,60 ± 0,92	<b>0,003**</b> <b>0,001**</b>	-	-	-	0,97 <b>0,013*</b>	1 <b>1</b>	<b>0,003**</b> <b>0,001**</b>
FVC (L)	-	3,28 ± 0,23	2,84 ± 0,31	3,32 ± 0,46	0,193 <b>0,091</b>	-	-	-	-	-	-
FVC %	-	98,00 ± 7,07	78,75 ± 10,24	100,29 ± 11,03	<b>0,023*</b> <b>0,003**</b>	-	-	-	0,179 <b>0,014*</b>	1 <b>1</b>	<b>0,025*</b> <b>0,005**</b>
FVC Z-score	-	0,70 ± 0,51	-0,65 ± 0,63	0,78 ± 0,72	<b>0,018*</b> <b>0,003**</b>	-	-	-	0,130 <b>0,011*</b>	1 <b>1</b>	<b>0,021*</b> <b>0,005**</b>
FEV1/FVC (L)	-	69,50 ± 6,36	65,50 ± 9,40	74,43 ± 4,72	0,144 <b>0,166</b>	-	-	-	-	-	-
FEV1/FVC Z-score	-	-1,01 ± 0,54	-1,42 ± 0,91	0,45 ± 0,63	0,142 <b>0,211</b>	-	-	-	-	-	-
FEF25-75 (L)	-	1,43 ± 0,64	1,20 ± 0,55	1,85 ± 0,45	0,156 <b>0,148</b>	-	-	-	-	-	-
FEF25-75 %	-	50,00 ± 14,14	39,25 ± 14,23	66,29 ± 15,99	<b>0,049*</b> <b>0,093</b>	-	-	-	1 =	0,639 =	0,054 =
Broncodilatación +	-	0 (0%)	0 (0%)	1 (33%)	0,386	-	-	-	-	-	-
Broncodilatación -	-	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-	-	-	-	-
Broncodilatación -	-	2 (100%)	3 (100%)	2 (67%)	0,386	-	-	-	-	-	-

Tabla XIIIb: Los datos se presentan como n (%) y media ± desviación típica, FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FVC: Capacidad vital forzada, FEF25-75: flujo espiratorio forzado entre el 25% y 75% de la espirometría, Broncodilatación +: Variación en FEV1 >12% en la prueba de broncodilatación, Broncodilatación -: Variación del FVC >10% y/o variación del FEF25-75 >30% con variación de FEV1 <12% en la prueba broncodilatadora, Broncodilatación -: Variación de FEV1 <12%, variación de FEF25-75 <30% y variación de FVC <10% en la prueba broncodilatadora, %: Porcentaje, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001, ANCOVA: Negativo para test de Levene.

2113  
2114  
2115  
2116  
2117  
21182119 **Tabla XIIIc:**2120 **Hombres asmáticos >65 años: análisis por grupos de IMC, características fenotípicas del asma**

2121

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal- Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
Inicio asma antes 12 años	-	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-	-	-	-	-
Inicio asma antes 40 años	-	0 (0%)	0 (0%)	1 (14%)	0,629	-	-	-	-	-	-
Asma Alérgica	-	1 (50%)	2 (50%)	5 (71%)	0,731	-	-	-	-	-	-
Asma en periodo sintomático	-	0 (0%)	4 (100%)	6 (85,7%)	<b>0,017*</b>	-	-	-	0,067	0,083	1
Asma Persistente	-	0 (0%)	4 (100%)	4 (57%)	0,056	-	-	-	-	-	-
Síntomas en la actualidad	-	0 (0%)	3 (75%)	1 (14%)	0,065	-	-	-	-	-	-

Tabla XIIIc: Los datos se presentan como n (%), media, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001.

2122

2123 **Tabla XIId:**  
 2124 **Hombres asmáticos >65 años: análisis por grupos de IMC, relación con**  
 2125 **comorbilidades**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal-Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
Rinitis	-	1 (50%)	3 (75%)	6 (86%)	0,568	-	-	-	-	-	-
Atopia	-	2 (100%)	4 (100%)	5 (71,4%)	0,363	-	-	-	-	-	-
Alergia a alimentos	-	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-	-	-	-	-
Alergia a medicamentos	-	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-	-	-	-	-
AINEs vs medicamentos	-	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-	-	-	-	-
AINEs vs total	-	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-	-	-	-	-
Alergia de contacto	-	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0,051	-	-	-	-	-	-
Comorbilidades	-	0 (0%)	2 (50%)	0 (0%)	0,070	-	-	-	-	-	-

2126 **Tabla XIId:** Los datos se presentan como n (%), AINE: Antiinflamatorio no esteroideo, \*: p<0.05, \*\*: p<0.01, \*\*\*: p<0.001.

2128 **Tabla XIIE:**  
 2129 **Hombres asmáticos >65 años: análisis por grupos de IMC, variables inflamatorias**  
 2130 **e IgE total**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal-Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
FeNO (ppb)	-	50,8 (29,3)	33,7 (1,2)	23,8 (51,3)	0,321 <i>0,487</i>	-	-	-	-	-	-
Eosinófilos (Eos/uL)	-	400 (0)	400 (200)	300 (200)	0,592 <i>0,372</i>	-	-	-	-	-	-
IgE (kU/L)	-	54 (0)	138 (0)	139 (32)	0,407 -	-	-	-	-	-	-

2131 **Tabla XIIE:** Los datos se presentan como mediana (rango intercuartílico), \*: p<0.05, \*\*: p<0.01, \*\*\*: p<0.001, *ANCOVA*: Negativo para test de Levene.

2133 Al analizar las diferencias causadas por el IMC en los diferentes grupos  
 2134 de edad se objetiva aumento de peso cuanto mayor es el IMC (tablas V-XII). Esto  
 2135 sucede tanto en hombres como en mujeres y en todos los estratos de edad.

2136 En el grupo <18 años, en ambos sexos (tabla V y IX), se encuentra  
 2137 diferencia estadísticamente significativa en la edad, pese a la estratificación por  
 2138 edades.

2139 También se observan diferencias en los valores de medición de  
 2140 parámetros espirométricos (FEV1, FVC y FEF25-75%) en volúmenes totales, en  
 2141 porcentajes y en Z-scores (tablas V-XII). No obstante, estas variaciones no son  
 2142 uniformes, observándose un aumento generalizado de los parámetros  
 2143 espirométricos con el aumento de IMC en los grupos <18 años (tablas V y IX).  
 2144 En los grupos de normopeso y sobrepeso en pacientes 40-64 años se constata  
 2145 un descenso de dichos parámetros con el aumento de IMC (tablas VII y XI). Por  
 2146 otro lado, en los pacientes de 19-39 años, se objetivan descensos en los  
 2147 extremos (IMC <20 y >30), no siendo significativo en mujeres (tablas VI y X). Se  
 2148 dispone de una muestra muy reducida para poder extraer conclusiones fiables  
 2149 en los grupos de mayores de 65 años (tablas VIII y XII).

2150 Otra tendencia importantemente definida en estos análisis es que cuanto  
2151 mayor es el IMC más tardío es el comienzo del asma, pudiendo identificarse este  
2152 fenómeno tanto en el inicio del asma antes de los 12 como de los 40 años. Esta  
2153 tendencia se observa más marcadamente en mujeres, puesto que en hombres  
2154 solo se observa en el estrato <18 años.

2155 Pese a las alteraciones halladas no existen muchas diferencias  
2156 estadísticamente significativas entre los grupos de IMC en las variables  
2157 estudiadas. Por si esta ausencia de diferencias pudiera estar ocasionada por  
2158 falta de potencia en las pruebas estadísticas, por haber estratificado en exceso  
2159 las muestras se decide realizar un estudio de las diferencias entre los grupos de  
2160 IMC estratificados por edades, pero sin estratificar los sexos. Para tener en  
2161 cuenta la variable de sexo se introduce como covariable en la normalización a  
2162 través de ANCOVA.

2163

2164

2165

2166

2167

### Tabla XIII

2168 **Asmáticos <18 años, análisis por grupos de IMC**

2169

2170 **Tabla XIIIa:**

2171 **Asmáticos <18 años: análisis por grupos de IMC, valores demográficos**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal- Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
Tamaño muestra	275	160	35	13	-	-	-	-	-	-	-
Edad	9,8 ± 3,21	13,42 ± 3,01	14,23 ± 3,25	15,85 ± 1,57	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***
Hombres	113 (41%)	70 (44%)	21 (60%)	5 (38%)	0,198	-	-	-	-	-	-
Mujeres	162 (59%)	90 (56%)	14 (40%)	8 (62%)	0,198	-	-	-	-	-	-
Peso (Kg)	34,69 ± 10,53	56,32 ± 10,10	70,65 ± 11,48	95,15 ± 11,95	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***
Altura (Cm)	140,79 ± 17,35	159,19 ± 13,49	161,60 ± 12,24	168,65 ± 8,57	<0,001*** 0,052	<0,001*** -	<0,001*** -	<0,001*** -	1	0,198	0,928
IMC	17,05 ± 1,73	22,07 ± 1,43	26,91 ± 1,44	33,32 ± 2,79	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***

2172

2173

2174

2175

2176

2177

2178

2179

2180

Tabla XIIIa: Los datos se presentan como n (%) y media ± desviación típica, IMC: Índice de masa corporal, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001, ANCOVA: Negativo para test de Levene, ANCOVA: valores p.

2181  
2182**Tabla XIIIb:**  
**Asmáticos <18 años: análisis por grupos de IMC, valores espirométricos**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal- Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
FEV1 (L)	2,06 ± 0,76	2,97 ± 0,85	3,14 ± 0,88	3,57 ± 0,60	<0,001*** 0,011*	<0,001*** 0,020*	<0,001*** 0,160	<0,001*** 0,547	1 1	0,058 1	0,606 1
FEV1 %	98,95 ± 15,50	100,03 ± 14,59	101,77 ± 13,27	97,46 ± 8,58	0,654 0,357	-	-	-	-	-	-
FEV1 Z-score	-0,18 ± 1,21	-0,10 ± 1,27	-0,13 ± 1,30	-0,14 ± 0,99	0,925 0,155	-	-	-	-	-	-
FVC (L)	2,43 ± 0,86	3,57 ± 1,05	3,85 ± 1,09	4,53 ± 0,97	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***	<0,001*** 0,001**	<0,001*** 0,002**	0,694 0,914	0,003** 0,215	0,173 1
FVC %	99,55 ± 13,85	101,90 ± 11,70	106,00 ± 13,19	104,00 ± 8,75	0,019* <0,001***	0,417 0,011*	0,036* 0,002**	1 0,185	0,552 0,480	1 1	1 1
FVC Z-score	0,12 ± 1,17	0,28 ± 1,27	0,37 ± 1,45	0,68 ± 1,33	0,217 <0,001***	- 0,002**	- 0,001**	- 0,016*	- 0,422	- 0,535	- 1
FEV1/FVC (L)	84,66 ± 7,78	83,14 ± 7,09	81,83 ± 6,34	79,62 ± 7,28	0,010* 0,006**	0,246 0,134	0,207 0,056	0,104 0,079	1 1	0,607 0,591	1 1
FEV1/FVC Z-score	-0,53 ± 1,14	-0,64 ± 1,08	-0,79 ± 0,95	-1,16 ± 1,01	0,132 <0,001***	- 0,041*	- 0,009**	- 0,016*	- 0,646	- 0,256	- 1
FEF25-75 (L)	2,24 ± 0,99	3,08 ± 1,08	3,14 ± 1,00	3,36 ± 0,89	<0,001*** 0,627	<0,001*** =	<0,001*** =	0,001** =	1 =	1 =	1 =
FEF25-75 %	84,19 ± 24,28	86,26 ± 22,82	83,83 ± 20,02	77,46 ± 18,18	0,545 0,443	-	-	-	-	-	-
Broncodilatación +	30 (15%)	19 (17%)	4 (16%)	1 (11%)	0,968	-	-	-	-	-	-
Broncodilatación *	28 (14%)	13 (11%)	3 (12%)	0 (0%)	0,595	-	-	-	-	-	-
Broncodilatación -	139 (71%)	82 (72%)	18 (72%)	8 (89%)	0,697	-	-	-	-	-	-

**Tabla XIIIb:** Los datos se presentan como n (%) y media ± desviación típica, FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FVC: Capacidad vital forzada, FEF25-75: flujo espiratorio forzado entre el 25% y 75% de la espirometría, Broncodilatación +: Variación en FEV1 >12% en la prueba de broncodilatación, Broncodilatación\*: Variación del FVC >10% y/o variación del FEF25-75 >30% con variación de FEV1 <12% en la prueba broncodilatadora, Broncodilatación -: Variación de FEV1 <12%, variación de FEF25-75 <30% y variación de FVC <10% en la prueba broncodilatadora, %: Porcentaje, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001, ANCOVA: Negativo para test de Levene, ANCOVA: valores p.

2183  
2184  
2185  
2186  
2187  
2188

2189

2190

2191

2192

**Tabla XIIIc:**  
**Asmáticos <18 años: análisis por grupos de IMC, características fenotípicas del asma**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal- Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
Inicio asma antes 12 años	254 (92%)	129 (81%)	28 (80%)	7 (54%)	<0,001***	<0,001***	0,016*	<0,001***	0,933	0,024*	0,070
Asma Alérgica	230 (84%)	134 (84%)	32 (89%)	10 (77%)	0,790	-	-	-	-	-	-
Asma en período sintomático	138 (50%)	74 (46%)	19 (54%)	6 (46%)	0,784	-	-	-	-	-	-
Asma Persistente	43 (16%)	19 (12%)	4 (11%)	3 (23%)	0,527	-	-	-	-	-	-
Síntomas en la actualidad	60 (22%)	35 (22%)	8 (23%)	2 (15%)	0,953	-	-	-	-	-	-

**Tabla XIIIc:** Los datos se presentan como n (%), \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001.

2193  
2194

2195

2196

2197

**Tabla XIIId:**  
**Asmáticos <18 años: análisis por grupos de IMC, relación con comorbilidades**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal- Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
Rinitis	262 (95%)	153 (96%)	33 (94%)	13 (100%)	0,859	-	-	-	-	-	-
Atopia	265 (96%)	150 (94%)	35 (100%)	12 (92%)	0,300	-	-	-	-	-	-
Alergia a alimentos	72 (26%)	33 (21%)	14 (40%)	2 (15%)	0,083	-	-	-	-	-	-
Alergia a medicamentos	3 (1%)	3 (2%)	1 (3%)	0 (0%)	0,771	-	-	-	-	-	-
AINEs vs medicamentos	3 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,030*	0,1	0,25	1	1	1	1
AINEs vs total	3 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,516	-	-	-	-	-	-
Alergia de contacto	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,678	-	-	-	-	-	-
Comorbilidades	44 (16%)	19 (12%)	4 (11%)	1 (8%)	0,547	-	-	-	-	-	-

**Tabla XIIId:** Los datos se presentan como n (%), AINE: Antiinflamatorio no esteroideo, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001.

2198

2199 **Tabla XIIIe:**  
2200 **Asmáticos <18 años: análisis por grupos de IMC, variables inflamatorias e IgE**  
2201 **total**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal- Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
FeNO (ppb)	27,8 (32,7)	33,65 (37,7)	26,45 (39,1)	37,1 (37,2)	0,169 <i>0,236</i>	-	-	-	-	-	-
Eosinófilos (Eos/uL)	400 (400)	300 (300)	500 (325)	300 (300)	0,277 <i>0,369</i>	-	-	-	-	-	-
IgE (kU/L)	434 (738)	297 (713)	688 (855)	429 (347)	0,270 <i>0,258</i>	-	-	-	-	-	-

2202 **Tabla XIIIe:** Los datos se presentan como mediana (rango intercuartílico), FeNO: Fracción exhalada de óxido nítrico, IgE: Inmunoglobulina E, \*: p<0,05, \*\*:  
2203 p<0,01, \*\*\*: p<0,001, **ANCOVA:** Negativo para test de Levene, ANCOVA: **valores p.**  
2204

2205

2206

**Tabla XIV****Asmáticos 19-39 años, análisis por grupos de IMC**

2207

2208

2209

2210

**Tabla XIVa:****Asmáticos 19-39 años: análisis por grupos de IMC, valores demográficos**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal- Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
Tamaño muestra	48	241	160	80	-	-	-	-	-	-	-
Edad	27,35 ± 5,63	29,34 ± 6,15	30,26 ± 6,26	30,50 ± 5,83	0,015*	0,235	0,023*	0,029*	0,840	0,853	1
Hombres	11 (23%)	71 (30%)	81 (51%)	28 (35%)	<0,001***	0,358	<0,001***	0,151	<0,001***	0,353	0,022*
Mujeres	37 (77%)	170 (71%)	79 (49%)	52 (65%)	<0,001***	0,358	<0,001***	0,151	<0,001***	0,353	0,022*
Peso (Kg)	53,76 ± 6,91	63,63 ± 8,68	78,34 ± 9,25	97,83 ± 16,40	<0,001*** <i>&lt;0,001***</i>	<0,001*** <i>&lt;0,001***</i>	<0,001*** <i>&lt;0,001***</i>	<0,001*** <i>&lt;0,001***</i>	<0,001*** <i>&lt;0,001***</i>	<0,001*** <i>&lt;0,001***</i>	<0,001*** <i>&lt;0,001***</i>
Altura (Cm)	167,73 ± 9,50	167,01 ± 9,03	169,35 ± 9,03	166,88 ± 8,44	0,060 <i>0,143</i>	-	-	-	-	-	-
IMC	19,04 ± 0,78	22,69 ± 1,37	27,23 ± 1,39	34,97 ± 3,87	<0,001*** <i>&lt;0,001***</i>	<0,001*** <i>&lt;0,001***</i>	<0,001*** <i>&lt;0,001***</i>	<0,001*** <i>&lt;0,001***</i>	<0,001*** <i>&lt;0,001***</i>	<0,001*** <i>&lt;0,001***</i>	<0,001*** <i>&lt;0,001***</i>

2211 **Tabla XIVa:** Los datos se presentan como n (%) y media ± desviación típica, IMC: Índice de masa corporal, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001, **ANCOVA:**  
2212 Negativo para test de Levene, ANCOVA: **valores p.**  
2213

2214

2215

**Tabla XIVb:****Asmáticos 19-39 años: análisis por grupos de IMC, valores espirométricos**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal- Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
FEV1 (L)	3,23 ± 0,73	3,39 ± 0,71	3,63 ± 0,77	3,38 ± 0,71	0,001** <i>0,275</i>	0,920	0,005**	1	0,009**	1	0,071
FEV1 %	93,90 ± 13,74	99,35 ± 13,42	99,66 ± 12,43	98,96 ± 14,00	0,055 <i>0,049*</i>	-	-	-	-	-	-
FEV1 Z-score	-1,37 ± 1,32	-0,77 ± 1,37	-0,21 ± 1,59	-0,70 ± 1,39	<0,001*** <i>0,011*</i>	0,055 <i>0,040*</i>	<0,001*** <i>0,006**</i>	0,067 <i>0,203</i>	0,001** <i>1</i>	1 <i>1</i>	0,084 <i>1</i>
FVC (L)	4,02 ± 0,83	4,25 ± 0,91	4,55 ± 0,97	4,13 ± 0,91	<0,001*** <i>0,037*</i>	0,665 <i>0,555</i>	0,003** <i>0,646</i>	1 <i>1</i>	0,009** <i>1</i>	1 <i>0,097</i>	0,005** <i>0,137</i>
FVC %	100,25 ± 11,34	106,49 ± 11,31	106,49 ± 11,41	103,70 ± 12,74	0,002** <i>0,003**</i>	0,004** <i>0,007**</i>	0,007** <i>0,009**</i>	0,619 <i>0,885</i>	1 <i>1</i>	0,372 <i>0,318</i>	0,471 <i>0,307</i>
FVC Z-score	-1,07 ± 1,16	-0,44 ± 1,38	0,14 ± 1,56	-0,62 ± 1,42	<0,001*** <i>&lt;0,001***</i>	0,036* <i>0,004**</i>	<0,001*** <i>0,001**</i>	0,523 <i>1</i>	<0,001*** <i>1</i>	1 <i>0,106</i>	0,001** <i>0,027*</i>
FEV1/FVC (L)	81,23 ± 10,47	80,30 ± 7,96	79,85 ± 6,94	81,85 ± 5,57	0,234 <i>0,254</i>	-	-	-	-	-	-
FEV1/FVC Z-score	-0,48 ± 1,42	-0,56 ± 1,10	-0,60 ± 1,02	-0,26 ± 0,87	0,123 <i>0,157</i>	-	-	-	-	-	-
FEF25-75 (L)	3,32 ± 1,18	3,35 ± 1,09	3,55 ± 1,14	3,50 ± 0,97	0,269 <i>0,563</i>	-	-	-	-	-	-
FEF25-75 %	78,23 ± 26,16	79,63 ± 24,15	81,33 ± 24,11	83,70 ± 22,72	0,509 <i>0,390</i>	-	-	-	-	-	-
Broncodilatación +	4 (10%)	20 (11%)	9 (8%)	6 (10%)	0,774	-	-	-	-	-	-
Broncodilatación -	3 (8%)	16 (9%)	12 (10%)	6 (10%)	0,961	-	-	-	-	-	-
Broncodilatación +	32 (82%)	140 (80%)	97 (82%)	46 (79%)	0,933	-	-	-	-	-	-

2216 **Tabla XIVb:** Los datos se presentan como n (%) y media ± desviación típica, FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FVC: Capacidad vital  
2217 forzada, FEF25-75: flujo espiratorio forzado entre el 25% y 75% de la espirometría, Broncodilatación +: Variación en FEV1 >12% en la prueba de broncodilatación,  
2218 Broncodilatación -: Variación del FVC >10% y/o variación del FEF25-75 >30% con variación de FEV1 <12% en la prueba broncodilatadora, Broncodilatación -:  
2219 Variación de FEV1 <12%, variación de FEF25-75 <30% y variación de FVC <10% en la prueba broncodilatadora, %: Porcentaje, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*:  
2220 p<0,001, **ANCOVA:** Negativo para test de Levene.  
2221

2222

2223

2224

2225 **Tabla XIVc:**2226 **Asmáticos 19-39 años: análisis por grupos de IMC, características fenotípicas del**  
2227 **asma**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal- Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
Inicio asma antes 12 años	9 (19%)	43 (18%)	27 (17%)	16 (20%)	0,945	-	-	-	-	-	-
Asma Alérgica	41 (85%)	204 (85%)	134 (84%)	67 (84%)	0,989	-	-	-	-	-	-
Asma en periodo sintomático	33 (69%)	145 (60%)	80 (50%)	45 (56%)	0,075	-	-	-	-	-	-
Asma Persistente	23 (48%)	68 (28%)	39 (24%)	26 (33%)	<b>0,016*</b>	<b>0,007**</b>	<b>0,002**</b>	0,082	0,395	0,465	0,182
Síntomas en la actualidad	21 (44%)	73 (30%)	47 (29%)	22 (28%)	0,225	-	-	-	-	-	-

2228 **Tabla XIVc:** Los datos se presentan como n, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001.

2229

2230

2231 **Tabla XIVd:**2232 **Asmáticos 19-39 años: análisis por grupos de IMC, relación con comorbilidades**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal- Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
Rinitis	46 (96%)	232 (96%)	159 (99%)	79 (99%)	0,175	-	-	-	-	-	-
Atopia	47 (98%)	229 (95%)	151 (94%)	76 (95%)	0,801	-	-	-	-	-	-
Alergia a alimentos	6 (13%)	36 (15%)	31 (19%)	18 (23%)	0,293	-	-	-	-	-	-
Alergia a medicamentos	1 (2%)	21 (9%)	6 (4%)	1 (1%)	<b>0,022*</b>	0,220	1	1	0,052	<b>0,020*</b>	0,430
AINEs vs medicamentos	1 (100%)	19 (91%)	4 (67%)	1 (100%)	0,463	-	-	-	-	-	-
AINEs vs total	1 (2%)	19 (8%)	4 (3%)	1 (1%)	<b>0,019*</b>	0,216	1	1	<b>0,027*</b>	<b>&lt;0,001***</b>	0,667
Alergia de contacto	0 (0%)	4 (2%)	7 (4%)	3 (4%)	0,217	-	-	-	-	-	-
Comorbilidades	7 (15%)	30 (13%)	12 (8%)	10 (13%)	0,335	-	-	-	-	-	-

2233 **Tabla XIVd:** Los datos se presentan como n (%), AINE: Antiinflamatorio no esteroideo, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001.

2234

2235

2236 **Tabla XIVe:**2237 **Asmáticos 19-39 años: análisis por grupos de IMC, variables inflamatorias e IgE**  
2238 **total**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal- Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
FeNO (ppb)	23,2 (45,5)	35,4 (39,1)	39,5 (61,0)	24,6 (25,3)	<b>0,003**</b> <b>0,499</b>	1 :	0,177 :	1 :	0,695 :	0,081 :	<b>0,003**</b> :
Eosinófilos (Eos/uL)	300 (300)	300 (200)	300 (200)	300 (200)	0,778 <b>0,499</b>	-	-	-	-	-	-
IgE (kU/L)	289 (480)	209 (412)	167 (315)	182 (298)	0,511 <b>0,366</b>	-	-	-	-	-	-

2239 **Tabla XIVe:** Los datos se presentan como mediana (rango intercuartílico), FeNO: Fracción exhalada de óxido nítrico, IgE: Inmunoglobulina E, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001, **ANCOVA:** Negativo para test de Levene, ANCOVA: valores p.

2240

2241

2242

2243

2244

2245

**Tabla XV**

2246  
2247

**Asmáticos 40-64 años, análisis por grupos de IMC**

2248

**Tabla XVa:**

2249

**Asmáticos 40-64 años: análisis por grupos de IMC, valores demográficos**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal-Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
Tamaño muestra	14	123	168	107	-	-	-	-	-	-	-
Edad	45,43 ± 4,18	46,98 ± 5,80	48,79 ± 6,21	48,41 ± 6,07	0,025*	1	0,269	0,485	0,070	0,435	1
Hombres	0 (0%)	26 (21%)	66 (39%)	43 (40%)	<0,001***	0,071	0,002**	0,002**	0,001**	0,002**	0,882
Mujeres	14 (100%)	97 (79%)	102 (61%)	64 (60%)	<0,001***	0,071	0,002**	0,002**	0,001**	0,002**	0,882
Peso (Kg)	50,45 ± 3,61	62,66 ± 7,86	76,49 ± 9,62	93,07 ± 12,90	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***
Altura (Cm)	162,57 ± 6,09	164,86 ± 9,19	167,10 ± 10,17	166,04 ± 9,73	0,131 0,433	-	-	-	-	-	-
IMC	19,08 ± 0,78	22,98 ± 1,28	27,33 ± 1,41	33,65 ± 2,99	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***	<0,001***

Tabla XVa: Los datos se presentan como n (%) y media ± desviación típica, IMC: Índice de masa corporal, \*: p<0.05, \*\*: p<0.01, \*\*\*: p<0.001, ANCOVA: Negativo para test de Levene, ANCOVA: valores p.

2250  
2251  
2252

2253

**Tabla XVb:**

2254

**Asmáticos 40-64 años: análisis por grupos de IMC, valores espirométricos**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal-Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
FEV1 (L)	2,87 ± 0,36	2,91 ± 0,69	2,98 ± 0,78	2,86 ± 0,81	0,639 0,036*	-	-	0,365	1	0,065	0,174
FEV1 %	107,36 ± 14,31	102,27 ± 14,78	99,98 ± 16,53	96,74 ± 18,12	0,026* 0,104	1	0,639	0,140	1	0,067	0,668
FEV1 Z-score	-1,02 ± 0,87	-0,88 ± 1,28	-0,61 ± 1,53	-0,80 ± 1,61	0,389 0,125	-	-	-	-	-	-
FVC (L)	3,59 ± 0,46	3,79 ± 0,91	3,84 ± 1,01	3,66 ± 1,01	0,429 <0,001***	1	1	0,173	0,366	<0,001***	0,039*
FVC %	116,07 ± 12,08	112,19 ± 13,39	107,18 ± 15,75	103,00 ± 14,69	<0,001*** <0,001***	1	0,181	0,011* 0,042*	0,026* 0,130	<0,001*** <0,001***	0,131 0,126
FVC Z-score	-0,98 ± 0,71	-0,62 ± 1,30	-0,44 ± 1,54	-0,68 ± 1,54	0,367 0,001**	1	1	0,152	0,172	0,001**	0,224
FEV1/FVC (L)	79,43 ± 6,96	77,20 ± 7,05	77,95 ± 6,98	78,18 ± 7,75	0,586 0,081	-	-	-	-	-	-
FEV1/FVC Z-score	0,00 ± 1,42	-0,49 ± 1,04	-0,33 ± 1,02	-0,37 ± 1,17	0,330 0,139	-	-	-	-	-	-
FEF25-75 (L)	2,75 ± 0,76	2,63 ± 0,93	2,79 ± 1,07	2,72 ± 1,06	0,652 0,543	-	-	-	-	-	-
FEF25-75 %	80,43 ± 21,54	74,80 ± 24,42	77,72 ± 26,76	75,75 ± 26,70	0,726 0,566	-	-	-	-	-	-
Broncodilatación +	0 (0%)	16 (16%)	19 (15%)	14 (16%)	0,488	-	-	-	-	-	-
Broncodilatación +	0 (0%)	10 (10%)	13 (10%)	10 (11%)	0,654	-	-	-	-	-	-
Broncodilatación -	13 (100%)	74 (74%)	93 (74%)	64 (73%)	0,201	-	-	-	-	-	-

Tabla XVb: Los datos se presentan como n (%) y media ± desviación típica, FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FVC: Capacidad vital forzada, FEF25-75: flujo espiratorio forzado entre el 25% y 75% de la espirometría, Broncodilatación +: Variación en FEV1 >12% en la prueba de broncodilatación, Broncodilatación -: Variación del FVC >10% y/o variación del FEF25-75 >30% con variación de FEV1 <12% en la prueba broncodilatadora, Broncodilatación -: Variación de FEV1 <12%, variación de FEF25-75 <30% y variación de FVC <10% en la prueba broncodilatadora, %: Porcentaje, \*: p<0.05, \*\*: p<0.01, \*\*\*: p<0.001, ANCOVA: Negativo para test de Levene, ANCOVA: valores p.

2255  
2256  
2257  
2258  
2259  
2260

2261

**Tabla XVc:**

2262

**Asmáticos 40-64 años: análisis por grupos de IMC, características fenotípicas del asma**

2263

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal-Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
Inicio asma antes 12 años	4 (29%)	9 (7%)	7 (4%)	1 (1%)	<0,001***	0,029*	0,005**	<0,001***	0,244	0,022*	0,156
Inicio asma antes 40 años	11 (79%)	80 (65%)	74 (44%)	53 (50%)	0,001**	0,383	0,023*	0,049*	<0,001***	0,018*	0,374
Asma Alérgica	10 (71%)	97 (79%)	118 (70%)	78 (73%)	0,426	-	-	-	-	-	-
Asma en periodo sintomático	10 (71%)	79 (64%)	115 (69%)	76 (71%)	0,718	-	-	-	-	-	-
Asma Persistente	7 (50%)	48 (39%)	63 (38%)	44 (41%)	0,789	-	-	-	-	-	-
Síntomas en la actualidad	6 (43%)	38 (31%)	57 (34%)	43 (41%)	0,450	-	-	-	-	-	-

Tabla XVc: Los datos se presentan como n (%), media, \*: p<0.05, \*\*: p<0.01, \*\*\*: p<0.001.

2264



2265

2266

**Tabla XVd:**

2267

**Asmáticos 40-64 año: análisis por grupos de IMC, relación con comorbilidades**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal- Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
Rinitis	11 (79%)	119 (97%)	161 (96%)	99 (93%)	0,022*	0,024*	0,032*	0,117	0,765	0,234	0,239
Atopia	11 (79%)	116 (94%)	151 (90%)	92 (86%)	0,095	-	-	-	-	-	-
Alergia a alimentos	0 (0%)	19 (15%)	14 (8%)	8 (8%)	0,075	-	-	-	-	-	-
Alergia a medicamentos	1 (7%)	7 (6%)	14 (8%)	12 (11%)	0,507	-	-	-	-	-	-
AINEs vs medicamentos	1 (100%)	5 (71%)	10 (71%)	6 (50%)	0,552	-	-	-	-	-	-
AINEs vs total	1 (7%)	5 (4%)	10 (6%)	6 (6%)	0,891	-	-	-	-	-	-
Alergia de contacto	2 (14%)	6 (5%)	4 (2%)	2 (2%)	0,067	-	-	-	-	-	-
Comorbilidades	2 (14%)	13 (11%)	17 (10%)	13 (12%)	0,936	-	-	-	-	-	-

Tabla XVd: Los datos se presentan como n (%), AINE: Antiinflamatorio no esteroideo, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001.

2268

2269

2270

2271

**Tabla XVe:**

2272

**Asmáticos 40-64 años: análisis por grupos de IMC, variables inflamatorias e IgE**

2273

**total**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal- Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
FeNO (ppb)	25,5 (47,8)	38,7 (64,9)	40,5 (51)	32,7 (37,4)	0,185 0,045*	- 1	- 1	- 1	- 1	- 0,029*	- 0,474
Eosinófilos (Eos/uL)	250 (200)	200 (275)	300 (200)	250 (200)	0,468 0,967	-	-	-	-	-	-
IgE (kU/L)	71 (1044)	118 (168)	140 (259)	132 (161)	0,711 0,939	-	-	-	-	-	-

Tabla XVe: Los datos se presentan como mediana (rango intercuartílico), FeNO: Fracción exhalada de óxido nítrico, IgE: Inmunoglobulina E, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001, ANCOVA: Negativo para test de Levene, ANCOVA: valores p.

2274

2275

2276

2277

2278

2279

**Tabla XVI**

2280

**Asmáticos >65 años: análisis por grupos de IMC**

2281

2282

**Tabla XVIa:**

2283

**Asmáticos >65 años, análisis por grupos de IMC, valores demográficos**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal- Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
Tamaño muestra	0	7	16	11	-	-	-	-	-	-	-
Edad	-	73,43 ± 5,91	71,69 ± 6,13	70,55 ± 8,09	0,683	-	-	-	-	-	-
Hombres	-	2 (29%)	4 (25%)	7 (64%)	0,107	-	-	-	-	-	-
Mujeres	-	5 (71%)	12 (75%)	4 (36%)	0,107	-	-	-	-	-	-
Peso (Kg)	-	59,81 ± 9,18	70,56 ± 9,11	88,88 ± 12,32	<0,001*** <0,001***	-	-	-	0,083 0,053	<0,001*** <0,001***	<0,001*** 0,003**
Altura (Cm)	-	159,43 ± 9,36	158,94 ± 9,33	160,73 ± 8,14	0,877 0,122	-	-	-	-	-	-
IMC	-	23,38 ± 1,37	27,91 ± 1,26	34,57 ± 5,35	<0,001*** <0,001***	-	-	-	0,012* 0,022*	<0,001*** <0,001***	<0,001*** <0,001***

Tabla XVIa: Los datos se presentan como n (%) y media ± desviación típica, IMC: Índice de masa corporal, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001, ANCOVA: Negativo para test de Levene, ANCOVA: valores p.

2284

2285

2286

2287

2288

2289

2290  
2291**Tabla XVIIb:**  
**Asmáticos >65 años: análisis por grupos de IMC, valores espirométricos**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal- Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
FEV1 (L)	-	1,72 ± 0,66	1,88 ± 0,44	2,27 ± 0,55	0,075 <b>0,390</b>	-	-	-	-	-	-
FEV1 %	-	85,43 ± 14,47	97,50 ± 24,30	103,09 ± 17,04	0,217 <b>0,047*</b>	-	-	-	<b>0,671</b>	<b>0,047*</b>	<b>0,266</b>
FEV1 Z-score	-	-1,48 ± 1,30	-1,21 ± 0,72	-0,03 ± 1,29	<b>0,009**</b> <b>0,091</b>	-	-	-	1 =	<b>0,024*</b>	<b>0,024*</b>
FVC (L)	-	2,34 ± 0,87	2,59 ± 0,57	3,01 ± 0,74	0,122 <b>0,614</b>	-	-	-	-	-	-
FVC %	-	92,43 ± 12,26	106,56 ± 23,67	106,09 ± 16,95	0,267 <b>0,115</b>	-	-	-	-	-	-
FVC Z-score	-	-1,46 ± 1,61	-0,98 ± 0,81	0,05 ± 1,33	<b>0,027*</b> <b>0,198</b>	-	-	-	1 =	<b>0,038*</b>	0,099
FEV1/FVC (L)	-	73,71 ± 7,68	73,31 ± 8,88	75,64 ± 4,41	0,721 <b>0,217</b>	-	-	-	-	-	-
FEV1/FVC Z-score	-	-0,42 ± 0,99	-0,49 ± 1,05	-0,29 ± 0,60	0,855 <b>0,284</b>	-	-	-	-	-	-
FEF25-75 (L)	-	1,44 ± 0,95	1,53 ± 0,73	1,79 ± 0,54	0,538 <b>0,632</b>	-	-	-	-	-	-
FEF25-75 %	-	56,29 ± 35,85	63,56 ± 29,81	66,45 ± 18,09	0,752 <b>0,544</b>	-	-	-	-	-	-
Broncodilatación +	-	2 (33%)	0 (0%)	1 (14%)	0,183	-	-	-	-	-	-
Broncodilatación *	-	0 (0%)	2 (22%)	1 (14%)	0,469	-	-	-	-	-	-
Broncodilatación -	-	4 (67%)	7 (78%)	5 (71%)	0,890	-	-	-	-	-	-

2292  
2293  
2294  
2295  
2296  
2297

**Tabla XVIIb:** Los datos se presentan como n (%) y media ± desviación típica, FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FVC: Capacidad vital forzada, FEF25-75: flujo espiratorio forzado entre el 25% y 75% de la espirometría, Broncodilatación +: Variación en FEV1 >12% en la prueba de broncodilatación, Broncodilatación\*: Variación del FVC >10% y/o variación del FEF25-75 >30% con variación de FEV1 <12% en la prueba broncodilatadora, Broncodilatación -: Variación de FEV1 <12%, variación de FEF25-75 <30% y variación de FVC <10% en la prueba broncodilatadora, %: Porcentaje, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001, **ANCOVA**: Negativo para test de Levene.

2298  
2299  
2300  
2301**Tabla XVIIc:**  
**Asmáticos >65 años: análisis por grupos de IMC, características fenotípicas del asma**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal- Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
Inicio asma antes 12 años	-	1 (14%)	0 (0%)	1 (9%)	0,350	-	-	-	-	-	-
Inicio asma antes 40 años	-	2 (29%)	4 (25%)	2 (18%)	0,864	-	-	-	-	-	-
Asma Alérgica	-	3 (43%)	4 (25%)	9 (82%)	<b>0,014*</b>	-	-	-	0,626	0,141	<b>0,006**</b>
Asma en periodo sintomático	-	4 (57%)	14 (88%)	7 (64%)	0,210	-	-	-	-	-	-
Asma Persistente	-	3 (43%)	11 (69%)	5 (46%)	0,360	-	-	-	-	-	-
Síntomas en la actualidad	-	1 (14%)	7 (44%)	1 (9%)	0,096	-	-	-	-	-	-

2302  
2303

**Tabla XVIIc:** Los datos se presentan como n (%), \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001, **ANCOVA**: Negativo para test de Levene, **ANCOVA**: valores p.

2304  
2305  
2306**Tabla XVIId:**  
**Asmáticos >65 años: análisis por grupos de IMC, relación con comorbilidades**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal- Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
Rinitis	-	5 (71%)	14 (88%)	10 (91%)	0,494	-	-	-	-	-	-
Atopia	-	5 (71%)	12 (75%)	9 (82%)	0,864	-	-	-	-	-	-
Alergia a alimentos	-	1 (14%)	1 (6%)	1 (9%)	0,822	-	-	-	-	-	-
Alergia a medicamentos	-	0 (0%)	1 (6%)	2 (18%)	0,367	-	-	-	-	-	-
AINEs vs medicamentos	-	0 (0%)	1 (100%)	2 (100%)	1	-	-	-	-	-	-
AINEs vs total	-	0 (0%)	1 (6%)	2 (18%)	0,367	-	-	-	-	-	-
Alergia de contacto	-	1 (14%)	0 (0%)	0 (0%)	0,137	-	-	-	-	-	-
Comorbilidades	-	1 (14%)	3 (19%)	1 (9%)	0,784	-	-	-	-	-	-

2307

**Tabla XVIId:** Los datos se presentan como n (%), AINE: Antiinflamatorio no esteroideo, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001.

2308 **Tabla XVIe:**  
 2309 **Asmáticos >65 años: análisis por grupos de IMC, variables inflamatorias e IgE**  
 2310 **total**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	ANOVA / Kruskal- Wallis / Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
FeNO (ppb)	-	26,4 (41)	33,1 (39)	23,9 (27)	0,558 <i>0,356</i>	-	-	-	-	-	-
Eosinófilos (Eos/uL)	-	200 (250)	200 (300)	300 (250)	0,573 <i>0,816</i>	-	-	-	-	-	-
IgE (kU/L)	-	76 (22)	99 (112)	156 (271)	0,053 <i>0,213</i>	-	-	-	-	-	-

2311 **Tabla XVIe:** Los datos se presentan como mediana (rango intercuartílico), FeNO: Fracción exhalada de óxido nítrico, IgE: Inmunoglobulina E, \*: p<0,05, \*\*:  
 2312 p<0,01, \*\*\*: p<0,001, *ANCOVA*: Negativo para test de Levene.

2314 Realizando el análisis de la influencia del IMC en diferentes estratos de  
 2315 edad, sin estratificar por sexos, se constatan diferencias estadísticamente  
 2316 significativas observadas en el análisis estratificado. En <18 años se observa  
 2317 que los parámetros espirométricos aumentan proporcionalmente al IMC (tabla  
 2318 XIII), mientras que en los pacientes 19-39 años estos parámetros descienden en  
 2319 los extremos, en IMC <20 y >30 (tabla XIV). Finalmente, en los pacientes 40-64  
 2320 años se observa un descenso de los volúmenes pulmonares con el sobrepeso y  
 2321 obesidad (tabla XV). Contrariamente a lo observado en los volúmenes el  
 2322 coeficiente FEV1/FVC desciende con el aumento de IMC en <18 años (tabla  
 2323 XIII), aumenta en los extremos en pacientes de 19-39 y 40-64 años (tablas XIV  
 2324 y XV). En pacientes >65 años se aprecia un aumento tanto de volúmenes como  
 2325 del cociente FEV1/FVC con el aumento de IMC, aunque en el cociente  
 2326 FEV1/FVC no alcanza la significación estadística (tabla XVI).

2327 Se constata también el mayor número de pacientes que inician su asma  
 2328 con menos de 12 y 40 años en pacientes <18 años, 40-64 años y >65 años,  
 2329 aunque en los >65 años no es estadísticamente significativo (tablas XII, XV y  
 2330 XVI), pero se mantiene estable el inicio antes de los 12 años en pacientes de 19-  
 2331 39 años.

2332 Respecto a las diferencias por género se observa que el porcentaje de  
 2333 mujeres asmáticas es siempre superior al de hombres asmáticos, pero con el  
 2334 aumento de IMC la diferencia es progresivamente menor, aumentando el  
 2335 porcentaje de hombres y disminuyendo el de mujeres (tablas XIII-XVI).

2336 Finalmente, se observa también que el FeNO es menor en los extremos  
 2337 en todos los grupos excepto <18 años (tablas XIV-XVI). También se aprecia que  
 2338 en los pacientes 40-64 años la rinitis es menor con IMC <20 y la atopia también,  
 2339 aunque esta última no es estadísticamente significativa.

2340 Respecto a las comorbilidades encontradas dentro de los pacientes  
 2341 asmáticos se han descrito dermatitis atópica (95, 6,5%), urticaria/angioedema  
 2342 espontáneo (20, 1,4%), poliposis nasosinusal (18, 1,2%), infección respiratoria  
 2343 aguda (7, 0,5%), reflujo gastroesofágico (7, 0,5%), esofagitis eosinofílica  
 2344 respondedora o no a inhibidores de la bomba de protones (7, 0,5%), síndrome  
 2345 de apnea/hipopnea del sueño (5, 0,3%), EPOC (5, 0,3%), anafilaxia idiopática  
 2346 (3, 0,2%), faringitis/laringitis crónica (2, 0,1%), espasmos laríngeos (1, 0,1%),  
 2347 angioedema hereditario (1, 0,1%), uso de betabloqueantes (1, 0,1%), disnea  
 2348 multifactorial (1, 0,1%), histiocitosis X (1, 0,1%), lupus eritematoso (1, 0,1%),  
 2349 paquipleuritis con lóbulo auxiliar de la ácidos (1, 0,1%) y pitiriasis alba (1, 0,1%).  
 2350

### 2351 **Análisis de la influencia del IMC en cada una de las variables:**

2352 Al analizar la influencia que el IMC genera en cada variable se han  
 2353 encontrado claras tendencias, como el aumento del peso (figura 1), pero no de  
 2354 la altura (figura 2) con el aumento del IMC, de la misma manera que la edad  
 2355 también aumentaba proporcionalmente (figura 3).  
 2356

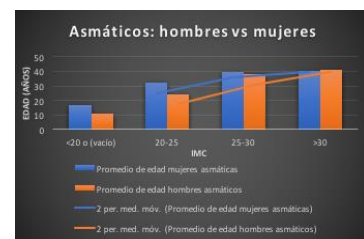
2357 **Figura 1:**



2357 **Figura 2:**



2357 **Figura 3:**

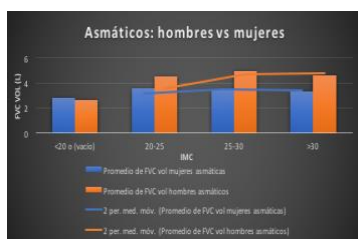


2358

2359 Cuando nos centramos en los parámetros funcionales respiratorios se  
 2360 objetiva que de los 3 parámetros medidos (FEV1, FVC y FEF25-75%) son  
 2361 mayores en hombres (figuras 4-6), mientras que, por el contrario, los  
 2362

2362

2363 **Figura IV:**



2363 **Figura V:**



2363 **Figura VI:**



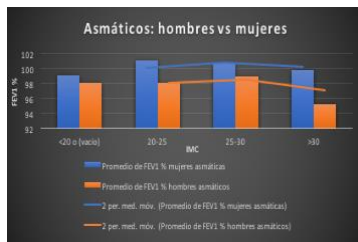
2364

2365 porcentajes obtenidos son mayores en mujeres (figuras VII-IX). Curiosamente  
 2366

2366

2367

**Figura VII:**



**Figura VIII:**



**Figura IX:**



2368

2369 los Z-scores de FEV1 y FVC son muy diferentes entre hombres y mujeres,  
2370 aumentando o reduciéndose según aumenta o disminuye el IMC, aunque en  
2371 hombres hay un ligero descenso en obesidad respecto a sobrepeso (figuras X y  
2372 XI).

2373

2374

**Figura X:**



**Figura XI:**



2375

2376 Respecto al cociente FEV1/FVC en hombres disminuye con el aumento  
2377 de IMC de forma progresiva, mientras que en mujeres se observa una evolución  
2378 en forma de valle, siendo mayor en los extremos IMC <20 y >65 (figura XII).  
2379 Analizando el Z-score de este cociente se observa que es menor en hombres  
2380 que en mujeres y que es mayor, nuevamente, en los extremos (figura XIII).

2381

2382

**Figura XII:**



**Figura XIII:**



2383

2384 Cuando se analizan las características del asma según el IMC se puede  
2385 apreciar como la mayoría de estas características no se modifican por el IMC.  
2386 No obstante, se pueden apreciar diferencias, como la reducción del porcentaje  
2387 de asma de inicio antes de los 12 y 40 años con el aumento del IMC (figuras XIV  
2388 y XV). El FeNO que presentan los pacientes diagnosticados de asma también  
2389 parece estar influenciado por el IMC, mostrando una tendencia en pico, donde

2390 los extremos son menores a los valores centrales, siendo menores los valores  
2391 de los grupos 19-39 y 40-64 años y menores en <18 y >65 años (figura XVI).

2392

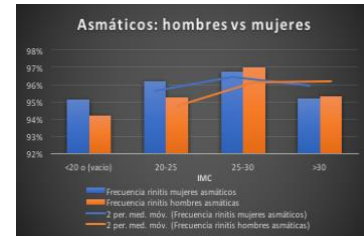
2393 **Figura XIV:**



2393 **Figura XV:**



2393 **Figura XVI:**



2394

2395 Finalmente, al analizar la relación entre las comorbilidades estudiadas y  
2396 el IMC se ha observado que no existe una diferencia significativa entre los grupos  
2397 de IMC. No obstante, si que se aprecia una tendencia al analizar la atopía,  
2398 observando que ésta disminuye con el aumento del IMC.

2399 Además de este análisis por grupos de IMC también se ha realizado un  
2400 estudio pero sin segmentar el IMC en grupos. De esta manera se ha intentado  
2401 detectar nuevos grupos que pudieran ser más efectivos para el análisis de estas  
2402 variables, pero no se han obtenido resultados significativos en ninguna variable.

2403

2404 **Análisis de la prueba broncodilatadora:**

2405 Se decidió realizar un análisis específico de los resultados de la prueba  
2406 broncodilatadora. La prevalencia de los diferentes resultados de esta prueba  
2407 están homogéneamente distribuidos, entre todo los grupos.

2408 Al analizar los tratamientos instaurados entre los pacientes se observó la  
2409 misma distribución de cada uno de los escalones de tratamiento (graduados  
2410 según los escalones de la guía GEMA [5]) independientemente del resultado de  
2411 la prueba broncodilatadora realizada tras la espirometría.

2412 Por el contrario, sí que se observa mayor prevalencia de síntomas  
2413 reportados en los pacientes con broncodilatación +, que en la broncodilatación \*  
2414 y entre estas dos y el resultado negativo de la prueba. Estos resultados también  
2415 se distribuyen de forma homogénea entre todos los grupos estudiados. Al  
2416 estratificar según el resultado de esta prueba y comparar entre lo grupos de IMC  
2417 no se encuentra ninguna diferencia estadísticamente significativa (tabla XVII).

2418

2419

2420



2421 **Tabla XVII:**2422 **Pacientes con presencia síntomas en el momento de realizar la espirometría**

	Tamaño muestral	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	Chi cuadrado
Broncodilatación +	70 (48%)	15 (44%)	24 (42%)	16 (50%)	15 (68%)	0,201
Broncodilatación *	41 (35%)	7 (23%)	17 (44%)	12 (40%)	5 (29%)	0,269
Broncodilatación -	241 (29%)	52 (28%)	78 (26%)	70 (33%)	41 (33%)	0,291

2423  
2424  
2425  
2426

**Tabla XVII:** Los datos se presentan como n (%). Broncodilatación +: Variación en FEV1 >12% en la prueba de broncodilatación, Broncodilatación\*: Variación del FVC >10% y/o variación del FEF25-75 >30% con variación de FEV1 <12% en la prueba broncodilatadora, Broncodilatación -: Variación de FEV1 <12%, variación de FEF25-75 <30% y variación de FVC <10% en la prueba broncodilatadora.

2427 **Tabla XVIII:**2428 **Mediciones de FeNO**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	Kruskal Wallis	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
Broncodilatación +	32,1 (32,7)	38,8 (45,2)	65,1 (59,5)	29,9 (30,7)	0,218	-	-	-	-	-	-
Broncodilatación *	36,3 (37,9)	40,2 (57,5)	45,6 (51,4)	23,5 (85,4)	0,256	-	-	-	-	-	-
Broncodilatación -	26,9 (34,6)	32,9 (39,4)	38,6 (46,1)	30,1 (33,0)	<b>0,002**</b>	0,227	<b>0,002**</b>	1	0,376	1	0,051

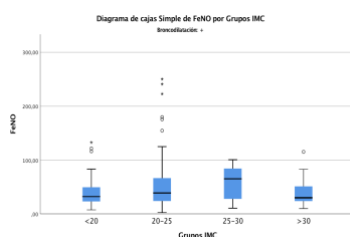
2429  
2430  
2431  
2432  
2433

**Tabla XVIII:** Los datos se presentan como mediana (rango intercuartílico). Broncodilatación +: Variación en FEV1 >12% en la prueba de broncodilatación, Broncodilatación\*: Variación del FVC >10% y/o variación del FEF25-75 >30% con variación de FEV1 <12% en la prueba broncodilatadora, Broncodilatación -: Variación de FEV1 <12%, variación de FEF25-75 <30% y variación de FVC <10% en la prueba broncodilatadora. FeNO: Fracción exhalada de óxido nítrico, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001.

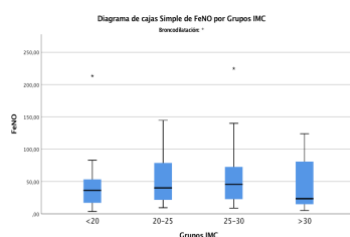
2434 En el caso de la medición de los niveles de FeNO, normalizados por sexo, edad y medicación recibida, se observa que si que existen diferencias estadísticamente significativas entre grupos de IMC, que además son consistentes entre los diferentes resultados de la prueba broncodilatadora. Se observan siempre niveles menores de FeNO en los extremos (IMC <20 y >30) y mayores en los centrales, siendo más elevados en el grupo de IMC 25-30.

2440 Esta diferencia es estadísticamente significativa cuando el resultado de la prueba es negativo. Las muestras de los resultados + y \* son marcadamente más reducidas, pudiendo obviarse esta diferencia por ello (figuras XVII-XIX).

2443

2444 **Figura XVII**

2445

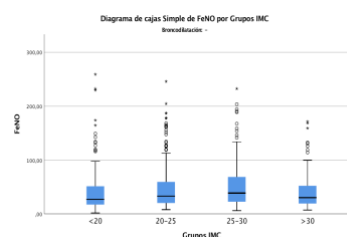
2444 **Figura XVIII**

2446

2447

2448

2449

2444 **Figura XIX**

2450 **Análisis de la disanapsis de vía aérea**

2451 Al analizar la prevalencia de disanapsis entre la población estudiada se  
 2452 observó que el grupo de pacientes asmáticos presenta un aumento de la  
 2453 prevalencia de esta condición conforme el IMC aumenta, siendo especialmente  
 2454 significativo el aumento producido en los pacientes obesos (tabla XIX).

2455 Por el contrario, no se aprecian diferencias estadísticamente significativas  
 2456 en la prevalencia de este suceso entre los pacientes no asmáticos (tabla XIX).

2457 **Tabla XIX:**2458 **Presencia de disanapsis de vía aérea en pacientes de 3 a 18 años**

	IMC <20	IMC 20-25	IMC 25-30	IMC >30	Chi cuadrado	<20 vs 20-25	<20 vs 25-30	<20 vs >30	20-25 vs 25-30	20-25 vs >30	25-30 vs >30
<b>Asmáticos</b>	19 (23%)	21 (34%)	6 (46%)	6 (86%)	<b>0,003**</b>	0,143	0,076	<b>&lt;0,001***</b>	0,402	<b>0,008**</b>	0,085
<b>No asmáticos</b>	13 (21%)	5 (13%)	3 (33%)	1 (20%)	0,543	-	-	-	-	-	-

2459 **Tabla XIX:** Los datos se presentan como n (%). Disanapsis de vía aérea: FEV1 Z-score >-1,65 y FVC Z-score >0,67 y FEV1/FVC <80%. Controles: FEV1 Z-score  
 2460 >-1,65 y FVC Z-score >0,67 y FEV1/FVC ≥80%. \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001.

2461  
 2462 Se puede observar como existe diferencia estadísticamente significativa  
 2463 entre la prevalencia de disanapsis de vía aérea entre pacientes con IMC <20 y  
 2464 >30 (p=<0,001), con un mayor riesgo del grupo IMC >30, con OR:20,21 [intervalo  
 2465 de confianza de 95% (IC 95%): 2,29-178,44] y RR:15,60 (IC 95%: 1,98-123,15).

2466 Similar situación ocurre entre pacientes con IMC 20-25 y >30, con una  
 2467 p=0,008 y un OR:11,71 (IC 95%: 1,32-103,77) y RR:9,33 (IC 95%: 1,19-73,31).

2468 Por el contrario, entre los grupos de IMC 25-30 y >30 y los grupos IMC  
 2469 <20 y 25-30 las diferencias son casi significativas, pudiéndose haber no  
 2470 encontrado al significación estadística por el reducido tamaño de las muestras.

2471

2472

2473

2474

2475

2476

2477

2478

2479



2480

2481

2482

2483

2484

2485

2486

2487

2488

2489

2490

2491

2492

2493

2494

2495

2496

2497

2498

2499

2500

2501

2502

2503

2504

2505

2506

2507

2508

2509

2510

2511

2512

2513

2514

2515

2516

2517

2518

2519

2520

2521

2522

2523

2524

2525

2526

2527

2528

2529

2530

2531

2532

2533

2534

2535

2536

2537

2538

2539

2540

# Discusión

2541

2542

2543

2544

2545

2546

2547

2548

2549

2550

2551

2552

2553

2554

2555

2556

2557

2558

2559

2560

2561

2562

2563

2564

2565

2566

2567

2568

2569

2570

2571

2572

2573

2574

2575

2576

2577

## 2578 **Discusión**

2579           En la actualidad se considera demostrado que existe relación entre la  
2580 obesidad y el asma. Las guías actuales para asma, como la GEMA [5], la  
2581 incluyen como comorbilidad e incluso como causa etiológica o fenotipo de asma  
2582 grave [5].

2583           Como ya se ha comentado en la introducción, aunque la relación entre  
2584 estas dos patologías está descrita no hay estudios en los que se describa de  
2585 forma detallada el efecto que el IMC tiene sobre el asma. Con esta metodología  
2586 se han descrito las características que tiene el asma en obesos y las  
2587 complicaciones que esta condición puede suponer, pero sin haber explorado  
2588 previamente la influencia del IMC de manera global. Esta situación ha provocado  
2589 que los resultados de los estudios no sean uniformes, e incluso sean  
2590 contradictorios en algunas ocasiones, debido a que no se puede evaluar que  
2591 efectos son los esperados debido a un IMC >30 o >35 y cuales los del fenotipo  
2592 de asma grave por obesidad.

2593           En un momento como el actual en el que se está progresando para  
2594 obtener el conocimiento necesario para poder realizar un correcto fenotipado del  
2595 asma [65] es necesario conocer las interacciones que el IMC presenta con el  
2596 asma [4]. El IMC es una medida biométrica presente en todos los pacientes, por  
2597 lo que para no incurrir en sesgos a la hora de fenotipar o caracterizar el asma es  
2598 necesario conocer en profundidad las interacciones surgidas de esta relación.  
2599 En el momento en que se conozca en profundidad la relación e interacción entre  
2600 el asma y el IMC de un paciente podremos saber cuales son las alteraciones  
2601 esperadas de esta interacción y cuales son los pacientes que pueden presentar  
2602 un fenotipo distinto a lo esperado, pudiendo estudiar ambos perfiles de forma  
2603 separada y compararlos entre sí.

2604

### 2605 **Diseño del estudio:**

2606           Para ello se ha realizado este estudio en el que se intenta describir en  
2607 profundidad la relación entre el IMC y el asma. Conociendo como cada una de  
2608 las variables del asma se modifica según el IMC que presente el paciente y como  
2609 se interrelacionan con otras comorbilidades se reducirán los posibles sesgos en  
2610 los que se pueda incurrir y permitirá una correcta caracterización individualizada

2611 del paciente, que permita un correcto fenotipado y nos acerque a la medicina de  
2612 precisión.

2613 El estudio se ha realizado en un servicio de alergología. Debido a que la  
2614 prevalencia del asma alérgico se está incrementando de forma constante desde  
2615 1996 y ya en 2016 el asma alérgico era un 67% del total de pacientes asmáticos  
2616 [66] la posible etiología alérgica del asma no va a suponer un posible sesgo. Por  
2617 el contrario, el tipo de pacientes que acuden a un servicio de alergología sí que  
2618 pueden suponer un sesgo de inclusión.

2619 Se ha intentado reducir este sesgo a su mínima expresión introduciendo  
2620 todos los pacientes a los que se les ha realizado una espirometría por sospecha  
2621 de asma y fueron valorados desde noviembre de 2014 hasta noviembre de 2017,  
2622 pero esta acción no elimina el sesgo de derivación que ocurre desde medicina  
2623 primaria, urgencias u otras especialidades.

2624 Los pacientes derivados al servicio de alergología, en Madrid, suelen  
2625 tener una mayor proporción de asma intermitentes o estacionales y suelen ser  
2626 de menor edad que la muestra que se deriva a un servicio de neumología.  
2627 Además, el hecho de haber realizado el estudio en población madrileña,  
2628 expuesta a las condiciones aeroambientales de Madrid, hace que la alergia  
2629 predominante sea la causada por pólenes, aportando un mayor predominio de  
2630 clínica estacional, siendo muy poco prevalente la alergia a ácaros, que es la más  
2631 predominante en España [67].

2632 Finalmente, hay que mencionar que, como puede esperarse, la cantidad  
2633 de pacientes con otras alergias concomitantes puede ser mayor que entre los  
2634 pacientes derivados a un servicio de neumología.

2635 En contraposición a las posibles debilidades del estudio hay que comentar  
2636 que su diseño también ofrece grandes fortalezas. El haber incluido una muestra  
2637 de gran tamaño permite poder llevar a cabo análisis estadísticos con gran  
2638 potencia y eliminar, en la medida de lo posible, la existencia de resultados y  
2639 asociaciones espurias.

2640 Por otra parte, el ser pacientes derivados a un servicio de alergología  
2641 permite que la prevalencia de patologías respiratorias que no sean asma es  
2642 mínima y, por tanto, los controles utilizados como pacientes sanos ofrezcan  
2643 datos sin los sesgos que otras patologías puedan introducir. También el  
2644 porcentaje de pacientes con EPOC es mínimo y esto hace que no influya en los

2645 pacientes diagnosticados como asmáticos para su estudio. Puede verse en el  
2646 estudio que solo el 17% de los asmáticos y el 12% de los no asmáticos tienen  
2647 comorbilidades, donde además las más comunes son afecciones no  
2648 respiratorias como urticaria y dermatitis atópica (tabla I).

2649 Es importante subrayar también que el registro de una gran cantidad de  
2650 variables permite tener una visión mucho más extensa de la interacción entre  
2651 asma e IMC. Con las variables registradas se tiene una amplia visión de la  
2652 interacción, valorando parámetros funcionales, inflamatorios, características del  
2653 asma e interacción con otras comorbilidades.

2654 Finalmente, pero quizás la mayor fortaleza del estudio es que al haber  
2655 incluido pacientes de todas las edades, ambos sexos y, sobre todo, de todos los  
2656 grupos de IMC se puede evaluar la influencia del IMC en el asma  
2657 independientemente de cual sea el segmento en el que el paciente se encuentra  
2658 en cualquiera de estas 3 variables. La mayoría de los estudios realizados  
2659 evalúan a pacientes de un único sexo, de un único estrato de edad o de un único  
2660 segmento del IMC y, por tanto, ofrecen una visión parcial de la interacción. Este  
2661 tipo de estudio no permite describir en profundidad la interacción entre asma e  
2662 IMC, sino que buscan ahondar en un conocimiento específico de un perfil  
2663 concreto de paciente. Sin haber descrito previamente y en profundidad esta  
2664 interacción global es necesario realizar una caracterización minuciosa de ella  
2665 antes de poder profundizar en parcelas concretas, puesto que se desconoce que  
2666 parámetros son los esperables y que alteraciones pueden ocasionarse por el  
2667 perfil concreto del paciente a estudiar.

2668

#### 2669 **Descripción general de los resultados:**

2670 Al analizar los resultados de una forma somera, antes de profundizar en  
2671 las diferentes variables del asma que pueden verse afectadas por el IMC, se  
2672 puede observar que el ésta es más prevalente en mujeres que en hombres en  
2673 todos los grupos de IMC. Los estudios poblacionales con análisis por  
2674 conglomerados [28,29] y algunos estudios posteriores realizados en asma y  
2675 obesidad [33] indican que el fenotipo de asma y obesidad es más prevalente en  
2676 mujeres que en hombres. Debido a ello se esperaría que la prevalencia de esta  
2677 enfermedad en pacientes con IMC >30 fuera mayor en mujeres que en hombres.

2678           Tras el análisis de los resultados de este estudio se puede observar que,  
2679 al igual que apoyan los estudios antes mencionados, es más prevalente ser  
2680 mujer que hombre en el grupo IMC >30. No obstante, cuando analizamos la  
2681 prevalencia de IMC >30 entre asmáticos se observa que el porcentaje en  
2682 hombres es un 14% y en mujeres un 15%, similar. Además, aunque en pacientes  
2683 con IMC >30 es más prevalente ser mujer que hombre, esta proporción es muy  
2684 similar a la presentada en los grupos IMC 20-25 y 25-30. Por lo tanto, podemos  
2685 afirmar, que el fenotipo de asma y obesidad puede ser predominante en mujeres,  
2686 pero cuando se analizan los cambios ocasionados por el IMC se observa que el  
2687 asma es más frecuente en mujeres que en hombres con una proporción similar  
2688 en todos los grupos, a excepción de en el IMC <20, donde es ligeramente más  
2689 prevalente en hombres, un 51%.

2690           Como ya se ha comentado en el material y métodos y en los resultados,  
2691 el IMC está muy influenciado por la edad, siendo ésta un importante factor de  
2692 confusión. Cuanto mayor es la edad de los pacientes estudiados más se va  
2693 elevando el IMC, siendo que en el estrato de edad <18 años el grupo IMC >30  
2694 es muy poco prevalente y el grupo IMC <20 es predominante y en el estrato de  
2695 edad >65 años el grupo IMC <20 desaparece por completo. Es fundamental  
2696 considerar este factor de confusión para el análisis de todas las variables de este  
2697 estudio, pero para la distribución por sexos en el asma es fundamental.

2698           Cuando analizamos pormenorizadamente la distribución por sexos del  
2699 asma se puede objetivar como el grupo de edad <18 años tiene un porcentaje  
2700 de mujeres del 43%, mientras que los otros 3 grupos de edad (19-39, 40-64 y  
2701 >65 años) tienen porcentajes de mujeres de entre 62% y 67%. De hecho, en el  
2702 estrato <18 años se puede observar que el porcentaje de mujeres en el grupo  
2703 IMC >30 es del 39%, siendo más prevalente ser hombre. Por tanto, podemos  
2704 concluir que el IMC no tiene ningún impacto en la prevalencia de mujeres entre  
2705 los asmáticos.

2706           Al estudiar pacientes asmáticos se observa que en los estratos de edad  
2707 en los que es más prevalente ser mujer también es más prevalente ser mujer en  
2708 el grupo de IMC >30, pero la proporción es similar a la del resto de grupos de  
2709 IMC. Por el contrario, en el estrato de <18 años, en el que es más prevalente ser  
2710 hombre, será más prevalente, también, ser hombre en el grupo IMC >30, siendo  
2711 la proporción pareja al resto de los grupos de IMC.



2712            Respecto al peso, como cabía esperar, aumenta de forma proporcional al  
2713 aumento del IMC, pero la altura no se comporta de igual manera. La altura no  
2714 sufre modificaciones significativas entre los diferentes grupos de IMC,  
2715 apreciándose solo diferencias en el estrato <18 años, derivadas de la edad y el  
2716 crecimiento de los pacientes. Con estos datos se puede concluir que el factor  
2717 determinante para la variación del IMC es el peso y no la combinación de peso  
2718 y altura.

2719

### 2720 **Cambios en los parámetros funcionales respiratorios:**

2721            Con los resultados obtenidos se puede observar como los parámetros que  
2722 más se alteran por el IMC son los parámetros funcionales. Se han analizado  
2723 FEV1, FVC, FEV1/FVC y FEF25-75% y todos ellos se ven alterados por el IMC.  
2724 Estos valores se obtienen mediante la realización de la espirometría, para lo que  
2725 se tiene en cuenta tanto la talla como peso y edad del paciente [68,69]. Con ello  
2726 se han realizado estudios poblacionales estableciendo estándares con los que  
2727 poder estimar valores esperados. Estos valores esperados permiten comparar  
2728 los resultados obtenidos por el paciente y compararlos con el estimado  
2729 poblacional, estableciendo el porcentaje observado respecto al esperado [68].  
2730 Este porcentaje que se obtiene se utiliza para poder evaluar la gravedad de la  
2731 afectación pulmonar o la normalidad, por lo que su correcta obtención es muy  
2732 importante [68]. Actualmente, para evitar la variabilidad interpersonal se utilizan  
2733 los valores Z-score, que permite interpretar los resultados independientemente  
2734 de talla, peso, edad y grupo étnico.

2735            En este estudio se ha observado como todos los parámetros de función  
2736 respiratoria se ven alterados por el IMC, pero además esta alteración es distinta  
2737 según la edad del paciente. Puesto que ninguna de estas mediciones tiene en  
2738 cuenta una corrección por IMC, ni siquiera el Z-score, donde la ponderación del  
2739 peso es muy poco importante, se pueden apreciar diferencias estadísticamente  
2740 significativas entre muchos de los grupos estudiados. Además de estas  
2741 diferencias estadísticamente significativas halladas en el estudio estadístico  
2742 también se pueden apreciar claras tendencias en la evolución de estas variables  
2743 según aumenta el valor del IMC en los pacientes y estas tendencias difieren en  
2744 los diferentes grupos de edad.

2745           La bibliografía existente [38-43] pone de manifiesto que el momento de  
2746 inicio del asma va a aportar diferentes características a esta patología. En este  
2747 estudio se demuestra que no solo la edad a la que se inicia el asma va a ser  
2748 importante en sus características, sino la edad que el paciente tenga en el  
2749 momento de la realización del estudio de función pulmonar también va a tener  
2750 una gran relevancia. Se muestra como la interacción entre el IMC y el asma varía  
2751 según la edad a la que se desarrolla el estudio, generando diferencias  
2752 estadísticamente significativas en los parámetros de función pulmonar al  
2753 estratificar por edad y comparar entre grupos de IMC. Estas diferencias ocurrirán  
2754 de manera distinta en cada estrato etario.

2755           Esta constatación hace necesario que se tenga en cuenta no solo el IMC  
2756 del paciente, a la hora de evaluar los resultados espirométricos, sino que éste se  
2757 relacione, con la edad del paciente en ese momento. Como se puede apreciar  
2758 en los resultados obtenidos los parámetros espirométricos (tanto resultado total,  
2759 como porcentaje con respecto al esperado, como Z-score) aumentan  
2760 paralelamente al aumento de IMC en <18 años. En los pacientes 19-39 años se  
2761 observa una imagen en pico, donde los volúmenes son menores con IMC <20 o  
2762 >30 respecto a los grupos de IMC 20-25 y 25-30. Finalmente, en el estrato de  
2763 40-64 años los volúmenes son menores en pacientes con sobrepeso y obesidad  
2764 (IMC 25-30 y >30).

2765           De manera casi opuesta, el cociente FEV1/FVC desciende conforme  
2766 aumenta el IMC en pacientes <18 años y presenta una imagen en forma de valle  
2767 en los pacientes 19-39 y 40-64 años con mayores valores en los extremos (IMC  
2768 <20 y >30) que en los estratos centrales (IMC 20-25 y 25-30).

2769           Como se ha comentado anteriormente, una debilidad que presenta este  
2770 estudio es que la muestra de pacientes >65 años es marcadamente inferior que  
2771 en el resto de los estratos, por lo que las conclusiones que se pueden sacar  
2772 sobre estos pacientes es más limitada. La potencia de las pruebas estadísticas  
2773 realizadas es menor que en otros segmentos, pero además, el número es  
2774 demasiado reducido para poder realizar una estratificación en edad y sexo con  
2775 suficiente muestra para obtener diferencias estadísticamente significativas y  
2776 fiables. No obstante, se puede apreciar en la tabla XVI como tanto los parámetros  
2777 espirométricos como el cociente FEV1/FVC aumentan con el aumento de IMC,

2778 aunque no en todos los análisis se obtiene una diferencia estadísticamente  
2779 significativa, influyendo claramente aquí la baja muestra de este segmento.

2780

2781 **Interacción con comorbilidades:**

2782 Como ya se ha comentado anteriormente, a excepción de en los  
2783 parámetros de función respiratoria, el IMC modifica escasamente el asma. No se  
2784 ha observado un mayor aumento de la existencia de comorbilidades en ningún  
2785 grupo de IMC ni en el total de los asmáticos ni, tampoco tras estratificar por  
2786 edades.

2787 Al analizar otras comorbilidades alérgicas tampoco se han hallado  
2788 diferencias estadísticas relevantes. Es importante mencionar que la presencia  
2789 de estas comorbilidades alérgicas, como son la alergia de contacto, alergia a  
2790 alimentos y alergia a medicamentos tenían una prevalencia muy baja, por lo que  
2791 es normal no haber encontrado diferencias estadísticamente significativas.

2792 Sin embargo, es relevante resaltar que en todos los grupos de IMC la  
2793 alergia a AINE es la mayor parte de la alergia a medicamentos, siendo el 100%  
2794 de ella en varios grupos. Esta observación indica que la alergia a AINE es la más  
2795 importante alergia medicamentos entre asmáticos, pero no se aprecia ninguna  
2796 diferencia estadísticamente significativa relevante en su distribución entre los  
2797 diferentes grupos de IMC. En los hombres de 19-39 años se aprecia una  
2798 diferencia estadísticamente significativa entre el grupos de IMC 20-25 y los otros  
2799 3, siendo más prevalente en el grupo mencionado. Esta diferencia no ocurre en  
2800 mujeres y no se observa en otros grupos, por lo que parece ser espuria, dada la  
2801 baja prevalencia de esta comorbilidad alérgica.

2802 También se debe mencionar que, al revés que la alergia de contacto y  
2803 medicamentosa, la alergia a alimentos tiene una prevalencia no despreciable, de  
2804 alrededor del 15%. Al analizar esta comorbilidad alérgica se observa que en  
2805 hombres existe una mayor prevalencia, existiendo diferencia estadísticamente  
2806 significativa, entre el grupo IMC <20 y los demás grupos. La bibliografía actual  
2807 indica que la prevalencia de alergia a alimentos está aumentando tanto en países  
2808 desarrollados como en países en vías de desarrollo y esta prevalencia se  
2809 encuentra especialmente elevada en niños [70]. Este estudio ha demostrado que  
2810 el IMC está claramente influenciado por la edad, siendo niños y pacientes de  
2811 menor edad el grupo más prevalente entre IMC<20. Esta situación introduce un

2812 claro sesgo para poder valorar estos datos y el análisis de la alergia a alimentos  
2813 debe realizarse de forma individualizada en cada estrato de edad.

2814 Al analizar los diferentes estratos de edad por separado no existe ninguna  
2815 diferencia estadísticamente significativa relevante. Solo se ha encontrado una  
2816 menor prevalencia entre las mujeres <18 años con un IMC >30, pero la muestra  
2817 es de 15 pacientes y no se observa ni en hombres ni en otras edades, por lo que  
2818 parece ser, también, espuria.

2819 La presencia de rinitis y atopia tampoco se ven alteradas por el IMC. El  
2820 fenotipo de asma y obesidad se describe como un fenotipo no eosinofílico [28-  
2821 31] y con predominio de la vía Th1 respecto a la vía Th2 [43] y por lo tanto se  
2822 esperaría que la atopia y asma alérgica fueran menos prevalentes. Además, la  
2823 rinitis de etiología alérgica es más prevalente en pacientes jóvenes y alérgicos,  
2824 relacionándose su prevalencia directamente con la atopia [71]. Esta íntima  
2825 relación justifica que la atopia, el asma alérgica y la rinitis estuvieran en menor  
2826 proporción en pacientes con un IMC elevado.

2827 Contrariamente a lo esperado, este estudio indica que no existe relación  
2828 entra la prevalencia de ninguna de estas tres variables y el IMC de los pacientes.  
2829 Los niveles de estas variables se mantienen estables en todos los grupos de IMC  
2830 y también entre los diferentes estratos de edad. Solo se ha observado un  
2831 descenso estadísticamente significativo, tanto de rinitis como de atopia en  
2832 pacientes con un IMC <20 y 40-64 años, dependiente de los resultados obtenidos  
2833 en mujeres. Estos resultados no se observan en hombres ni en ningún otro grupo  
2834 y la muestra de este segmento es de 14 pacientes. Este resultado parece ser  
2835 debido a una característica puntual de la pequeña muestra estudiada y, por  
2836 tanto, no se puede utilizar para extraer conclusiones.

2837 La información aportada al estudio por estas tres variables es de gran  
2838 utilidad debido a que muestra que no existen diferencias significativas según el  
2839 IMC en ninguna de ellas. Al haberse objetivado en la literatura que estas tres  
2840 variables son menos prevalentes en pacientes con asma y obesidad es un factor  
2841 diferencial de este fenotipo concreto. De tal manera, pacientes obesos que no  
2842 sean atópicos, no tengan rinitis o no tengan asma alérgica tendrán una mayor  
2843 probabilidad de pertenecer al fenotipo de asma y obesidad. Por lo tanto, se  
2844 deberá ahondar en la caracterización de su asma, debido a que están descritas

2845 características concretas en los pacientes con este fenotipo específico respecto  
2846 a su diagnóstico, manejo y tratamiento [28-31]

2847

2848 **Cambios en las características fenotípicas del asma:**

2849 Las características del asma se ven muy poco afectadas por el IMC. Se  
2850 puede observar como las diferencias estadísticamente significativas son muy  
2851 escasas y en muchas ocasiones espurias.

2852 Dos ejemplos de estas diferencias encontradas son el aumento de  
2853 prevalencia de asma alérgica en pacientes >65 años con IMC >30 dependiente  
2854 de la diferencia ocasionada en este mismo subgrupo de mujeres. Como se ha  
2855 comentado anteriormente la muestra de este subgrupo es muy pequeña y no se  
2856 pueden extraer conclusiones de esta observación.

2857 En una situación similar se encuentra la diferencia estadísticamente  
2858 significativa que indica que el asma persistente es más prevalente en el grupo  
2859 IMC >30. Se puede observar como la aparición de asma persistente está  
2860 influenciada por la edad, apareciendo en los análisis de hombres y mujeres sin  
2861 estratificación, pero remite con la estratificación por edad. Cuando realizamos el  
2862 análisis por estratos etarios esta diferencia desaparece, existiendo solo en  
2863 pacientes con IMC <20 y 19-39 años, donde la muestra es ligeramente más  
2864 elevada, pero sigue siendo muy inferior a las muestras que utilizan en el resto  
2865 de los análisis.

2866 Por el contrario, el IMC parece tener una clara influencia en la edad de  
2867 inicio del asma. Esta diferencia entre grupos de IMC es consistente y ocurre  
2868 indistintamente de si utilizamos los 12 o los 40 años como punto de corte para  
2869 diferenciar asma de inicio temprano o tardío.

2870 Se puede observar estas diferencias en población general de asmáticos,  
2871 estratificados por sexos y en los estratos de <18 y 40-64 años de forma  
2872 consistente. En los grupos de >65 años y 19-39 años no se observan estas  
2873 diferencias estadísticamente significativas, e incluso en el segmento 19-39 años  
2874 ni si quiera se observa una tendencia que apunte en esta dirección, no pudiendo  
2875 atribuir la no significación estadística al tamaño de la muestra.

2876 Curiosamente estas dos poblaciones son las más alejadas de los puntos  
2877 de corte de 12 y 40 años respectivamente. Aunque no se dispone ninguna  
2878 herramienta para poder demostrarlo este factor parece que pueda influir en el

2879 resultado de forma determinante puesto que puede introducir la existencia de un  
2880 posible sesgo de memoria.

2881        Muchos pacientes no recuerdan el momento exacto del comienzo del  
2882 asma y en la práctica clínica habitual es un dato que se recoge, pero que no es  
2883 determinante. Gran parte de ellos solo refieren haber comenzado después de la  
2884 adolescencia, o hace unos años determinados (como hace 5 o 10 años). Esto  
2885 hace que cuanto más alejado esté el paciente, en edad, del punto de corte el  
2886 sesgo de memoria pueda modificar más intensamente la información.

2887        Además, al incluir principalmente en el estudio a pacientes que acudían  
2888 por primera vez al hospital, no se dispone de un histórico de los pacientes y la  
2889 recogida de datos se limita a la anamnesis surgida de la información  
2890 suministrada por el paciente. Esta situación aumenta la inexactitud para la  
2891 concreción del momento de inicio, especialmente si sucedió muchos años atrás.

2892        Pese a esta aproximación, con una explicación plausible y justificada,  
2893 sería recomendable poder realizar estudios prospectivos enfocados a la  
2894 clarificación de si este retraso en la edad de aparición del asma según el  
2895 aumento de IMC es dependiente de edad o no. Los estudios prospectivos se  
2896 pueden diseñar para eliminar el sesgo del olvido objetivando el momento exacto  
2897 de la aparición del asma en todos los pacientes. Esto podría aclarar totalmente  
2898 la situación y confirmar o descartar la hipótesis planteada en este estudio al  
2899 respecto del sesgo de olvido en la recogida de datos.

2900        El retraso en la edad de aparición del asma con el incremento del IMC va  
2901 en concordancia con los datos encontrados en la bibliografía, que indican que el  
2902 asma y obesidad es de inicio tardío [28,29]. Sin embargo, este estudio sugiere  
2903 que este inicio tardío del asma no está relacionado con el fenotipo de asma y  
2904 obesidad, sino que sucedería en todos los obesos de una forma más prevalente,  
2905 independientemente del fenotipo, minoritario entre ellos, de asma y obesidad.  
2906 Por lo tanto, esta característica debería ser plenamente atribuible al IMC y no a  
2907 un factor que nos permitiera discernir entre los diferentes fenotipos que existen  
2908 entre los pacientes obesos.

2909        Hay otra característica del asma en pacientes con fenotipo de asma y  
2910 obesidad que conviene resaltar. Como se ha comentado anteriormente, en la  
2911 introducción, los estudios realizados con análisis por conglomerados

2912 describieron el fenotipo de asma y obesidad como un asma con poca prevalencia  
2913 de alteraciones espirométricas, pero gran sintomatología asociada [28,29].

2914 En el estudio realizado no se ha encontrado ninguna diferencia entre los  
2915 resultados de la prueba de broncodilatación en ningún estrato de edad ni grupo  
2916 de IMC. Consecuentemente, el IMC no tiene influencia sobre el resultado de las  
2917 pruebas broncodilatadoras realizadas en la espirometría.

2918 Mc Garry et al realizaron un estudio en adolescentes y niños negros e  
2919 hispanos, objetivando una hiporrespuesta a tratamiento broncodilatador [72].  
2920 Estos resultados podrían apoyar una diferencia en los resultados de pruebas  
2921 broncodilatadoras en pacientes asmáticos, debido a esta hiporrespuesta a  
2922 broncodilatadores. Es verdad que la abrumadora mayoría de los pacientes  
2923 incluidos en este estudio son caucásicos, pero no se observa ningún tipo de  
2924 cambio en el patrón de la prueba broncodilatadora en ningún segmento de IMC.  
2925 Esta diferencia tampoco se observa cuando estudiamos el segmento de edad de  
2926 niños y adolescentes.

2927 No se ha encontrado ninguna diferencia entre los pacientes obesos y el  
2928 resto de los pacientes ni en FEV1, ni en la afectación de vías intermedias  
2929 respiratorias (valoradas mediante el análisis del FEF25-75%), ni en variaciones  
2930 del FVC mediante la prueba broncodilatadora.

2931 También es importante comentar que se han obtenido 16 (2%) pruebas  
2932 broncodilatadoras positivas en pacientes no asmáticos. Una espirometría  
2933 positiva es diagnóstica de asma [5], pero estos pacientes fueron valorados  
2934 durante un episodio agudo de broncoespasmo y estas alteraciones remitieron  
2935 por completo al resolverse el cuadro. El asma es una enfermedad crónica, por lo  
2936 que pacientes que presentan un cuadro agudo aislado no deben ser  
2937 considerados como asmáticos [5].

2938 La única diferencia encontrada en

2939 Tampoco se ha registrado un aumento de los síntomas percibidos en los  
2940 pacientes, registrados como presencia o ausencia de síntomas en el momento  
2941 de la realización de la espirometría. Además, tampoco existen diferencias entre  
2942 la exposición al factor desencadenante del asma o no, eliminando así la  
2943 posibilidad de que esta exposición pudiera generar un sesgo a la hora de  
2944 interpretar la sintomatología. Por lo tanto, los pacientes obesos no presentan un  
2945 aumento de la percepción de síntomas respecto al resto de pacientes asmáticos.

2946 Estas observaciones obtenidas en el estudio van en contraposición a las  
2947 descritas en la bibliografía para el fenotipo de asma y obesidad. En ellas se  
2948 establece que los pacientes con dicho fenotipo presentan una mayor percepción  
2949 de síntomas y una menor prevalencia de alteraciones espirométricas en la  
2950 prueba broncodilatadora que el resto de fenotipos [28-30]. Debido a ello hay  
2951 estudios que sugieren que estos pacientes no sean asmáticos realmente,  
2952 creando un sobrediagnóstico de la enfermedad y que por ello se tengan una mala  
2953 respuesta a fármacos [22], también descrita [28-31]

2954 En este estudio no se puede evaluar la respuesta a tratamiento de estos  
2955 pacientes, puesto que solo se valora la primera consulta de cada sujeto, no  
2956 teniendo información de cómo respondió a la medicación prescrita. Pero el hecho  
2957 de que se compruebe que no existe esa variación en síntomas percibidos ni  
2958 alteraciones espirométricas según IMC apoya ambas teorías.

2959 Los pacientes con un IMC elevado diagnosticados de asma, según los  
2960 criterios de las guías clínicas y en una muestra de obesos general, no de  
2961 fenotipos concordantes con asma y obesidad, no presentan estas  
2962 características. Por lo tanto, los pacientes que presentan gran sintomatología sin  
2963 alteraciones espirométricas tienen una mayor susceptibilidad de presentar un  
2964 fenotipo de asma y obesidad o de que su diagnóstico de asma sea equivocado.

2965

#### 2966 **Cambios inflamatorios y en IgE total:**

2967 En último lugar hay que fijar la mirada en el análisis de los dos parámetros  
2968 inflamatorios, eosinófilos en sangre periférica y FeNO, y en la IgE total.

2969 Respecto a la IgE total es importante recalcar que es un parámetro que  
2970 se influye claramente por la edad, estando más elevado en niños que en adultos  
2971 [73] por lo que se espera que sea más elevada en el segmento <18 años y en el  
2972 grupo IMC <20 que en los demás grupos debido a la edad de sus individuos.  
2973 Además, también se puede alterar por la existencia de atopia o alergia y por el  
2974 sexo de los individuos. Para evitar estos sesgos se realizó el análisis estratificado  
2975 por genero y además se comprobó, como se ha comentado anteriormente, que  
2976 no existen diferencias significativas entre los grupos en los porcentajes de ningún  
2977 tipo de alergia ni atopia.

2978 Pese a las posibles variaciones que pudieran existir debido a factores de  
2979 los individuos cuando se realizan los análisis estratificados o normalizados por



2980 edad no existe ninguna diferencia entre los diferentes grupos de IMC respecto  
2981 de la IgE total.

2982 Al centrarnos en las dos variables inflamatorias es importante mencionar  
2983 que se ha realizado normalización respecto al tratamiento corticoideo que el  
2984 paciente estaba recibiendo en el momento de la visita y espirometría. Esto es de  
2985 vital importancia debido a que los corticoides son un tratamiento antiinflamatorio  
2986 y, consecuentemente, tiene efecto directo sobre los niveles de FeNO [74] y  
2987 eosinófilos en sangre periférica [75].

2988 Al analizar el FeNO se puede observar como el IMC tiene un impacto  
2989 sobre él, que también difiere según el estrato de edad. Se han encontrado  
2990 diferencias estadísticamente significativas en los grupos de 19-39 y 40-64 años,  
2991 donde se observa que los IMC extremos, tanto IMC <20 como IMC >65  
2992 presentan menores valores que los grupos centrales. Esta observación es  
2993 consistente, existiendo esta tendencia, sin diferencia estadísticamente  
2994 significativa, seguramente por tener un menor tamaño de muestra, en ambos  
2995 sexos en el grupo IMC 40-64. En el grupo IMC 19-39 se encuentra diferencia  
2996 estadísticamente significativa en mujeres, pero no en hombres.

2997 Pese a estas diferencias estadísticamente significativas es importante  
2998 destacar que las medianas de todos los grupos y segmentos estudiados están  
2999 por debajo del punto de corte en el que se consideraría un FeNO elevado.  
3000 Situamos el punto de corte de FeNO en 40ppb siguiendo el algoritmo diagnóstico  
3001 de función pulmonar de la guía GEMA 5.0 [5].

3002 No se ha encontrado ninguna diferencia remarcable en los grupos de edad  
3003 <18 años ni en el >65 años, aunque la muestra de éste último es más reducida,  
3004 por lo que la potencia de los test estadísticos es menor.

3005 Finalmente, al analizar los eosinófilos en sangre periférica se puede  
3006 comprobar como no existe ninguna diferencia entre grupos de IMC ni en los  
3007 análisis estratificados por edad y/o sexo ni en los sin estratificar.

3008 Es importante subrayar que salvo en el grupo de edad <18 años todas las  
3009 medianas de los grupos son iguales o menores a 300. Por tanto, se comprueba  
3010 como ninguno de los subgrupos estudiados se podría calificar de asma  
3011 eosinofílico, ni utilizando el punto de corte de 300 eosinófilos por campo, que es  
3012 el más utilizado en asma y lo indicado en las guías clínicas [5], ni el de 500

3013 eosinófilos por campo que es el utilizado para determinar eosinofilia en población  
3014 española e inmigrantes en España [76].

3015 Las cifras de eosinófilos en sangre periférica más elevadas en los  
3016 pacientes <18 años son esperables, puesto que las cifras de eosinofilia son más  
3017 elevadas en niños y jóvenes que en adultos [77]. Por consiguiente, tampoco se  
3018 podría hablar de eosinofilia en este segmento de edad.

3019 Con estos datos se puede aseverar que el IMC no tiene efecto sobre la  
3020 IgE total y tampoco se ha descrito ninguna modificación de este parámetro en el  
3021 fenotipo de asma y obesidad. El FeNO tampoco está descrito como una  
3022 característica definitoria del fenotipo de asma y obesidad, pero si que se ha  
3023 comprobado que éste es significativamente menor tanto en pacientes con IMC  
3024 >30 como <18. Sin duda, el hecho de que la diferencia sea estadísticamente  
3025 significativa, pero esta diferencia no provoque una positivización de este  
3026 parámetro con los niveles de corte actuales, es clave para que las alteraciones  
3027 provocadas por el IMC sobre el FeNO no sean relevantes de cara al fenotipado,  
3028 aunque puedan existir.

3029 Sin embargo, es importante resaltar que el FeNO si que parece tener  
3030 relación directa con el resultado de la prueba broncodilatadora (tabla XVIII y  
3031 figuras XVII-XIX). Se observa como la distribución de FeNO es igual que la  
3032 poblacional, con niveles disminuidos en valores extremos de IMC y elevados en  
3033 valores centrales, siendo especialmente elevados en IMC 25-30. No obstante,  
3034 se observa que los valores aumentan de manera significativa según el resultado  
3035 de la prueba broncodilatadora, siendo más elevados en la + que en la \* y en la \*  
3036 que en la -. La principal importancia de esta observación es que cuando la  
3037 broncodilatación es positiva los niveles de FeNO sí que son mayores de 40 ppb,  
3038 en los valores centrales de IMC, pero no en los extremos. Por lo tanto, el FeNO  
3039 en pacientes con IMC <18 y >30 puede permanecer negativo, pese a presentar  
3040 una broncodilatación positiva, mientras que en los grupos de IMC 20-25 y 25-30  
3041 tenderá a positivizarse. Esto hace que con los valores actuales el FeNO tenga  
3042 mayor utilidad para valorar las alteraciones espirométricas en pacientes con una  
3043 prueba broncodilatadora + o \* en los pacientes con IMC 20-25 o 25-30, que en  
3044 los pacientes con IMC <18 y >30, donde permanecerá negativo con mayor  
3045 probabilidad.

3046           En contraposición, se pone como característica significativa para la  
3047 descripción del fenotipo de asma y obesidad el hecho de que es un asma no  
3048 eosinofílica. La relevancia de esta variable es claramente consecuencia de la  
3049 importancia que se atribuye a los eosinófilos en sangre periférica para el  
3050 fenotipado del asma y especialmente del asma grave. Esta apreciación se basa  
3051 en el hecho de que ninguno de los segmentos de edad ni grupos de IMC presenta  
3052 valores que pudieran caracterizar el asma como eosinofílico y no se detecta  
3053 ninguna diferencia estadísticamente significativa. Actualmente la diferenciación  
3054 entre asma eosinofílico y no eosinofílico es la base del fenotipado y por ello se  
3055 menciona entre las características de este fenotipo, pero como se puede  
3056 comprobar es una característica común entre todos los subgrupos de asma.

3057

### 3058 **Disanapsis de vía aérea:**

3059           La disanapsis de la vía aérea es un fenómeno en el que existe una  
3060 disociación entre el crecimiento parenquimal y el diámetro de las vías aéreas  
3061 pulmonares [12]. Esta alteración sucede tanto en pacientes asmáticos como en  
3062 no asmáticos y está relacionada con un aumento de morbilidad e hiporrespuesta  
3063 a corticoides [14].

3064           En este estudio no se puede comprobar la hiporrespuesta a corticoides o  
3065 el aumento de morbilidad en los pacientes, puesto que solamente se valora la  
3066 primera consulta. No obstante, el diagnóstico de esta anomalía se basa en  
3067 valores espirométricos de controles respecto de pacientes con disanapsis [14] y  
3068 este estudio si que dispone de esos datos y por tanto, es adecuado para evaluar  
3069 la prevalencia de esta alteración.

3070           Contrariamente a lo esperado, en este estudio se objetiva una relación  
3071 directa entre la presencia de disanapsis entre el IMC, pero solo en pacientes  
3072 asmáticos. Los pacientes no asmáticos presentan valores similares de esta  
3073 alteración entre los diferentes grupos de IMC, arrojando la hipótesis de que un  
3074 elevado IMC tenga una relación directa con la presencia de disanapsis solo en  
3075 pacientes asmáticos.

3076           Este aumento de prevalencia de disanapsis se observa ya en los  
3077 pacientes con sobrepeso, pero es marcadamente más importante en pacientes  
3078 obesos. Esta tendencia muestra que la relación entre esta anomalía y el IMC no  
3079 es lineal. Cuanto mayor es el IMC del paciente mayor parece ser la influencia

3080 que este factor causa sobre la disregulación del crecimiento parenquimal y el  
3081 diámetro de las vías respiratorias.

3082 En este estudio no se dispone de una muestra importante de pacientes  
3083 con obesidad mórbida en este estrato de edad, pero si la interacción entre estas  
3084 dos entidades continuara la tendencia marcada la prevalencia de disanapsis de  
3085 vía aérea en pacientes con obesidad mórbida podría ser altísima.

3086 Apoyándonos en los datos del estudio del grupo de Forno [14] podríamos  
3087 concluir que la obesidad aumentaría la morbilidad y la resistencia a tratamiento  
3088 corticoideo de forma progresivamente creciente en pacientes asmáticos. Por  
3089 tanto, sería necesario estudiar a todos los pacientes obesos a este respecto y  
3090 sobre todo a los obesos mórbidos, puesto que la prevalencia de esta disanapsis  
3091 podría ser elevadísima y aportaría una aproximación terapéutica distinta  
3092 respecto a los pacientes que no la presenten.

3093

3094

3095

3096

3097

3098

3099

3100

3101

3102

3103

3104

3105

3106

3107

3108

3109

3110

3111

3112

3113

3114

3115

3116

3117

3118

3119

3120

3121

3122

3123

3124

3125

3126

3127

3128

3129

3130

3131

3132

3133

3134

3135

3136

3137

3138

3139

3140

3141

3142

3143

3144

3145

3146

3147

3148

3149

3150

3151

3152

3153

3154

3155

3156

3157

3158

3159

3160

3161

3162

3163

3164

3165

3166

3167

3168

3169

3170

# Conclusiones

3171

3172

3173

3174

3175

3176

3177

3178

3179

3180

3181

3182

3183

3184

3185

3186

3187

3188

3189

3190

3191

3192

3193

3194

3195

3196

3197

3198

3199

3200

3201

3202

3203

3204

3205

3206



## 3207 **Conclusiones**

3208

- 3209 - Este estudio muestra que el IMC tiene una influencia directa sobre  
3210 múltiples variables del asma. También deja claro que antes de poder  
3211 caracterizar un fenotipo relacionado con un segmento concreto de IMC,  
3212 como es el caso del fenotipo de asma y obesidad, es necesario  
3213 comprender y describir las alteraciones que provoca el IMC sobre las  
3214 distintas variables del asma, evidenciando que este parámetro tiene una  
3215 relación directa con el diagnóstico del asma.
- 3216 - No existe necesidad de modificar los puntos de corte del IMC. Los grupos  
3217 definidos actualmente encuentran diferencias significativas  
3218 estadísticamente y concretan las tendencias que se aprecian al analizar  
3219 de forma continua el IMC en todas las variables y en ambos sexos.
- 3220 - La disanapsis de vía aérea es más prevalente en pacientes asmáticos  
3221 jóvenes con elevado IMC que entre los no asmáticos. Además, la  
3222 influencia del IMC sobre la prevalencia de la disanapsis de la vía aérea  
3223 no aumento de forma lineal, sino que su influencia es progresivamente  
3224 mayor cuanto mayor es el IMC.
- 3225 - La edad es un factor que modifica las características del asma de forma  
3226 distinta según el segmento de IMC en el que se encuentre el paciente.  
3227 Debido a ello es necesario, no solo valorar el IMC, sino relacionarlo con  
3228 la edad que presenta el paciente en ese momento.
- 3229 - Las alteraciones más importantes son las provocadas en los parámetros  
3230 de función pulmonar. Por lo que para una correcta interpretación de los  
3231 resultados espirométricos es necesario introducir el IMC del paciente y  
3232 relacionarlo con la edad del paciente. Incluso el Z-score presenta  
3233 diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de  
3234 IMC por no introducir este factor corregido por la edad. Esta situación  
3235 plantea la duda de si no se deberían normalizar también estos criterios a  
3236 través de un factor corrector, sea un nuevo Z-score o un nuevo coeficiente  
3237 corrector.
- 3238 - El aumento de IMC se asocia con un comienzo más tardío del asma. Esta  
3239 observación ocurre indistintamente de si el punto de corte se define como

3240 12 o 40 años. Por tanto, esta característica se debe atribuir a presentar  
3241 un IMC alto y no al fenotipo de asma y obesidad.

3242 - El asma es más prevalente entre mujeres que entre hombres en todos los  
3243 segmentos etarios, a excepción de <18 años. La distribución por sexos en  
3244 el asma cambia con la edad, pero se mantiene estable entre los diferentes  
3245 grupos de IMC en cada franja etaria. Consecuentemente, la mayor  
3246 prevalencia de mujeres en grupos de IMC elevados está causada por la  
3247 mayor media de edad de estos grupos, pero es independiente al IMC y no  
3248 está relacionada con el fenotipo de asma y obesidad.

3249 - No existen diferencias significativas entre sexos, estratos etarios ni grupos  
3250 de IMC respecto a los niveles de eosinófilos en sangre periférica. Todos  
3251 los análisis realizados muestran medianas inferiores a los puntos de corte  
3252 establecidos para el asma eosinofílico, haciendo que todos los grupos de  
3253 IMC presenten asma no eosinofílico. Por tanto, la calificación de asma no  
3254 eosinofílico es común para todos los grupos de IMC, no siendo exclusiva  
3255 ni definitoria de un IMC elevado o del fenotipo de asma y obesidad.

3256 - Hay características del fenotipo de asma y obesidad que no se han  
3257 encontrado en este estudio. Estos rasgos nos son atribuibles a presentar  
3258 un IMC elevado y sirven para identificar pacientes que presenten este  
3259 fenotipo concreto. Entre ellas se encontraría la mayor presencia de  
3260 síntomas, las menores alteraciones en las pruebas funcionales y la menor  
3261 frecuencia de la atopia, la rinitis y la alergia, incluyendo el asma alérgica.

3262

3263

3264

3265

3266

3267

3268

3269

3270

3271

3272

3273

3274

3275

3276

3277

3278

3279

3280

3281

3282

3283

3284

3285

3286

3287

3288

3289

3290

3291

3292

3293

3294

3295

3296

3297

3298

3299

3300

3301

3302

3303

3304

3305

3306

3307

3308

3309

3310

3311

3312

3313

3314

3315

3316

3317

3318

3319

3320

3321

3322

3323

3324

3325

3326

3327

3328

3329

3330

3331

3332

# Bibliografía

3333

3334

3335

3336

3337

3338

3339

3340

3341

3342

3343

3344

3345

3346

3347

3348

3349

3350

3351

3352

3353

3354

3355

3356

3357

3358

3359

3360

3361

3362

3363

3364

3365

3366

3367

3368

3369 **Referencias:**

- 3370 **1.** The global asthma report.  
3371 <http://www.globalasthmareport.org/burden/burden.php>, mayo 2020
- 3372 **2.** WHO asthma. <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/asthma>, mayo 2020
- 3373 **3.** WHO obesity. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight)  
3374 [overweight](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight), mayo 2020
- 3375 **4.** Garcia-Rio F, Alvarez-Puebla MJ, Esteban-Gorgojo I, Barranco P, Olaguibel  
3376 JM. Obesity and Asthma. Key Clinical Questions. J Investig Allergol Clin  
3377 Immunol, 2019; 29:262-271.
- 3378 **5.** Guía GEMA. <https://www.gemasma.com>, mayo 2020
- 3379 **6.** Urrutia I, Aguirre U, Sunyer J, Plana E, Muniozguren N, et al. Changes in the  
3380 prevalence of asthma in the Spanish cohort of the European Community  
3381 Respiratory Health Survey (ECRHS-II)]. Arch Bronconeumol. 2007 Aug;  
3382 43(8):425-30
- 3383 **7.** Jacquelin A, turiaf J, Blanchon P, ZIZINE L. Asthma, endocrine-genital  
3384 disorders and obesity syndrome in women. Sem Hop. 1952 Oct 6; 28(74):2980-  
3385 3
- 3386 **8.** Figueroa JC. The asthma-endocrinogenital disorder-obesity síndrome in  
3387 women. Dia Med. 1955 Nov 10; 27(82):27 18-21.
- 3388 **9.** Kallos P, Kallos-Deffner L. Investigations on the effect of an appetite-reducing  
3389 compound (Tylinal) on overweight asthma patients. Nutr Dieta Eur Rev Nutr Diet.  
3390 1960; 2:229-38.
- 3391 **10.** Umetsu DT. Mechanisms by which obesity impacts upon asthma. Thorax.  
3392 2017 Feb; 72:174-7.
- 3393 **11.** Sin DD, Sutherland ER. Obesity and the lung: 4. Obesity and asthma. Thorax.  
3394 2008 Nov; 63:1018-23.
- 3395 **12.** Green M, Mead J, Turner JM. Variability of maximum expiratory flow-volume  
3396 curves. J Appl Physiol 1974 Jul; 37:67-74.
- 3397 **13.** Mead J. Dysanapsis in normal lungs assessed by the relationship between  
3398 maximal flow, static recoil, and vital capacity. Am Rev Respir Dis 1980 Feb;  
3399 121:339-42.

- 3400 **14.** Forno E, Weiner DJ, Mullen J, Sawicki G, Kurland G, et al. Obesity and  
3401 Airways Dysanapsis in Children with and without Asthma. *Am J respir Crit Care*  
3402 *Med.* 2017 Feb 1; 195(3):314-23.
- 3403 **15.** Shaheen SO. Obesity and asthma: cause for concern ? *Clin Exp Allergy.*  
3404 1999 Mar; 29(3):291-3.
- 3405 **16.** Gennuso J, Epstein LH, Paluch RA, Cerny F. The relationship between  
3406 asthma and obesity in urban minority children and adolescent. *Arch Pediatr*  
3407 *Adolesc Med.* 1998 Dec; 152(12):1197-200.
- 3408 **17.** Belamarich PF, Luder E, Kattan M, Mitchell H, Islam S et al. Do obese inner-  
3409 city children with asthma have more symptoms than nonobese children with  
3410 asthma. *Pediatrics.* 2000 Dec; 106(6):1436-41.
- 3411 **18.** Luder E, Melnik TA, DiMaio. Association of being overweight with greater  
3412 asthma symptoms in inner city black and Hispanic children. *J Pediatr.* 1998 Apr;  
3413 132(4):699-703.
- 3414 **19.** Wilson MM, Irwin RS. The association of asthma and obesity: is it real or a  
3415 matter of definition, Presbyterian minister's salaries, and earlobe creases? *Arch*  
3416 *Intern Med.* 1999 Nov 22; 159(21):2513-4.
- 3417 **20.** Sin DD, Jones RL, Man SFP. Obesity Is a Risk Factor for Dyspnea but Not  
3418 for Airflow Obstruction. *Arch Intern Med.* 2002; 162(13):1477–1481.
- 3419 **21.** Barranco P, García-Río F, Olivares J, López-Carrasco V, Alvarez-Sala R,  
3420 Quirce S. Asthma diagnosis is not associated with obesity in a population of  
3421 adults from Madrid. *J Investig Allergol Clin Immonul.* 2011; 21(7):540-5.
- 3422 **22.** Bibi H, Shosevov D, Feigenbaum D, Genis M, Friger M et al. The relationship  
3423 between asthma and obesity in children: is it real or a case of over diagnosis. *J*  
3424 *Asthma.* 2004 Jun; 41(4):403-10.
- 3425 **23.** Tantisira KG, Litonjua AA, Weiss ST, Fulhbrigge AL. Association of body  
3426 mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program  
3427 (CAMP). *Thorax* 2003; 58:1036-1041.
- 3428 **24.** Schachter LM, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Obesity is a risk for  
3429 asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax.* 2001 Jan;  
3430 56(1):4-8.
- 3431 **25.** Chinn S, Jarvis D, Burney P. Relation of bronchial responsiveness to body  
3432 mass index in the ECRHS. *Thorax.* 2002 Dec; 57(12):1028-1033.



- 3433 **26.** Sood A, Verhulst SJ, Varma A, Eagleton LE, Henkle JQ et al. Association of  
3434 excess weight and degree of airway responsiveness in asthmatics and non-  
3435 asthmatics. *J Asthma*. 2006 Aug; 43(6):447-52.
- 3436 **27.** Litonjua AA, Sparrow D, Celedon JC, DeMolles D, Weiss ST. Association of  
3437 body mass index with the development of methacholine airway  
3438 hyperresponsiveness in men: the Normative Aging Study. *Thorax*. 2002 Jul;  
3439 57(7):581-5.
- 3440 **28.** Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M et al. Cluster analysis  
3441 and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Aug 1;  
3442 178(3):218-224.
- 3443 **29.** Teague WG, Phillips BR, Fahy JV, Wenzel SE, Fitzpatrick AM et al. Baseline  
3444 Features of the Severe Asthma Research Program (SARP III) Cohort:  
3445 Differences with Age. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Mar – Apr; 6(2):545-  
3446 554.
- 3447 **30.** Soloveva IA, Sobko EA, Demko IV, Kraposhina AY, Loktionova MM et al.  
3448 Features of cellular structure of the induced sputum and profile of cytokines at  
3449 sintropiya of bronchial asthma and obesity at young patients. *Ter Arkh*. 2018 Apr  
3450 19; 90(3):25-32.
- 3451 **31.** Esteban-Gorgojo I, antolín-Amérigo D, Domínguez-Ortega J, Quirce S. Non-  
3452 eosinophilic asthma: current perspectives. *J Asthma Allergy*. 2018 Oct 29;  
3453 11:267-281.
- 3454 **32.** Mukadam S, Zacharias J, Henao MP, Kraschenewski J, Ishmael F.  
3455 Differential effects of obesity on eosinophilic vs non-eosinophilic asthma  
3456 subtypes. *J Asthma* 2018 Jul; 55(7):720-725.
- 3457 **33.** Sutherland ER. Obesity and asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2008  
3458 Aug; 28(3):589-602.
- 3459 **34.** Ho WC, Lin YS, Caffrey JL, Lin MH, Hsu HT et al. Higher body mass index  
3460 may induce asthma among adolescent with pre-asthmatic symptoms: a  
3461 prospective cohort study. *BMC Public Health*. 2011 Jul 8; 11:542.
- 3462 **35.** Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a  
3463 meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med*.  
3464 2007 Apr 1; 175(7):661-6.
- 3465 **36.** Postma DS. Gender differences in asthma development and progression.  
3466 *Gend Med*. 2007; 4 Suppl B:S133-46.

- 3467 **37.** Dearnden L, Bouret SG, Ozanne SE. Sex and gender differences in  
3468 developmental programming of metabolism. *Mol Metab.* 2018; 15:8-19.
- 3469 **38.** Ayres JG. Late onset asthma. *BMJ.* 1990 Jun 23; 300(6740): 1602-3.
- 3470 **39.** Battaglia S, Benfante A, Spatafora M, Scichilone N. Asthma in the elderly: a  
3471 different disease? *Breathe (Sheff).* 2016 Mar; 12(1):18-28.
- 3472 **40.** Nwaru BI, Ohlsson C, Bygdell M, Martikainen J, Kindblom JM. Pubertal BMI  
3473 change and adul-onset asthma in men: Population-based cohort study in  
3474 Sweden. *Clin Exp Allergy.* 2020 Jan; 50(1):51-60.
- 3475 **41.** Holguin F, Bleecker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M et al. Obesity  
3476 and asthma: an association modified by age of asthma onset. *J Allergy Clin  
3477 Immunol.* 2011 Jun; 127(6):1486-93.
- 3478 **42.** Gramss M, Lipek T, Vogel M, Remmler J, Hiemisch A et al. Overweight  
3479 Proxies Are Associated with Atopic Asthma: A Matched Case-Control Study.  
3480 *Horm Res Paediatr.* 2019; 91(6):380-90.
- 3481 **43.** Miethe S, Guarino M, Alhamdam F, Simou HU, Renz H et al. Effects of obesity  
3482 on asthma: Immunometabolic links. *Pol Arch Intern Med.* 2018 Aug 31; 128(7-  
3483 8):468-77.
- 3484 **44.** Lang JE, Hossain J, Dixon AE, Shade D, Wise RA et al. Does age impact the  
3485 obese asthma phenotype? Longitudinal asthma control, airway function, and  
3486 airflow perception among mild persistent asthmatics. *Chest.* 2011 Dec;  
3487 140(6):1524-33.
- 3488 **45.** Greenland S. Induction versus Popper: substance versus semantics. *Int J  
3489 Epidemiol.* 1998 Aug; 27(4):543-8.
- 3490 **46.** Sood A. Obesity, adipokines, and lung disease. *J Appl Physiol (1985).* 2010  
3491 Mar; 108(3):744-53.
- 3492 **47.** Heuck C, Wolthers OD. Serum leptin in children with asthma treated with  
3493 inhaled budesonide. *Respir Med.* 1999 Apr; 93(4):268-71.
- 3494 **48.** Guler N, Kirerleri E, Ones U, Tamay Z, Salmayenli N et al. Leptin: does it  
3495 have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Aug;  
3496 114(2):254-9.
- 3497 **49.** Mai XM, Böttcher MF, Leijon I. Leptin and asthma in overweight children at  
3498 12 years of age. *Pediatr allergy Immunol. Pediatr Allergy Immunol.* 2004 Dec;  
3499 15(6):523-30.

- 3500 **50.** Sood A, Ford ES, Camargo CA Jr. Association between leptin and asthma In  
3501 adults. *Thorax*. 2006 Apr; 61(4):300-5.
- 3502 **51.** Li Z, Leynaert B, Dumas O, Diaz Gil O, Garcia-Aymerich J et al. Role of Leptin  
3503 in the Association Between Body Adiposity and Persistent Asthma: A  
3504 Longitudinal Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2019 Jun; 27(6):894-8.
- 3505 **52.** Zheng H, Wu D, Wu X, Zhang X, Zhou Q. Leptin Promotes Allergic Airway  
3506 Inflammation through Targeting the Unfolded Protein Response Pathway. *Sci*  
3507 *Rep*. 2018 Jun 11; 8(1):8905.
- 3508 **53.** Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi N, Kubota K et al. The fat-derived  
3509 hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipotrophy  
3510 and obesity. *Nat Med*. 2001 Aug; 7(8):941-6
- 3511 **54.** Bianco A, Nigro E, Monaco ML, Matera MG, Scudiero O et al. The burden of  
3512 obesity in asthma and COPD: Role of adiponectin. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017  
3513 Apr; 43:20-25.
- 3514 **55.** Naisiri Kalmarzi R, Ataee P, Mansori M, Moradi G, Ahmadi S et al. Serum  
3515 levels of adiponectin and leptin in asthmatic patients and its relation with asthma  
3516 severity, lung function and BMI. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017 May – Jun;  
3517 45(3):258-64.
- 3518 **56.** Ballantyne D, Scott H, MacDonald-Wicks L, Gibson PG, Wood LG. Resistin  
3519 is a predictor of asthma risk and resistin:adiponectin ratio is a negative predictor  
3520 of lung function in asthma. *Clin Exp allergy*. 2016 Aug; 46(8):1056-65.
- 3521 **57.** Ahmadi Z, Hassanshahi G, Khorramdelazad H, Zainodini N, Koochakzadeh  
3522 L. An Overlook to the Characteristics and Roles Played by Eotaxin Networks in  
3523 the Pathophysiology of Food Allergies: Allergic Asthma and Atopic Dermatitis.  
3524 *Infammation*. 2016 Jun; 39(3):1253-67.
- 3525 **58.** Fu T, Wang L, Zeng Q, Zhang Y, Sheng b et al. Ghrelin Ameliorates Asthma  
3526 by Inhibiting Endoplasmatic reticulum Stress. *An J Med Sci*. 2017 Dec;  
3527 354(6):617-25.
- 3528 **59.** Zhang L, Yin Y, Zhang H, ZhongW, Zhang J. Association of asthma diagnosis  
3529 with leptin and adiponectin: a systematic review and meta-analysis. *J Investig*  
3530 *Med*. 2017 Jan; 65(1):57-64.
- 3531 **60.** Ma C, Wang Y, Xue M. Correlations of severity of asthma in children with  
3532 body mass index, adiponectin and leptin. *J Clin Lab Anal*. 2019 Jul; 33(6):e22915.

- 3533 **61.** Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit*  
3534 *Care Med.* 2006 Jul 15; 174(2):112-9.
- 3535 **62.** Hasler G, Gergen PJ, Aidacic V, Gamma A, Eich D et al. asthma and body  
3536 weight change: a 20-year prospective community study of young adults. *Int J*  
3537 *Obes (London).* 2006 Jul; 30(7):1111-8.
- 3538 **63.** Gomez-Llorente MA, Romero R, Chueca N, Martinez-Cañavate, Gomez-  
3539 Llorente C. Obesity and Asthma: A Missing Link. *Int J Mol Sci.* 2017 Jul 11; 18(7).
- 3540 **64.** Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, et al.  
3541 Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official America Thoracic Society  
3542 and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care*  
3543 *Med.* 2019 Oct 15; 200(8):e70-e88.
- 3544 **65.** Fitzpatrick AN, Moore WC. Severe Asthma Phenotypes – How Should They  
3545 Guide Evaluation and Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract.* Jul-Aug 2017;  
3546 5(4):901-8.
- 3547 **66.** Backman H, Räisänen P, Hedman L, Stridsman C, Andersson M, et al.  
3548 Increased prevalence of allergic asthma from 1990 to 2006 and further to 2016-  
3549 results from three population surveys. *Clin Exp Allergy.* 2017; 47:146-35.
- 3550 **67.** Ojeda P, Sastre J, Olaguibel JM, Chivato T. Alergológica 2015: A National  
3551 Survey on Allergic Diseases in the Adult Spanish Population. *J Investig Allergol*  
3552 *Clin Immunol.* 2018; 28:151-64.
- 3553 **68.** Rivero-Yeverino D. Spirometry: Basic Concepts. *Rev Alerg Mex.* Jan-Mar  
3554 2019; 66(1):76-84.
- 3555 **69.** García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, Del Campo F et al. Spirometry.  
3556 Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch*  
3557 *Bronconeumol.* 2013 Sep; 49(9):388-401.
- 3558 **70.** Loh W, Tang MLK. The Epidemiology of Food Allergy in the Global Context.  
3559 *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Sep; 15(9):2043.
- 3560 **71.** Castillo Vizuete JA, Mullol Miret J. Rhinitis and asthma comorbidity in Spain:  
3561 the RINAIR study. *Arch Bronconeumol.* 2008 Nov; 44(11):597-603.
- 3562 **72.** McGarry ME, Castellanos E, Thakur N, Oh SS, Eng C, et al. Obesity and  
3563 Bronchodilator Response in Black and Hispanic Children and Adolescents With  
3564 Asthma. *Chest.* 2015 Jun; 147(6):1591-8.

- 3565 **73.** Martins TB, Bandhauer ME, Bunker AM, Roberts WL, Hill HR. New  
3566 childhood and adult reference intervals for total IgE. *J Allergy Clin Immunol.* 2014  
3567 Feb; 133(2):589-91.
- 3568 **74.** Zietkowski Z, Bodzenta-Lulasyk A, Tiomasiak MM, Szymanski W, Skiepmo  
3569 R. Effect of ciclesonide and fluticasone on exhaled nitric oxide in patients with  
3570 mild allergic asthma. *Respir Med.* 2006 Sep; 100(9):1651-6.
- 3571 **75.** Lommatzsch M, Klein M, Stoll P, Virchow JC. Impact of an increase in the  
3572 inhaled corticosteroid dose on blood eosinophils in asthma. *Thorax.* 2019 Apr;  
3573 74(4):417-8.
- 3574 **76.** Salas-Coronas J, Cabezas-Fernández MT, Vázquez-Villegas J, Soriano-Pérez  
3575 MJ, Lozano-Serrano AB et al. Evaluation of eosinophilia in immigrants in Southern  
3576 Spain using tailored screening and treatment protocols: A prospective study.  
3577 *Travel Med Infect Dis.* Jul-Aug 2015; 13(4):315-21.
- 3578 **77.** Nah EH, Kim S, Cho S, Cho HI. Complete Blood Count Reference Intervals  
3579 and Patterns of Changes Across Pediatric, Adult, and Geriatric Ages in Korea.  
3580 *Ann Lab Med.* 2018 Nov; 38(6):503-11.