

Fenotipos de asma en obesidad

Bautista de la Cruz Hoyos Sánchez,* Margarita Gabriela Domínguez Silva,**
José Guadalupe Huerta López***

RESUMEN

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

Palabras clave: Asma, obesidad, fenotipo.

ABSTRACT

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

Key words: Asthma, obesity, phenotypes.

* Médico General, Especialista en Pediatría y Alergología Clínica Pediátrica. Director del Instituto de Neumología y Alergia del Caribe (INAC), Unidad de Prevención Clínica La Candelaria Coomeva EPS. Cartagena de Indias, D.T. Colombia.

** Pediatra Especialista en Alergia e Inmunología Clínica. Miembro del Colegio de Pediatras Especialistas en Alergia, Asma e Inmunología. Miembro de la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología. Miembro de la Academia Europea de Alergia, Asma e Inmunología, México, D.F.

*** Especialista en Alergia e Inmunología Clínica. Jefe del Servicio de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría. Profesor de Postgrado en Alergia e Inmunología Pediátrica UNAM. Miembro del Consejo Mexicano de Alergia e Inmunología. Fellow American Academy of Allergy and Immunology. Expresidente de la Sociedad Mexicana de Alergia e Inmunología. Expresidente de la Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología, México, D.F.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica, compleja, multifactorial que se puede prevenir. Es un proceso que se inicia en la infancia y la adolescencia, que se establece por un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético.¹³ A través de la historia, la obesidad fue sinónimo de «bienestar». La obesidad, tan celebrada por la burguesía de la *belle époque* por representar la opulencia y un alto nivel social, se repudia por la sociedad de las últimas décadas del siglo XX y en la actualidad. Según la medicina darwiniana, la obesidad es una de las «enfermedades de la civilización».¹⁵ La dieta y la actividad física paleolíticas eran opuestas a las contemporáneas; en el mundo de los recolectores abundaban los vegetales, mientras que las grasas y los azúcares eran escasos. Tanto la presión arterial como la ingestión de sodio, los niveles de colesterol y el índice de masa corporal eran significativamente más bajos en los humanos recolectores.¹⁶

Actualmente es considerada una de las enfermedades prevalentes a nivel mundial y un factor de riesgo para complicaciones cardiovasculares y metabólicas. En Estados Unidos se realizaron diversas encuestas a escala nacional (NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey)¹⁴ que demuestran el incremento de la prevalencia del problema. En la segunda edición de la encuesta (NHANES II) se identificó obesidad en el 24% de los varones y en el 27% de las mujeres. En la tercera edición (NHANES III) lo fueron el 31 y 34%, respectivamente.

Diversos estudios sugieren una asociación entre la obesidad y el asma. Aunque la naturaleza exacta de la asociación sigue sin estar clara, muchos investigadores, al interpretar los datos, sugieren que la obesidad aumenta tanto el riesgo de asma incidente y altera el asma prevalente hacia un fenotipo de más difícil control.⁹ Esta información ha llevado a la realización de estudios en animales y en seres humanos que han permitido la identificación de diversas sustancias como la leptina, interleuquina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y proteína C reactiva, al parecer responsables de la inflamación sistémica predominante en la obesidad y de la alteración del balance en la respuesta Th1-Th2, modificación de la atopia, desarrollo pulmonar y la respuesta del músculo liso bronquial, predominantes en el asma. Los datos muestran asociaciones con el peso al nacer, el índice de masa corporal (IMC), edad, género y modificaciones en el riesgo de asma incidente, control clínico y respuesta al tratamiento médico. Existen limitaciones que obligan a ser prudentes en la generalización de los resultados, ya que en algunos trabajos el diagnóstico de asma y los datos antropométricos fueron obtenidos a través de autorreportes[§] y en muchos casos no existe evidencia de diagnóstico clínico y/o espirométrico o de

mediciones antropométricas con métodos estandarizados. Algunos ensayos evalúan intervenciones dietéticas concebidas como parte de programas de pérdida de peso de amplio alcance, evidenciando aumentos significativos del VEF1 y de la CVF en el grupo de tratamiento activo comparado con el control.¹² Constituye un reto epidemiológico y clínico establecer la existencia de una verdadera asociación y de la existencia de un fenotipo de asma en la obesidad.

OBJETIVO

Describir el(los) fenotipo(s) de asma en obesidad.

METODOLOGÍA

Tipos de estudios: Se incluyeron los estudios sin restricción del tipo de diseño o nivel de evidencia incluyendo artículos de revisión.

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

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

Tipos de medidas de resultado: Riesgo de asma incidente. Control clínico del asma. Respuesta al tratamiento médico.

Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios: Se realizó la búsqueda en las bases de datos: PUBMED y COCHRANE, con el uso de términos pre-especificados. Los artículos no disponibles fueron facilitados por los autores al ser contactados directamente.

Términos:

Phenotypes AND Asthma AND obesity

Métodos de la revisión: Los autores estudiaron los títulos y los resúmenes de todos los estudios identificados en las búsquedas realizadas. Los desacuerdos fueron resueltos mediante consenso.

Criterios de selección: Se incluyeron los estudios sin restricción del tipo de diseño o nivel de evidencia incluyendo artículos de revisión.

[§] Autorreportes: Mediciones clínicas (antropométricas) declaradas por los mismos pacientes sin posterior verificación con instrumentos estandarizados.

Recopilación y análisis de datos: Dos autores evaluaron cada estudio de forma independiente. La evaluación de la calidad se realizó de forma independiente.

RESULTADOS

Peso al nacer: Shaheen y cols realizaron un estudio de cohorte británica de 8,960 individuos durante 26 años de manera prospectiva; los datos fueron registrados al nacimiento, 5, 10, 16 y a los 26 años, estimaron que la prevalencia de asma disminuyó con el incremento del peso al nacer. Después de controlar por potenciales factores de confusión (género, estrato social de los padres del niño al nacer, historia de tabaquismo de la madre en el embarazo, duración de la lactancia materna, etc.), el OR para los pacientes de bajo peso al nacer (< 2 kg) fue de 1.99 (IC del 95% 0.96 a 4.12).¹

Edad: Flaherman y cols, realizaron un metaanálisis de 12 estudios de cohorte que examinaron peso al nacer o durante la infancia y el desarrollo futuro de asma. Los resultados combinados de cuatro estudios que examinaron el efecto del peso corporal elevado durante la infancia en el desarrollo de asma posterior mostraron un aumento del 50% en el riesgo relativo (RR 1.5, IC 95% 1.2 a 1.8) en comparación con niños con peso corporal adecuado.³ Leung y cols, realizaron un estudio de base poblacional donde reclutaron 486 escolares, donde estudiaron la epidemiología de la obesidad, y su estado de alergia la cual se determinó mediante un cuestionario estandarizado, concluyeron que la obesidad no se asocia con asma o atopia en los niños chinos. La obesidad no estuvo asociada con el asma, la rinitis alérgica o eczema ($P > 0.25$). La atopia no se asoció con edad ajustada por índice de masa corporal (IMC) o la circunferencia de la cintura.⁴ Molinas y cols, realizaron un estudio de corte transversal con 311 estudiantes entre 18 y 30 años; concluyeron que los jóvenes con antecedentes de sibilancias y/o síntomas nasales mostraron un IMC promedio mayor que en los controles sanos (21.6 vs 20.8 kg/m², $p < 0.05$). Los síntomas de asma en el último año tenían un IMC promedio superior a los que no tenían asma (22.4 vs 21, $p < 0.05$). Los jóvenes con sobrepeso presentaron una prevalencia significativamente mayor de síntomas de asma en la actualidad (OR = 3.53; IC 95% 1.04-11.84; $p < 0.05$), en tanto que el bajo peso parecía actuar como un factor de protección (OR: 0.45, IC 95% 0.25-0.95, $p < 0.05$).⁵ Shaheen y cols, en el mismo estudio de cohorte británica prospectivo, concluyeron que la prevalencia de asma se incrementó con el aumento del IMC para adultos. Después de ajustar por potenciales factores de confusión, el OR para el quintil más alto de IMC fue de 1.72 (IC del 95% 1.29 a 2.29).¹

Género: Shaheen y cols, en el mismo estudio de cohorte británica prospectivo, estimaron que la asociación entre la obesidad y el asma fue más fuerte en las mu-

jes, el OR para sobrepeso (IMC 25-29.99) y obesidad (IMC > 30) fueron 1.51 (IC 95%: 1.11 a 2.06) y 1.84 (IC del 95% 1.19 a 2.84), respectivamente, en el desarrollo de asma.¹

Índice de masa corporal (IMC): Beuther y cols registran, en su artículo «Perspectiva pulmonar», la experiencia de Camargo y cols; en un estudio de cohorte prospectiva de 85,911 mujeres seguidas durante 4 años, concluyeron que el riesgo de asma en mujeres se incrementó en forma directamente proporcional en 1.0, 1.1, 1.6, 1.7 y 2.7 (p para la tendencia < 0.001) en 6 categorías cada vez mayores de IMC, en un modelo de regresión logística multivariante controlado por varios factores potenciales de confusión (edad, raza, tabaquismo, actividad física y la ingesta de energía). Las mujeres que aumentaron de peso después de los 18 años tuvieron un riesgo significativamente mayor de desarrollar asma durante el periodo de 4 años de seguimiento (P para tendencia < 0.001). El OR para asma en los pacientes con $IMC \geq 35$ kg/m² fue de 1.87 (IC 95% 1.12-3.13) con resultados similares tanto en hombres como mujeres; sin embargo, sólo en 125 pacientes se pudo definir asma incidente y en este grupo no se encontró una asociación significativa (OR 1.52, IC 95% 0.62-3.77); IMC basal fue un predictor significativo de la incidencia de asma en las mujeres. La razón de probabilidad ajustada para las mujeres cuyo IMC basal era por lo menos 30.0 kg/m² en comparación con 20.0-24.9 kg/m² fue de 1.9 (IC 95%: 1.1, 3.4), mientras que el *odds ratio* correspondiente de 1.1 (intervalo de confianza 95%: 0.3-3.6).⁸ Ten Hacken y cols, registran en su artículo «Inactividad física y obesidad, relación con asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica» los resultados de un metaanálisis de siete estudios (333,102 individuos en total) donde concluyen que el IMC a los 10 años no fue relacionado con el asma de adultos [diferencia de medias 0.15 (95% CI-0.17-0.47); $p = 0.36$].¹ Se observó un efecto de dosis respuesta al incremento del IMC en sobrepeso (OR = 1.38 IC del 95%, 1.17-1.62) y obesidad (OR= 1.92, IC 95%, 1.43-2.59, $p < 0.0001$ para la tendencia).⁶ En las mujeres no hubo asociación entre la altura abdominal, circunferencia de cintura abdominal, el % FEV1 predicho, los cinco marcadores de adiposidad y el % FVC predicho. En los hombres, todos los marcadores de adiposidad abdominal en general se asociaron inversamente con % FEV1 predicho y el % FVC predicho. Estos resultados sugieren que la adiposidad abdominal es un mejor predictor de función pulmonar que el peso o el IMC. Este estudio demostró un riesgo relativo de asma incidente con el aumento del IMC hasta 2.7 para los individuos obesos, independiente de la actividad física.⁶

Riesgo de asma incidente: Mai y cols, realizaron un estudio de corte transversal en una población de niños de 12 años: 74 niños con obesidad y 64 niños sin obesidad; concluyeron que en el grupo de bajo peso al

nacer, los niños con sobrepeso tenían un riesgo significativamente mayor de asma en comparación con los niños sin sobrepeso después del ajuste por factores de riesgo neonatal (OR: 5.8, 95% intervalo de confianza (IC): 1.2-27).² Los resultados combinados de nueve estudios que examinaron el efecto de alto peso al nacer sobre el asma posteriores obtuvieron un RR combinado de 1.2 (IC del 95%: 1.1 a 1.3).³ Los niños con mayor actividad física y un promedio de edad de 9.7 años seguidos por 10.5 años tenían menor riesgo de desarrollar asma (OR = 0.93 0.87-0.99). Los niños que veían televisión durante más de 2 h/día eran casi dos veces más propensos a desarrollar asma en un 11.5 años de edad que los que veían la televisión durante 1-2 h/día [*odds ratio* ajustada de 1.8 (IC 95% 1.2 a 2)].⁶ Un incremento similar en asma incidente fue observado asociado al sobrepeso y obesidad en hombres (OR, 1.46; IC del 95%, 1.05-2.02) y mujeres (OR: 1.68, IC 95%, 1.45-1.94, p 0.232 para la comparación). En el metaanálisis de siete estudios (333,102 sujetos en total), mencionado por Ten Hacken y col., se demostró que un IMC > 25 confiere mayores probabilidades de asma incidente a 1 año de seguimiento, con un aumento del riesgo de 46% en los hombres, y 68% en las mujeres.⁶ Beckett y cols, realizaron un estudio de cohorte prospectivo en 4,547 pacientes entre 18 y 30 años en seguimiento durante 5 años, concluyeron que el aumento en el IMC predispone al nuevo diagnóstico de asma en mujeres jóvenes, pero la disminución de la actividad física no explica la asociación del aumento de peso con asma. La razón de tasas de riesgo para el quintil de IMC 5 frente a 2 es de 1.60 (1.12 a 2.30), después de ajustar por edad, máximos logros educativos, raza, sexo, y el centro, mientras que la correspondiente razón de riesgo de tasa de quintil 1 frente al 2 es de 1.39 ((0.97 a 1.99) p = 0.007).⁷ En el metaanálisis de siete estudios (333,102 sujetos en total), mencionado por Ten Hacken y col. en mujeres, en un modelo de regresión logística multivariante controlando por 9 factores potenciales de confusión (edad, raza, tabaquismo, actividad física y la ingesta de energía), los riesgos relativos de asma en 6 categorías cada vez mayores de IMC en 1991 fueron 0.9, 1.0 (de referencia), 1.1, 1.6, 1.7 y 2.7 (P para tendencia < .001).⁶

Control clínico y respuesta al tratamiento médico: Peters-Golden y cols realizaron un análisis *post hoc* de cuatro ensayos aleatorizados doble ciego controlados con placebo con 3,073 adultos con asma moderada en manejo con montelukast (439), beclometasona (5,894) y placebo (5,740). Las variables analizadas fueron los días de control del asma, el porcentaje de cambio del VEF-1, uso de beta 2 agonistas y despertar nocturno en pacientes manejados con placebo, esteroides inhalados y montelukast oral. La respuesta favorable al placebo fue generalmente en el grupo con mayor IMC al igual que con los esteroides, mientras que con montelukast

se mantuvo estable. El porcentaje de días de control de asma con placebo (33.91% peso normal vs 25.04% sobrepeso, p = 0.002; 25.80% obesos, p = 0.026). Al considerar el efecto de las 2 terapias por categoría de IMC fue significativamente mayor con beclometasona que con montelukast en pacientes con peso normal (18.6 vs 9.5%, p < 0.001), pero no para las personas con sobrepeso (18.8 vs 15.7%, p = 0.248) y obesidad (13.9 vs 13.4%, p = 0.895). No se identificó interacción entre la categoría de IMC y grupo de tratamiento (p = 0.130).⁹

Otros resultados: Leung y cols, en el estudio de base poblacional donde reclutaron 486 escolares, donde estudiaron la epidemiología de la obesidad, y su estado de alergia, la cual se determinó mediante un cuestionario estandarizado, concluyeron que la obesidad no estuvo asociada con el asma, la rinitis alérgica o eczema (p > 0.25). La atopia no se asoció con edad ajustada por índice de masa corporal (IMC) o la circunferencia de la cintura. La atopia y presencia de IgE alérgico-específica no fue diferente entre los niños con sobrepeso u obesidad y aquéllos con IMC normal (p > 0.25), aunque el análisis de subgrupos sugirió que la sensibilización a las cucarachas fue más común entre hombres que eran obesos o con sobrepeso (p = 0.045).⁴ Lessard y cols, realizaron un estudio para determinar si los obesos

Cuadro I. Resultados.

Bajo peso al nacer (BPB)	Asma prevalente
Bajo peso al nacer (< 2 kg)	OR = 1.99 (IC 95%: 0.96 a 4.12)
Antecedente BPN e IMC	Asma incidente
Antecedente BPN con sobrepeso	OR = 5.8 (IC 95%: 1.2-27)
Edad	Asma incidente
Peso corporal elevado en la infancia	RR = 1.5 (IC 95%: 1.2 a 1.8)
Edad	Asma prevalente
Jóvenes con sobrepeso	OR = 3.53 (IC 95%: 1.04-11.84) p < 0.05
Jóvenes con bajo peso	OR = 0.45 (IC 95%: 0.25-0.95) p < 0.05
Adultos (Quintil más alto de IMC)	OR = 1.72 (IC 95%: 1.29 a 2.29)
Género	Asma prevalente
Mujeres con sobrepeso	OR = 1.51 (IC 95%: 1.11 a 2.06)
Mujeres con obesidad	OR = 1.84 (IC 95%: 1.19 a 2.84)
IMC	Asma prevalente
IMC ≥ 35	OR = 1.87 (IC 95%: 1.12-3.13)
IMC y género	Asma incidente
Mujeres con IMC al menos = 30	OR = 1.9 (IC 95%: 1.1-3.4)
Hombres con obesidad	OR = 1.46 (IC 95%: 1.05-2.02)
Mujeres con obesidad	OR = 1.68 (IC 95%: 1.45-1.94)
Incremento del IMC	Asma incidente
Sobrepeso	OR = 1.38 (IC 95%: 1.17-1.62)
Obesidad	OR = 1.92 (IC 95%: 1.43-2.59)
Actividad física	Asma incidente
Niños que realizan ejercicio	OR = 0.93 (IC 95%: 0.87-0.99)
Niños que ven televisión más de 2 h/día	OR = 1.8 (IC 95%: 1.2 a 2.0)

* Asma prevalente: Casos recién diagnosticados (nuevos) y diagnosticados previamente de asma.

* Asma incidente: Casos recién diagnosticados (nuevo) de asma.

tenían un fenotipo específico de asma, donde realizaron un cuestionario para evaluar el control de asma en 44 individuos obesos (IMC > 30 kg/m²) y 44 individuos no obesos (IMC < 25 kg/m²), donde concluyeron que a pesar de los flujos espiratorios similares, la respuesta broncodilatadora, capacidad de respuesta vía aérea a la metacolina y puntuaciones a la percepción de los síntomas, el control del asma era más pobre en los obesos que en sujetos no obesos ($p = 0.005$). La capacidad pulmonar total ($p = 0.01$), volumen de reserva espiratorio ($p < 0.0001$), la capacidad residual funcional ($p < 0.0001$) y volumen residual ($p = 0.006$) fueron más bajos en los obesos que en sujetos no obesos. Los eosinófilos en el esputo inducido y el recuento de neutrófilos fueron similares en ambos grupos, aunque hubo una correlación inversa entre los eosinófilos en el esputo y la circunferencia de la cintura y una tendencia a una relación similar para el IMC. La proteína de suero C-reactiva ($p = 0.009$) y fibrinógeno ($p = 0.0004$), los niveles fueron mayores en los obesos que en sujetos no obesos.¹⁰

DISCUSIÓN

Serán necesarios en el futuro estudios prospectivos para determinar si el IMC debe ser una importante consideración en la elección entre los corticosteroides y los antileucotrienos para el control del asma. Algunos datos recientes demuestran que el tabaquismo es un determinante importante en la respuesta a los corticosteroides inhalados y sistémicos de los asmáticos;¹⁷ los resultados actuales con relación al IMC hacen hincapié en la importancia de que simples factores adquiridos, distintos de los factores genéticos, pueden tener influencia en respuesta terapéutica a los agentes farmacológicos. Las limitaciones encontradas son la existencia de estudios que basan el diagnóstico de asma y medidas antropométricas en autoinformes y la evaluación del control clínico del asma con escalas sin validación. Son necesarios más estudios donde se establezca diagnóstico preciso clínico y espirométrico de asma, medidas antropométricas utilizando instrumentos estandarizados, y evaluación del control clínico con escalas estandarizadas, con el fin de obtener resultados más precisos que nos permitan definir con exactitud el fenotipo de asma en obesidad.

CONCLUSIÓN

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

el riesgo de asma incidente y alterando el control clínico del asma prevalente, reduciendo la respuesta a los esteroides y con respuesta estable a los antileucotrienos. Estos resultados proporcionan posibles nuevos conocimientos sobre la heterogeneidad de las respuestas terapéuticas a los agentes para controlar el asma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shaheen SO, Sterne JAC, Montgomery SM, Azima H. Birth weight, body mass index and asthma in young adults. *Thorax* 1999; 54: 396-402.
2. Mai XM, Böttcher MF, Leijon I. Leptin and asthma in overweight children at 12 years of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15(6): 523-30.
3. Flaherman V, Rutherford GW. A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. *Arch Dis Child* 2006; 91: 334-339.
4. Ting Fan Leung, Kong APS, Chan IHS, Kai Chow Choi, Chung Shun Ho, Chan MHM, Wing Yee So, Lam CWK, Wong GWK, Chan JCN. Association between obesity and atopy in chinese schoolchildren. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 149: 133-140.
5. Molinas J, Arduzzo L, Crisci C. Relación entre el índice de masa corporal y prevalencia de síntomas de asma en adultos jóvenes. *Invenio* 8 (015): 111-125.
6. Nick HT, Ten Hacken. Physical inactivity and obesity. Department of Pulmonology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, The Netherlands.
7. Beckett WS, Jacobs DR Jr, Yu X, Iribarren C, Dale WO. Asthma is associated with weight gain in females but not males, independent of physical activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2045-2050.
8. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 112-119.
9. Peters-Golden M, Swern A, Bird SS, Hustad CM, Grant E, Edelman JM. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J* 2006; 27: 495-503.
10. Lessard A, Turcotte H, Cormier Y, Boulet LP. Obesity and asthma: A specific phenotype? *Chest* Prepublished Online 2008.
11. Cheng J, Pan Tao, Ye GH, Liu Q. Control calórico de la dieta para el asma crónica (Revisión Cochrane traducida).
12. Fernández SME. Manejo práctico del niño obeso y con sobrepeso en pediatría de atención primaria. *Rev Foro Pediátrico* 2005; II(1): 61-69.
13. Sconfeld N, Warden CH. En obesidad en niños. *Clin Ped Nort* 1997; 2: 361-385.
14. Trevathan W. Evolutionary medicine. *Annu Rev Anthropol* 2007; 36: 139-54.
15. Eaton SB, Cordain L, Sebastian A. The ancient biomedical environment. In: Aird WC, editor. *Endothelial biomedicine*. New York: Cambridge University Press; 2007: 129-34.
16. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002; 57: 226-230.

Dirección para correspondencia:
Bautista de la Cruz Hoyos Sánchez
E-mail: bahosa@gmail.com