

ARTÍCULO ORIGINAL

Asociación de asma, obesidad y enfermedad por reflujo gastroesofágico en niños

*Asthma, obesity and gastroesophageal reflux disease association in children*Salvador Villalpando-Carrión¹, José Pablo Ura-Hernández¹, Blanca Estela del Río-Navarro², Solange Heller-Rouassant¹¹Departamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, ²Departamento de Inmunología Clínica y Alergias, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Secretaría de Salud, México, D.F., México.**Resumen**

Introducción. La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una entidad altamente prevalente en nuestro medio; puede manifestarse en pacientes pediátricos como tos crónica o asma. También se ha evidenciado mayor prevalencia de ERGE en pacientes obesos. La asociación entre asma y obesidad ha sido descrita. El objetivo de este estudio es determinar la frecuencia de síntomas de ERGE en pacientes obesos con y sin asma.

Métodos. Este es un estudio transversal, descriptivo, donde se evaluaron, mediante un cuestionario validado, síntomas de ERGE en pacientes obesos con y sin asma.

Resultados. Se incluyeron 75 pacientes con una edad media de 11.9 ± 2 años, con índice de masa corporal (IMC) promedio de 26.7 ± 4 kg/m² (puntaje Z de 3.8 ± 1.7). Encontramos una frecuencia de ERGE por cuestionario de síntomas de 48% (36 pacientes). Además, 52% de los pacientes (39 casos) tenían el diagnóstico de asma. Los pacientes obesos con sintomatología de asma y ERGE combinadas tuvieron una frecuencia de 36% (27 pacientes); en los pacientes no asmáticos fue de 12% (9 pacientes). Esta diferencia es significativa ($\chi^2 = 14.6$, $P < 0.05$). La razón de momios de presentar ERGE en pacientes asmáticos con obesidad es de 6.75 (intervalo de confianza de 95% 2.4-18.6).

Conclusión. Presentar obesidad y asma simultáneamente incrementa el riesgo de tener ERGE en la población pediátrica. El

Summary

Introduction. Gastroesophageal reflux disease (GERD) is highly prevalent in México. GERD may appear as a symptom of asthma, and has been widely associated with obesity; asthma and obesity are also associated. The aim of this study was to determine the frequency of GERD symptoms in obese patients with or without asthma.

Methods. This is a longitudinal study in which GERD symptoms were evaluated according to a validated questionnaire in obese patients with or without asthma.

Results. Seventy-five patients with an average age of 11.9 ± 2 years were included. Their mean BMI was 26.7 ± 4 kg/m² (zBMI score 3.8 ± 1.7). We found GERD symptoms in 36 patients (48%). Fifty-two percent of the patients also had a diagnosis of asthma; 27 (36%) asthmatic patients showed GERD symptoms and asthma, and only 9 patients (12%) without asthma had GERD symptoms. This is a significant difference ($\chi^2 = 14.6$, $P < 0.05$). The odds ratio of having GERD symptoms for obese patients with asthma was 6.75 (IC 95% 2.4-18.6).

Conclusion. Asthma and obesity on a concurrent basis increase considerably the risk of developing GERD symptoms in children. Management of patients with simultaneous obesity and asthma is an important challenge for practitioners. New

Solicitud de sobretiros: Dr. Salvador Villalpando Carrión, Dr. Márquez 162, 3er piso, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, C.P. 06720, México, D.F., México.

Fecha de recepción: 15-01-2009.

Fecha de aprobación: 27-02-2009.

manejo de los pacientes con estas alteraciones concomitantes aparece como un reto. El desarrollo de nuevas guías clínicas para la atención eficaz de nuestra población tendrá que cambiar necesariamente ante la inminente transición epidemiológica tan altamente prevalente en obesidad.

Palabras clave. Asma; obesidad; reflujo gastroesofágico; niños.

clinical guidelines for a better approach to obese children are needed in view of the imminent epidemiological transition in our country.

Kew words. Asthma; obesity; gastroesophageal reflux; child.

Introducción

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una entidad altamente prevalente en nuestro medio. A nivel mundial se estima que hasta 2 a 18% de la población cursa con síntomas asociados a ERGE.¹ Algunos estudios recientes han mostrado que hasta 90% de los gastroenterólogos y 67% de los médicos en general tienen la percepción de que existe un incremento en la prevalencia de este padecimiento.² En Estados Unidos de Norteamérica (EUA) se considera que la prevalencia de ERGE pudiera haber incrementado hasta 20%.^{3,4} Algunas estimaciones recientes sugieren que pudiera existir un incremento en la prevalencia global de ERGE de hasta 4% en la última década,⁵ aunque no queda claro si este incremento en la prevalencia pudiera estar asociado a la mayor frecuencia de condicionantes epidemiológicas como son el asma y la obesidad, o bien, se trata de una simple moda.⁵

La ERGE en pacientes pediátricos comprende una gran variedad de presentaciones clínicas; las alteraciones respiratorias asociadas a ERGE son tan variables que van desde tos crónica hasta asma. La fisiopatología del asma como causa o efecto de la ERGE no está claramente dilucidada; sin embargo, una buena cantidad de información se ha obtenido en la literatura para explicar la coexistencia de ambos fenómenos biológicos.⁶ Al tratar de establecer la asociación entre asma y ERGE, se ha considerado a la obesidad como un simple confusor que al haber incrementado su frecuencia en la población pudiera ser solamente un componente aislado en esta complicada ecuación.

En fechas más recientes se ha logrado también evidenciar en algunos reportes la mayor pre-

valencia de ERGE en pacientes obesos tanto adultos como pediátricos.¹ Pareciera ser que la fisiología de este trastorno pudiera deberse a un simple proceso hidráulico, en el cual el incremento de la presión intraabdominal ejerce mayor presión sobre el esfínter esofágico inferior (EEI) y con ello la posibilidad de reflujo gastroesofágico se ve facilitada. Pandolfino y col.⁷ demostraron con estudios manométricos la presencia de disfunción del EEI y un incremento en el gradiente de presión gastroesofágica en pacientes obesos.⁷

La asociación entre asma y obesidad ha sido descrita ampliamente en la literatura internacional.⁸ Esta asociación parece tener fundamentos razonables en la presencia de diversos mediadores en la obesidad que intervienen en la hiperreactividad de la vía aérea.⁹

En población pediátrica, la ERGE se ha logrado asociar en niños tanto con asma como con obesidad en diversas ocasiones.¹⁰ En un estudio reciente, se encontró que la frecuencia de síntomas de ERGE es mayor en pacientes asmáticos y obesos de manera concomitante.⁸ Cabe mencionar que en este estudio la presencia de ERGE se estableció mediante el cuestionario de síntomas de ERGE desarrollado por Havemann y col.,¹⁰ Nelson y col.,¹¹ y validado posteriormente por el mismo Stordal y col.¹² Este cuestionario ha sido elaborado específicamente para pacientes pediátricos de siete a 16 años de edad, a diferencia de otros cuestionarios ampliamente difundidos que han sido desarrollados para evaluar a lactantes y preescolares.¹³⁻¹⁵

La transición epidemiológica por la que cursa nuestra sociedad ha marcado una clara tendencia

al incremento en la prevalencia de asma, sobrepeso y obesidad en la población pediátrica.¹⁶ Si bien el manejo de los pacientes asmáticos puede verse comprometido por la presencia de obesidad, el hecho de tener ERGE podría complicar aún más la respuesta al manejo del asmático. De manera inversa podríamos pensar que el adecuado control del peso y de la ERGE podría representar una herramienta terapéutica promisoriosa en el paciente asmático.

El objetivo de este estudio es determinar la frecuencia de síntomas de ERGE en pacientes obesos con y sin asma.

Métodos

Este es un estudio transversal, descriptivo, donde se evaluaron, mediante un cuestionario validado, síntomas de ERGE. De esta forma, se estudiaron de manera consecutiva a 90 pacientes de ocho a 14 años que acudieron a la Clínica de Obesidad del Hospital Infantil de México Federico Gómez de marzo a junio de 2008. Se incluyeron a los pacientes con y sin asma portadores de un índice de masa corporal (IMC) igual o mayor de 95%, de acuerdo a las tablas de los CDC.¹⁷ El IMC se obtuvo dividiendo el peso entre la talla al cuadrado; las mediciones antropométricas fueron hechas por personal calificado con una báscula de pie y un

estadímetro, ajustando a los 100 g superiores y a 1 cm superior.

Los pacientes incluidos respondieron de manera voluntaria a un cuestionario dirigido para el diagnóstico de la ERGE. Este cuestionario elaborado por Nelson y col.,¹¹ ha sido validado por Stordal y col.¹² (Cuadro 1). El diagnóstico de ERGE se estableció al obtener tres o más puntos de 10 posibles en el puntaje de siete ítems ponderados. De estos siete ítems, dos tienen el valor de 0 puntos, lo cual incrementa la sensibilidad del instrumento.

El diagnóstico de asma se estableció con base a los criterios de la Iniciativa Global para el manejo del asma (GINA 2006).¹⁸

Análisis estadístico. Se realizaron mediciones de tendencia central para evaluar cada uno de los grupos por separado, y posteriormente una prueba de χ^2 para la frecuencia de presentación en cada uno de los grupos obtenidos. Se realizó estimación de razón de momios (RM) y regresión simple. Se utilizó el programa SPSS versión 13. Por parte de nuestro grupo se hizo un nuevo análisis de sensibilidad, obteniendo un alfa de Cronbach de 0.76. Se preservaron todos los ítems de acuerdo al instrumento originalmente elaborado por el grupo de Nelson y col.,¹¹ y validado por Stordal y col.¹²

**Cuadro 1. Cuestionario de síntomas gastrointestinales de ERGE
Hospital Infantil de México Federico Gómez. 2008**

Síntomas	Puntos
1. ¿Vomitaste o regresaste alimentos en la última semana?	3
2. ¿Sentiste náusea o ganas de vomitar en la última semana?	2
3. ¿Tuviste sensación de dolor o ardor en el pecho en la última semana?	2
4. ¿Tuviste dolor de estómago en la última semana?	0
5. ¿Tuviste dolor de estómago arriba del ombligo en la última semana?	0
6. ¿Tuviste sabor amargo en la boca o sensación de vómito en la boca en la última semana?	1
7. ¿Te dolió o molestó el pasar alimentos o bebidas en la última semana?	2
Total	10

Puntaje ponderado al sumar la columna de la derecha; un puntaje ≥ 3 se consideró positivo
ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico

Resultados

Se aplicó el cuestionario a 90 pacientes que se habían clasificado previamente como obesos, sin embargo, se excluyeron 15 individuos por no cumplir con los criterios de obesidad de acuerdo a IMC superior a percentil 95. De los 75 pacientes estudiados, 47 fueron niños y 28 niñas (62 y 38% respectivamente) (Cuadro 2).

Se encontró que la edad era de 11.9 ± 2 años para todo el grupo estudiado. De igual manera, el IMC promedio fue de 26.7 ± 4 kg/m². Todos los pacientes se encontraban con IMC por arriba del percentil 95 para la edad, teniendo un puntaje Z de 3.8 ± 1.7 .

Todos los pacientes respondieron adecuadamente el cuestionario para reflujo gastroesofágico, encontrando un puntaje medio de 2.4 ± 2.3 (puntaje máximo 8 puntos de 9 posibles). Con ello se estableció el diagnóstico de ERGE (puntaje ≥ 3) en 36 casos (48%). La frecuencia de ERGE fue similar en hombres y en mujeres, 52 y 47% respectivamente, por lo que la muestra tiene una distribución homogénea.

Al establecer una posible correlación entre IMC y el puntaje de ERGE, encontramos que

ésta no existe ($r = -0.082$, P no significativa [NS]). Inclusive ajustando con puntaje Z de IMC para la edad, la correlación no existe ($r = -0.047$, P = NS). Sin embargo, al analizar solamente a los pacientes que presentan ERGE, en este caso sí fue posible establecer una correlación positiva, directa y significativa cuando se compara el puntaje ERGE con el IMC ajustado a puntaje Z ($r = 0.338$, P < 0.05).

Se encontró que 52% de los pacientes (39 casos) tenían el diagnóstico de asma leve intermitente, sin uso de esteroides sistémicos. El restante 47% se encontraba sin sintomatología respiratoria ni condiciones que pudieran cursar con broncoespasmo al momento del estudio.

Al estudiar a los pacientes obesos que presentaban sintomatología de asma y ERGE combinadas, se encontró una frecuencia combinada de 36% con 27 pacientes. Esta frecuencia es considerablemente más alta que en los pacientes no asmáticos, la cual es de 12% (nueve pacientes). Esta diferencia es significativa ($\chi^2 = 14.6$, P < 0.05) (Fig. 1).

La RM de presentar ERGE en pacientes asmáticos con obesidad es de 6.75 (intervalo de confianza de 95% 2.4-18.6).

Cuadro 2. Características demográficas de los niños obesos estudiados Hospital Infantil de México Federico Gómez. 2008

	Niños con ERGE	Niños con asma	Total Niños con obesidad
N (%)	36 (48%)	39 (52%)	75
Edad (años)	11.6 ± 2.2	11.8 ± 1.9	11.9 ± 2.1
Sexo masculino (%)	19 (52.8)	22	47 (62.4)
Peso (kg)	$57 \pm 12^*$	57 ± 12	61.3 ± 16.2
IMC (kg/m ²)	26.5 ± 3	25.4 ± 2.5	26.7 ± 4
zIMC	$3.5 \pm 1.5^*$	3.3 ± 1	3.8 ± 1.7
Puntaje GERD	$4.5 \pm 1.5^{**}$	$3.2 \pm 2.3^{**}$	2.4 ± 2.3

*t de Student: P vs. total del grupo <0.01
 ** χ^2 : P vs. total del grupo <0.001
 ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; IMC: índice de masa corporal; zIMC: puntaje ZIMC

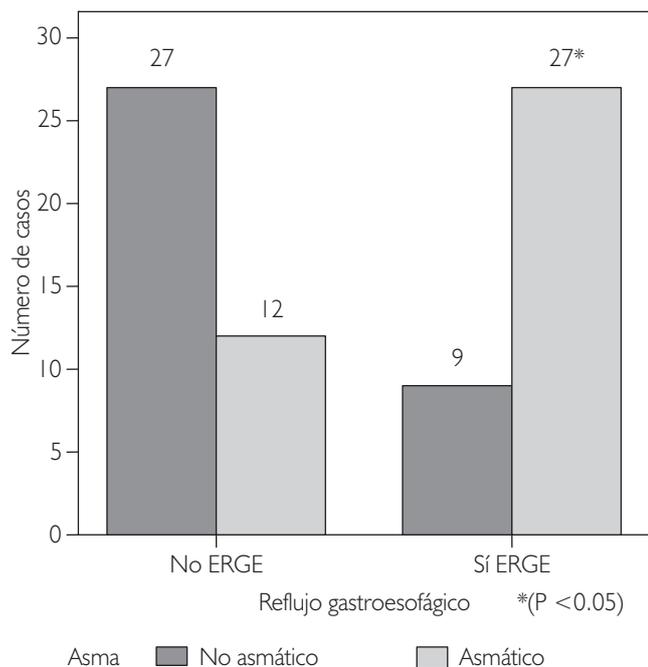


Figura 1. Distribución de pacientes con obesidad y asma de acuerdo a la presencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico. Hospital Infantil de México Federico Gómez. 2008.

Discusión

El resultado más relevante de este estudio es la alta frecuencia de ERGE en pacientes asmáticos con obesidad. Y la estimación de la RM de 6.75 orienta que la sola presencia de asma incrementa más de cinco veces la frecuencia de ERGE en la población pediátrica con obesidad.

En este grupo de pacientes, en quienes la obesidad es la única característica común, es interesante haber encontrado una frecuencia considerablemente mayor a la referida para la población general.¹ Se considera que en población pediátrica abierta, la prevalencia oscila entre 2 y 18% cuando se establece el diagnóstico con base a cuestionario de síntomas. Sin embargo, la frecuencia de síntomas de ERGE en pacientes obesos en algunos reportes como el de Stordal y col.,⁸ es considerablemente superior. Ellos establecen la diferencia de frecuencia de ERGE en pacientes con sobrepeso, que fue de 22.6% comparada con 35% de los niños con obesidad.⁸ En ese estudio se reportó una frecuencia de síntomas de 16.2% en ni-

ños con peso normal. En nuestro trabajo incluimos solamente niños con diagnóstico previo de obesidad, y la frecuencia de 48% de individuos con síntomas de ERGE parece una de las más altas reportadas. De manera similar, en población abierta la frecuencia de ERGE en individuos obesos adultos es muy variable, ya que algunos reportan la presencia de reflujo por cuestionarios de frecuencia de síntomas y no de persistencia o duración de los síntomas, como el cuestionario GERD usado en este trabajo.¹⁹⁻²¹ Algunos de los estudios previamente reportados establecen una correlación entre el IMC de los obesos con la prevalencia de GERD.^{21,22} Sin embargo, de manera cuantitativa esta correlación no se ha estudiado. El puntaje obtenido del cuestionario GERD pareciera representar con buena sensibilidad la condición de ERGE en los pacientes mayores de siete años. Al analizar directamente la correlación entre el puntaje y el IMC de los pacientes, no encontramos un dato significativo ($P > 0.05$). Sin embargo, al analizar exclusivamente a los pacientes que se diagnosticaban con ERGE (puntaje ≥ 3), estos sí tenían una correlación significativa entre el puntaje obtenido y el zIMC. Este hallazgo incrementa la solidez de la asociación entre IMC y ERGE, estableciendo que existe una relación directa entre el mayor grado de obesidad con mayor frecuencia de los síntomas de ERGE.

En nuestro estudio se encontraron incluidos 39 pacientes asmáticos, que representan 52% de la muestra. Esta frecuencia es considerablemente más alta que la reportada en otros estudios. El asma representa un problema de salud pública, su alta prevalencia ha sido demostrada en los Estudios Internacionales de Asma y Alergias en niños (ISAAC), sobre todo en adolescentes en diversos países.²³ En una reciente revisión, se estima que la enfermedad asmática ha incrementado su prevalencia en la población pediátrica de 3.8% en 1980 a 5.3% en 2003.¹⁶ En México, tenemos resultados con la metodología del ISAAC que muestran una prevalencia de 8% en escolares y de 9 a 11% en adolescentes.²⁴

Diversos estudios, sobre todo en mujeres, han encontrado que el asma y la obesidad están asociados. Sin embargo, la mayoría de los estudios han encontrado a los sujetos en un punto en el tiempo, y de ese modo no es posible determinar cuál fue primero, si el asma o la obesidad.

El asma y la obesidad representan un problema de salud pública, ambos padecimientos son crónicos y su asociación se está considerando no sólo una mera casualidad. Ambas entidades tienen en común un grado de inflamación. La frecuencia combinada de asma y obesidad no se reporta habitualmente. En un estudio reciente en mujeres africanas, encontramos que la prevalencia de asma de 0.20% con IMC entre 15-25 kg/m² se incrementa al doble con 0.38% en las que tienen IMC mayor a 30 kg/m².²⁵ Sin embargo, se debe diferenciar con claridad que esta prevalencia combinada es en mujeres adultas con asma de inicio tardío. En términos de probabilidad, se ha asociado en diversos estudios la relación entre obesidad y asma, encontrando que un mayor IMC condiciona una mayor RM para presentar asma. En un estudio reciente realizado en niños, el riesgo de presentar asma incrementa en relación a la ubicación en el quintil más alto para IMC, comparado con el quintil más bajo (RM =1.6; 1.28-2.01).²⁶ Esta misma observación se presenta en poblaciones adultas. En resumen, mientras que la obesidad y asma permanecen siendo dos de las enfermedades de mayor aumento en todos los países, la pregunta permanece en cuanto a la relación entre asma y obesidad, y si es una conexión real o sólo es una asociación casual. Son necesarios estudios prospectivos más amplios y aleatorizados para determinar la prevalencia de la asociación y la posible relación

entre hiperreactividad bronquial y variaciones en el IMC.

Se ha demostrado una fuerte correlación entre eventos de acidez esofágica y síntomas respiratorios en individuos con asma y ERGE, donde una de las posibles razones es que el ácido en esófago puede incrementar la hiperreactividad bronquial presente en el asma.²⁷

En el estudio de Stordal y col.⁹ se reporta mayor frecuencia de síntomas de ERGE en pacientes asmáticos vs. no asmáticos (19.7 vs. 8.5%, RM =2.6; 1.7-4.2, P <0.001). En esta misma población se establece mayor frecuencia de síntomas de ERGE en pacientes obesos comparados con los no obesos (25.4 vs. 16.2%, RM =1.8; 1.2-2.6, P <0.001). Al analizar a ambas variables, asma y obesidad, en una regresión logística se encontró que ambas se comportaban como predictores independientes de la presencia de síntomas de ERGE. En nuestro estudio, como se puede observar en RM, para presentar ERGE, teniendo ambas condiciones clínicas, es el más alto observado. La mayoría de los estudios no analizan esta posibilidad al considerar poblaciones que incluyen sujetos con peso bajo, normal, sobrepeso y obesos. El interés de nuestro grupo en documentar el riesgo de ERGE en la población de niños obesos con asma resulta importante, ya que el nuestro es un centro de atención hospitalaria de tercer nivel. El manejo de los pacientes con estas alteraciones concomitantes, aparece como un reto mayor al esperado en las poblaciones descritas anteriormente. El desarrollo de nuevas guías clínicas para la atención eficaz de nuestra población tendrá que cambiar necesariamente ante la inminente transición epidemiológica tan altamente prevalente en obesidad.

Referencias

1. El-Serag HB. Time trends of gastroesophageal reflux disease: A systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5: 17-26.
2. Wong BC, Kinoshita Y. Systematic review on epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Asia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4: 398-407.
3. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: A systematic review. *Gut*. 2005; 54: 710-7.
4. Pandolfino JE. The relationship between obesity and GERD: "Big or overblown". *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 1355-7.

5. Pandolfino JE, Kwiatek MA, Kahrilas PJ. The pathophysiologic basis for epidemiologic trends in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2008; 37: 827-43.
6. Gold BD. Asthma and gastroesophageal reflux disease in children: exploring the relationship. *J Pediatr.* 2005; 146 Suppl 3: S13-S20.
7. El-Serag HB. Time trends of gastroesophageal reflux disease: A systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5: 17-26.
8. Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q, Shah N, Ghosh SK, Kahrilas PJ. Obesity: A challenge to esophagogastric junction integrity. *Gastroenterology.* 2006; 130: 639-49.
9. Stordal K, Johannesdottir GB, Bentsen BS, Carlsen KC, Sandvik L. Asthma and overweight are associated with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Acta Paediatr.* 2006; 95: 1197-201.
10. Shore SA, Johnston RA. Obesity and asthma. *Pharmacol Ther.* 2006; 110: 83-102.
11. Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: A systematic review. *Gut.* 2007; 56: 1654-64.
12. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: A pediatric practice-based survey. *Pediatric Practice Research Group. Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000; 154: 150-4.
13. Stordal K, Johannesdottir GB, Bentsen BS, Sandvik L. Gastroesophageal reflux disease in children: Association between symptoms and pH monitoring. *Scand J Gastroenterol.* 2005; 40: 636-40.
14. Kleinman L, Rothman M, Strauss R, Orenstein SR, Nelson S, Vandenplas Y, et al. The infant gastroesophageal reflux questionnaire revised: Development and validation as an evaluative instrument. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4: 588-96.
15. Moreno Elola-Olaso C, Rey E, Rodríguez-Artalejo F, Locke GR III, az-Rubio M. Adaptation and validation of a gastroesophageal reflux questionnaire for use on a Spanish population. *Rev Esp Enferm Dig.* 2002; 94: 745-58.
16. Orenstein SR, Shalaby TM, Cohn JF. Reflux symptoms in 100 normal infants: Diagnostic validity of the infant gastroesophageal reflux questionnaire. *Clin Pediatr (Phila).* 1996; 35: 607-14.
17. Eder W, Ege MJ, von ME. The asthma epidemic. *N Engl J Med.* 2006; 355: 2226-35.
18. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, et al. CDC growth charts: United States. *Adv Data.* 2000; 314: 1-27.
19. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J.* 2008; 31: 143-78.
20. Gunnbjörnsdóttir MI, Omenaas E, Gislason T, Norrman E, Olin AC, Jogi R, et al. Obesity and nocturnal gastro-oesophageal reflux are related to onset of asthma and respiratory symptoms. *Eur Respir J.* 2004; 24: 116-21.
21. Murray L, Johnston B, Lane A, Harvey I, Donovan J, Nair P, et al. Relationship between body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms: The Bristol Helicobacter Project. *Int J Epidemiol.* 2003; 32: 645-50.
22. Shah A, Uribe J, Katz PO. Gastroesophageal reflux disease and obesity. *Gastroenterol Clin North Am.* 2005; 34: 35-43.
23. Murray L, Johnston B, Lane A, Harvey I, Donovan J, Nair P, et al. Relationship between body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms: The Bristol Helicobacter Project. *Int J Epidemiol.* 2003; 32: 645-50.
24. El-Serag HB, Graham DY, Satia JA, Rabeneck L. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100: 1243-50.
25. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet.* 2006; 368: 733-43.
26. Del Río-Navarro B, del Río-Chivardi JM, Berber A, Sienna-Monge JJ, Rosas-Vargas MA, Baeza-Bacab M. Asthma prevalence in children living in north Mexico City and a comparison with other Latin American cities and world regions. *Allergy Asthma Proc.* 2006; 27: 334-40.
27. Coogan PF, Palmer JR, O'Connor GT, Rosenberg L. Body mass index and asthma incidence in the Black Women's Health Study. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123: 89-95.
28. Corbo GM, Forastiere F, de Sario M, Brunetti L, Bonci E, Bugiani M, et al. Wheeze and asthma in children: Associations with body mass index, sports, television viewing, and diet. *Epidemiology.* 2008; 19: 747-55.
29. Harding SM. The potential role of gastroesophageal reflux in asthma. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2001; 47: 75-83.