



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

“ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y
RESPUESTA
BRONCODILATADORA EN
ADULTOS: ANÁLISIS DE DOS
ESTUDIOS POBLACIONALES EN
SUDAMÉRICA”

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS EN
INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

ANDERSON NELVER ELIAS
SORIANO MORENO

LIMA - PERÚ

2024

ASESOR

Andres Guillermo Lescano Guevara, PhD, MHS, MHS

JURADO DE TESIS

DR. JESÚS LORENZO CHIRINOS CÁCERES

PRESIDENTE

MG. MARÍA DE LOS ÁNGELES LAZO PORRAS

VOCAL

DRA. LUZ MARÍA MOYANO VIDAL

SECRETARIO (A)

EDICATORIA.

A mis padres, Ruth y Nelver, porque me enseñaron a dar siempre lo mejor de mí.

A mis abuelos, por darme la motivación cada día.

AGRADECIMIENTOS.

A Dios, por ser la fuente de toda sabiduría.

A mis mentores, Dr. Lescano y Dr. Checkley, por su valioso tiempo y enseñanzas.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Beca de investigación Research training in chronic, non-communicable respiratory diseases in Peru (D43TW011502) del Fogarty International Center

ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y RESPUESTA BRONCODILATADORA EN ADULTOS: ANÁLISIS DE DOS ESTUDIOS POBLACIONALES EN SUDAMÉRICA

INFORME DE ORIGINALIDAD

10%	10%	4%	4%
ÍNDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	Submitted to Universidad Peruana Cayetano Heredia Trabajo del estudiante	2%
2	repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet	1%
3	www.wjgnet.com Fuente de Internet	1%
4	hdl.handle.net Fuente de Internet	<1%
5	idoc.pub Fuente de Internet	<1%
6	Submitted to Universidad Científica del Sur Trabajo del estudiante	<1%
7	www.nutricionhospitalaria.org Fuente de Internet	<1%
8	moam.info Fuente de Internet	<1%

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN

ABSTRACT

I.	INTRODUCCIÓN	1
1.1.	Planteamiento del problema.....	1
1.2.	Antecedentes	5
1.2.1.	Estudios multi país	5
1.2.2.	Estudios europeos	6
1.2.3.	Estudios norteamericanos.....	8
1.2.4.	Estudios asiáticos	9
1.3.	Justificación.....	9
1.4.	Marco Teórico	11
1.4.1.	Fisiología de la broncodilatación	11
1.4.2.	Efecto de los broncodilatadores beta 2 agonistas.....	12
1.4.3.	Evaluación y uso de la respuesta broncodilatadora.....	13
1.4.4.	Relación entre obesidad y enfermedades respiratorias	14
II.	OBJETIVOS	17
2.1.	Objetivo General	17
2.2.	Objetivos Secundarios.....	17
III.	METODOLOGÍA	18
3.1.	Diseño y contexto del estudio	18
3.2.	Población y muestra de estudio.....	19
3.2.1.	Población de estudio	19
3.2.2.	Criterios de elegibilidad	20
3.3.3.	Tamaño de muestra y muestreo.....	21
3.3.	Procedimientos.....	21
3.3.1.	Preparación.....	21
3.3.2.	Enrolamiento	22
3.3.3.	Recolección de datos.....	22
3.4.	Variables	24
3.4.1.	Variable dependiente: Respuesta broncodilatadora	24
3.4.2.	Variable independiente: Índice de masa corporal	24
3.4.3.	Covariables.....	25
3.5.	Aspectos estadísticos.....	26

3.5.1.	Procesamiento y análisis de datos	26
3.5.2.	Análisis primario	26
3.5.3.	Análisis secundarios	27
3.5.4.	Análisis de potencia	28
3.6.	Consideraciones éticas	29
IV.	RESULTADOS	30
4.1.	Selección de la muestra	30
4.2.	Características de la población	31
4.3.	Respuesta al broncodilatador y características sociodemográficas.....	32
4.4.	Asociación entre IMC y respuesta broncodilatadora	35
V.	DISCUSIÓN	38
5.1.	Limitaciones y fortalezas	42
VI.	CONCLUSIONES	46
VII.	REFERENCIAS	47
ANEXOS		

RESUMEN

Introducción: Las patologías respiratorias crónicas son cada vez más frecuentes y es importante identificar los factores que tienen un efecto en la funcionalidad pulmonar, como podrían ser las alteraciones del estado nutricional. El sobrepeso es una epidemia en la actualidad y estudios indican que podría alterar la capacidad de los bronquios para relajarse y contraerse. Sin embargo, hay poca evidencia de estudios poblacionales en Sudamérica que hayan evaluado la asociación entre el IMC y la respuesta broncodilatadora.

Objetivo: Determinar la asociación entre el índice de masa corporal (IMC) y la respuesta broncodilatadora en población adulta de cuatro países sudamericanos.

Métodos: Estudio transversal que analizó los datos basales de los participantes de las cohortes CRONICAS realizada en Perú, y PRISA realizada en Chile, Uruguay y Argentina. Ambos estudios incluyeron población general adulta proveniente de diez localidades, situadas desde los 0 hasta los 3825 metros sobre el nivel del mar. Definimos respuesta broncodilatadora positiva como un incremento de un 12% y en 200 ml en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) o en la capacidad vital forzada (CVF) posterior a la administración de un broncodilatador de corta duración, de lo contrario se consideró respuesta negativa. El IMC, la variable independiente, se analizó tanto de forma numérica (kg/m²) como también categorizada en <25, 25-29,9 y ≥30 kg/m². Calculamos odds ratios con sus intervalos de confianza al 95% mediante regresión logística ajustando por covariables confusoras en base a un modelo epidemiológico. El análisis se realizó en el total de la muestra y también estratificando según los antecedentes de patologías pulmonares.

Resultados: Los dos estudios enrolaron 7311 personas, de las que se incluyeron 7160 (97,9%) en esta investigación. El 55,2% fue de sexo femenino y la edad media fue de $57,3 \pm 10,3$ años. El 23,7% tuvo un IMC menor a 25 kg/m² y el 35,5% mayor a 29,9 kg/m². La prevalencia de respuesta broncodilatadora positiva fue del 9,5%. Al analizar toda la muestra, no se observó en los análisis de regresión que el IMC categorizado o en forma numérica estuviera asociado a la respuesta broncodilatadora positiva. Sin embargo, al estratificar, se evidenció que, entre las personas sin patologías pulmonares por cada punto adicional en el IMC, las posibilidades de respuesta broncodilatadora incrementaron en un 2,1% (OR ajustado, 1,021; IC 95%, 1,001 – 1,040) después de ajustar por variables confusoras.

Conclusión: Encontramos evidencia de que un mayor IMC podría estar asociado a la respuesta broncodilatadora en personas sin antecedentes de EPOC, asma, bronquitis crónica o tuberculosis previa; pero no en personas que presentan estos antecedentes.

Palabras clave: Respuesta broncodilatadora, Índice de masa corporal, Sudamérica.

ABSTRACT

Introduction: Chronic respiratory pathologies are increasingly common, and it is important to identify factors affecting lung functionality, such as nutritional status alterations. Overweight is currently an epidemic, and studies suggest it could affect bronchial capacity to relax and contract. However, there's limited evidence from population studies in South America evaluating the association between BMI and bronchodilator response.

Objective: To determine the association between body mass index (BMI) and bronchodilator response in adult populations from four South American countries.

Methods: This cross-sectional study analyzed baseline data from participants in the CRONICAS cohort conducted in Peru and the PRISA cohort conducted in Chile, Uruguay, and Argentina. Both studies included a general adult population from ten locations ranging from 0 to 3825 meters above sea level. We defined a positive bronchodilator response as a 12% increase and 200 ml increase in forced expiratory volume in one second (FEV1) or forced vital capacity (FVC) after the administration of a short-acting bronchodilator, otherwise considered negative response. BMI, the independent variable, was analyzed both numerically (kg/m²) and categorized as <25, 25-29.9, and ≥30 kg/m². We calculated odds ratios with 95% confidence intervals through logistic regression adjusting for confounding variables based on an epidemiological model. The analysis was conducted on the total sample and also stratified according to lung disease history.

Results: Both studies enrolled 7311 individuals, with 7160 (97.9%) included in this investigation. 55.2% were female, and the mean age was 57.3 ± 10.3 years. 23.7% had BMI <25 kg/m², and 35.5% had BMI >29.9 kg/m². The prevalence of positive

bronchodilator response was 9.5%. Analyzing the entire sample, regression analyses did not show an association between categorized or numerical BMI and positive bronchodilator response. However, when stratified, it was evident that among individuals without lung pathologies, for each additional BMI point, the odds of bronchodilator response increased by 2,1% (adjusted OR, 1.021; 95% CI, 1.001–1.040), after adjusting for confounding variables.

Conclusion: We found evidence that higher BMI might be associated with bronchodilator response in individuals without a history of COPD, asthma, chronic bronchitis, or previous tuberculosis; but not in individuals with these pathologies.

Keywords: Bronchodilator response, Body mass index, South America.

I. INTRODUCCIÓN

1.1.Planteamiento del problema

Las enfermedades pulmonares crónicas son cada vez más prevalentes en el mundo, y Sudamérica no es ajena a esta realidad. Una revisión sistemática de la región estimó que en personas mayores de 35 años la incidencia global de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es del 3.4% a los 9 años de seguimiento, y la prevalencia del 8.9%, siendo en Uruguay (10.2%) y Argentina (11.7%) los países más afectados (1). En esta región, también se han reportado altas prevalencias de asma. Por ejemplo, en el año 2002, Latinoamérica reportaba una prevalencia global del 15.9% de sibilantes actuales, superior a la media global del 14.1%. Lima era considerada una de las regiones con más casos de asma en el mundo, con una prevalencia del 19.6% de sibilantes actuales y un 33.1% de asma a lo largo de la vida (2). Recientemente, un estudio también estimó que, para el 2019, países como Chile (15.4%), Argentina (11.2%) y Uruguay (11.2%) presentan altas prevalencias de sibilantes actuales en comparación con otros países del continente americano (3).

El tabaco sigue siendo uno de los principales contribuyentes al desarrollo de enfermedad pulmonar en esta región, especialmente en países como Chile (27.2%), Argentina (23.3%) y Brasil (11.7%) que presentan las prevalencias más altas de la región. Sin embargo, también existen factores propios de los países en vías de desarrollo y esta región como, por ejemplo, la exposición al humo de biomasa y las infecciones como la tuberculosis. Una revisión sistemática, estimó que la exposición al humo de biomasa utilizada como combustible para cocinar

incrementa el riesgo de EPOC por 2.65 veces (IC 95% 2.13 – 3.31) y el de bronquitis por 2.89 veces (IC 95% 2.18 – 3.82) (4). Se estima, que aproximadamente 2.4 billones de personas cocinaban utilizando biomasa para el año 2022 (5). Por otro lado, la tuberculosis, a pesar de que es una enfermedad infecciosa, tiene repercusiones a largo plazo como reportó un estudio en Perú. Las personas que reportaron haber tenido tuberculosis, en comparación de aquellos que no, tuvieron 3.78 (IC 95% 2.87 – 4.98) más posibilidades de tener EPOC, y valores más bajos de volumen de espiración forzada en el primer segundo (VEF1) y capacidad vital forzada (CVF) (6) en comparación de aquellas que no reportaron tuberculosis. Esta infección sigue siendo una preocupación en la región, a pesar de los esfuerzos realizados a lo largo de muchos años para combatirla. El resurgimiento de la resistencia a los antimicrobianos y el aumento de casos de tuberculosis multidrogoresistente (MDR) en las Américas en los últimos años plantea un desafío significativo (7). Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la incidencia de casos MDR ha aumentado de 38.4 a 41.7 casos por cada 100,000 personas entre 2014 y 2019, lo que representa un aumento relativo del 8.6% en los principales países de la región (8).

La respuesta broncodilatadora es una prueba de gran importancia en las enfermedades pulmonares crónicas, ya que permite evaluar si los bronquios tienen la capacidad de dilatarse ante la administración de un broncodilatador de corta acción (9). En la práctica clínica, esta prueba se utiliza convencionalmente para distinguir entre personas que padecen asma y aquellas con EPOC. Se considera que, en el caso de las personas con EPOC, los bronquios no responden a la

administración del broncodilatador debido a la naturaleza crónica de la enfermedad, mientras que en el asma sí se produce la dilatación. Además, esta prueba se emplea para identificar qué pacientes podrían beneficiarse de tratamientos inhalados específicos (10), y se utiliza como criterio de selección en estudios de investigación sobre asma y EPOC (11). La presencia de la respuesta broncodilatadora ha sido asociada en algunos estudios con un incremento en los síntomas respiratorios, un aumento en las exacerbaciones y una disminución de la calidad de vida entre personas con asma y EPOC (12). Además, se ha visto que su presencia se asocia a mayores posibilidades de presentar sibilantes, falta de aire y agotamiento, incluso en personas que no tienen antecedentes respiratorios previos (13). La prevalencia de la respuesta broncodilatadora varía de 3.1% a 7.0% según estudios realizados en distintos países a nivel mundial (12,14,15). En Sudamérica, el estudio PLATINO realizado en Brasil, México, Uruguay, Chile y Venezuela encontró una prevalencia del 7.0% en personas adultas (15).

La respuesta broncodilatadora, al igual que las enfermedades bronquiales como el asma y el EPOC, puede tener diversas causas a lo largo de la vida. Entre estas causas, las alteraciones nutricionales, como la obesidad, han sido identificadas como un factor de gran importancia. Por ejemplo, se ha observado un efecto dosis respuesta entre el índice de masa corporal (IMC) y el riesgo de asma, por cada 5 unidades de IMC, el riesgo de desarrollar asma se incrementa en un 32% (IC 95% 21% - 44%) (16). También se ha observado que el desarrollar obesidad abdominal evaluado mediante la circunferencia de cintura se asocia a mayor riesgo de EPOC (17), y que la resistencia a la insulina se asocia con un menor VEF1, CVF y

respuesta broncodilatadora (18). La obesidad en Sudamérica es una epidemia, una de cada tres personas tiene sobrepeso u obesidad. En el Perú, aproximadamente un tercio de la población vive con sobrepeso y la tendencia se ha incrementado en los últimos años (19).

Respecto a los estudios que han evaluado la asociación entre el IMC y la respuesta broncodilatadora, aunque existe cierta evidencia producto de diversos análisis (12–14, 20–24), solo existe un estudio que ha tenido como objetivo principal evaluar la asociación entre estas dos variables y fue realizado en Noruega (24). Es conocido que la función pulmonar puede variar significativamente entre las distintas partes del mundo (25) y en Sudamérica no existe evidencia al respecto. En este contexto, el presente estudio tiene como objetivo abordar el problema de las enfermedades bronquiales en países de esta región, centrándose en evaluar la asociación entre el IMC y la respuesta broncodilatadora en población proveniente de distintas localidades. Entender cómo afecta las alteraciones del IMC a la respuesta broncodilatadora reforzaría la importancia de la evaluación del estado nutricional en la evaluación clínica integral de los pacientes que son diagnosticados de enfermedades respiratorias y tomar acciones para el manejo de la obesidad complementario al tratamiento respiratorio. Además, otro aspecto importante, es que los resultados pueden abrir nuevas vías de investigación para comprender mejor los mecanismos subyacentes que conectan la obesidad con la disfunción pulmonar, lo que finalmente podría conducir al desarrollo de nuevos tratamientos y algoritmos terapéuticos de acuerdo con el estado de IMC.

1.2. Antecedentes

Los estudios que han evaluado la asociación entre el IMC y la respuesta broncodilatadora han sido realizados principalmente en países desarrollados provenientes de Europa, Norteamérica y Asia. Solamente el estudio de Janson y colaboradores (12) incluyó datos de población Sudamericana. Por otra parte, el estudio de Lehmann y colaboradores fue el único que tuvo como objetivo principal evaluar la asociación propuesta, los demás estudios reportaron resultados pero como parte de sus análisis secundarios (24). Tres estudios encontraron una asociación positiva entre el IMC y la respuesta broncodilatadora (12,20,24). Las principales características de los antecedentes se resumen a continuación en la Tabla 1. Posteriormente, se detallan los métodos utilizados para evaluar la reversibilidad y los resultados obtenidos de cada estudio encontrado.

Tabla 1. Estudios que han analizado la asociación entre el IMC y la respuesta broncodilatadora

Estudio	Población	Lugar	Hallazgo	Objetivo
Lehmann, 2006 (24)	General	Noruega	Asociación positiva	Principal
Machado, 2006 (21)	Sanos	Portugal	No diferencias	Secundario
Yoo, 2007 (20)	Asma	Corea del sur	Asociación positiva	Secundario
Kainu, 2008 (22)	General	Finlandia	No diferencias	Secundario
Kainu, 2009 (23)	General	Finlandia	No diferencias	Secundario
Hegewald, 2012 (14)	Sanos	Estados Unidos	No diferencias	Secundario
Tan, 2013 (13)	General	Canadá	No diferencias	Secundario
Janson, 2019 (12)	Asma y EPOC	Múltiples países	Asociación positiva	Secundario

1.2.1. Estudios multi país

Janson y colaboradores investigaron la respuesta broncodilatadora y sus características asociadas en personas con asma y EPOC analizando transversalmente datos de tres estudios poblacionales: el estudio ECRHS III que incluyó población europea y de Australia, el estudio GA2LEN que incluyó personas

de Europa, y el estudio BOLD que incluyó personas de distintas regiones del mundo, incluyendo Sudamérica. Este estudio, evaluó la reversibilidad observada en el VEF1 o en el CVF por separado después de administrar 200 µg de salbutamol. Observaron que después de ajustar por variables confusoras, un IMC menor a 20 kg/m² se asoció a menores posibilidades de presentar un incremento post broncodilatador del VEF1 \geq 12%, VEF1 \geq 12% más 200 ml en comparación de presentar un IMC de 20 o más tanto en pacientes con asma como también en aquellos con EPOC. También observaron que la presencia de respuesta broncodilatadora se asoció a presentar más síntomas respiratorios (12).

1.2.2. Estudios europeos

Machado y sus colaboradores llevaron a cabo un estudio transversal en el 2006 en población de adultos de Portugal, que estaban siendo evaluados para descartar patologías bronquiales o respiratorias. El objetivo del estudio fue determinar si había una asociación entre el IMC y la hiperreactividad bronquial, medida mediante tres métodos, uno de los cuales era la respuesta broncodilatadora, definida como un aumento del 12% en el VEF1 y/o CVF después de la administración de 100 µg de salbutamol. Observaron que el porcentaje de repuesta broncodilatadora fue menor entre aquellos con un IMC normal, en comparación de aquellos con un IMC sobrepeso u obesidad. Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (21).

Kainu y colaboradores realizaron dos estudios de diseño transversal con el objetivo de evaluar los factores asociados a los cambios en los indicadores

espirométricos pre y post broncodilatador. En el primer estudio publicado en 2008 (22) evaluaron el VEF1. En el segundo estudio publicado en 2009 (23) evaluaron el volumen de espiración forzada a los 6 segundos (VEF6), la capacidad vital forzada (CVF) y el tiempo de espiración forzada (TEF). Los datos provinieron de una muestra representativa de 8000 adultos entre 20 a 69 años de población general de Finlandia. La evaluación espirométrica de la reversibilidad se llevó a cabo con 400 µg de salbutamol. En ambos estudios, dentro de sus análisis secundarios evaluaron la correlación de la reversibilidad con algunos parámetros antropométricos incluyendo el IMC. Sin embargo, no observaron que hubiera una correlación significativa entre esta variable y el cambio absoluto o relativo en el en el VEF1, VEF6, CVF o en el TEF al administrar broncodilatadores.

Lehmann y colaboradores, realizaron otro análisis transversal de datos de población general de Noruega con una edad entre los 47–48 años y los 71–73 años. Observaron que el IMC estuvo positivamente asociado con el incremento porcentual del VEF1 posterior a la administración de 400 µg (b, 1.07, IC 95%, 0.29 - 1.85). La asociación se mantuvo incluso después de ajustar por confusoras como la edad, el sexo, estatura, IMC y antecedentes de tabaquismo. En su modelo múltiple, también incluyeron la interacción entre la estatura y el IMC, y observaron un efecto de interacción entre el IMC y la altura de la persona que fue compleja de interpretar. Pues la correlación positiva observada disminuyó conforme la estatura se incrementó, incluso se volvió negativa en personas con una estatura mayor a los 165 cm, lo que indica que a una combinación de baja

estatura con alto IMC estaba asociado con la respuesta broncodilatadora positiva (24).

1.2.3. Estudios norteamericanos

Hegewald y colaboradores en el 2012 realizaron un estudio transversal en California, Estados Unidos en el que analizaron un total de 8263 informes de espirometrías realizadas durante los años 2002 y 2008 a personas mayores de 18 años. Este fue el único estudio que consideró una respuesta broncodilatadora positiva como el incremento del VEF1 y/o CVF posterior al broncodilatador mayor o igual al 12% y 200 ml utilizando dosis de salbutamol de 300 o 400 µg. Dentro de los análisis que realizaron, compararon las características entre aquellos que presentaron una respuesta broncodilatadora positiva y aquellos que no. Sin embargo, no observaron diferencias en el IMC promedio entre los dos grupos (30.1 ± 7.3 vs. 29.2 ± 6.5). No realizaron análisis de regresión ajustada por variables confusoras (14).

Tan y colaboradores en el 2013, realizaron otro estudio transversal en Canadá con aproximadamente 5 mil adultos mayores de 40 años con el objetivo de evaluar las características sociodemográficas asociadas a la respuesta broncodilatadora. Observaron en el análisis sin justar, una asociación estadísticamente significativa entre el incremento del IMC y el incremento porcentual del VEF1 y el CVF posterior a la administración del 200 µg de salbutamol. Sin embargo, después de ajustar por variables confusoras como el tabaquismo, uso de medicación respiratoria, edad, diagnóstico de asma y sexo, la asociación se perdió, siendo la

presencia de asma el factor asociado más importante a la respuesta broncodilatadora (13).

1.2.4. Estudios asiáticos

Yoo y colaboradores realizaron en el 2007 un estudio en adolescentes coreanos con el objetivo de evaluar si la obesidad y la leptina sérica se asociaron a una respuesta broncodilatadora. Observaron en un análisis sin ajustar que la respuesta positiva al broncodilatador, medido como el incremento porcentual en el VEF1 después de administrar 200 µg de salbutamol, fue mayor en aquellos varones con sobrepeso u obesidad en comparación de aquellos con un IMC normal ($p < 0.05$). Así mismo, observaron una correlación positiva leve entre los niveles séricos de leptina y el incremento porcentual del VEF1 en hombres ($r = 0.166$, $p = 0.004$). Estos análisis sin embargo, no se ajustaron por variables confusoras (20).

1.3. Justificación

El sobrepeso y la obesidad son conocidos factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares (26). Sin embargo, en el caso de la asociación con las enfermedades pulmonares, todavía es un tema en estudio. Por ejemplo, en personas con EPOC, según un metaanálisis, el bajo peso se asocia con un mayor riesgo de EPOC, mientras que el sobrepeso se relaciona con un menor riesgo (27). Pero otros estudios han observado que la obesidad abdominal evaluada mediante otros indicadores como la circunferencia abdominal y la relación cintura estatura estarían asociados a mayor riesgo de EPOC (17,28) y también mayor severidad de los síntomas (29).

La obesidad además también está asociada con otras comorbilidades, como enfermedades cardiovasculares y metabólicas, que son prevalentes entre personas con patologías respiratorias y contribuyen a un peor pronóstico (30,31). Se estima que el 60% de los adultos con asma severa son obesos (32) y que el 70% de las personas que tienen EPOC presentan enfermedad cardiovascular asociada (33). A pesar de todo esto, todavía hay una escasez de evidencia que guíe sobre las estrategias de tratamiento adecuadas para las personas con obesidad y enfermedades respiratorias (34). Muestra de esto es que en la guía internacional para el manejo de la EPOC, no se mencionan estrategias para el manejo del estado nutricional dentro de los tratamientos no farmacológicos (35). Un único ensayo clínico publicado recientemente en 2023 evaluó una intervención basada en un programa autodirigido para reducir el peso en personas con EPOC y sobrepeso u obesidad (36).

Entre los estudios previos que han evaluado la asociación entre el IMC y la respuesta broncodilatadora, los resultados han sido variables. Algunos no evidencian una asociación (13,14,21–23) mientras que otros estudios han evidenciado que podría existir una asociación positiva (12,20,24). Sin embargo, la mayoría de estudios brinda evidencia en base a análisis que no fueron especialmente diseñados para evaluar la asociación entre el IMC y la respuesta broncodilatadora, ya que solo un estudio tuvo como objetivo principal de evaluar la asociación propuesta (24). Además, los estudios previos han analizado personas con asma o EPOC (12,20), sin patologías respiratorias (14,21) o en población general analizando junto a personas con y sin patologías pulmonares (14,22–24),

pero ninguno ha evaluado el efecto estratificando según las patologías pulmonares. En este estudio se realizará un análisis estratificado según las patologías respiratorias.

Las razones mencionadas resaltan la importancia de continuar investigando cómo el estado nutricional puede influir en la función pulmonar, y los estudios CRONICAS y PRISA brindan una valiosa oportunidad para explorar esta relación. Estos estudios de cohorte, financiados por el National Heart, Lung, and Blood Institute y realizados entre 2011 y 2012, incluyeron muestras representativas de la población adulta de diversas localidades de Sudamérica, y realizaron espirometrías antes y después de la administración de un broncodilatador, lo que permitió evaluar la respuesta broncodilatadora.

1.4. Marco Teórico

1.4.1. Fisiología de la broncodilatación

Fisiológicamente, los bronquios tienen la capacidad de dilatarse o contraerse dependiendo de las necesidades de ventilación pulmonar de acuerdo con diversas situaciones. El proceso mecánico que modula esto, es la contracción y relajación del músculo liso situado en las paredes de los bronquios. La contracción del músculo disminuye el diámetro lo que subsecuentemente aumenta la resistencia al paso del aire. Estos procesos están mediados principalmente por la actividad del sistema nervioso parasimpático y simpático (37). Estos sistemas modulan la contracción del músculo liso mediante el aumento y disminución en la concentración de iones de calcio citosólico (38).

El sistema parasimpático es el principal encargado de mantener el tono basal de la musculatura bronquial y de las funciones bronco-constrictoras a través de la innervación colinérgica y del neurotransmisor acetilcolina. Esta innervación colinérgica desciende por el nervio vago hasta los ganglios parasimpáticos dentro de la pared de la vía aérea, especialmente entre la quinta y séptima generación bronquial, de donde posteriormente emergen fibras cortas que llegan al músculo liso. En la unión neuromuscular, la acetilcolina, activa los receptores muscarínicos M3 responsables de la contracción al activar la fosfolipasa C (PLC) y la liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico (37).

Por otra parte, el estímulo adrenérgico tiene un efecto broncodilatador mediado por los receptores adrenérgicos B2, y aunque de forma fisiológica el músculo liso tiene una innervación simpática mucho menos densa (37), existe una gran expresión de adrenoreceptores B2, razón por la cual los medicamentos inhalados agonistas de este receptor son usados para el tratamiento de la obstrucción bronquial en enfermedades como el asma y el EPOC (39).

1.4.2. Efecto de los broncodilatadores beta 2 agonistas

Los broncodilatadores inhalados utilizados en la práctica clínica como el salbutamol actúan mediante un efecto agonista de los receptores B2 presentes en el músculo liso bronquial. Estos receptores están acoplados a proteína G (GPCR) con un N-terminal extracelular, que atraviesa la membrana 7 veces para formar 3 bucles extracelulares y 3 intracelulares, así como un C-terminal intracelular (40). Cada

proteína G está formada por tres subunidades: α , β y γ . Cuando un receptor es activado por un agonista endógeno o exógeno, se produce un cambio en su estructura que desencadena la separación de guanosina difosfato (GDP) de la subunidad alfa de la proteína G asociada. Esto lleva a que la subunidad α se pueda unir a la guanosina trifosfato (GTP), una molécula de alta energía lo que provoca un cambio en la estructura de la subunidad α y la activación de la proteína G. La proteína G activada, con GTP unido, puede posteriormente interactuar y activar la enzima adenil ciclasa citoplasmática, que estimula la conversión de adenosín trifosfato en adenosín monofosfato cíclico que activa una proteína cinasa que inhibe la cadena ligera de miosina fosfato, y fosforila un canal de calcio lo que lleva a la disminución de la afluencia de calcio y reduce la liberación de calcio en el retículo sarcoplásmico, disminuyendo subsecuentemente la contracción del músculo liso (37).

1.4.3. Evaluación y uso de la respuesta broncodilatadora

En neumología la respuesta broncodilatadora se evalúa mediante la medición espirométrica del cambio que ocurre en el VEF1 y el CVF tras la administración de 200 a 400 μ g de un broncodilatador beta agonista de corta acción, usualmente salbutamol. Según la ATS/ERS, se considera que una persona presenta respuesta broncodilatadora positiva cuando posterior a la administración de un broncodilatador de corta duración, el VEF1 o el CVF aumentan en un 12% y en 200 ml en comparación de los valores medidos antes de administrar el broncodilatador. El principal uso de la respuesta broncodilatadora en la práctica es el diagnóstico diferencial entre el asma y la EPOC. Esto es debido a que se considera que el asma

es una enfermedad en la que la broncoconstricción es un proceso reversible, que responde a la acción de los broncodilatadores, mientras que el EPOC es enfermedad crónica irreversible en la que a pesar de la administración de broncodilatadores no se logra un aumento del diámetro de los bronquios (9).

1.4.4. Relación entre obesidad y enfermedades respiratorias

El sobrepeso es un conocido factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades respiratorias. La obesidad se ha asociado a una mayor incidencia, prevalencia y gravedad del asma, así como a una mala respuesta al tratamiento y una elevada morbilidad (41). Otros estudios también han observado una relación inversa entre el IMC y el VEF1 (42). Los mecanismos que intermedian la relación entre la obesidad y las enfermedades respiratorias aún no se comprenden del todo y se encuentran bajo estudio, pero estarían mediados por un incremento de las sustancias producidas en el tejido graso como la leptina, el estrés oxidativo sistémico y elevación de ciertas moléculas inflamatorias.

Estudios en ratones han evidenciado que la leptina tiene un papel crucial tanto en el desarrollo del sistema respiratorio como también en su adecuado funcionamiento, pues esta molécula es producida desde el tejido adiposo fetal (43). La administración antenatal de leptina resulta en un incremento significativo del peso de los pulmones, posiblemente debido a un incremento en el número y maduración de los neumocitos tipo 2 (44). En el periodo postnatal, igualmente en ratones, se ha observado que la falta de leptina enlentece y disminuye el crecimiento de los pulmones, lo que da lugar a sacos aéreos más pequeños, además

de que su administración puede ayudar a recuperar estos sacos (45). En relación con la patología pulmonar, se ha evidenciado que la leptina tendría un mecanismo proinflamatorio debido a que induce la producción de XBP1s, una forma empalmada de la proteína 1 de unión a X-box, y al estrés del retículo endoplásmico (RE) que lleva a la producción de citoquinas como IL-4, IL-5 e IL-13 tanto a nivel de ARNm como de proteínas (46). Los receptores para la leptina se encuentran presentes en el tejido bronquial incluyendo el tejido muscular liso (47), epitelial y submucosa (48). En personas con EPOC se observó una mayor expresión de receptores de leptina en células bronquiales primarias y neumocitos primarios de tipo dos, señalando que la leptina podría tener un rol en fisiopatología de esta afección (49). Los valores de leptina se han asociado tanto con la respuesta broncodilatadora en hombres con sobrepeso u obesidad, pero no en mujeres (20). Por otra parte, también se ha observado que la leptina tiene un efecto nervioso parasimpático que llevaría a un aumento de la broncoconstricción (50).

El estrés oxidativo incrementado de forma sistémica en la obesidad, también se ha postulado como un mecanismo asociado a una disminución en la capacidad broncodilatadora. En personas obesas con asma, se ha observado que el estrés oxidativo en la vía aérea se ha asociado a menores niveles de óxido nítrico (51), que tiene una importante función broncodilatadora (52). Estudios en ratones también han evidenciado que la presencia del receptor del factor de necrosis tumoral tipo 2, la interleucina IL-17A y la interleucina IL-1b estarían asociados a una mayor reactividad de la vía aérea, que podrían afectar la respuesta broncodilatadora, al afectar tono muscular y otros cambios estructurales, mucho

más allá que causando inflamación (53). Un estudio encontró que las células musculares lisas de la vía aérea de individuos obesos presentaron una mayor respuesta a la movilización de calcio inducida y una mayor fosforilación de la cadena ligera de miosina en comparación de las personas con un IMC en rango normal, lo que contribuye a la broncoconstricción y que, además, las células de los pacientes obesos fueron similares a las células aisladas de pacientes que fallecieron por asma (54).

Otros estudios también reportan que no solo el tejido adiposo podría ser una fuente de inflamación, sino que también algunos tipos de grasa que ingieren con más frecuencia las personas obesas en comparación de las no obesas. Wood y colaboradores observaron que en adultos no obesos con asma, una dieta alta en grasa se asoció con una mayor cantidad de neutrófilos en el esputo y una menor respuesta broncodilatadora evaluada a las 2, 3 y 4 horas después de ingerir la dieta (55).

II. OBJETIVOS

2.1.Objetivo General

- Determinar la asociación entre el índice de masa corporal y la respuesta broncodilatadora en población adulta de cuatro países sudamericanos.

2.2.Objetivos Secundarios

- Determinar la asociación entre el índice de masa corporal y la respuesta broncodilatadora en población adulta de cuatro países sudamericanos estratificando según la presencia de asma, EPOC, bronquitis crónica y tuberculosis previa.
- Determinar la prevalencia de respuesta broncodilatadora en población adulta proveniente de cuatro países sudamericanos.
- Determinar los factores asociados a la respuesta broncodilatadora en población adulta proveniente de cuatro países sudamericanos.

III. METODOLOGÍA

3.1. Diseño y contexto del estudio

Estudio transversal. Analizamos los datos de las evaluaciones de salud basal de dos estudios de cohortes poblacionales realizados en Sudamérica. El estudio CRONICAS (56) fue realizado en cuatro localidades del Perú, y el estudio PRISA (57) en dos ciudades de Argentina, una en Chile y otra de Uruguay. Ambos estudios tuvieron un diseño observacional prospectivo para evaluar condiciones crónicas en población general con un seguimiento mínimo de 4 años. Específicamente, el estudio CRONICAS tuvo por objetivo evaluar la variación geográfica de la prevalencia y la evolución de las enfermedades crónicas cardiovasculares y pulmonares en Perú. El estudio PRISA se realizó con el objetivo de evaluar la prevalencia, incidencia y factores de riesgo de la EPOC. Las características de ambos estudios se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Diseños de los estudios CRONICAS y PRISA

Característica	CRONICAS	PRISA
Diseño	Cohorte prospectiva	Cohorte prospectiva
Países en donde se realizó el estudio	Perú	Argentina, Chile y Uruguay
Tipo de zonas evaluadas	Urbana y rural	Urbana
Metros en promedio sobre el nivel del mar de localidades evaluadas	3 m a 3827 m	26 m a 893 m
Criterios de inclusión	>=35 años Residentes permanentes Capaces de realizar procedimientos y brindar consentimiento informado	45-75 años Residentes permanentes Capaces de realizar procedimientos y brindar consentimiento informado
Criterios de exclusión	Gestantes Problemas cognitivos o limitaciones físicas Tuberculosis activa Intención de mudarse en los próximos 4 años	Gestantes Problemas cognitivos o limitaciones físicas Tuberculosis activa Intención de mudarse en los próximos 4 años

	Contraindicaciones para la espirometría	Contraindicaciones para la espirometría
Número de participantes objetivo	3000	6000
Muestreo	Estratificado	Multietápico
Modelo de espirómetro utilizado	Easy-On-PC (nnd, Zúrich, Suiza)	EasyOne (nnd, Zúrich, Suiza)
Medición del índice de masa corporal	El peso fue evaluado con el analizador de composición corporal TBF-300A, y la talla con un tallímetro	El peso fue evaluado con una balanza calibrada y tallímetro
Protocolo para espirometría utilizado para evaluar la respuesta broncodilatadora	American Thoracic Society/ European Respiratory Society	American Thoracic Society/ European Respiratory Society

3.2.Población y muestra de estudio

3.2.1. Población de estudio

El estudio CRONICAS incluyó a personas con una edad igual o mayor de 35 años que vivían en cuatro localidades en el Perú de bajos ingresos, pero con diferente características geográficas y climáticas. La primera localidad fue una zona urbana de alta densidad poblacional del distrito de San Juan de Miraflores en Lima, la capital del Perú. Lima se encuentra en la zona central del país, a nivel del mar y se caracteriza por tener un clima desértico suave y subtropical, con temperaturas medias que oscilan entre los 15°C y los 20°C. La segunda localidad fueron comunidades periurbanas de la ciudad de Tumbes, una ciudad costera del norte del país. Tumbes se encuentra en una zona completamente tropical, experimentando temperaturas altas durante todo el año que oscilan entre los 25°C y los 32°C. Las otras dos localidades estuvieron ubicadas en la ciudad de Puno, una en la zona rural y otra en la zona urbana. Puno, se ubica al sur del Perú

aproximadamente a 3825 metros sobre el nivel del mar y presenta un clima frío de montaña con temperaturas promedio que oscilan entre los 5°C y los 15°C.

El estudio PRISA incluyó a participantes entre 45 y 75 años provenientes predominantemente de zonas urbanas de dos ciudades argentinas (Bariloche y Marcos Paz), una en Uruguay (Canelones) y otra en Chile (Temuco). Bariloche se ubica en la provincia de Río Negro, se caracteriza por su clima frío de montaña, con temperaturas promedio que varían entre los 0°C y los 15°C. Marcos Paz, ciudad situada en la provincia de Buenos Aires, presenta un clima templado pampeano, con temperaturas promedio que oscilan entre los 10°C y los 25°C. Temuco, ubicada en la región de La Araucanía, tiene un clima oceánico templado, con temperaturas promedio que van desde los 8°C en invierno hasta los 21°C en verano. Por último, la ciudad de Canelones cuenta con un clima templado con influencia oceánica, con temperaturas promedio que oscilan entre los 10°C y los 20°C.

3.2.2. Criterios de elegibilidad

Los estudios CRONICAS y PRISA incluyeron solo personas residentes permanentes, que tenían capacidad de dar consentimiento informado y la capacidad de realizar los procedimientos de toma de datos. Por otro lado, se excluyeron a quienes tenían intención de mudarse en los cuatro años siguientes, tenían incapacidad para responder el cuestionario o brindar el consentimiento informado, tuberculosis activa, mujeres embarazadas y a quienes tenían contraindicaciones de la espirometría. La investigación de esta tesis excluyó a

participantes que no tuvieron los datos correspondientes a los valores espirométricos, IMC u otras variables de interés.

3.3.3. Tamaño de muestra y muestreo

En el estudio CRONICAS se incluyeron 1000 participantes tanto en Lima y Tumbes, y 500 participantes tanto de la zona urbana como de la zona rural de Puno, que fueron seleccionados mediante un muestreo aleatorio estratificado por sexo y edad.

El estudio PRISA enroló un total de 1500 participantes en cada ciudad y se utilizó un muestreo por conglomerados estratificado en tres etapas para cada ciudad. En la primera etapa se seleccionaron aleatoriamente 60 conglomerados según el último censo nacional, estratificando por nivel socioeconómico. En la segunda etapa se seleccionaron 40 hogares de cada conglomerado utilizando un muestreo sistemático. En la tercera etapa se seleccionó a un miembro del hogar de tal forma que la muestra final tenga igual proporción de hombres y mujeres. En ambos estudios se enroló solo un participante por hogar.

3.3.Procedimientos

3.3.1. Preparación

En ambos estudios madre, el personal de campo encargado de la recolección de datos fue capacitado en la selección de participantes, ética en seres humanos, procedimientos para aplicar el consentimiento informado y la entrevista. Todo el personal recibió un manual del entrevistador como guía con los procedimientos

detallados. Además, se capacitó a un coordinador para cada una de las localidades de estudio quien estuvo encargado de monitorizar que los procedimientos sean realizados correctamente y siguiendo los protocolos.

El equipo de recolección de datos también fue capacitado para la realización de la espirometría. En ambos estudios, el equipo técnico llevó a cabo un entrenamiento y posteriormente una evaluación que permitió garantizar un conocimiento adecuado del procedimiento y la realización de pruebas de calidad. En el estudio CRONICAS además se seleccionó únicamente a los tres técnicos que mostraron mejores habilidades para realizar este procedimiento.

3.3.2. Enrolamiento

En ambos estudios, el personal de campo visitó las viviendas de los participantes seleccionados en el muestreo. Los participantes que cumplieron los criterios de elegibilidad fueron invitados a participar del estudio y a los que aceptaron participar se les ofreció el consentimiento informado.

3.3.3. Recolección de datos

En ambos estudios, una vez obtenido el consentimiento informado, los trabajadores de campo procedieron a coleccionar mediante entrevista presencial la información sociodemográfica, antecedentes clínicos, patologías respiratorias y hábito tabáquico utilizando cuestionarios estandarizados; y a realizar la evolución clínica que incluyó tanto la espirometría como la evaluación antropométrica. En el estudio CRONICAS para la recolección de antecedentes clínicos y factores de riesgo característicamente se utilizó una versión modificada de los cuestionarios

del método STEPwise de la OMS que brinda las pautas y formatos validados en idioma castellano para la vigilancia de factores de riesgo de enfermedades crónicas (58).

Las espirometrías se realizaron siguiendo las directrices de la ATS/ERS del 2005 en ambos estudios (59). Estas guías incluyen pautas para la preparación del participante en sedestación durante al menos 15 minutos, la educación sobre el procedimiento a realizar y la ejecución de la prueba. Se midieron el VEF1, la CVF y el VEF1/CVF antes y después de la administración de 200 µg de salbutamol inhalado. Este procedimiento se realizó utilizando espirómetros modelo Easy-On-PC en el estudio CRONICAS y el modelo EasyOne en el estudio PRISA (ndd, Zúrich, Suiza), los cuales son recomendados para la evaluación pulmonar en estudios de investigación ya que está demostrado que no pierden precisión a través del tiempo (60). Los espirómetros fueron calibrados semanalmente para tener mediciones espirométricas de alta calidad, usando una jeringa para calibración de 3 litros y se realizaron sesiones periódicas de retroalimentación con los técnicos encargados de las mediciones. Se realizaron hasta 8 mediciones como máximo para obtener tres valores de VEF1 reproducibles en un rango de 150 ml, tanto en la espirometría pre y post broncodilatador.

Respecto a la evaluación antropométrica, en el estudio CRONICAS la talla fue evaluada con un estadiómetro y el peso fue evaluado con un equipo analizador de composición corporal que tiene incorporada una balanza: TBF-300A (Tanita, Tokio, Japón) (61). Por otro lado, en el estudio PRISA el peso se midió utilizando una báscula de pie apoyada en una superficie estable y la estatura se midió con un

estadiómetro. Tanto el peso y la talla se evaluaron dos veces para obtener un resultado más preciso.

3.4. Variables

3.4.1. Variable dependiente: Respuesta broncodilatadora

La respuesta broncodilatadora es la respuesta fisiológica de los bronquios a la administración de medicación con efecto agonista B2 mediada por el epitelio de las vías respiratorias, el sistema nervioso simpático y el músculo liso. La respuesta broncodilatadora se evalúa mediante espirometría utilizando el VEF1 y la CVF. En este estudio, la variable final “respuesta broncodilatadora” tuvo dos categorías (positiva/negativa). Aquellas personas que presentaron un incremento post administración de broncodilatador $\geq 12\%$ y ≥ 200 ml en el VEF1 o en la CVF, se les asignó la categoría de respuesta “positiva” (62). En caso contrario, se les asignó la categoría de respuesta “negativa”. Para el análisis estadístico, creamos la variable de respuesta broncodilatadora utilizando los valores de FEV1 y FVC previos y posteriores a la administración del broncodilatador de cada participante.

3.4.2. Variable independiente: Índice de masa corporal

La variable independiente fue el IMC utilizado para estimar si una persona tiene un peso adecuado para su estatura. Como variable continua, este indicador tiene una fuerte correlación con el porcentaje de grasa corporal ($r=0.75-0.82$) (63). Un IMC mayor o igual a 30 también tiene una especificidad alta (95-99%) para la obesidad, aunque una baja sensibilidad (36-49%) (64). En este estudio evaluamos el IMC tanto en su forma numérica como en su forma categórica. En su forma numérica se

calculó el IMC en kg/m^2 dividiendo para cada participante su peso en kilogramos entre su talla al cuadrado en metros siguiendo la fórmula recomendada por la OMS (65). En su forma categorizada, el IMC se evaluó utilizando las siguientes categorías: <25 , $25-29.9$ y ≥ 30 kg/m^2 . Estos puntos de corte fueron basados en los que brinda la Organización Mundial de la Salud, quienes definen un IMC entre $25-29.9$ como sobrepeso y ≥ 30 kg/m^2 como obesidad (66). No consideramos la categoría <18.5 como bajo peso debido a que solo 52 personas (0.73% de la muestra final analizada) entraron en esta categoría.

3.4.3. Covariables

Las covariables analizadas incluyeron factores sociodemográficos y patologías respiratorias. En los factores sociodemográficos incluimos lugar de procedencia, edad (años), nivel educativo secundario/superior (no, sí), sexo (masculino, femenino), exposición al humo de biomasa (no, sí) y tabaquismo (no, sí). Definimos adulto mayor como tener ≥ 60 años. Definimos la educación secundaria/superior según la ley educativa de cada país. Definimos la exposición al humo de combustibles de biomasa como el uso actual de biomasa como combustible principal para cocinar (67). Las patologías pulmonares incluyeron la EPOC, asma, tuberculosis previa y bronquitis crónica. Definimos EPOC como aquellas personas con una puntuación Z de VEF1/CVF post broncodilatador de 1,64 desviaciones estándar o menor que la mediana de la población de referencia mixta de 2012 de la Iniciativa Global de Función Pulmonar (GLI), es decir, una puntuación $Z \leq -1,64$ (68), y sin antecedentes de haber tenido asma (12). La enfermedad tuberculosa previa, el asma y la bronquitis crónica se evaluaron mediante un cuestionario de

autorepote. Se definió el asma como un diagnóstico previo por parte de un médico; la bronquitis crónica como la presencia de tos con expectoración de esputo durante al menos tres meses del año durante un periodo de dos años consecutivos; y la enfermedad tuberculosa previa según lo auto reportado por los participantes. Las personas que no tuvieron EPOC, asma, bronquitis crónica o tuberculosis previa se definieron como el grupo sin patología pulmonar. Se consideró la enfermedad tuberculosa previa como una enfermedad pulmonar crónica incluso en los pacientes tratados con éxito. Esto se debe a que las personas con enfermedad tuberculosa previa tienen una mayor frecuencia de enfermedad obstructiva y restrictiva en comparación con las personas que no han tenido tuberculosis (6).

3.5.Aspectos estadísticos

3.5.1. Procesamiento y análisis de datos

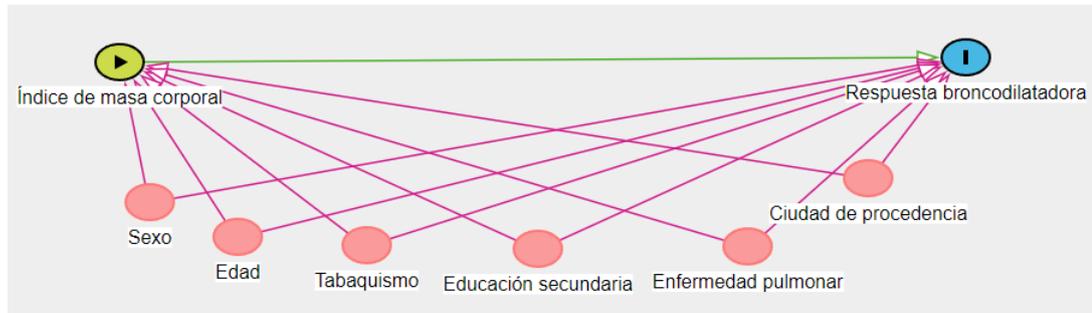
La base de datos fue importada al programa estadístico R versión 4.03 "Bunny-Wunnies Freak Out" en donde se realizó la limpieza inicial de las variables. Realizamos un análisis exploratorio de las variables para evaluar datos no plausibles y faltantes. Excluimos a los participantes que tenían datos faltantes en las variables de interés.

3.5.2. Análisis primario

El análisis descriptivo consistió en la tabulación de las variables categóricas en frecuencias absolutas y relativas, y de las variables numéricas con media y desviación estándar. Comparamos las características sociodemográficas y patologías respiratorias entre aquellos que presentaron una respuesta positiva a

broncodilatador y aquellos que no. Para evaluar si había diferencias significativas entre los dos grupos utilizamos la prueba de Chi cuadrado y la prueba T de Student. Para determinar la asociación entre la respuesta broncodilatadora y el IMC, tanto de forma categórica como numérica, se calcularon odds ratios (OR) con sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%) mediante regresión logística simple y múltiple. Este análisis se realizó en el total de la muestra y estratificando entre aquellos con asma, EPOC, bronquitis crónica o TBC previa, y las personas que no tenían estas patologías. Los modelos ajustados incluyeron las potenciales variables confusoras identificadas con el diagrama causal (Figura 1). En los modelos ajustados se evaluó la colinealidad mediante el cálculo del Factor de Inflación de la Varianza (FIV), considerando un valor mayor de 10 como indicativo de colinealidad. Se consideró un valor de p menor a 0.05 como estadísticamente significativo.

Figura 1. Diagrama acíclico dirigido de la asociación entre el IMC y la respuesta broncodilatadora en el total de la muestra.



3.5.3. Análisis secundarios

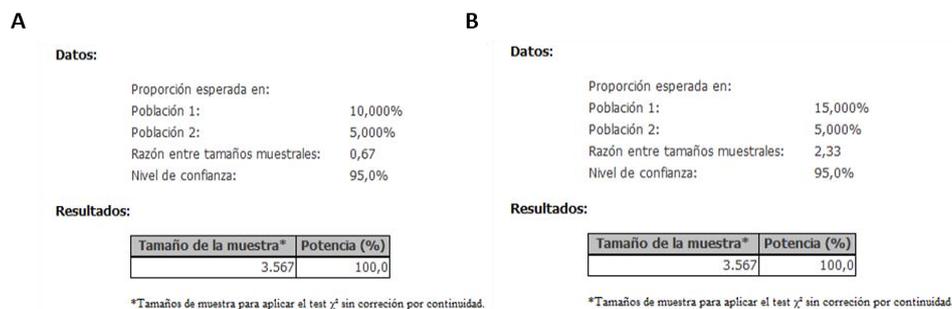
Estimamos la prevalencia de la respuesta broncodilatadora positiva, estratificada por localidad de procedencia, presencia de enfermedad respiratoria crónica, grupo de edad y sexo. Creamos modelos de regresión logística simple y múltiple para evaluar las características generales y antecedentes respiratorios asociadas a la

respuesta broncodilatadora positiva. En la regresión múltiple se incluyó a todas las covariables evaluadas en las regresiones simples, incluido el IMC.

3.5.4. Análisis de potencia

Al tratarse de un análisis secundario de datos previamente recolectados, se consideró pertinente realizar el cálculo de la potencia estadística mediante la comparación de proporciones de respuesta positiva a broncodilatador entre aquellos con un IMC <25 kg/m² y aquellos con un IMC alto (25-29.9 kg/m² y ≥30 kg/m²). Primero calculamos la potencia comparando una proporción esperada de respuesta positiva del 5% (12,14,15) en aquellos con IMC <25 kg/m² y del 10% en aquellos con un IMC 25-29.9 kg/m² considerando una razón entre tamaños muestrales de 0.67, en base a que el 60% tiene sobrepeso (69). A continuación, calculamos la potencia comparando una proporción esperada de respuesta positiva del 5% (12,14,15) en aquellos con IMC <25 kg/m² y del 15% en aquellos con un IMC ≥30 kg/m² considerando una razón entre tamaños muestrales de 2.33, considerando que el 30% tiene obesidad (69). La potencia observada fue del 100% en ambos cálculos considerando una probabilidad de error de tipo I asociada a la hipótesis nula de 0.05 y un tamaño de muestra 3.567 participantes, la mitad de la muestra final asumiendo un efecto de diseño de 2.0 por el ajuste por otras covariables (Figura 2.).

Figura 2. Resultado del cálculo de potencia estadística en el programa Epidat. El cálculo se realizó comparando tanto los participantes con un IMC <25 kg/m² y aquellos con un IMC 25-29.9 kg/m² (A), como también comparando aquellos con un IMC <25 kg/m² y aquellos con un IMC ≥30 kg/m² (B).



3.6.Consideraciones éticas

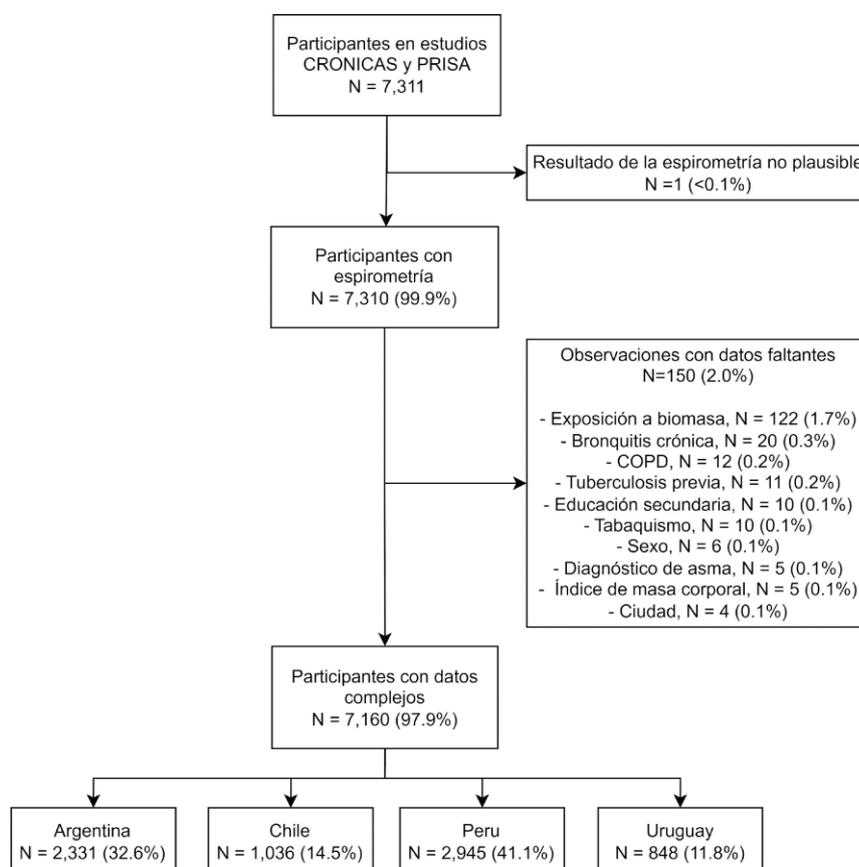
El estudio CRONICAS fue aprobado por el comité de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y Universidad de Johns Hopkins. El estudio PRISA fue evaluado y recibió la aprobación de comités de ética de Argentina, Chile, Uruguay y Estados Unidos. En ambos estudios, todos los participantes tuvieron que firmar un consentimiento informado previo a la recolección de datos. El presente es un análisis secundario de datos, por lo que no se tendrá contacto alguno con sujetos humanos. En tal sentido, los posibles riesgos para los sujetos del análisis son mínimos, y están relacionados principalmente a una brecha en la confidencialidad. Este protocolo se registró en el Sistema Descentralizado de Información y Seguimiento a la Investigación (SIDISI) - Dirección Universitaria de Investigación, Ciencia y Tecnología (DUICT) con el código 203410, y fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de la UPCH (CIE-UPCH) previamente a su ejecución. Durante la implementación del estudio se respetaron los principios éticos delineados en la Declaración de Helsinki, y se siguieron estrictamente las recomendaciones realizadas por el CIE-UPCH.

IV. RESULTADOS

4.1. Selección de la muestra

Los estudios originales incluyeron 7311 participantes de los cuales 2957 corresponden al estudio CRONICAS y 4354 al estudio PRISA. Excluimos a un participante por tener un valor no plausible en el VEF1. También excluimos a 150 participantes (2,0%) por tener datos faltantes en otras covariables tal como se detalla en la Figura 3. La muestra analizada final estuvo conformada por 7160 participantes, que correspondió al 97,9% de la muestra incluida en los estudios madre. La mayoría de los participantes vinieron de Argentina (32,6%) y Perú en proporciones cercanas (41,1%).

Figura 3. Flujograma de selección de participantes. Los porcentajes de los datos faltantes en cada variable no suma el total porcentual excluido dado que hubo participantes que tuvieron más de una variable faltante.



4.2. Características de la población

La mitad de los participantes fueron de sexo masculino (55,2%). La edad media fue de $57,3 \pm 10,3$ años. La mayor parte de participantes provino de localidades situadas a menos de 1000 metros sobre el nivel del mar (86,0%). Aproximadamente uno de cada diez participantes refirió que fumaba a diario y el 16,8% refirió exposición al humo de biomasa. El 23,7% tuvo un IMC menor a 25,0 kg/m² y el 35,5% mayor a 29,9 kg/m². El 18,5% presentó antecedentes de patologías respiratorias. La bronquitis crónica fue la patología respiratoria más frecuente (8,6%) seguido de la EPOC (5,8%) y el asma (5,1%). La prevalencia de respuesta positiva a broncodilatador fue del 9,5% (Tabla 3).

Tabla 3. Características basales de la muestra estudiada

Características	Todos N=7160
País	
Puno rural, Perú	500 (7,0%)
Puno urbano, Perú	503 (7,0%)
Canelones, Uruguay	848 (11,8%)
Tumbes, Perú	945 (13,2%)
Lima, Perú	997 (13,9%)
Temuco, Chile	1036 (14,5%)
Bariloche, Argentina	1095 (15,3%)
Marcos Paz, Argentina	1236 (17,3%)
Nivel de altura	
<1000 metros	6157 (86,0%)
≥1000 metros	1003 (14,0%)
Sexo	
Masculino	3949 (55,2%)
Femenino	3211 (44,8%)
Edad (años)*	57,3 (10,3)
Adulto mayor	
No	4319 (60,3%)
Si	2841 (39,7%)
Educación secundaria o superior	
No	3745 (52,3%)
Si	3415 (47,7%)
Fuma a diario	
No	6181 (86,3%)
Si	979 (13,7%)
Exposición al humo de biomasa	
No	5955 (83,2%)

Si	1205 (16,8%)
Cualquier enfermedad respiratoria crónica	1325 (18,5%)
Asma	368 (5,1%)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	418 (5,8%)
Bronquitis crónica	613 (8,6%)
Tuberculosis previa	155 (2,2%)
Índice de masa corporal (Kg/m ²)*	28,8 (5,3)
Índice de masa corporal:	
<25 kg/m ²	1694 (23,7%)
25-29,9 kg/m ²	2923 (40,8%)
≥30 kg/m ²	2543 (35,5%)
Respuesta broncodilatadora	
Negativa	6479 (90,5%)
Positiva	681 (9,5%)

* Media ± desviación estándar.

4.3. Respuesta al broncodilatador y características sociodemográficas

La población chilena en Temuco presentó la prevalencia más baja de respuesta positiva al broncodilatador (5,0%) en comparación a los otros lugares cuya prevalencia rondó de 6,6-17,0% ($p < 0,001$). Observamos una mayor prevalencia de respuesta positiva a broncodilatador asociada a mayor edad, exposición al humo de biomasa, asma, EPOC y bronquitis crónica ($p < 0,05$), y una menor prevalencia de respuesta positiva a broncodilatador asociada a tener educación secundaria o superior ($p < 0,001$). El IMC (kg/m²) promedio fue similar entre los participantes con respuesta positiva y negativa ($p = 0,714$). La prevalencia de respuesta positiva no fue significativamente diferente ($p = 0,132$) entre el grupo con un IMC <25,0 kg/m² (10,6%), el grupo con un IMC 25-29,9 kg/m² (9,6%) y el grupo con un IMC ≥30 kg/m² (8,8%) (Tabla 4).

Tabla 4. Características asociadas a la respuesta positiva a broncodilatador en el análisis bivariado. Estudios CRONICAS y PRISA (n=7160)

Características	Respuesta broncodilatadora		p*
	No N=6479	Si N=681	
País			<0,001
Temuco, Chile	984 (95,0%)	52 (5,0%)	
Marcos Paz, Argentina	1154 (93,4%)	82 (6,6%)	

Tumbes, Perú	867 (91,7%)	78 (8,3%)	
Canelones, Uruguay	767 (90,4%)	81 (9,6%)	
Lima, Perú	888 (89,1%)	109 (10,9%)	
Puno urbano, Perú	443 (88,1%)	60 (11,9%)	
Bariloche, Argentina	961 (87,8%)	134 (12,2%)	
Puno rural, Perú	415 (83,0%)	85 (17,0%)	
Sexo			0,391
Masculino	3584 (90,8%)	365 (9,2%)	
Femenino	2895 (90,2%)	316 (9,8%)	
Edad (años)**	57,1 (10,2)	59,4 (11,3)	<0,001
Adulto mayor			<0,001
No	3962 (91,7%)	357 (8,3%)	
Si	2517 (88,6%)	324 (11,4%)	
Educación secundaria o superior			<0,001
No	3334 (89,0%)	411 (11,0%)	
Si	3145 (92,1%)	270 (7,9%)	
Fuma a diario			0,896
No	5592 (90,5%)	589 (9,5%)	
Si	887 (90,6%)	92 (9,4%)	
Exposición al humo de biomasa			<0,001
No	5423 (91,1%)	532 (8,9%)	
Si	1056 (87,6%)	149 (12,4%)	
Cualquier enfermedad respiratoria crónica			<0,001
No	5387 (92,3%)	448 (7,7%)	
Si	1092 (82,4%)	233 (17,6%)	
Asma			<0,001
No	6199 (91,3%)	593 (8,7%)	
Si	280 (76,1%)	88 (23,9%)	
Enfermedad obstructiva pulmonar crónica			<0,001
No	6161 (91,4%)	581 (8,6%)	
Si	318 (76,1%)	100 (23,9%)	
Bronquitis crónica			<0,001
No	5955 (91,0%)	592 (9,0%)	
Si	524 (85,5%)	89 (14,5%)	
Tuberculosis previa			0,367
No	6342 (90,5%)	663 (9,5%)	
Si	137 (88,4%)	18 (11,6%)	
Índice de masa corporal (Kg/m ²) **	28,8 (5,3)	28,7 (5,5)	0,714
Índice de masa corporal			0,132
<25 kg/m ²	1514 (89,4%)	180 (10,6%)	
25-29,9 kg/m ²	2665 (91,2%)	258 (8,8%)	
≥30 kg/m ²	2300 (90,4%)	243 (9,6%)	

* Valor p calculado con la prueba chi cuadrado de independencia para las variables categóricas, y la prueba T de Student para las variables numéricas

** Media ± desviación estándar.

En el modelo de regresión múltiple, los participantes que fueron adultos mayores tuvieron 1,43 (IC 95% 1,20 – 1,69) veces las posibilidades de respuesta broncodilatadora positiva en comparación de las personas de menor edad. Aquellas personas que tuvieron educación secundaria o superior tuvieron 0,81 (IC 95% 0,68 – 0,96) veces las posibilidades de presentar respuesta positiva a broncodilatador en comparación de aquellas personas que no tenían educación secundaria o superior. Las personas con EPOC, asma y bronquitis crónica tuvieron respectivamente 3,76 (IC 95% 2,89 – 4,85), 4,01 (IC 95% 3,04 – 5,24) y 1,39 (IC 95% 1,06 – 1,79) veces las posibilidades de respuesta positiva a broncodilatador en comparación de las personas que no tenían estas condiciones (Tabla 5).

Tabla 5. Características asociadas a la respuesta positiva al broncodilatador. Estudios CRONICAS y PRISA (n=7160)

Características	Análisis de regresión simple			Análisis de regresión múltiple*		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
País						
Temuco, Chile	Ref.			Ref.		
Marcos Paz, Argentina	1,34	0,94 – 1,93	0,105	1,09	0,75 – 1,60	0,655
Tumbes, Perú	1,70	1,19 – 2,46	0,004	2,06	1,42 – 3,03	<0,001
Canelones, Uruguay	2,00	1,40 – 2,88	<0,001	1,69	1,17 – 2,47	0,006
Lima, Perú	2,32	1,66 – 3,29	<0,001	2,36	1,65 – 3,41	<0,001
Puno urbano, Perú	2,56	1,74 – 3,79	<0,001	3,01	2,01 – 4,52	<0,001
Bariloche, Argentina	2,64	1,90 – 3,71	<0,001	2,70	1,93 – 3,83	<0,001
Puno rural, Perú	3,88	2,70 – 5,60	<0,001	4,44	2,88 – 6,90	<0,001
Sexo						
Masculino	Ref.			Ref.		
Femenino	1,07	0,91 – 1,26	0,391	1,03	0,87 – 1,22	0,719
Adulto mayor						
No	Ref.			Ref.		
Si	1,43	1,22 – 1,67	<0,001	1,43	1,20 – 1,69	<0,001
Educación secundaria o superior						
No	Ref.			Ref.		
Si	0,70	0,59 – 0,82	<0,001	0,81	0,68 – 0,96	0,017

Fuma a diario							
No	Ref,			Ref,			
Si	0,98	0,78 – 1,23	0,896	1,13	0,87 – 1,46	0,364	
Exposición al humo de biomasa							
No	Ref,			Ref,			
Si	1,44	1,18 – 1,74	<0,001	0,96	0,72 – 1,27	0,782	
Asma							
No	Ref,			Ref,			
Si	3,29	2,54 – 4,22	<0,001	4,01	3,04 – 5,24	<0,001	
Enfermedad obstructiva pulmonar crónica							
No	Ref,			Ref,			
Si	3,33	2,61 – 4,23	<0,001	3,76	2,89 – 4,85	<0,001	
Bronquitis crónica							
No	Ref,			Ref,			
Si	1,71	1,34 – 2,16	<0,001	1,39	1,06 – 1,79	0,014	
Tuberculosis previa							
No	Ref,			Ref,			
Si	1,26	0,74 – 2,01	0,368	0,88	0,51 – 1,46	0,648	
Índice de masa corporal							
<25 kg/m ²	Ref,			Ref,			
25-29,9 kg/m ²	0,81	0,67 – 1,00	0,045	1,00	0,81 – 1,24	0,986	
≥30 kg/m ²	0,89	0,73 – 1,09	0,255	1,16	0,93 – 1,46	0,179	

OR: Odds ratios, IC 95% Intervalo de confianza al 95%

* En el modelo múltiple ingresaron todas las variables evaluadas en los modelos de regresión simple

4.4. Asociación entre IMC y respuesta broncodilatadora

En el análisis de regresión simple, observamos que un IMC entre 25-29,9 kg/m² se asoció a menores odds de presentar respuesta broncodilatadora en comparación de aquellos con un IMC <25 kg/m² (OR ajustado, 0,814; IC 95% 0,667-0,996). Al ajustar por las variables confusoras en el modelo múltiple, las posibilidades de respuesta broncodilatadora positiva en personas con un IMC <25 kg/m² no difirieron en comparación de las personas con IMC de 25-29,9 kg/m² (ORa, 0,950; IC 95% 0,772 – 1,170) o IMC ≥30 kg/m² (ORa, 1,095; IC 95% 0,883 – 1,361). Al evaluar la asociación entre el IMC como variable numérica y la respuesta positiva a broncodilatador, tampoco se observó una asociación estadísticamente significativa (ORa, 1,013; IC 95% 0,997 – 1,029).

En el análisis estratificado según patología pulmonar, observamos que no hubo asociación entre el IMC y las posibilidades de respuesta broncodilatadora, en ninguno de los grupos con patología respiratoria. Sin embargo, en el grupo sin patología pulmonar, observamos que, por cada punto adicional en el IMC, en promedio las posibilidades de respuesta broncodilatadora incrementaron en un 2,1% (ORa, 1,021; IC 95%, 1,001 – 1,040) (Tabla 6). No se observó colinealidad entre las covariables en los modelos ajustados.

Tabla 6. Asociación entre nivel de índice de masa corporal y respuesta positiva a broncodilatador

	Análisis de regresión simple			Análisis de regresión múltiple		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Todos, n=7160						
IMC categorizado						
<25 kg/m ²	Ref,			Ref,		
25-29,9 kg/m ²	0,814	0,667 – 0,996	0,045	0,950	0,772 – 1,170	0,625
≥30 kg/m ²	0,889	0,726 – 1,090	0,255	1,095	0,883 – 1,361	0,411
IMC numérico (kg/m ²)	0,998	0,983 – 1,013	0,805	1,013	0,997 – 1,029	0,100
Asma, n= 368						
IMC categorizado						
<25 kg/m ²	1,000			1,000		
25-29,9 kg/m ²	1,119	0,569 – 2,266	0,749	1,224	0,599 – 2,580	0,586
≥30 kg/m ²	0,921	0,480 – 1,827	0,808	1,002	0,495 – 2,102	0,995
IMC numérico (kg/m ²)	0,980	0,940 – 1,020	0,336	0,981	0,938 – 1,024	0,397
EPOC, n=418						
IMC categorizado						
<25 kg/m ²	1,000			1,000		
25-29,9 kg/m ²	1,085	0,644 – 1,835	0,760	1,301	0,752 – 2,268	0,349
≥30 kg/m ²	1,446	0,801 – 2,598	0,218	1,623	0,866 – 3,039	0,129
IMC numérico (kg/m ²)	1,027	0,984 – 1,071	0,211	1,035	0,991 – 1,082	0,122
Bronquitis crónica, n=613						
IMC categorizado						
<25 kg/m ²	1,000			1,000		
25-29,9 kg/m ²	0,885	0,492 – 1,614	0,686	0,889	0,484 – 1,655	0,707
≥30 kg/m ²	1,254	0,713 – 2,252	0,438	1,507	0,821 – 2,824	0,192
IMC numérico (kg/m ²)	1,000	0,961 – 1,040	0,983	1,012	0,968 – 1,056	0,581
Tuberculosis previa, n=155						
IMC categorizado						
<25 kg/m ²	1,000			1,000		
25-29,9 kg/m ²	0,885	0,260 – 3,011	0,841	0,858	0,237 – 3,118	0,811

≥30 kg/m ²	1,179	0,343 – 4,055	0,789	1,597	0,436 – 5,935	0,474
IMC numérico (kg/m ²)	1,026	0,930 – 1,122	0,587	1,072	0,961 – 1,196	0,206
Sin patología pulmonar, n= 5835						
IMC categorizado						
<25 kg/m ²	1,000			1,000		
25-29,9 kg/m ²	0,779	0,612 – 0,996	0,045	0,935	0,727 – 1,207	0,605
≥30 kg/m ²	0,828	0,647 – 1,063	0,136	1,106	0,849 – 1,445	0,458
IMC numérico (kg/m ²)	0,998	0,980 – 1,017	0,863	1,021	1,001 – 1,040	0,034

OR: Odds ratios, IC 95% Intervalo de confianza al 95%

*Modelos múltiples ajustados por sexo, ser adulto mayor, fumar diariamente, educación secundaria o superior y localidad; excepto para el modelo de tuberculosis previa que en vez de localidad se ajustó por país debido a los pocos casos observados.

V. DISCUSIÓN

En este estudio se evaluó la asociación entre el IMC y la respuesta broncodilatadora en 7160 adultos procedentes de diez localidades de cuatro países sudamericanos. En el análisis de la muestra total evaluada, no se encontró asociación entre el IMC, tanto categorizado como numérico, y la presencia de una respuesta broncodilatadora. Sin embargo, al estratificar según las patologías pulmonares, se observó que un mayor IMC se asociaba con una mayor posibilidad de respuesta broncodilatadora positiva en las personas que no tenían EPOC, asma, bronquitis crónica o tuberculosis previa. Este resultado estaría acorde con los estudios previos que también observaron una asociación en la misma dirección, aunque se debe considerar que, dada la magnitud de la asociación observada (aumento del 2,1% en el OR por cada unidad de IMC; IC 95%: 0,1% - 4,0%), es posible que sus implicaciones clínicas sean limitadas. Por otro lado, se observó una amplia variación en la prevalencia de la respuesta broncodilatadora entre las localidades, pero similar entre las personas con asma y aquellas con EPOC.

En personas sin patología pulmonar, un mayor IMC podría estar asociado a la respuesta broncodilatadora positiva. Aunque no podría considerarse una diferencia clínica relevante, dada la magnitud de la asociación encontrada, este hallazgo concuerda con tres de los estudios previos. El estudio de Yoo observó que los adolescentes con asma y sobrepeso u obesidad presentaron un incremento porcentual del VEF1 post broncodilatador mayor en comparación con aquellos con un IMC normal (20). En el estudio de Janson se observó que en pacientes con asma o EPOC, un IMC menor a 20 kg/m² se asoció con menores posibilidades de

presentar un incremento post broncodilatador del VEF1 \geq 12% en comparación con aquellos que tenían un IMC de 20 o más (12). En el estudio de Lehmann, que incluyó a población general, se encontró una asociación positiva estadísticamente significativa entre el grupo de personas con una estatura menor a 1.65m (24). Ninguno de estos tres estudios previos analizó a un grupo sin patología respiratoria. Este estudio es el primero que evidencia una asociación en esta población y sugiere que la obesidad podría tener un efecto en la función bronquial subclínico. Futuros estudios que investiguen la asociación entre el estado nutricional y la función pulmonar deben considerar los antecedentes respiratorios, ya que esta variable podría desempeñar un papel de modificación del efecto.

En las personas con patología pulmonares no observamos asociación entre el IMC y la respuesta broncodilatadora. Este hallazgo podría deberse a otros factores clínicos a los que están expuestas las personas con patologías respiratorias. Por ejemplo, es bien conocido que tanto en el asma como en el EPOC la propia enfermedad produce un remodelado del epitelio bronquial caracterizado por fibrosis subepitelial, incremento en el musculo liso, neovascularización e hipertrofia glandular (70), factores que afectan directamente la capacidad broncodilatadora. Las comorbilidades cardio metabólicas también son prevalentes entre los pacientes con patologías pulmonares (30). La hipertensión y la enfermedad coronaria pueden llevar a falla cardiaca, congestión pulmonar y finalmente fibrosis e infiltración leucocitaria (71). La diabetes que puede causar neuropatía del sistema nervioso autónomo llevando a denervación neuro adrenérgica de los bronquios que disminuiría con la capacidad broncodilatadora (72). Las personas con antecedentes

respiratorios también suelen llevar un tratamiento con múltiples medicamentos respiratorios como corticoides u otros broncodilatadores de acción prolongada que interferirían con la respuesta broncodilatadora. Los corticoesteroides promueven la expresión de receptores b2 en los miocitos bronquiales (73).

La prevalencia de respuesta broncodilatadora varió significativamente entre las localidades de estudio. En la mayoría, la prevalencia que rondó entre el 8% y 12%, sin embargo, hubo 2 localidades, Temuco en Chile (5%) y Marco Paz en Argentina (7%), que tuvieron una prevalencia por debajo de este rango, y Puno rural en Perú (17%) que por el contrario tuvo una prevalencia sobre este rango. Incluso dentro de la misma región de Puno, se observaron una diferencia en la prevalencia de respuesta broncodilatadora positiva entre la zona rural (17%) y la zona urbana (12%). Una explicación a estos hallazgos podrían ser los contaminantes y alérgenos ambientales que varían entre las ciudades y podrían tener un efecto en la función bronquial. Se ha observado en estudios previos realizados a nivel individual que mayores niveles de dióxido de nitrógeno (NO₂) y ozono se asocian a una menor reversibilidad porcentual en el VEF1 (74,75). Así mismo, es conocido que los antecedentes alérgicos como la dermatitis atópica y rinitis son factores asociados a presentar respuesta broncodilatadora (76). La exposición a estos factores puede variar también individualmente en diferentes momentos de la vida según el movimiento de las personas y las diferentes actividades diarias. Por ejemplo, se ha visto que la exposición es mayor a los ambientes exteriores y transitados (77). Dentro de un mismo hogar, se ha visto que quienes cocinan se exponen a mayores niveles de PM_{2.5}, y que los adultos tienen una mayor exposición a contaminantes

en comparación de los niños y los jóvenes que tienen a una mayor estancia intradomiciliaria (78). Estos hallazgos sugieren que puede haber una gran variación en la exposición a factores ambientales que influyen en la respuesta broncodilatadora, incluso en contextos relativamente cercanos.

Un hallazgo interesante fue que la prevalencia de la respuesta broncodilatadora positiva fue más alta entre los participantes con asma y EPOC, en similar frecuencia, y en segundo lugar bronquitis crónica en comparación de las personas que no padecían ninguna de estas afecciones, lo que concuerda con otros estudios previos realizados. Por ejemplo, en el estudio PLATINO, los participantes con EPOC tenían una prevalencia del 28% de respuesta broncodilatadora en comparación con el 7% en sujetos sanos respiratorios (15). Del mismo modo, en el estudio BOLD, la respuesta broncodilatadora fue entre 1,5 y 2 veces más frecuente en pacientes con asma o EPOC (79). Esto sugiere que la prevalencia de la respuesta broncodilatadora en la población general oscila entre el 5 y el 10% y es de dos a tres veces más frecuente en personas con enfermedades de las vías respiratorias como el asma y la EPOC. Pero más importante, esto indica también que la respuesta broncodilatadora posiblemente no sería un buen parámetro para diferenciar entre EPOC y asma ya que se encuentran en frecuencias similares, y no es exclusivo del asma como se pensaba en años anteriores.

Los participantes con una edad de 60 años o más tuvieron aproximadamente 43% más de posibilidades de respuesta broncodilatadora positiva, en comparación de aquellos con menor edad. Esto concuerda con estudios que han evaluado esta

asociación en distintas poblaciones, como personas con una espirometría previa normal (13,14), y en personas con asma y EPOC (12,20). Dado que la función pulmonar disminuye con la edad (80) y otros estudios han demostrado que la respuesta broncodilatadora se asocia con peores síntomas respiratorios (12,13), todo esto sugiere que la respuesta broncodilatadora podría ser un marcador del envejecimiento y de la enfermedad pulmonar crónica en la población general.

5.1.Limitaciones y fortalezas

Los resultados de este estudio deben considerar algunas limitaciones. Primero, las muestras analizadas no son representativas de los países en su totalidad, ya que únicamente se incluyó a personas provenientes de diez localidades. Además, el estudio CRONICAS solo incluyó personas a partir de los 35 años y el estudio PRISA entre 45 y 75 años. Estos aspectos hacen que los resultados no pueden extrapolarse fuera de las localidades evaluadas o de estos grupos etarios. Las diferencias en el grupo etario se debieron a que los estudios tuvieron objetivos diferentes, mientras que el estudio CRONICAS se enfocó en ver la variación de enfermedades no comunicables en distintos contextos de Perú, el estudio PRISA se enfocó en la incidencia y factores de riesgo de la EPOC.

Segundo, este estudio analizó personas de diversas localidades sudamericanas, las cuales, aunque pertenecen al mismo continente, pueden diferir en distintos aspectos. Esta diversidad puede introducir heterogeneidad en nuestro análisis y a pesar de que ajustamos los análisis de regresión la variable de localidad, es posible que persistan diferencias no contempladas, como la exposición a contaminantes ambientales y

alérgenos, los cuales pueden influir en la función pulmonar y el IMC (74–76). Aunque la evidencia sobre la relación entre el IMC y los contaminantes ambientales es preliminar, se sugiere que estos también podrían afectar procesos metabólicos de las grasas (81,82). La medición de estos factores ambientales puede ser complicada y costosa, sin embargo, futuras investigaciones en lo posible deben considerar la evaluación de estos elementos al estudiar la asociación entre problemas nutricionales y enfermedades pulmonares.

Tercero, el diseño transversal del análisis limita la evaluación adecuada tanto de la variable dependiente como también por la variable independiente. Por un lado, dado que son múltiples factores los que podrían llevar a la respuesta broncodilatadora, es complicado saber en qué momento puede haberse desarrollado, ya que existe un largo horizonte de tiempo y puede haber sido en muchos lugares o situaciones. Por otro lado, no pudimos tomar en cuenta el tiempo que los participantes habían estado expuestos a los niveles de IMC medidos al momento de la evaluación del estudio. Aunque lo más probable es que las personas obesas mantengan un IMC elevado durante toda su vida (83), también existe la posibilidad de que el IMC de una persona cambia con el pasar de los años. Por ejemplo, es conocido que por la misma edad el IMC cambia, en la primera etapa de la vida en promedio el IMC se incrementa constantemente hasta en torno a los 50/60 años que empieza a disminuir (84), población que nosotros hemos evaluado. Un estudio longitudinal con seguimiento y evaluaciones repetidas de la respuesta broncodilatadora y el estado de IMC a lo largo del tiempo podría ayudar a entender mejor esta asociación.

La cuarta limitación estaría relacionada con el haber utilizado el IMC como marcador de obesidad. A pesar de que hay estudios que muestran que tiene una correlación moderada con el volumen del tejido adiposo (85), incluso en población hispana, cuenta con la limitación de que la correlación puede disminuir conforme aumenta la edad, especialmente en los hombres (86), además de que no evalúa la distribución de la grasa. Es posible que otros marcadores de obesidad puedan brindar resultados distintos, por ejemplo, se ha visto que la EPOC estaría asociado con un menor IMC (27), pero con una mayor circunferencia de cintura (17,28). Los estudios que han evaluado la leptina sérica y respuesta broncodilatadora muestran una asociación positiva (20,87). Los puntos de corte de IMC que hemos utilizado además tienen mayor relación con la morbilidad producida por enfermedades cardiovascular, es posible que para patologías respiratorias los puntos de corte sean otros. Por esta razón en nuestro estudio evaluamos tanto el IMC de forma categórica y numérica.

La quinta limitación estaría relacionada a que la medición del peso corporal, necesario para calcular el IMC, fue evaluado con distintos equipos en los estudios CRONICAS y PRISA. En el estudio CRONICAS se utilizó un equipo de analizador de composición corporal mientras que en el estudio PRISA una balanza convencional. Es posible que esta diferencia de instrumentos lleve a una medición distinta del peso en ambas poblaciones. Sin embargo, lo consideramos poco probable dado que aunque se haya utilizado un analizador de composición corporal en CRONICAS, este equipo mide el peso mediante una balanza integrada de acuerdo a su manual de fabricante (61).

Por otro lado, este estudio tiene la fortaleza de haber analizado los datos de muestras representativas de poblaciones de múltiples ciudades en distintos países de Sudamérica considerando diversos contextos de urbanización y altitud sobre el nivel del mar. A diferencia de investigaciones previas, que se centraron en grupos específicos con patologías respiratorias, nuestro estudio abordó esta asociación mediante un enfoque estratificado que incluyó tanto a individuos con afecciones pulmonares como a personas sanas. En consecuencia, este es el primer estudio que muestra evidencia sobre una posible asociación entre el IMC y la respuesta broncodilatadora en población sin diagnóstico previo de patologías pulmonares.

VI. CONCLUSIONES

Se encontró evidencia de que un mayor IMC podría estar asociado a la respuesta broncodilatadora en personas sin antecedentes de EPOC, asma, bronquitis crónica o tuberculosis previa; sin embargo, no se observó esta asociación en personas que presentan estos antecedentes. Este hallazgo sugiere que, a pesar de la ausencia de patologías respiratorias, la obesidad podría tener un efecto subclínico en la función bronquial.

Así mismo, observamos una gran variación de la respuesta broncodilatadora entre las localidades incluidas en el estudio lo que sugiere que esta variable podría depender de factores propios de cada localidad. Por otra parte, observamos que la respuesta broncodilatadora se presenta en frecuencias similares en personas con asma y EPOC en población Sudamericana.

VII. REFERENCIAS

1. Olortegui-Rodriguez JJ, Soriano-Moreno DR, Benites-Bullón A, Pelayo-Luis PP, Huaranga-Marcelo J. Prevalence and incidence of chronic obstructive pulmonary disease in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 16 de julio de 2022;22:273.
2. Lai CKW, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. junio de 2009;64(6):476-83.
3. Song P, Adeloye D, Salim H, Dos Santos JP, Campbell H, Sheikh A, et al. Global, regional, and national prevalence of asthma in 2019: a systematic analysis and modelling study. *J Glob Health*. 12:04052.
4. Pathak U, Gupta NC, Suri JC. Risk of COPD due to indoor air pollution from biomass cooking fuel: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Health Res*. febrero de 2020;30(1):75-88.
5. World Health Organization. Household air pollution [Internet]. 2022 [citado 2 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/household-air-pollution-and-health>
6. Kamenar K, Hossen S, Gupte AN, Siddharthan T, Pollard S, Chowdhury M, et al. Previous tuberculosis disease as a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional analysis of multicountry, population-based studies. *Thorax*. 1 de diciembre de 2021;thoraxjnl-2020-216500.
7. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2022. Drug-resistant TB [Internet]. 2022 [citado 2 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022/tb-disease-burden/2-3-drug-resistant-tb>
8. Ranzani OT, Pescarini JM, Martinez L, Garcia-Basteiro AL. Increasing tuberculosis burden in Latin America: an alarming trend for global control efforts. *BMJ Glob Health*. 24 de marzo de 2021;6(3):e005639.
9. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de octubre de 2019;200(8):e70-88.
10. Betancor D, Villalobos-Vilda C, Olaguibel JM, Rodrigo-Muñoz JM, Puebla MJA, Arismendi E, et al. The New ERS/ATS 2022 Bronchodilator Response Recommendation: Comparison With the Previous Version in an Asthma Cohort. *Arch Bronconeumol*. 1 de septiembre de 2023;59(9):608-11.
11. Mastrorade JG, Anthonisen NR, Castro M, Holbrook JT, Leone FT, Teague WG, et al. Efficacy of Esomeprazole for Treatment of Poorly Controlled Asthma; a Randomized Controlled Trial. *N Engl J Med*. 9 de abril de 2009;360(15):1487-99.
12. Janson C, Malinovschi A, Amaral AFS, Accordini S, Bousquet J, Buist AS, et al. Bronchodilator reversibility in asthma and COPD: findings from three large population studies. *The European respiratory journal*. 2019;54(3).
13. Tan WC, Bourbeau J, Hernandez P, Chapman KR, Cowie R, FitzGerald JM, et al. Bronchodilator Responsiveness and Reported Respiratory Symptoms in an Adult Population. *PLOS ONE*. 15 de marzo de 2013;8(3):e58932.

14. Hegewald MJ, Townsend RG, Abbott JT, Crapo RO. Bronchodilator response in patients with normal baseline spirometry. *Respir Care*. octubre de 2012;57(10):1564-70.
15. Montes de Oca M, Perez-Padilla R, Tálamo C, Halbert RJ, Moreno D, Lopez MV, et al. Acute bronchodilator responsiveness in subjects with and without airflow obstruction in five Latin American cities: the PLATINO study. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2010;23(1):29-35.
16. Assad N, Qualls C, Smith LJ, Arynchyn A, Thyagarajan B, Schuyler M, et al. Body Mass Index Is a Stronger Predictor than the Metabolic Syndrome for Future Asthma in Women. The Longitudinal CARDIA Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de agosto de 2013;188(3):319-26.
17. Ma YL, Zhao HJ, Su YH. Association between waist circumference change and incident chronic obstructive pulmonary disease among Chinese adults: a 10-year cohort study. *Sci Rep*. 1 de noviembre de 2022;12:18402.
18. Peters MC, Schiebler ML, Cardet JC, Johansson MW, Sorkness R, DeBoer MD, et al. The Impact of Insulin Resistance on Loss of Lung Function and Response to Treatment in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 206(9):1096-106.
19. Obesity and overweight populations in Latin America [Internet]. [citado 19 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.thelancet.com/campaigns/kidney/updates/obesity-and-overweight-populations-in-latin-america>
20. Yoo Y, Ko HK, Han JJ, Lee Y, Seo KJ, Choung JT, et al. The Prevalence of Atopy and Asthma among University Freshmen in Seoul, Korea: Association with Obesity. *Journal of Asthma*. enero de 2007;44(1):45-9.
21. Machado D, Tavares B, Loureiro G, Conde B, Cemlyn-Jones J, Calado G, et al. Body mass index and airway hyper-responsiveness in individuals without respiratory disease.
22. Kainu A, Lindqvist A, Sarna S, Lundbäck B, Sovijärvi A. FEV1 Response to Bronchodilation in an Adult Urban Population. *CHEST*. 1 de agosto de 2008;134(2):387-93.
23. Kainu A, Lindqvist A, Sarna S, Lundbäck B, Sovijärvi A. Responses of FEV6, FVC, and FET to inhaled bronchodilator in the adult general population. *Respir Res*. 2009;10(1):71.
24. Lehmann S, Bakke PS, Eide GE, Humerfelt S, Gulsvik A. Bronchodilator reversibility testing in an adult general population; the importance of smoking and anthropometrical variables on the response to a beta2-agonist. *Pulm Pharmacol Ther*. 2006;19(4):272-80.
25. Duong M, Islam S, Rangarajan S, Teo K, O'Byrne PM, Schünemann HJ, et al. Global differences in lung function by region (PURE): an international, community-based prospective study. *Lancet Respir Med*. octubre de 2013;1(8):599-609.
26. Dwivedi AK, Dubey P, Cistola DP, Reddy SY. Association Between Obesity and Cardiovascular Outcomes: Updated Evidence from Meta-analysis Studies. *Curr Cardiol Rep*. abril de 2020;22(4):25.
27. Zhang X, Chen H, Gu K, Chen J, Jiang X. Association of Body Mass Index with Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *COPD*. febrero de 2021;18(1):101-13.

28. Wang X, Liang Q, Li Z, Li F. Body Composition and COPD: A New Perspective. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 8 de febrero de 2023;18:79-97.
29. Foumani AA, Neyaragh MM, Ranjbar ZA, Leyli EK, Ildari S, Jafari A. Waist Circumference and Spirometric Measurements in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Osong Public Health Res Perspect*. agosto de 2019;10(4):240-5.
30. Santos NC dos, Miravittles M, Camelier AA, Almeida VDC de, Maciel RRBT, Camelier FWR. Prevalence and Impact of Comorbidities in Individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*. julio de 2022;85(3):205.
31. Kaplan A, Szeffler SJ, Halpin DMG. Impact of comorbid conditions on asthmatic adults and children. *NPJ Prim Care Respir Med*. 20 de agosto de 2020;30:36.
32. Dixon AE, Que LG. Obesity and Asthma. *Semin Respir Crit Care Med*. octubre de 2022;43(5):662-74.
33. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *European Respiratory Journal*. 1 de diciembre de 2006;28(6):1245-57.
34. McLoughlin RF, McDonald VM, Gibson PG, Scott HA, Hensley MJ, MacDonald-Wicks L, et al. The Impact of a Weight Loss Intervention on Diet Quality and Eating Behaviours in People with Obesity and COPD. *Nutrients*. 19 de octubre de 2017;9(10):1147.
35. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. abril de 2023;207(7):819-37.
36. Au DH, Gleason E, Hunter-Merrill R, Barón AE, Collins M, Ronneberg C, et al. Lifestyle Intervention and Excess Weight in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): INSIGHT COPD Randomized Clinical Trial. *Annals ATS*. diciembre de 2023;20(12):1743-51.
37. Ouedraogo N. Physiology of Airway Smooth Muscle Contraction: An Overview. *J Pulm Respir Med [Internet]*. 2014 [citado 2 de noviembre de 2023];04(06). Disponible en: <https://www.omicsonline.org/open-access/physiology-of-airway-smooth-muscle-contraction-an-overview-2161-105X.1000221.php?aid=35860>
38. Roux E. Temporal aspects of calcium signaling in airways smooth muscle cells. En 2013. p. 147-75.
39. Ansell TK, Noble PB, Mitchell HW, McFawn PK. Pharmacological bronchodilation is partially mediated by reduced airway wall stiffness. *Br J Pharmacol*. octubre de 2014;171(19):4376-84.
40. Fraser CM, Venter JC. Beta-adrenergic receptors. Relationship of primary structure, receptor function, and regulation. *Am Rev Respir Dis*. febrero de 1990;141(2 Pt 2):S22-30.
41. Mohanan S, Tapp H, McWilliams A, Dulin M. Obesity and asthma: Pathophysiology and implications for diagnosis and management in primary care. *Exp Biol Med (Maywood)*. noviembre de 2014;239(11):1531-40.
42. McClean KM, Kee F, Young IS, Elborn JS. Obesity and the lung: 1 · *Epidemiology. Thorax*. 1 de julio de 2008;63(7):649-54.

43. Malli F, Papaioannou AI, Gourgoulisanis KI, Daniil Z. The role of leptin in the respiratory system: an overview. *Respiratory Research*. 31 de octubre de 2010;11(1):152.
44. Kirwin SM, Bhandari V, Dimatteo D, Barone C, Johnson L, Paul S, et al. Leptin enhances lung maturity in the fetal rat. *Pediatr Res*. agosto de 2006;60(2):200-4.
45. Huang K, Rabold R, Abston E, Schofield B, Misra V, Galdzicka E, et al. Effects of leptin deficiency on postnatal lung development in mice. *J Appl Physiol* (1985). julio de 2008;105(1):249-59.
46. Zheng H, Wu D, Wu X, Zhang X, Zhou Q, Luo Y, et al. Leptin Promotes Allergic Airway Inflammation through Targeting the Unfolded Protein Response Pathway. *Sci Rep*. 11 de 2018;8(1):8905.
47. Nair P, Radford K, Fanat A, Janssen LJ, Peters-Golden M, Cox PG. The effects of leptin on airway smooth muscle responses. *Am J Respir Cell Mol Biol*. octubre de 2008;39(4):475-81.
48. Bruno A, Chanez P, Chiappara G, Siena L, Giammanco S, Gjomarkaj M, et al. Does leptin play a cytokine-like role within the airways of COPD patients? *Eur Respir J*. septiembre de 2005;26(3):398-405.
49. Vernooy JHJ, Drummen NEA, van Suylen RJ, Cloots RHE, Möller GM, Bracke KR, et al. Enhanced pulmonary leptin expression in patients with severe COPD and asymptomatic smokers. *Thorax*. enero de 2009;64(1):26-32.
50. Arteaga-Solis E, Zee T, Emala CW, Vinson C, Wess J, Karsenty G. Inhibition of leptin regulation of parasympathetic signaling as a cause of extreme body weight-associated asthma. *Cell Metab*. 8 de enero de 2013;17(1):35-48.
51. Montuschi P, Corradi M, Ciabattini G, Nightingale J, Kharitonov SA, Barnes PJ. Increased 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, in exhaled condensate of asthma patients. *Am J Respir Crit Care Med*. julio de 1999;160(1):216-20.
52. Ghosh S, Erzurum SC. Nitric Oxide Metabolism in Asthma Pathophysiology. *Biochim Biophys Acta*. noviembre de 2011;1810(11):1008-16.
53. Dixon AE, Poynter ME. Mechanisms of Asthma in Obesity. Pleiotropic Aspects of Obesity Produce Distinct Asthma Phenotypes. *Am J Respir Cell Mol Biol*. mayo de 2016;54(5):601-8.
54. Orfanos S, Jude J, Deeney BT, Cao G, Rastogi D, van Zee M, et al. Obesity increases airway smooth muscle responses to contractile agonists. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2018;315(5):L673-81.
55. Wood LG, Garg ML, Gibson PG. A high-fat challenge increases airway inflammation and impairs bronchodilator recovery in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. mayo de 2011;127(5):1133-40.
56. Miranda JJ, Bernabe-Ortiz A, Smeeth L, Gilman RH, Checkley W, CRONICAS Cohort Study Group. Addressing geographical variation in the progression of non-communicable diseases in Peru: the CRONICAS cohort study protocol. *BMJ Open*. 2012;2(1):e000610.
57. Rubinstein AL, Irazola VE, Bazzano LA, Sobrino E, Calandrelli M, Lanás F, et al. Detection and follow-up of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and risk factors in the Southern Cone of Latin America: the pulmonary risk in South America (PRISA) study. *BMC Pulm Med*. 1 de junio de 2011;11:34.

58. Organización Mundial de la Salud. [WHO STEPS Surveillance Manual] [Internet]. [citado 26 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2009/STEPSmanualES.pdf>
59. Miller MR. Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal*. 1 de agosto de 2005;26(2):319-38.
60. Skloot GS, Edwards NT, Enright PL. Four-year calibration stability of the EasyOne portable spirometer. *Respir Care*. julio de 2010;55(7):873-7.
61. Tanita. BODY COMPOSITION ANALYZER GOAL SETTER TBF-300A TBF-300 / 310 / 410 Instruction Manual.
62. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *The European respiratory journal*. 2005;26(5):948-68.
63. Ranasinghe C, Gamage P, Katulanda P, Andraweera N, Thilakarathne S, Tharanga P. Relationship between Body mass index (BMI) and body fat percentage, estimated by bioelectrical impedance, in a group of Sri Lankan adults: a cross sectional study. *BMC Public Health*. 3 de septiembre de 2013;13(1):797.
64. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Thomas RJ, Bailey KR, Collazo-Clavell ML, et al. Accuracy of Body Mass Index to Diagnose Obesity In the US Adult Population. *Int J Obes (Lond)*. junio de 2008;32(6):959-66.
65. Weir CB, Jan A. BMI Classification Percentile And Cut Off Points. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 11 de marzo de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541070/>
66. Prevención de la obesidad - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 3 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/prevencion-obesidad>
67. Siddharthan T, Grigsby MR, Goodman D, Chowdhury M, Rubinstein A, Irazola V, et al. Association between Household Air Pollution Exposure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Outcomes in 13 Low- and Middle-Income Country Settings. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de marzo de 2018;197(5):611-20.
68. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *European Respiratory Journal*. 1 de diciembre de 2012;40(6):1324-43.
69. Mitchell C. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2017 [citado 27 de octubre de 2023]. OPS/OMS | Sobrepeso afecta a casi la mitad de la población de todos los países de América Latina y el Caribe salvo por Haití. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12911:overweight-affects-half-population-latin-american-caribbean-except-haiti&Itemid=0&lang=es#gsc.tab=0
70. Jindal SK. Remodeling in asthma and COPD—recent concepts. *Lung India*. 2016;33(1):1-2.
71. Chen Y, Guo H, Xu D, Xu X, Wang H, Hu X, et al. Left ventricular failure produces profound lung remodeling and pulmonary hypertension in mice: heart failure causes severe lung disease. *Hypertension*. junio de 2012;59(6):1170-8.

72. Antonelli Incalzi R, Fuso L, Pitocco D, Basso S, Trové A, Longobardi A, et al. Decline of neuroadrenergic bronchial innervation and respiratory function in type 1 diabetes mellitus: a longitudinal study. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2007;23(4):311-6.
73. Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting β 2-agonists and corticosteroids. *European Respiratory Journal*. 1 de enero de 2002;19(1):182-91.
74. Hernández-Cadena L, Holguin F, Barraza-Villarreal A, Del Río-Navarro BE, Sienna-Monge JJ, Romieu I. Increased levels of outdoor air pollutants are associated with reduced bronchodilation in children with asthma. *Chest*. diciembre de 2009;136(6):1529-36.
75. Hernández-Cadena L, Barraza-Villarreal A, Escamilla-Núñez C, Del-Río B, Sienna J, Romieu I. Bronchodilator Reversibility Test and Air Pollution Exposure in Children Residing in Mexico City. *Epidemiology*. septiembre de 2007;18(5):S208.
76. Zhang L, He L, Gong J, Liu C. Risk Factors Associated with Irreversible Airway Obstruction in Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Research International* [Internet]. 2016;2016. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84971372904&doi=10.1155%2f2016%2f9868704&partnerID=40&md5=2fad1073dfb82987ffc0ab99d24c8be3>
77. Hossain S, Che W, Lau AKH. Inter- and Intra-Individual Variability of Personal Health Risk of Combined Particle and Gaseous Pollutants across Selected Urban Microenvironments. *Int J Environ Res Public Health*. 5 de enero de 2022;19(1):565.
78. Li, Yung. Quantify individual variation of real-time PM2.5 exposure in urban Chinese homes based on a novel method. [citado 2 de noviembre de 2023]; Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ina.12962>
79. Danielsson P, Ólafsdóttir IS, Benediktsdóttir B, Gíslason T, Janson C. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Uppsala, Sweden--the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) study: cross-sectional population-based study. *Clin Respir J*. abril de 2012;6(2):120-7.
80. Agusti A, Faner R. Lung function trajectories in health and disease. *The Lancet Respiratory Medicine*. abril de 2019;7(4):358-64.
81. Khalil WJ, Akeblersane M, Khan AS, Moin ASM, Butler AE. Environmental Pollution and the Risk of Developing Metabolic Disorders: Obesity and Diabetes. *Int J Mol Sci*. 17 de mayo de 2023;24(10):8870.
82. Xu X, Yavar Z, Verdin M, Ying Z, Mihai G, Kampfrath T, et al. Effect of early particulate air pollution exposure on obesity in mice: role of p47phox. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. diciembre de 2010;30(12):2518-27.
83. Chen C, Ye Y, Zhang Y, Pan XF, Pan A. Weight change across adulthood in relation to all cause and cause specific mortality: prospective cohort study. *BMJ*. 16 de octubre de 2019;l5584.
84. Yang YC, Walsh CE, Johnson MP, Belsky DW, Reason M, Curran P, et al. Life-course trajectories of body mass index from adolescence to old age: Racial and educational disparities. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 27 de abril de 2021;118(17):e2020167118.

85. Rai R, Ghosh T, Jangra S, Sharma S, Panda S, Kochhar KP. Relationship Between Body Mass Index and Body Fat Percentage in a Group of Indian Participants: A Cross-Sectional Study From a Tertiary Care Hospital. *Cureus*. octubre de 2023;15(10):e47817.
86. Wong WW, Strizich G, Heo M, Heymsfield SB, Himes JH, Rock CL, et al. Relationship between body fat and BMI in a US Hispanic population-based cohort study: Results from HCHS/SOL. *Obesity (Silver Spring)*. julio de 2016;24(7):1561-71.
87. Güler N, Kirerleri E, Önes Ü, Salmayenli N, Tamay Z. High serum leptin levels in asthmatic children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 de febrero de 2003;111(2):S268.

ANEXOS

Anexo 1. Aprobación ética



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Dirección Universitaria de
**INVESTIGACIÓN, CIENCIA Y
TECNOLOGÍA (DUICT)**

CONSTANCIA 466 - 26- 20

El Presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia hace constar que el proyecto de investigación señalado a continuación fue **APROBADO** por el Comité Institucional de Ética en Investigación, bajo la categoría de revisión **EXENTO**. La aprobación será informada en la sesión más próxima del comité.

Título del Proyecto : "Índice de masa corporal y respuesta broncodilatadora en adultos: análisis de dos estudios poblacionales en Sudamérica".

Código de inscripción : 203410

Investigador principal : Soriano Moreno, Anderson Nelver Eli

La aprobación incluyó los documentos finales descritos a continuación:

1. Protocolo de investigación, versión 1.0 de fecha setiembre de 2020.

La **APROBACIÓN** considera el cumplimiento de los estándares de la Universidad, los lineamientos Científicos y éticos, el balance riesgo/beneficio, la calificación del equipo investigador y la Confidencialidad de los datos, entre otros.

Cualquier enmienda, desviaciones, eventualidad deberá ser reportada de acuerdo a los plazos y normas establecidas. La categoría de **EXENTO** es otorgado al proyecto por un periodo de cinco años en tanto la categoría se mantenga y no existan cambios o desviaciones al protocolo original. El investigador esta exonerado de presentar un reporte del progreso del estudio por el periodo arriba descrito y solo alcanzará un informe final al término de éste. La aprobación tiene vigencia desde la emisión del presente documento hasta el 21 de setiembre del 2025.

Si aplica, los trámites para su renovación deberán iniciarse por lo menos 30 días previos a su vencimiento.

Lima, 22 de setiembre del 2020.

Dra. Frine Samalvides Cuba
Presidenta

Comité Institucional de Ética en Investigación



/s/dm

Av. Honorio Delgado 430, SMP 15102 📍
Apartado postal 4314
(511) 319-0000 anexo 201352 📞
duict@oficinas-upch.pe 📧
www.cayetano.edu.pe 🌐