REVISTA DE ASMA
VOL. 2 / Nº 2 / AÑO 2017
EditorialRespira

Disanapsis pulmonar e hiperrespuesta bronquial en el asma

Autor

Miguel Perpiñá Tordera
Doctor en Medicina y Neumólogo

Correspondencia

Miguel Perpiñá Tordera
Calle Beato Gálvez 3-4º. 46007 Valencia, España
E-mail: *perpina.tordera@gmail.com*

Resumen

La hiperrespuesta bronquial (HB) es el estrechamiento excesivo y súbito de la luz aérea ante estímulos de naturaleza diversa que por lo común solo provocan una reducción escasa o nula en el calibre del tracto respiratorio. La mayoría de los autores coinciden a la hora de afirmar que su patogenia está ligada a la inflamación que experimenta la pared bronquial durante el curso de la enfermedad y señalan tres mecanismos clave: la participación de determinantes mecánicos, la disfunción del músculo liso de la vía aérea (MLVA) y la pérdida de componente(s) limitante(s) de la contractilidad del MLVA. Sin embargo, en los últimos años diversos investigadores han llamado la atención sobre la necesidad de considerar aquí también otro aspecto: la disanapsis pulmonar. Es decir, la incongruencia entre un (más rápido) crecimiento del volumen pulmonar y la longitud de las vías aéreas y un (más lento) aumento del calibre de estas últimas. Varios trabajos han demostrado fuera de toda duda que las desigualdades en la relación entre vía aérea y parénquima correlacionan con el grado de HB asmática y, bajo determinadas condiciones, constituyen un factor que favorece el riesgo de padecer asma. La presente revisión recoge la información actualizada más destacable que liga disanapsis, HB y asma, con una especial atención a los estudios epidemiológicos realizados al respecto.

Introducción

El término *hiperrespuesta bronquial* (HB) describe el estrechamiento excesivo y súbito de la luz aérea ante estímulos de naturaleza diversa que por lo común solo provocan una reducción escasa o nula en el calibre del tracto respiratorio[1]. Este comportamiento anómalo formaliza una de las peculiaridades del asma, y su evaluación supone para el clínico una gran ayuda durante el proceso diagnóstico de dicha entidad, facilitando la monitorización de la respuesta terapéutica y el grado de control conseguido[2-4]. Actualmente el análisis de la HB se encuentra muy estandarizado gracias a las recomendaciones y normativas avaladas por las sociedades científicas, revisadas con periodicidad[5,6]. Sin embargo, todavía hoy siguen existiendo lagunas a la hora de entender a los actores implicados en la patogenia de la misma. La mayoría de los expertos coinciden al defender una idea clave: la HB asmática está ligada a la inflamación/reparación que experimenta la pared bronquial durante el curso de la enfermedad, coexistiendo una HB basal y otra transitoria[2,7,8]. La primera guarda relación con los cambios estructurales ligados al remodelado. La segunda, superpuesta a la basal, surge como producto de la exposición a eventos medioambientales (alérgenos, infecciones del tracto respiratorio, agentes ocupacionales…) y refleja la carga inflamatoria de la vía aérea en un momento dado. A partir de aquí se han planteado un buen número de hipótesis focalizadas sobre tres grandes líneas: la participación de determinantes mecánicos, la disfunción del músculo liso de la vía aérea (MLVA) y la pérdida de componente(s) limitante(s) de la contractilidad del MLVA[1,7-13]. La lectura cuidadosa de estas hipótesis revela, a nuestro entender, dos preguntas de gran calado siempre vigentes en el tema que nos ocupa: a) cuál es la importancia final del MLVA; y b) hasta qué punto la presencia de inflamación constituye una condición necesaria o suficiente para que surja la HB. Las respuestas solo podrán obtenerse cuando admitamos, en buena lógica, que, si el asma es un síndrome con varios endofenotipos, debe haber también *hiperrespuestas bronquiales*

en las asmas. Pensar que unos pocos mecanismos descifran de forma excluyente toda la cuestión y que no cambian a lo largo del tiempo es un reduccionismo puro poco realista. En ese contexto, diversos grupos de trabajo han llamado la atención sobre el papel adicional que puede jugar un hecho fisiológico bien conocido: la disanapsis pulmonar. Es decir, la incongruencia entre un (más rápido) crecimiento del volumen pulmonar y la longitud de las vías aéreas y un (más lento) aumento del calibre de estas últimas[14]. Veamos las evidencias.

Disanapsis pulmonar. Concepto

Las curvas flujo-volumen obtenidas durante una espiración máxima reflejan las características de la mecánica respiratoria y, por ende, son ampliamente utilizadas en la práctica diaria para conocer el estado de la función pulmonar. Sus valores resultan bastante reproducibles en un mismo sujeto, pero existe una variabilidad interindividual notable incluso considerando la edad, la altura y el sexo[15]. Tan lejos como en 1974 Green, Mead y Turner demostraron fuera de duda que las personas sanas generan flujos respiratorios dispares, aun poseyendo un tamaño y volumen pulmonar similares, como consecuencia de diferencias sustanciales en el calibre de la vía aérea[14]. Green, Mead y Turner estipularon, además: a) que tales diferencias tendrían una base embriológica, reflejando un crecimiento *desproporcionado* pero normal dentro de un órgano (*crecimiento disanáptico*); y b) que las desigualdades en la relación entre vía aérea y parénquima podrían influir sobre la patogénesis de las enfermedades obstructivas bronquiales[14]. Insistiendo en esa misma idea, uno de los firmantes del trabajo original, Jere Mead, argumentó poco más tarde que "if persons with large lungs have airways that are not correspondingly larger than those of persons with small lungs, it follows that the ratio of a measurement sensitive to airway size to one sensitive to lung size, should vary reciprocally with lung size"[16]. Para demostrar esta inferencia propuso el llamado *índice disanáptico*:

$$FEF_{50}/FVC \times Pst(l)_{50\%}$$

donde FVC es la *capacidad vital forzada* (tamaño pulmonar), FEF_{50} el *flujo espiratorio forzado al 50% de la FVC* (calibre aéreo) y $Pst(l)_{50\%}$ la *presión de retroceso elástico del pulmón al 50% de la FVC*. La $Pst(l)_{50\%}$ se estimó a partir de la ecuación de regresión esbozada por Turner et al., basada en la edad[17]:

$$Pst(l)_{50\%} = -0{,}056 \times edad + 6{,}3038$$

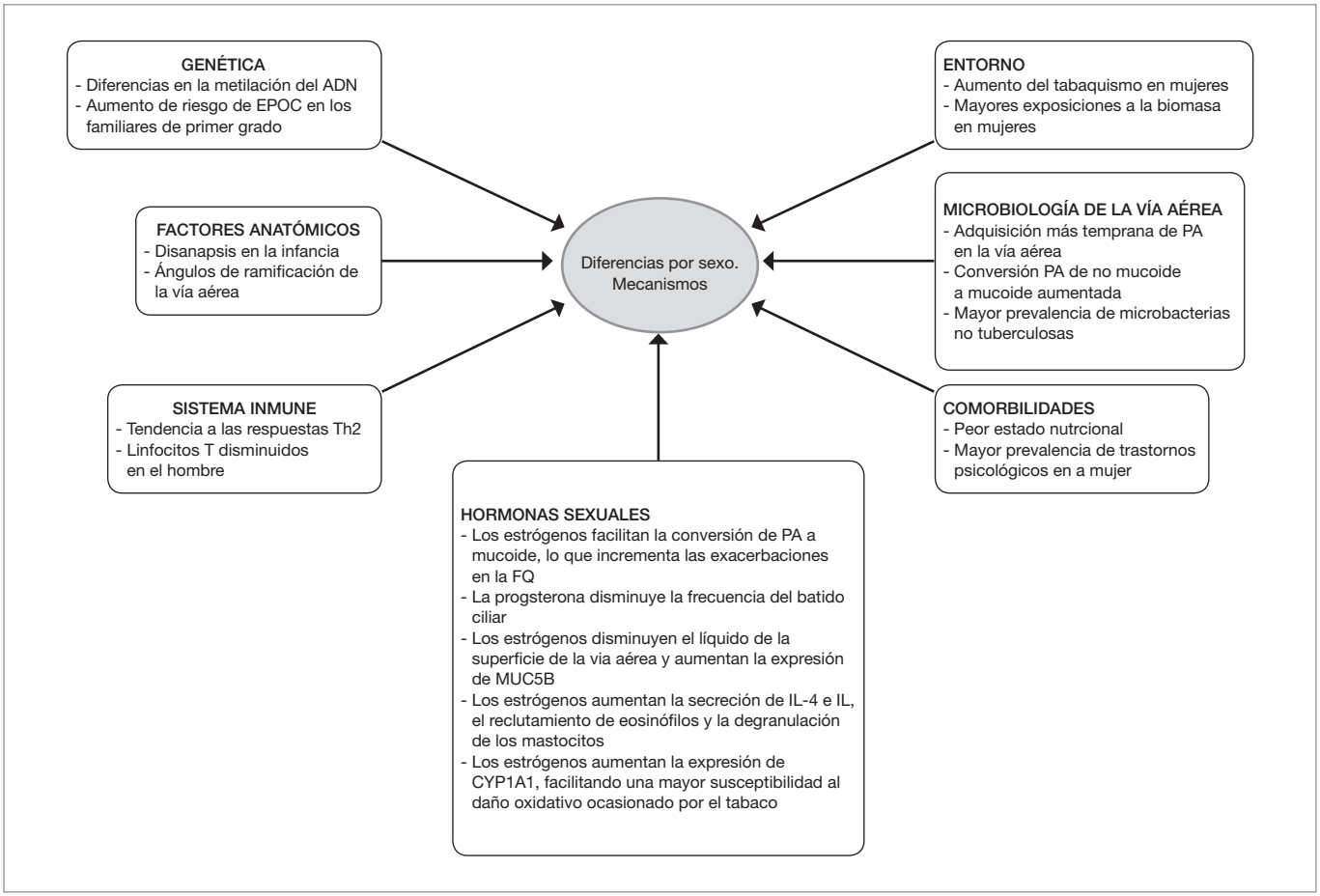
El índice disanáptico fue simplificado con posterioridad, al utilizar el cociente FEF_{25-75}/FVC como una medida subrogada de aquel[18].

Asumiendo un flujo mixto, laminar y turbulento, Mead llegó a concluir que el diámetro de la vía aérea en los hombres adultos sanos era aproximadamente un 17% mayor que el de las mujeres, y especuló que las diferencias aparecen durante una fase del crecimiento relativamente tardía.

En cualquier caso, el fenómeno de la disanapsis, descrito al principio desde el mundo de la fisiopatología, ha sido confirmado ulteriormente mediante reflectancia acústica[19,20] y tomografía computarizada de alta resolución[21]. La reflectancia acústica demuestra que el área de sección transversal de la tráquea de la mujer es un 29% más pequeña[19]. Con la tomografía, la diferencia encontrada entre hombres y mujeres alcanza una cifra similar a la señalada por Mead y acontece en tráquea y vías aéreas grandes, pero no en las porciones más distales del árbol bronquial[21].

El concepto forma parte ya del conjunto de factores que intervienen para justificar por qué las mujeres sanas desarrollan durante el ejercicio dinámico una resistencia de las vías aéreas más elevada que los hombres y un flujo más turbulento, aunque el tamaño pulmonar sea idéntico[22]. Asimismo, esta particularidad anatómica configura, junto a otras variables (hormonas, predisposición genética, respuesta inmune, situaciones ambientales, comorbilidades), uno de los elementos que potencialmente esclarecen algunas de las disparidades ligadas al sexo detectadas en las enfermedades de las vías aéreas (Figura 1)[23]. Lo que sí está claro es que, sea cual sea el sexo del individuo, la disanapsis tiende a incrementarse cuando coexisten ciertas circunstancias adicionales (exposición al humo de tabaco[24], hipoxemia crónica[25], déficit de vitamina D[26,27] u obesidad[28]), y que *per se* afecta a la magnitud de la HB.

Figura 1. Diferencias entre hombres y mujeres en las enfermedades de la vía aérea. Factores y mecanismos potencialmente implicados



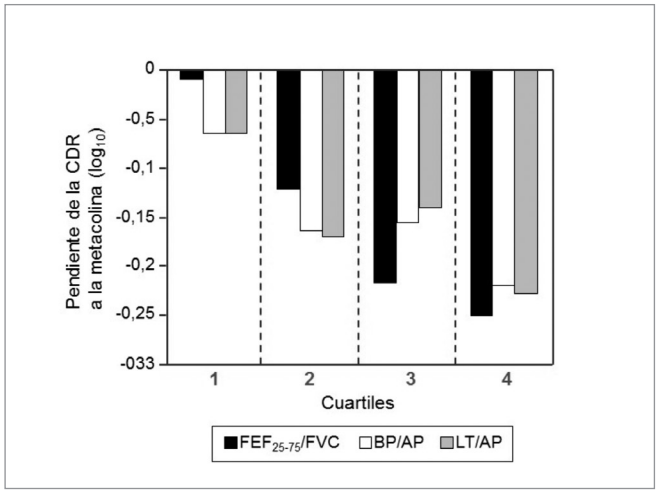
PA: *Pseudomonas aeruginosa*; FQ: fibrosis quística; IL: interleucina; MUC5B: mucina 5B; CYP1A1: enzima CYP1A1 del citocromo P450.
Para una descripción pormenorizada de los mismos, véase referencia n.º 23.

Hiperrespuesta bronquial y disanapsis

Uno de los primeros trabajos que emparejó ambos hechos fue el de Tager et al., al comprobar en una investigación poblacional con niños y adolescentes que, cuanto menores eran los valores basales del cociente FEF_{25-75}/FVC, mayor era la respuesta a la hiperventilación eucápnica con aire frío, sobre todo entre los sujetos con antecedentes de sibilancias en el año previo o que habían sido diagnosticados de asma[18]. Años después, dos nuevos estudios epidemiológicos confirmaron la misma idea. Uno de ellos lo llevó a cabo el Grupo Español del Estudio Europeo de Salud Respiratoria, con una muestra transversal de 2.647 adultos (20-44 años) procedentes de cinco áreas españolas (Albacete, Barcelona, Galdakao, Huelva y Oviedo)[29]. Los autores apreciaron una asociación significativa (*odds ratio* [OR] = 0,97; intervalo de confianza al 95% [IC 95%] = 0,46-0,98) entre el cociente $FEF_{25-75\%}$/FVC y la dosis de metacolina capaz de provocar un descenso del FEV_1 basal del 20%, después de ajustar la muestra a valor del FEV_1, hábito tabáquico, atopia, área geográfica, edad, sexo, concentración de IgE y síntomas respiratorios[29].

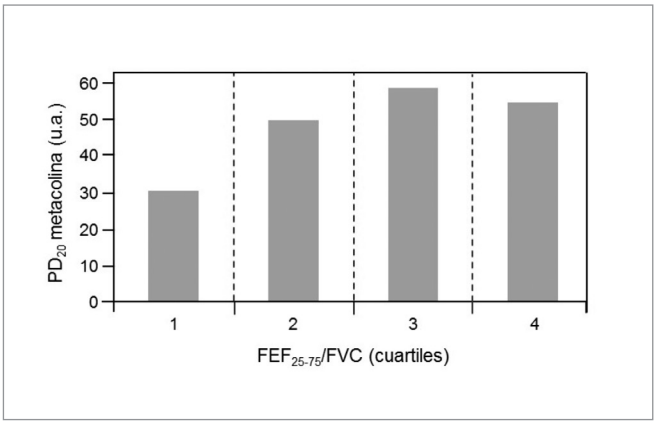
El otro forma parte del Normative Aging Study americano e incluyó a 929 individuos (edad media: 60,5 ± 7,7 años)[30]. En todos, Litonjua et al. realizaron una espirometría a fin de computar el $FEF_{25-75\%}$/FVC, un test de HB y una radiografía posteroanterior de tórax con la que aquilataron: a) el diámetro del bronquio principal (BP) (la media de los diámetros del bronquio principal derecho e izquierdo a un 1 cm de la carina); b) el promedio de la luz traqueal a 2, 4 y 6 cm por encima de la carina (LT); y c) el área pulmonar (AP), que se derivó tasando la altura del pulmón derecho (desde el borde inferior de la segunda costilla hasta el punto más alto del hemidiafragma) y el diámetro torácico interno (la porción más ancha del tórax delimitada por las costillas). Con esos parámetros dedujeron los cocientes BP/AP y LT/AP[30]. La regresión lineal múltiple, ajustada para edad, altura, FEV_1 de partida, tabaquismo, contaje de eosinófilos e IgE, reveló una relación significativa entre FEF_{25-75}/FVC e HB a metacolina (expresada como el logaritmo de la pendiente de la curva dosis-respuesta)[29]. Controlando para las mismas variables, BP/AP y LT/AP también fueron predictores del grado de HB, si bien sus efectos quedaron muy atenuados al incluir en el modelo el cociente FEF_{25-75}/FVC. Los resultados no cambiaron al excluir de los análisis a los individuos con FEV_1/FVC ≤ 0,7 o repetirlos con la submuestra de no fumadores[30]. La Figura 2 refleja, a título de ejemplo, la consonancia inversa entre las medidas de la vía aérea y la intensidad de la HB a la metacolina en la cohorte global cuando BP/AP y LT/AP se estratificaron por cuartiles.

Figura 2. Relación de las medidas relativas al tamaño de la vía aérea e hiperrespuesta bronquial a metacolina. Los sujetos con cocientes BP/AP y LT/AP en el cuartil más bajo presentan un grado de hiperrespuesta mayor



CDR: curva dosis-respuesta; para el resto de abreviaturas, véase texto. Modificada de referencia n.º 30.

Figura 3. Relación entre FEF_{25-75}/FVC segmentado en cuartiles y sensibilidad de la vía aérea a la metacolina (PD_{20}). Los sujetos con cifras de FEF_{25-75}/FVC incluidas en el primer cuartil presentan unos valores de PD_{20} significativamente más bajos que el resto (p ≤ 0,001 para cualquiera de las comparaciones)



u.a.: unidades acumuladas. Datos procedentes del estudio de Parker et al.[31].

Los resultados de Litonjua et al. han sido confirmados en el mensaje fundamental (a mayor disanapsis, más HB) por el trabajo de Parker et al.[31]. Ellos analizaron el posible vínculo entre $FEF_{25-75\%}$/FVC y la reactividad (pendiente de la curva dosis-respuesta) y la sensibilidad (dosis que reduce el FEV_1 en un 20%) ($PD_{20}FEV_1$) a la metacolina. Se incluyó a 224 hombres y 540 mujeres, con un rango de edades amplio (4-91), vistos de forma consecutiva en un laboratorio de exploración funcional respiratoria. Cuando los sujetos fueron clasificados en función del $FEF_{25-75\%}$/FVC, aquellos que presentaron una mayor sensibilidad ($PD_{20}FEV_1$ más bajas) mostraban un $FEF_{25-75\%}$/FVC menor, o lo que es igual: más disanapsis (Figura 3)[31]. Del mismo modo, el modelo de regresión lineal, que incluía edad, altura y FEV_1 expresado porcentualmente, desveló que el cociente $FEF_{25-75\%}$/FVC explicaba casi el 8% de la variabilidad detectada en las pendientes ($p < 0,001$; $r^2 = 0,076$)[31]. El mismo grupo ya había demostrado antes que un porcentaje nada despreciable de asmáticos solo responden frente a metacolina con descensos (> 40%) de la conductancia específica —sin cambios sustanciales de la $PD_{20}FEV_1$—, y precisamente son estos los que presentan pulmones más pequeños y valores de $FEF_{25-75\%}$/FVC más elevados[32].

Disanapsis, obesidad y asma

Asma y obesidad son dos problemas de salud pública de naturaleza compleja, con unas prevalencias al alza en el mundo occidental, de gran impacto social y económico a corto, medio y largo plazo e íntimamente relacionados[33]. Brian Kent y Stephen Lane las ha llamado *epidemias gemelas*, destacando: a) que el asma afecta a unos 300 millones de individuos en todo el mundo; b) que más de 1.000 millones de personas adultas tienen sobrepeso y de ellas al menos 300 millones son obesas (la obesidad es la gran epidemia no infectocontagiosa del siglo XXI); y, lo más importante, c) que en un porcentaje sustancial de asmáticos hay obesidad (la obesidad es la comorbilidad más frecuente del sujeto con asma)[34]. De hecho, muchos estudios han señalado, tanto en adultos como en niños, sobre todo en el sexo femenino e independientemente de la dieta, la actividad física o el estatus alérgico, tres hechos clave: a) la obesidad precede y predice el desarrollo del asma; b) a mayor grado de obesidad, aumenta la gravedad del asma; y c) la pérdida de peso mejora la sintomatología respiratoria. Por lo tanto, disponemos de información suficiente para afirmar que el enlazamiento de obesidad y asma es de tipo causal, sin descartar en modo alguno la bidireccionalidad del fenómeno[35-39].

Se han contemplado distintas alternativas patogénicas (inmunoinflamatorias, hormonales, dietéticas, mecánicas…), sin olvidar la concomitancia de otras patologías ligadas al exceso de peso (síndrome de la apnea obstructiva del sueño, reflujo gastroesofágico patológico, etc.) que también impactan sobre el asma[33,36-38]. El listado ha quedado ampliado ahora con la disanapsis, y la publicación de Forno et al. lo acredita[28]. Se trata de un estudio transversal y longitudinal que englobó a 4.521 niños con y sin asma, provenientes de diferentes cohortes (Children's Hospital of Pittsburgh, Hardford-Puerto Rico, Boston Children's Hospital, National Health and Nutrition Examination Survey, Childhood Asthma Management Program y Dutch Study Cohort). Forno et al. calcularon la disanapsis utilizando FEF_{25-75}/FVC o la fórmula de Jere Mead cuando disponían de los parámetros correspondientes. El sobrepeso (índice de masa corporal en el percentil 85-95%) o la obesidad (percentil ≥ 95%) se asoció con más disanapsis de la vía aérea tanto en los no asmáticos como en los asmáticos, y en estos últimos la disanapsis correlacionó con la intensidad de la clínica, la necesidad de corticoides sistémicos (*hazard ratio* (HR) = 3,22; IC 95% = 1,38-2,75) y el número de exacerbaciones graves durante el año previo (HR = 1,95; IC 95% = 2,02-5,14)[28]. Los subanálisis indicaron que con cada punto de incremento del índice de masa corporal expresado como puntuación *z*, la razón de probabilidad para disanapsis aumentaba entre 1,39 y 2,48 veces según cohorte[28].

Disanapsis y origen de la salud y la enfermedad respiratoria durante el desarrollo

Las anomalías en la trayectoria del crecimiento intrauterino y durante los primeros años de vida generan cambios funcionales que en el niño o el adulto llevan a un mayor riesgo de padecer enfermedades (v. gr., asma) a través de variaciones epigenéticas[40,41]. Este proceso surge de alteraciones en equilibrio natural de factores ambientales que en el feto provienen del entorno intrauterino y de las señales (alimentación, contaminación, fármacos…) que la gestante pasa a su hijo vía placenta[40-43]. Un metaanálisis reciente con información relativa a 147.000 niños concluyó que los nacidos pretérmino con ganancia de peso ≥ 700 g/mes tienen un mayor riesgo de sibilancias a los 1-4 años (OR = 3,27) y de asma a los 5-10 años (OR = 4,47) que los nacidos a término con ganancias de peso normales[44]. La asociación entre bajo peso al nacer y asma infantil se justificaba en gran medida por la edad gestacional al nacimiento[44]. El mismo grupo ha profundizado en dicha cuestión publicando sus hallazgos con 24.938 niños, con el propósito de identificar mejor los determinantes[45]. Concluyen que el nacimiento pretérmino (OR = 1,34; IC 95% = 1,15-1,57), el bajo peso al nacer (OR = 1,32; IC 95% = 1,07-1,62) y la mayor ganancia de peso (OR = 1,27; IC 95% = 1,21-1,34) se asocian con un claro aumento del riesgo de asma en la infancia[45]. Finalmente, los análisis de la mediación sugieren que el FEV_1, FEV_1/FVC y FEF_{75} actuales llegan a explicar entre el 7% y el 45% de las asociaciones entre el desarrollo temprano y la aparición ulterior de asma[45]. Para estos autores, los datos expuestos prueban con razonable seguridad la importante participación aquí de la disanapsis[45].

Conclusión

A lo largo de los párrafos anteriores hemos revisado la información más destacable que liga disanapsis, HB y asma. Es cierto que faltan todavía muchos aspectos por dilucidar, pero lo que también resulta evidente es que las relaciones existen y que la variable disanapsis ha de tomarse en consideración si queremos profundizar en la visión comprehensiva de la HB o, mejor, de las *hiperrespuestas bronquiales* que acompañan a *las asmas*. La fisiología respiratoria sigue siendo útil y no está acabada.

Bibliografía

1. Boushey HA, Holtzman MJ, Sheller JR, Nadel JA. Bronchial hyperreactivity. Am Rev Respir Dis. 1980;121:389–413.

2. Perpiñá Tordera M. Hiperrespuesta bronquial en el asma. Patogenia y medición. Arch Bronconeumol. 2004;40 Suppl 5:8–13.

3. Perpiñá M, Pellicer C, De Diego A, Compte L, Macián V. Diagnostic value of the bronchial provocation test with methacholine in asthma. A Bayesian analisis approach. Chest. 1993;104:149–54.

4. Galera R, Casitas R, Martínez-Cerón E, Romero D, García-Río F. Does airway hyperresponsiveness monitoring lead to improved asthma control? Clin Exp Allergy. 2015;45:1396–405.

5. Perpiñá Tordera M, García Río F, Álvarez Gutiérrez FJ, Cisneros Serrano C, Compte Torrero L, Entrenas Costa LM, et al. Normativa sobre el estudio de la hiperrespuesta bronquial inespecífica en el asma. Arch Bronconeumol. 2013;49:432–46.

6. Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, Culver BH; Bronchoprovocation Testing Task Force. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. Eur Respir J. 2017;49:1601526.

7. Cockroft DW, Davis BE. Mechanisms of airway hyperresponsiveness. J Allergy Clin Immunol. 2006;118:551–9.

8. Perpiñá Tordera M. Hiperrespuesta bronquial inespecífica. En: Plaza Moral V, ed. Inflamometría en asma, EPOC y rinitis. Barcelona, Viguera Editores. 2012:73–98.

9. O'Byrne PM, Inman MD. Airway hyperresponsiveness. Chest. 2003;123:411S–416S.

10. Wang L, McParland DE, Paré PD. The functional consequences of structural changes in the airways. Implications for airway hyperresponsiveness in asthma. Chest. 2003;123:356S–362S.

11. Bossé Y, Chapman DG, Paré PD, King GG, Salome CM. A "Good" muscle in a "Bad" environment: The importance of airway smooth muscle force adaptation to airway hyperresponsiveness. Respir Physiol Neurobiol. 2011;179:269–75.

12. Chapman DG, Irvin CG. Mechanisms of airway hyperresponsiveness in asthma: The past, present and yet to come. Clin Exp Allergy. 2015;45:706–19.

13. An SS, Mitzner W, Tang WY, Ahn K, Yoon AR, Huang J, et al. An inflammation-independent contraction mechanophenotype of airway smooth muscle in asthma. J Allergy Clin Immunol. 2016;138:294–7.

14. Green MM, Mead J, Turner JM. Variability of maximum expiratory flow-volume curves. J Appl Physiol. 1974;37:67–74.

15. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, Del Campo F, Gáldiz JB, et al. Normativa SEPAR. Espirometría. Arch Bronconeumol. 2013;49:388–401.

16. Mead J. Dysanapsis in normal lungs assessed by the relationship between maximal flow, static recoil, and vital capacity. Am Rev Respir Dis. 1980;121:339–42.

17. Turner JM, Mead J, Wohl ME. Elasticity of human lungs in relation to age. J Appl Physiol. 1968;25:664–71.

18. Tager IB, Weiss ST, Muñoz A, Welty C, Speizer FE. Determinants of response to eucapneic hyperventilation with cold air in a population-based study. Am Rev Respir Dis. 1986;134:502–8.

19. Martin TR, Castile RG, Fredberg JJ, Wohl ME, Mead J. Airway size is related to sex but not lung size in normal adults. J Appl Physiol. 1987;63:2042–7.

20. Brooks LJ, Byard PJ, Helms RC, Fouke JM, Strohl KP. Relationship between lung volume and tracheal area as assessed by acoustic reflection. J Appl Physiol. 1988;64:1050–4.

21. Sheel AW, Guenette JA, Yuan R, Holy L, Mayo JR, McWilliams AM, et al. Evidence for dysanapsis using computed tomographic imaging of the airways in older ex-smokers. J Appl Physiol. 2009;107:1622–8.

22. Sheel AW, Dominelli PB, Molgat-Seon Y. Revisiting dysanapsis: sex-based differences in airways and the mechanics of breathing during exercise. Exp Physiol. 2016;101:213–8.

23. Raghavan D, Jain R. Increasing awareness of sex differences in airway diseases. Respirology. 2016;21:449–59.

24. Lieberman E, Torday J, Barbieri R, Cohen A, Van Vunakis H, Weiss ST. Association of intrauterine cigarette smoke exposure with indices of fetal lung maturation. Obstet Gynecol. 1992;79:564–70.

25. Llapur CJ, Martínez MR, Grassino PT, Stok A, Altieri HH, Bonilla F, et al. Chronic hypoxia accentuates dysanaptic lung growth. Am J Respir Crit Care Med. 2016;194:327–32.

26. Zosky GR, Berry LJ, Elliot JG, James AL, Gorman S, Hart PH. Vitamin D deficiency causes deficits in lung function and alters lung structure. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183:1336–43.

27. Zosky GR, Hart PH, Whitehouse AJO, Kusel MM, Ang W, Foong RE, et al. Vitamin D deficiency at 16 to weeks' gestation is associated with impaired lung function and asthma at 6 years of age. Ann Am Thorac Soc. 2014;11:571–7.

28. Forno E, Weiner DJ, Mullen J, Sawicki G, Kurland G, Han YY, et al. Obesity and airway dysanapsis in children with and without asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2017;191:314–23.

29. Urrutia I, Capelastegui A, Quintana JM, Muniozguren N, Payo F, Martínez Moratalla J, et al. Asociación entre el cociente $FEF_{25-75\%}$/FVC y la hiperreactividad bronquial. Arch Bronconeumol. 2004;40:397–402.

30. Litonjua AA, Sparrow D, Weiss ST. The FEF_{25-75}/FVC ratio is associated with methacholine airway responsiveness. The Normative Aging Study. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159:1574–9.

31. Parker AL, Abu-Hijleh M, McCool FD. Ratio between forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity and FVC is a determinant of airway reactivity and sensitivity to methacholine. Chest. 2003;124:63–9.

32. Parker AL, McCool FD. Pulmonary function characteristics in patients with different patterns of methacholine airway hyperresponsiveness. Chest. 2002;121:1818–23.

33. Baffi CW, Winnica DE, Holguin F. Asthma and obesity: mechanisms and clinical implications. Asthma Res Pract. 2015;1:1.

34. Kent BD, Lane SJ. Twin epidemics: asthma and obesity. Int Arch Allergy Immunol. 2012;157:213–4.

35. Robinson PD. Obesity and its impact on the respiratory system. Paediatr Respir Rev. 2014;15:219–26.

36. Frey U, Latzin P, Usemann J, Maccora J, Zumsteg U, Kriemler S. Asthma and obesity in children: current evidence and potential systems biology approaches. Allergy. 2015;70:26–40.

37. Fitzgerald DA. The weighty issue of obesity in paediatric respiratory medicine. Paediatr Respir Rev. 2017;24:4–7.

38. Gómez-Llorente MA, Romero R, Chueca N, Martínez-Cañavate A, Gómez-Llorente C. Obesity and asthma: A missing link. Int J Mol Sci. 2017;18:1490.

39. Chen Z, Salam MT, Alderete TL, Habre R, Bastain TM, Berhane K, et al. Effects of childhood asthma on the development of obesity among school-aged children. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195:1181–8.

40. Gluckman PD, Hanson MA, Buklijas T. A conceptual framework for the developmental origins of health and disease. J Dev Orig Health Dis. 2010;1:6–18.

41. Krauss-Etschmann S, Bush A, Bellusci S, Brusselle GG, Dahlén SE, Dehmel S, et al. Of flies, mice and men: a systematic approach to understanding the early life origins of chronic lung disease. Thorax. 2013;68:380–4.

42. Hanson MA, Gluckman PD. Early developmental conditioning of later health and disease: physiology or pathophysiology? Physiol Rev. 2014;94:1027–76.

43. Bousquet J, Antó JM, Berkouk K, Gergen P, Antunes JP, Augé P, et al. Developmental determinants in non-communicable chronic diseases and ageing. Thorax. 2015;70:595–7.

44. Sonnenschein-Van der Voort AM, Arends RL, De Jongste JC, Anessi-Maesano I, Arshad SH, Barros H, et al. Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: a meta-analysis of 147,000 European children. J Allergy Clin Immunol. 2014;133:1317–29.

45. Den Dekker HT, Sonnenschein-Van der Voort AMM, De Jongste JC, Anessi-Maesano I, Arshad SH, Barros H, et al. Early growth characteristics and the risk of reduced lung function and asthma: A meta-analysis of 25,000 children. J Allergy Clin Immunol. 2016;137:1026–35.