

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA

**“NIVELES DE 1.25 DIHIDROXIVITAMINA D3 Y SU
RELACIÓN CON EL CONTROL DEL ASMA EN NIÑOS DE 6
A 12 AÑOS DE EDAD”**

POR:

DR. ADRIÁN YONG RODRÍGUEZ

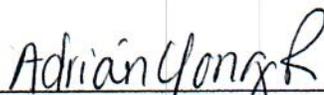
COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

FEBRERO 2015

“Estudio sobre los niveles de 1.25 dihidroxivitamina D3 y su relación con el control del asma en niños de 6 a 12 años de edad”

Código de aprobación Comité de Ética Local: AL-14004

Aprobación de la tesis:



Dr. Adrián Yong Rodríguez

Aspirante al grado de Especialista en Alergia e Inmunología Clínica



Dr. Alfredo Arias Cruz

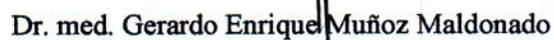
Director de la tesis

Coordinador de investigación



Dra. med. Sandra Nora González Díaz

Jefe de Servicio de Alergia e Inmunología Clínica



Dr. med. Gerardo Enrique Muñoz Maldonado

Subdirector de Estudios de Postgrado

“Estudio sobre los niveles de 1.25 dihidroxivitamina D3 y su relación con el control del asma en niños de 6 a 12 años de edad”

Código de aprobación Comité de Ética Local: AL-14004

Aprobación de la tesis:

Dr. Adrián Yong Rodríguez

Aspirante al grado de Especialista en Alergia e Inmunología Clínica

Dr. Alfredo Arias Cruz

Director de la tesis

Coordinador de investigación

Dra. med. Sandra Nora González Díaz

Jefe de Servicio de Alergia e Inmunología Clínica

Dr. med. Gerardo Enrique Muñoz Maldonado

Subdirector de Estudios de Postgrado

Dedicatoria y/o agradecimientos

Esta tesis está dedicada a la memoria de mi mamá Dulce María Rodríguez Barquero y de mi abuela María Sabina Barquero Rodríguez que fallecieron mientras estaba lejos de mi país. Sin su ejemplo de esfuerzo y dedicación no estaría disfrutando los logros académicos obtenidos hasta ahora.

Le agradezco a Dios y a la Virgen todas las bendiciones recibidas a lo largo de esto dos años de estudios por: la salud, el trabajo, las dificultades, la fuerza y la disciplina dada para lograr una meta más en mi vida.

Le doy infinitas gracias a mi esposa Marcela, a mi papá Bernal, a mi suegra Cira y a toda mi familia por el apoyo y el cariño brindado en la distancia y por la comprensión dada a lo largo de todo este tiempo. Muchos momentos especiales y dolorosos ocurrieron estando tan lejos de mi hermosa Costa Rica y sin su cariño y comprensión no se hubiera logrado esta meta.

Le agradezco a mis profesores del Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica por su guía y por compartir sus conocimientos, y a mis compañeros: Julio, Rafael y Samuel por su amistad.

Estoy muy agradecido con Dios y con la vida por tantas bendiciones y oportunidades y le pido a Dios que me guíe en el futuro para seguir cosechando logros para mi esposa, familia, trabajo y vida académica.

Deseo con ansias regresar a Costa Rica y poner en práctica todo lo aprendido para ayudar a todos esos niños con enfermedades alérgicas cuyas familias, por alguna razón, no tienen los medios económicos para pagar una atención médica de calidad. Espero que con esta labor pueda contribuir al fortalecimiento de la seguridad social y la equidad que ha caracterizado a mi país. Muchas gracias México por haberme recibido.

Tabla de contenidos

Capítulo	Página
1. Resumen	11
Capítulo II	
2. Introducción	13
Capítulo III	
3. Hipótesis	15
3.1 Hipótesis nula	15
Capítulo IV	
4. Objetivos	16
4.1 Objetivo general	16
4.2 Objetivos específicos	16
Capítulo V	
5. Marco teórico	17
5.1 El asma	
5.1.1 Definición del asma	17
5.1.2 Epidemiología del asma	17
5.1.3 Consecuencias del asma	18
5.1.4 Síntomas del asma	18
5.1.5 Diagnóstico del asma	18
5.1.6 Diagnósticos diferenciales del asma	19
5.1.7 Fisiopatología del asma	19
5.1.8 Evaluación control y la gravedad del asma	23
5.1.9 Fenotipos del asma	24
5.1.10 Tratamiento del asma	25
5.2 La espirometría	26
5.3 La prueba del control del asma	27
5.4 La prueba cutánea por escarificación	27
5.5 La vitamina D	28
5.5.1 El metabolismo de la vitamina D	28

5.5.2 Evaluación de la vitamina D	29
5.5.3 La vitamina D y el sistema inmunológico	29
5.5.4 La vitamina D y el asma	30
5.6 El índice de masa corporal, el asma y la vitamina D	32

Capítulo VI

6. Material y métodos	33
6.1 Tipo de estudio	33
6.2 Población del estudio	33
6.3 Características de la población	33
6.4 Cálculo y fundamento de la muestra	34
6.5 Criterios de inclusión	34
6.6 Criterios de exclusión	34
6.7 Criterios de eliminación	35
6.8 Lugar de referencia y método de reclutamiento	35
6.9 Descripción del diseño	36
6.10 Descripción de los procedimientos de la investigación	37
6.10.1 Toma de la muestra de sangre y procesamiento	37
6.10.2 La espirometría	38
6.10.3 Aplicación de la prueba del control del asma (ACT)	38
6.10.4 Prueba cutánea por prick	38
6.10.5 Determinación del foto tipo de la piel	39
6.10.6 Evaluación de los factores de riesgo para exacerbación de la enfermedad y obstrucción de la vía aérea	39
6.11 Procesamiento de los datos recolectados	39

Capítulo VII

7. Análisis estadístico	40
-------------------------	----

Capítulo VIII

8. Resultados	41
---------------	----

Capítulo IX

9. Discusión	44
--------------	----

Capítulo X	
10. Conclusiones	49
Capítulo XI	
11. Bibliografía	50
Capítulo XII	
12. Anexos	58
Capítulo XII	
12. Autobiografía	65

Índice de tablas

Tabla	Página
Características de la población estudiada	58
Factores de riesgo para la exacerbación del asma	59
Condiciones asociadas al no control del asma	60
Función pulmonar, niveles de vitamina D y el índice de masa corporal	61

Índice de figuras

Figura	Página
Magnitud del diámetro de la pápula del <i>D. farinae</i> y la vitamina D	62
Relación entre la magnitud del diámetro de la pápula del <i>D. pteronyissinus</i> y la vitamina D	63
Área bajo la curva modelo de predicción del valor de FEV1 en relación al IMC y la vitamina D	64

Lista de abreviaturas

ACT: Prueba del control de la asma

SPT: Prueba cutánea por punción (por sus siglas en inglés).

IMC: Índice de masa corporal

SABA: Broncodilatador de acción corta

1.25OHD3: 1.25 hidroxivitamina D3

GINA: Iniciativa Global del Asma

ISAAC: Estudio Internacional de la Alergia y el Asma en la Infancia

OMS: Organización Mundial de la Salud

PEF: Pico espiratorio flujo

FEV1/CVF: Índice de Tiffeneau

FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo

CVF: Capacidad vital forzada

IgE: Inmunoglobulina E

IL: Interleucina

n-3 PUFA: Ácidos grasos de cadena corta

PAMPS: Patrones de moléculas asociados a patógenos

PAR: Receptores de proteasas

NOD: Receptores tipo NOD

TLR: Receptores similares a toll

LCR: Receptores de lectina tipo C

ROS: Radicales libres de oxígeno

TSLP: Linfoproteína estromal del timo

GM-CSF: Factor de crecimiento de colonias granulocíticas

TGF-β: Factor de transformación beta

CTLA-4: Antígeno citotóxico 4 del linfocito T

PDGF: Factor de crecimiento derivado de las plaquetas

EGF: Factor de crecimiento y elongación

LABA: Broncodilatador de acción prolongada

LTRA: Inhibidores de los receptores de leucotrienos

25OHD: 25 hidroxivitamina D

1.25OHD3: 1.25 hidroxivitamina D2

VDR: Receptor de la vitamina D

ENSALUT: Instituto Nacional de Salud y Nutrición

Capítulo I

1. Resumen

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica que se caracteriza por hiperreactividad de la vía aérea¹. En México, la incidencia del asma en niños es variable. Se estima que en el norte de la república es de 2.5-5%³. Aunque el asma no es una enfermedad curable, es controlable. Su control depende de varios factores, incluyendo el estado nutricional.⁵ Melen *et al* demostraron la relación entre los genes asociados con la obesidad y el asma.⁶ Por otro lado, Gupta *et al* observaron que los niveles bajos de la vitamina D pueden afectar el control y la gravedad de la enfermedad.⁷

Este estudio tuvo como objetivo evaluar el efecto de los niveles de la vitamina D sobre el control del asma en un grupo de niños en edad escolar. Para este fin, fue seleccionada una muestra de 40 niños asmáticos de 6 a 12 años de edad, atendidos en el servicio de alergología del Hospital Universitario de Monterrey, México. A dichos niños se les determinó el nivel sérico de la vitamina D y se les evaluó la función pulmonar por medio de espirometría. Los síntomas del asma fueron calificados mediante de la prueba del control del asma (ACT). Adicionalmente, se analizó el perfil de sensibilización a alérgenos mediante pruebas cutáneas por punción (SPT), se evaluó su estado nutricional por el cálculo del índice de masa corporal (IMC) y se determinaron el fototipo de la piel y los factores de riesgo para la exacerbación de la enfermedad y obstrucción fija de la vía aérea.

Los resultados se analizaron por medio de estadística descriptiva y aplicada. Se utilizó una prueba de transformación de Fischer y una prueba de *chi* cuadrada para determinar la relación entre las categorías. Se consideró significativo un valor de $P \leq 0.05$.

Fueron evaluados en total 40 niños asmáticos entre los 6 a los 12 años de edad, de los cuales fueron 17 mujeres y 23 hombres, con una edad media de 9 años. En relación al índice de masa corporal, 52.5% de los niños se encontraba por arriba del percentil 85%, y de éstos, 30% estuvo en el rango de obesidad ($p = 0.05$). El 82.5% de los niños tuvo un foto tipo de piel IV-V ($p = 0.05$). Los niveles de vitamina D observados en la población estuvieron entre 15.1 y 35.9 ng/mL. El 84.2% de la población estudiada tuvo un nivel insuficiente de vitamina D, con un valor promedio de 27 ng/mL. A 30 de los 40 niños evaluados se les habían realizado SPT al momento del análisis de los datos, y de ellos el 60.7% estaba sensibilizado a los ácaros del polvo casero y al menos a una especie de polen. Treinta y nueve niños tenían la coexistencia de alguna enfermedad, siendo la más común la rinitis alérgica. Solo 18 de los 40 niños estudiados utilizaban un esteroide inhalado para el

tratamiento de su asma al momento del estudio. El resultado del ACT fue mayor de 20 puntos en 77% de los niños. Por otro lado, en 32.5% del total el valor del FEV1 era menor al 80% y los niveles de vitamina D por debajo del rango normal ($p = 0.04$).

En un modelo de predicción logarítmica, se observó que los niños con niveles normales de vitamina D y un IMC normal, tienen 95% de probabilidades de tener un FEV1 mayor a 80%. En este mismo modelo, los niños con un IMC mayor al percentil 85% y niveles bajos de vitamina D tienen 23% de probabilidades de tener un FEV1 normal ($p = 0.02$).

Este estudio es el primero en evaluar los niveles de vitamina D en el asma en un grupo de niños escolares en el noreste de México y muestra la relación que existe entre el nivel de la vitamina D y el control de la enfermedad y el estado nutricional del niño.

Capítulo II

2. Introducción

El asma es una enfermedad inflamatoria de la vía aérea, caracterizada por episodios recurrentes de tos, disnea, opresión del tórax y sibilancias de predominio nocturno o temprano por las mañanas. Es exacerbada por cambios de temperatura, risa, ejercicio, infecciones de la vía respiratoria, alérgenos, humo del cigarro y otros contaminantes ambientales.¹ El asma afecta aproximadamente 5-16% de la población mundial. La incidencia varía de un país a otro. En los últimos años la incidencia del asma mostró una tendencia a disminuir en países desarrollados, mientras que en países en vías de desarrollo, incluyendo latinoamericanos, tuvo una tendencia al aumento.^{1,2} De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), la incidencia de asma en México es de 2.5-5%, mientras que estudios locales reportan una prevalencia de 3.4-5.6% en niños del norte del país.^{3,4} El asma provoca aproximadamente 250 mil muertes al año alrededor del mundo y genera un gasto anual en salud en los Estados Unidos de \$18 millones de dólares americanos.^{1,2}

Aunque el asma no es una enfermedad curable, puede controlarse. El control del asma depende de múltiples factores que incluyen: genéticos, ambientales, infecciosos, humo de cigarro, contaminantes ambientales, ejercicio, estrés, irritantes inhalables, clima, alérgenos y adherencia al tratamiento, así como factores psicosociales, socioeconómicos y nutricionales.⁵

Algunos estudios han mostrado que niños con obesidad y sobrepeso tienen mayor riesgo de padecer tener asma no controlada, mayor riesgo de exacerbaciones y menor función pulmonar, mientras que en adultos se ha observado también una mayor resistencia a los corticoesteroides.⁶

En un estudio realizado por Gupta *et al* en el 2011, se observó que los niños asmáticos con niveles bajos de vitamina D experimentan mayor resistencia al tratamiento y presentan una enfermedad más grave y difícil de controlar.⁷ La vitamina D o 1.25 dihidroxivitamina D3 (1.25OHD3), es una hormona sintetizada por la actividad conjunta de la piel, el hígado y el riñón. Esta vitamina posee una actividad inmunorreguladora por un mecanismo dependiente de la interleucina 10, la cual aumenta el efecto inmunosupresor de los glucocorticoides, reduce la proliferación del músculo liso, disminuye la liberación de citocinas que favorecen la remodelación de la vía aérea, inhibe la liberación de mediadores por los fibroblastos y reduce la inflamación de la vía aérea provocada por infecciones virales.⁸

Se ha considerado a la deficiencia de la vitamina D como un problema que afecta principalmente a habitantes de países ubicados fuera de la zona intertropical, ya sea por arriba o por abajo de las latitudes 25 norte o sur. Sin embargo, estudios realizados en países en zonas intertropicales han demostrado la existencia de un número importante de casos con niveles de vitamina D por debajo de lo normal. En una cohorte de 136 adolescentes de la ciudad de Sao Paulo Brasil, De Santos *et al* encontraron que el 60% tenía deficiencia de vitamina D.⁹ Por otro lado, en un estudio realizado por Lasky *et al* en Costa Rica, en el que incluyeron 616 niños de 6-14 años de edad con asma, encontraron que el 26% tenían niveles de vitamina D por debajo de lo normal.¹⁰

Los niveles bajos de la 1.25OHD3 se han asociado a algunos fototipos de la piel. En un estudio conducido en el Servicio de Endocrinología del Hospital Agamenon Magalhaes de la Universidad de Pernambuco en Brasil, se evaluó la relación entre el nivel de la vitamina D y el fototipo de la piel en un grupo de 894 personas de 12 a 58 años de edad. Se observaron niveles bajos de 1.25OHD3 en 28% y 45% de los sujetos con fototipos III y IV respectivamente.¹¹

Este estudio tuvo como objetivo evaluar el efecto de los niveles de la vitamina D sobre el control del asma en un grupo de niños en edad escolar del noreste de México. Hasta el momento, éste es el primer estudio que evalúa el efecto de los niveles de vitamina D sobre el control del asma en niños de 6 a 12 años de edad en el noreste de la República Mexicana.

Capítulo III

3. Hipótesis

Existe una relación entre los niveles de 1.25 dihidroxivitamina D3 y el control del asma en los niños de 6 a 12 años de edad

3.1 Hipótesis nula

No existe una relación entre los niveles de 1.25 dihidroxivitamina D3 y el control del asma en los niños de 6 a 12 años de edad.

Capítulo IV

4. Objetivos

4.1 Objetivo general:

Evaluar la relación entre los niveles séricos de vitamina D en niños asmáticos de 6 a 12 años de edad y el control de su asma.

4.2 Objetivos específicos:

Evaluar en la población estudiada:

1. La relación entre los niveles séricos de vitamina D y el control clínico del asma.
2. La relación entre la función pulmonar medida por espirometría y los niveles séricos de vitamina D.
3. La asociación entre la sensibilización a aeroalérgenos y los niveles séricos de vitamina D.
4. La relación entre el IMC y los niveles séricos de la vitamina D.

Capítulo V

5. Marco teórico

5.1 Asma

5.1.1 Definición de asma

En este estudio se utiliza la definición del asma que aparece en la actualización del año 2014 de la Iniciativa Global del Asma (GINA):

El asma es una enfermedad heterogénea, que se caracteriza por una inflamación crónica de la vía aérea. Se define por una historia de síntomas respiratorios como: sibilancias, disnea, opresión en el pecho y tos, que varían a lo largo del tiempo en intensidad, junto a una obstrucción variable del flujo aéreo.¹²

5.1.2 Epidemiología del asma

La incidencia y la prevalencia del asma son variables. De acuerdo a la OMS, se estima que 5 - 16% de la población del planeta padece asma.³ El Estudio Internacional del Asma y las Alergias en la Infancia (ISAAC por sus siglas en inglés), demostró que ha aumentado la prevalencia del asma en América Latina, África y Asia. En México, este estudio reveló una prevalencia de 10-15% en los niños de 6 a 11 años de edad y de 5-10% en los adolescentes de 13 a 14 años de edad.¹³ Estudios epidemiológicos realizados en los Estados Unidos mostraron un mayor riesgo de padecer asma en los niños de origen latino (5-13.2%), en comparación con los niños caucásicos (2.5%).¹⁴

En México, la prevalencia del asma varía de una región a otra. Un estudio realizado por López Pérez *et al*, en un grupo de 4,742 niños en la Ciudad de México, reportó una prevalencia de 42.6% de niños con alergia, de los cuales 14.9% tenía asma, mientras que en el norte de la república se ha encontrado una prevalencia de 3.4 - 5.6%.^{15,14}

5.1.3 Consecuencias del asma

La OMS estima un total de 250 mil muertes al año por el asma alrededor del mundo y una pérdida de 15 millones de días laborales al año por síntomas de la enfermedad.¹ A pesar de una disminución en la mortalidad del asma, hay un aumento en el gasto en salud derivado de su atención. En los Estados Unidos de América, en el periodo de 2003 a 2005 hubo un gasto en salud de 18 millones de dólares americanos atribuidos al asma, 75% del cual se atribuyó a visitas a emergencia y hospitalizaciones.² En México, un estudio realizado por Rico Méndez *et al*, estimó un gasto en salud atribuido al asma en 28.4 millones de dólares americanos en el año 1996 en el Instituto Mexicano del Seguro Social.¹⁶

5.1.4 Síntomas del asma

El asma se caracteriza por la presencia de sibilancias, disnea, opresión en el pecho y tos. Dichos síntomas tienen que cumplir con los siguientes criterios: debe haber más de un síntoma presente; los síntomas varían en el tiempo y en intensidad; los síntomas empeoran en la noche o al caminar; los síntomas son disparados por el ejercicio, la risa, la inhalación de aire frío; y los síntomas son más graves con las infecciones provocadas por virus.¹²

5.1.5 Diagnóstico del asma

Para este estudio, se consideró como diagnóstico de asma las recomendaciones dadas por la guías guías de GINA 2014. De acuerdo éstas, el diagnóstico del asma se basa en dos pilares: la historia de síntomas respiratorios variables y la confirmación de la obstrucción variable del flujo aéreo.¹²

La historia de síntomas respiratorios variables se determina por la presencia de los siguientes síntomas: sibilancias, disnea, opresión en el pecho y tos. Dichos síntomas tienen que cumplir con los siguientes criterios: debe haber más de un síntoma presente; los síntomas varían en el tiempo y en intensidad; los síntomas empeoran en la noche o al caminar; los síntomas son disparados por el ejercicio, la risa, la inhalación de aire frío; y los síntomas son más graves con las infecciones provocadas por virus.¹²

El método para la confirmación de la obstrucción variable del flujo aéreo varía de acuerdo a la edad del paciente. En niños entre los 6 a los 12 años de edad la confirmación de la obstrucción variable del flujo aéreo se basa en:

- 1) Documentar una variabilidad excesiva de la función pulmonar. La variabilidad excesiva de la función pulmonar se determina por una variabilidad mayor o igual a 13% del mejor valor diario recopilado en el diario del pico espiratorio flujo (PEF) en 2 semanas;
- 2) Determinar la existencia de la limitación del flujo aéreo. La limitación del flujo aéreo se evalúa por medio de la espirometría por una relación de FEV1/CVF (índice de Tiffeneau) menor a 0.9;
- 3) Documentar la reversibilidad posterior a una prueba con SABA. En los niños una reversibilidad en el FEV1 mayor a 12% se considera diagnóstica de limitación variable del flujo aéreo: y
- 4) Una prueba de reto con una caída del FEV1 mayor a 12% o en el PEF mayor a 15%.¹²

5.1.6 Diagnósticos diferenciales del asma

El asma es una enfermedad caracterizada por síntomas muy inespecíficos que pueden estar presentes en otras enfermedades de la vía aérea alta y baja, por lo que puede ser sobre diagnosticada.¹² Se estima que el asma es sobre diagnosticada por el médico en 3.4% de las veces.¹⁷ En las personas con sobrepeso y obesidad, la disnea por una mala condición física se confunde con el asma en 10% de los casos.¹⁸

Los diagnósticos diferenciales del asma cambian de acuerdo a la edad del paciente.¹⁹ Los diagnósticos diferenciales del asma en los niños de 6 a 12 años de edad incluyen: síndrome de disfunción de la vía aérea superior, inhalación de cuerpos extraños, bronquiectasias, disfunción ciliar primaria, cardiopatías congénitas, displasia broncopulmonar, fibrosis quística, parálisis de las cuerdas vocales, síndrome de disfunción ventilatoria y deficiencia de alfa 1 antitripsina.¹²

5.1.7 Fisiopatología del asma

El asma se caracteriza por un patrón no específico de inflamación atribuido principalmente a un mecanismo mediado por la inmunoglobulina del tipo E (IgE) y aunque más recientemente se han descrito mecanismos independientes de la hipersensibilidad tipo uno. En estudios conducidos

durante los años de 1950 a 1960 en autopsias de pacientes con asma, se reconoció a la inflamación de la vía aérea como la causa de la enfermedad.²⁰

El conocimiento actual de la fisiopatología del asma ha sido apoyado por la investigación en modelos experimentales. La mayoría de las observaciones son obtenidas de modelos murinos que comparten varias similitudes con la respuesta inmunológica en el humano, incluyendo la respuesta Th2 y eosinófilos con una morfología similar. Sin embargo, la respuesta a fármacos es antagónica, como se observó con los inhibidores de la interleucina 5 (IL-5).²¹

En la fisiopatología del asma se observan cuatro eventos relevantes: (1) la epigenética, (2) la infiltración celular y liberación de mediadores de la inflamación, y (3) la remodelación.²²

La genética es relevante en el desarrollo del asma, estudios epidemiológicos mostraron que los hijos de madres asmáticas tienen 3 veces más riesgo de desarrollar asma que los hijos de madres sanas, el asma es una enfermedad poligénica a la cual se asocian al menos 30 genes diferentes. Esto permite distinguir en la enfermedad diferentes endotipos y fenotipos y una respuesta variable al tratamiento²³. Entre los genes más relevantes están aquellos relacionados con: (1) la respuesta de los linfocitos Th2, (2) los genes asociados con la respuesta inmune innata y la respuesta T reguladora, (3) aquellos asociados con la inflamación, (4) los asociados con la remodelación de la vía aérea, (5) aquellos relacionados con la broncoconstricción y (6) los asociados con la disfunción del epitelio.^{24,25,26}

La epigenética es el estudio de aquellos factores no genéticos que intervienen en la regulación y la expresión de los genes sin que haya un cambio en la secuencia de los nucleótidos, a través de la metilación, la acetilación y la fosforilación de los genes.²⁷ Como lo describieron Prescott S et al, la programación de cómo se van expresar los genes va depender de la disrupción epigenética provocada por la exposición a virus, bacterias, al humo del cigarro, a contaminantes ambientales, a alérgenos, al consumo de ácidos de cadena larga (n-3 PUFA), de antioxidantes, de probióticos, de folatos y vitaminas. La disrupción epigenética puede llevar a cambios en la función reguladora del sistema inmune y predisponer a la persona a desarrollar alergias.²⁸

En la fisiopatología del asma hay una íntima relación entre el sistema inmune innato y adaptativo.²² Las infecciones por virus, los contaminantes ambientales, el humo del cigarro y los alérgenos con una alta actividad de proteasas lesionan la mucosa de la vía aérea y activan los receptores de reconocimiento de patrones asociados a patógenos (PAMPS) como: los receptores de

proteasas (PAR), los receptores similares a toll (TLR), los receptores similares a NOD (NLR) y los receptores de la lectina tipo C (LCR). La lesión de la mucosa de la vía aérea provoca la liberación de radicales libres (ROS), ácido úrico, factor estimulante de la linfoproteína estromal del timo (TSLP), factor de crecimiento de colonias granulocíticas (GM-CSF), interleucina 25 (IL-25) e interleucina 33 (IL-33), que funcionan como moléculas quimioattractantes para células inflamatorias como neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos, mastocitos y Basófilos.^{29,30} La activación de los PAMPS provoca un incremento en la expresión de los mediadores de la transcripción como GATA-3 y STAT-6, que favorecen la diferenciación de los linfocitos T a células T Th2.^{20,31} La mayor expresión de los NLR favorece la diferenciación de los linfocitos T a células T Th17 y Th2, la mayor activación de TLR 4 y 8 junto a una mayor expresión de IL-1 e IL-6 impide la tolerancia a los alérgenos por el sistema inmunológico.³¹

La lesión de la mucosa de la vía aérea permite una mayor captura de alérgenos por las células dendríticas del epitelio. Existen dos tipos de células dendríticas, las células dendríticas CD11+ que diferencian los linfocitos T a células T del tipo Th2 y las células dendríticas CD11- que favorecen la respuesta T reguladora.³³ Las células dendríticas que capturaron alérgenos se trasladan a los ganglios linfáticos locales, donde se lleva a cabo la presentación de antígenos a la célula T. La presencia de una mayor cantidad de citocinas del tipo Th2 como IL-4, IL-5 e IL-13, por los eventos ya descritos, favorece la diferenciación de los linfocitos T a células T Th2. La síntesis de IgE específica a los alérgenos desencadena una respuesta de hipersensibilidad tipo I.²⁹ La presencia de un microambiente Th2 bajo en IL-10, factor de transformación beta (TGF-B) y el antígeno citotóxico 4 del linfocito T (CTLA-4) impide la respuesta T reguladora.³⁴

El TGF-B es una citocina T reguladora, pero ante la presencia de la IL-1B e IL-6 favorece la diferenciación de la célula T a un linfocito Th17.³⁵ La célula T Th17 se asocia a enfermedades autoinmunes. En el asma, las citocinas liberadas por el linfocito Th17, IL-17A, IL-17F, IL-21 e IL22, se asocian a una infiltración por neutrófilos y eosinófilos en la mucosa bronquial, como se observa en el paciente con el fenotipo de asma neutrofílica en mujeres adultas con obesidad sin atopía.^{36,37}

En diferentes estudio experimentales se observó que los neutrófilos y los eosinófilos en el asma aumentan la inflamación de la mucosa de la vía aérea, crean un mayor riesgo de exacerbación y de resistencia a los esteroides, y aumentan la lesión en los tejidos debido a: la liberación de gránulos con proteínas catiónicas (proteína catiónica principal, neurotoxina derivada del eosinófilo,

proteína básica mayor, peroxidasa del eosinófilo), proteínas con actividad de proteasa (lisozinas, mieloperoxidasa, lactoferrina y gelatinasa) y a un mayor estrés oxidativo.^{38,39,40}

La lesión y la inflamación crónicas provocan en el epitelio bronquial una remodelación de la mucosa. La remodelación de la mucosa del bronquio se caracteriza por proliferación de fibroblastos, hipertrofia del músculo liso del bronquio, depósito de colágeno, engrosamiento de la membrana basal y aumento en el número de células productoras de moco.²¹ Estudios recientes evidencian que la remodelación del bronquio no es exclusiva del adulto, Malmstron et al y Boosley et al, determinaron la presencia de remodelación de la vía aérea en niños de 3 años de edad.^{41,42} La remodelación de la vía aérea no se comprende bien pero se cree que se debe a un efecto crónico de las citocinas liberadas por el epitelio bronquial inflamado como el factor derivado del crecimiento de las plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento y elongación (EGF), el factor de insulina 1 y la IL-11 favorecen la hipertrofia del músculo liso del bronquio y la activación de los fibroblastos.²⁰ La hiperplasia de las células de Goblet se atribuye al estímulo provocado por el EGF, la IL-4 y la IL-13, la transdiferenciación de la célula de Goblet cambia el contenido de mucina en el moco y lo hace más espeso.^{29,43}

La inflamación y la remodelación de la vía aérea en el niño con asma provocan una enfermedad grave, difícil de controlar, más resistente al tratamiento y lleva a un deterioro en la función pulmonar.⁴⁴ Fitzpatrick et al, en un grupo de 300 niños con asma grave, demostraron algún grado de remodelación de la vía aérea.⁴⁵

5.1.8 Evaluación del control y la gravedad del asma

Para evaluar el control del asma se consideraron 3 categorías: (1) evaluación de los síntomas, el control y el riesgo de futuras exacerbaciones, (2) evaluación de aspectos relacionados con el tratamiento y (3) evaluación de las comorbilidades.¹²

La evaluación de los síntomas, el control y el riesgo de futuras exacerbaciones se estudiaron de acuerdo a los siguientes parámetros: (1) evaluación de los síntomas en las últimas 4 semanas, (2) la identificación de los factores de riesgo para exacerbación y obstrucción permanente de la vía aérea bronquial y (3) la evaluación de la función pulmonar al inicio del tratamiento y cada 3-6 meses posterior al inicio de tratamiento.¹²

La evaluación de los aspectos relacionados al tratamiento se determinó por los siguientes puntos: (1) documentar el paso de tratamiento en el que se encuentra el paciente, (2) evaluación de la técnica de inhalación, adherencia y efectos adversos del medicamento controlador, (3) revisión del plan de acción del paciente y (4) determinar las actitudes, metas y capacidades del paciente sobre los medicamentos prescritos para el control del asma.¹²

La evaluación de las comorbilidades se realizó por la presencia de alguno de los siguientes padecimientos: rinitis alérgica, alergia a los alimentos, sobrepeso y obesidad, apnea obstructiva del sueño, ansiedad, depresión, rinosinusitis y reflujo gastroesofágico.¹²

La evaluación de los síntomas del asma en las últimas 4 semanas se hizo por interrogatorio clínico; para tal efecto se cuenta con cuestionarios ya validados que analizan la presencia, la frecuencia y la gravedad de los síntomas diurnos, nocturnos, la limitación a la actividad física, la calidad de vida y el uso de medicamentos de rescate, un ejemplo de este tipo de cuestionarios es el ACT.¹²

La identificación de los factores de riesgo para una exacerbación se centró en la evaluación de tres aspectos: (1) las exacerbaciones, (2) la función pulmonar y (3) los efectos adversos al tratamiento controlador.¹²

Las exacerbaciones se evaluaron por la presencia de factores de riesgo, que si están presentes ponen al paciente en riesgo de una crisis aguda de asma incluso si tiene síntomas leves y esporádicos de asma. Los factores de riesgo son síntomas de asma no controlados, uso excesivo de salbutamol (más de 1 inhalador de 200 dosis de salbutamol al mes), mala adherencia al tratamiento, uso inadecuado o no uso de ICS, problemas psicológico o socioeconómicos, exposición al humo del cigarro, sensibilización a los alérgenos, presencia de alguna comorbilidad específicamente sobrepeso y obesidad, rinosinusitis, alergia a los alimentos, embarazo, eosinofilia en sangre periférica, eosinófilos en el esputo, más de una crisis grave de asma en los últimos 12 meses y el antecedente de ventilación mecánica asistida.¹²

Se recomienda evaluar el riesgo y el control del asma por medio de valoración de la función pulmonar, hasta 10-13% de los pacientes asmáticos no reconocen los síntomas del asma¹. La incapacidad del paciente asmático en reconocer los síntomas del asma puede deberse al uso continuo de SABA o broncodilatadores de acción prolongada (LABA), confusión de los síntomas con otras entidades como la mala condición física por el sedentarismo, el sobrepeso y la obesidad,

síntomas de ansiedad y depresión o una mala función pulmonar basal.¹² La función pulmonar se valora por la espirometría, FEV1 menor a 80% del predicho, índice de Tiffeneau menor a 80% del valor estimado normal o más de 12% o 200 ml de reversibilidad en el FEV1 posterior al uso de SABA cuando aún se está bajo el efecto de un LABA indica un asma no controlada.¹²

La mayoría de las personas con asma no suelen tener efectos adversos con el tratamiento; sin embargo, aquellos que utilizan esteroides orales con frecuencia, usan ICS a dosis altas por un periodo mayor a 3 meses o consumen inhibidores del citocromo P450 están en riesgo de presentar efectos adversos, estos factores de riesgo deben evaluarse durante el análisis del control de la enfermedad.¹²

La obstrucción permanente de la vía aérea al flujo del aire se determina por la espirometría por un FEV1 menor a 60% del predicho o una relación FEV1/CVF menor a 0.80 que no mejora tras una prueba de reversibilidad con SABA.¹² Se consideran factores de riesgo para desarrollar una obstrucción permanente de la vía aérea al flujo del aire no usar ICS; la exposición al humo del cigarro, a contaminantes ocupacionales y a químicos nocivos; la presencia de un FEV1 menor a 60%; el exceso de secreción de moco y esputo con eosinófilos o la eosinofilia en sangre periférica.¹²

5.1.9 Fenotipos del asma

La clasificación utilizada anteriormente de sibilancias recurrentes, sibilancias de inicio temprano, sibilancias persistentes y sibilancias de inicio tardío, no se utiliza actualmente por ser poco confiable para efectos de diagnóstico y de tratamiento en situaciones clínicas en la vida real.⁴⁶

En la actualidad se identifican diferentes tipos de fenotipos de asma, de acuerdo a la metodología del estudio estos se clasifican por el tipo de disparador, por el patrón de obstrucción del flujo de la vía aérea bronquial, por los hallazgos radiológicos o por el patrón de inflamación observado en la vía aérea.⁴⁷ Los fenotipos del asma más comunes son:

- a. Asma extrínseca o alérgica: es mediada por IgE, inicia en la juventud, principalmente en hombres, con historia familiar de alergias, tiene buena respuesta a los ICS y mayor FEV1.^{12,47}
- b. Asma intrínseca o no alérgica: no mediada por IgE, los síntomas inician a mayor edad, principalmente en mujeres, con sobrepeso y obesidad, sin historia familiar de alergias, hay mayor incidencia de sinusitis, pólipos nasales e hipersensibilidad a la aspirina, sufren de una enfermedad

más grave con mayor exacerbación por las infecciones por virus en la vía aérea superior así como por el estrés, el reflujo gastroesofágico y los irritantes ambientales.^{12,47}

c. Asma inducida por la aspirina: es un asma de inicio tardío, no hay atopia, se observa principalmente en mujeres, es un asma grave con síntomas desencadenados por el consumo de aspirina y/o antiinflamatorios no esteroideos, los pacientes tienen mayor incidencia de pólipos, sinusitis (34-60%) y responden bien a la desensibilización a la aspirina, los esteroides tópicos y los inhibidores de los receptores de leucotrienos (LTRA).^{47,48}

d. Asma eosinofílica: presenta más de 3% de eosinófilos en el esputo, tiene prevalencia de 36% en los casos de asma no controlada, se asocia a una buena respuesta al tratamiento con esteroide y correlaciona con la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO). Es un predictor de asma grave en pacientes con niveles persistentemente altos de eosinófilos en el esputo (>3%) pese al tratamiento controlador. Se relaciona a asma grave, con mayor número exacerbaciones y sensibilidad a la aspirina.^{12,47,49}

c. Asma neutrofílica: tiene una prevalencia de 20-30% de los pacientes con asma, puede presentarse junto al asma eosinofílica. Se observa principalmente en mujeres adultas, obesas sin atopia. Indica una enfermedad grave y con menor respuesta a los esteroides.^{47,49}

5.1.10 Tratamiento del asma

El tratamiento del asma en la actualidad está determinado por guías de manejo, existen diferentes guías de manejo a nivel internacional, sin embargo, varían muy poco entre ellas y en general todas las guías se dividen el tratamiento en agudo y control de la enfermedad. Todas las guías dirigen el tratamiento de acuerdo al control de la enfermedad, los factores de riesgo y la obstrucción del flujo aéreo.^{12,50,51,52}

En este marco teórico no se adentró en el tratamiento del asma, en vista que este estudio no es un protocolo terapéutico; sin embargo, podemos decir que el asma se trata por pasos terapéuticos del 1 al 5, de acuerdo a su gravedad y grado de control.^{12,50,51,52}

- a. Paso 1: Salbutamol en caso necesario, valorar usar ICS a dosis bajas.¹²
- b. Paso 2: ICS a dosis bajas, alternativa uso de LTRA.¹²
- c. Paso 3: Dosis bajas de ICS combinado con LABA, alternativa ICS a dosis media.¹²

d. Paso 4: Dosis medias de ICS combinado con LABA.¹²

e. Paso 5: Uso de anticuerpos monoclonales anti IgE o esteroides orales.¹²

5.2 La espirometría

La espirometría analiza la función pulmonar, es un estudio estandarizado y reproducible en niños y adultos. Es útil en la evaluación de la gravedad de la obstrucción de la vía aérea baja en el asma y tiene capacidad pronóstica.⁵³

Los valores normales de la función pulmonar están preestablecidos de acuerdo al grupo étnico, el género, la edad, la talla y el peso del paciente;⁵⁴ sin embargo, se recomienda realizar varias mediciones para determinar el mejor valor individual de cada paciente.¹²

La espirometría mide el flujo espiratorio máximo y el volumen de aire exhalado durante una maniobra de espiración vital forzada.⁵⁴ Tiene la ventaja de ser un estudio de fácil acceso, con metodología, rendimiento y especificaciones técnicas estandarizadas y bien establecidas, es un estudio dependiente del esfuerzo del paciente.⁵⁵

Se pueden obtener varios resultados, pero los más relevantes en el asma son el FEV1, la CVF y la relación FEV1/CVF; otras mediciones como el PEF y el FEF25-75% son valores secundarios, además se puede obtener un gráfico de la curva de flujo volumen que puede mostrar un patrón obstructivo como en el paciente con asma.⁵⁵

Al ser variable la obstrucción del flujo aéreo, la espirometría es importante para confirmar la enfermedad, evaluar la gravedad, el grado de control, el riesgo de exacerbación y la respuesta al tratamiento.⁵²

La espirometría es un estudio reproducible en el 75% de los niños,⁵⁷ se recomienda realizar el estudio 4-6 horas después de la última inhalación de SABA o 12 horas después de la última inhalación de LABA; sin embargo, la decisión de evitar el uso de drogas broncodilatadoras previo a la espirometría depende de la hipótesis del estudio.^{12,55}

La respuesta al tratamiento puede requerir semanas o meses para ser evidente en la espirometría, tanto el VEF1 como la CVF mejorarán como respuesta al tratamiento para el asma por

el aumento del calibre de la vía aérea y la disminución del volumen residual; sin embargo, la relación FEV1/CVF muestra un cambio mínimo.⁵⁸

De acuerdo a la guía de GINA 2014, un asma controlada debe de tener un FEV1 y una FEV1/CVF mayor a 80% del predicho, con una reversibilidad del FEV1 menor a 12% o 200 ml 4-6 horas después del uso de un SABA o 12 horas después del uso de un LABA.¹²

Un FEV1 o una relación del FEV1/CVF menor a 80% del predicho o una reversibilidad significativa son indicadores de asma no controlada, mayor riesgo de exacerbaciones, mayor probabilidad de hospitalización y de fallo ventilatorio.^{59,60} En los niños, el FEV1 bajo previo a la prueba postbrocondilatador se asocia a un asma no controlada.⁶¹

5.3 La prueba del control del asma (ACT)

En niños como en los adultos la evaluación de los síntomas del asma, el uso medicamentos de rescate y la limitación a las actividades diarias son parte de la evaluación del control de la enfermedad. Se debe realizar un análisis detallado del impacto del asma sobre las actividades del niño. En los niños, la función pulmonar puede estar disminuida de forma significativa antes de que el niño tenga síntomas, los síntomas del asma en el niño pueden ser atípicos, por lo que interrogar a los padres es importante.¹²

Se desarrollaron muchos cuestionarios de calificación de los síntomas del asma, entre ellos está el ACT para niños. El ACT para niños posee un total de 7 preguntas, 4 para el niño y 3 para el padre o encargado. Las preguntas dirigidas al niño tienen una ayuda visual para facilitar la comprensión, en especial en los niños de 4 a 6 años de edad que aún no saben leer. El cuestionario tiene un puntaje de 0 a 27 puntos, está validado y se encuentra disponible en vario idiomas, se considera un asma no controlada cuando el ACT tiene una puntuación menor a 20 puntos.⁶²

5.4 La prueba cutánea por escarificación o Skin Prick Test

La prueba SPT es una prueba diagnóstica de la sensibilización del individuo a un alérgeno,⁶³ evalúa la existencia de anticuerpos del tipo IgE en el paciente por medio de la aplicación de un extracto antigénico acuoso a una concentración de 1:20 sobre la piel y se escarifica con una lanceta. La prueba de prick, por lo tanto, estudia la hipersensibilidad tipo I.⁶⁴ La prueba cutánea de escarificación tiene una sensibilidad de 98-97% y una especificidad de 85-97% para el diagnóstico

de la sensibilización a los aeroalérgenos en el paciente con rinitis alérgica y asma.⁶⁵ La prueba se considera positiva si el diámetro de la pápula desarrollada para alguno de los antígenos aplicados es 3 mm mayor al diámetro mayor del testigo negativo, con una prueba de histamina (testigo positivo) de 3 a 5mm de diámetro, 15 minutos después de su aplicación.⁶

5.5 La vitamina D.

5.5.1 Metabolismo de la vitamina D

La vitamina D es una vitamina liposoluble, con múltiples funciones como regular la absorción del calcio, la función neuromuscular, la diferenciación celular, la secreción de insulina, la presión arterial, mantiene la adecuada mineralización ósea del hueso y tiene una función inmunoreguladora.⁶⁶ La vitamina D tiene dos formas biológicas (la vitamina D2 o ergocalciferol y la vitamina D3 o colecalciferol), la vitamina D3 o la 1.25 hidroxivitamina D3 se sintetiza en respuesta a la radiación de la luz ultravioleta proveniente de los rayos del sol. La vitamina D2 se obtiene por la dieta, al ingerir pescado, huevo, hígado, vegetales y suplementos; sin embargo, las concentraciones de ergocalciferol en los alimentos son bajas. En condiciones adecuadas, el ser humano es capaz de sintetizar la vitamina D por medio de la piel. La vitamina D tiene una estructura similar a la de los esteroides.⁴

Los fotones de la luz ultravioleta absorbidos por la piel abren el anillo de la 7-dihidroxicolesterol, que se transforma a previtamina D3 y se isomeriza a colecalciferol. El colecalciferol se transporta al hígado a través de la circulación, donde se transforma por la enzima 25-hidroxilasa a 25 hidroxivitamina D (25OHD) al agregar un grupo hidroxilo al carbono 25. La 25OHD es la forma principal de vitamina D en la circulación. La 25OHD se transporta al riñón a través del sistema circulatorio, donde se transforma a 1.25 hidroxivitamina D3 (1.25OHD3) por la enzima 25 hidroxivitamina D3 1 alfa hidrolasa. La 25OHD3 y la 1.25OHD3 entran a la célula con la ayuda de una proteína transportadora. En el citoplasma, la 1.25OHD3 se une a su receptor (VDR) y forma un heterodímero con el receptor retinoide X (RXR) que se traslada al núcleo; en el núcleo, el complejo VDR-RXR se une a una secuencia específica del ADN en una región promotora denominada el elemento de respuesta de la vitamina D (VDRE), para iniciar la transcripción del gen. La 1,25OHD3 unida al VDR puede activar una vía de transmisión de señales celular accesoria por medio de proteínas cinasas y provocar un efecto biológico inmediato.⁶⁸

La pigmentación de la piel puede influenciar el desarrollo de niveles bajos de vitamina D, se ha atribuido a pieles más oscuras que poseen un estrato corneo más compacto, denso y con una mayor concentración de melanina en los melanocitos. Los diferentes tipos de pigmentación de la piel se han denominado foto tipos cutáneos. De acuerdo a la escala de Fitzpatrick existen 6 foto tipos de piel, el foto tipo (I) se caracteriza por una piel blanca, facilidad a sufrir quemaduras y no se broncea, el tipo (II) tiene la piel blanca, se quema con facilidad y se broncea con dificultad, el tipo (III) es una piel de color café claro, se quema y se broncea de forma moderada, el tipo (IV) tiene una piel de color café, rara vez se quema y se broncea fácilmente, el tipo (V) posee una piel café oscuro es extremadamente raro que se queme y se broncea muy fácilmente y el tipo (VI) es una piel de color negro nunca se quema y es extremadamente fácil que se broncee, la existencia de diferentes foto tipos de piel en el ser humano es una adaptación evolutiva de la especie al alejarse del ecuador.⁶⁹

5.5.2 Evaluación de la vitamina D

Los niveles de vitamina D considerados normales son de 30-100 ng/ml, de acuerdo al efecto inhibidor ejercido por la 1.25OHD₃ sobre la hormona paratiroidea (PTH) cuando la vitamina D se encuentra por encima de los 30 ng/ml. Una persona puede tener niveles bajos de vitamina D sin presentar anomalías en la homeostasis del calcio, los efectos de una concentración baja de 1.25OHD₃ sobre el metabolismo del calcio y el sistema esquelético se observan sólo con niveles menores o iguales a 10 ng/ml de vitamina D.⁶⁷ La deficiencia de vitamina D se clasifica de acuerdo a su gravedad en (a) insuficiencia, con niveles de 1.25OHD₃ entre 15 a 19 ng/ml; y (b) deficiencia, con niveles de 1.25OHD₃ menor a 15 ng/ml.⁷⁰

Existen diferentes técnicas de laboratorio para analizar los niveles de la vitamina D, todas varían en precisión. Las metodologías más utilizadas son la quimioluminiscencia, la asociación a proteínas por competencia, la cromatografía, la espectrometría de masa y el radioinmunoensayo. La quimioluminiscencia y la asociación a proteínas por competencia suelen reportar valores de 1.25OHD₃ literalmente mayores a las otras metodologías, el análisis de la vitamina D por radioinmunoensayo no es adecuado.⁶⁷

5.5.3 La vitamina D y el sistema inmunológico

Se atribuyen a la vitamina D funciones inmunorreguladoras; sin embargo, el mecanismo por el cual esta hormona regula la actividad del sistema inmune no está bien comprendido, se atribuyó

dicha función a la actividad del VDR y a la hidroxilación de la 25OHD. En modelos de experimentación, se encontró que la vitamina D disminuye la expresión de IL-4 e IL-13 y favorece la diferenciación del linfocito T inmaduro a linfocito T regulador mediante la expresión de IL-10 y TFG- β .⁷¹

Los linfocitos T expresan receptores VDR en su superficie. Un estudio realizado por Froicu et al, observó que los ratones de experimentación sin VDR expresan una mayor concentración de IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5 e interferon gamma.⁷² Un estudio realizado por Maalmi et al en un grupo de 39 niños con asma entre los 6-16 años de edad observó una relación entre los niveles de vitamina D y el número de linfocitos T CD25+Foxp3 + ($P = 0.001$)⁷³. Otros estudios *in vitro* observaron la relación entre los niveles de 1,25OHD y la supervivencia de los linfocitos T Foxp3 +.⁷⁴

En el sistema inmune innato, la activación de los receptores TLR 1 y 2 aumenta la expresión de VDR, y la activación de VDR favorece la síntesis de catelicidinas por las mucosas.⁷² Estudios realizados en células de la vía respiratoria humana demostraron una mayor expresión de péptidos antimicrobianos en las células infectadas por el virus de la influenza con mayores niveles de vitamina D, hallazgos similares se observaron en modelos de experimentación con *Mycobacterium tuberculosis*.⁷⁵ Urry et al observaron que los linfocitos T CD4+CD3+ estimulados con 1.25OHD3 junto a agonistas del TLR-9 expresan una mayor producción de IL-10 e IFN gamma⁷⁶.

5.5.4 La vitamina D y el asma

La vitamina D tiene profundas implicaciones en la regulación del sistema inmune. Berndt et al, en un modelo experimental con ratones de laboratorio, observaron que la ausencia del receptor VDR aumenta la resistencia de la vía aérea baja.⁷⁷ Bossé et al, evaluaron la relación del asma y la atopia de un grupo de genes relacionados con el metabolismo y la transcripción de la vitamina D en una población de 1,064 individuos con asma, y determinaron una relación moderada entre el asma y los genes CYP24A1, CYP2RI, ILIRLI ($P < 0.05$).⁷⁸

Las células epiteliales de la vía aérea pueden transformar la 25OHD a 1.25OHD3. La vitamina D fortalece la actividad del sistema inmune innato en la vía aérea inferior mediante el aumento de los niveles de péptidos antibacterianos como las catelicidinas. Estudios realizados en niños observaron una menor exacerbación y gravedad de las infecciones por rinovirus y virus respiratorio sincitial en los niños con niveles adecuados de vitamina D.⁷¹

Agrawal T et al, en un modelo experimental, observaron que la deficiencia de vitamina D se asocia a una mayor hiperreactividad bronquial, al encontrar una menor cantidad de eosinófilos y una mayor concentración de IL-10 en el lavado broncoalveolar de los ratones de experimentación.⁷⁹ Wittke A et al, determinaron que la ausencia del receptor VDR aumenta la obstrucción de la vía aérea y provoca síntomas similares al asma.⁸⁰

Searing D et al, en un grupo de 100 niños con asma, evaluaron el efecto de los niveles bajos de la vitamina D en la respuesta antiinflamatoria de los esteroides inhalados; observaron una mayor expresión de IL-10, proteína cinasa 1 y una menor proliferación de células T en el grupo de niños con niveles normales de vitamina D ($P < 0.01$).⁸¹ Banerjee et al, observaron una menor expresión de RANTES (mediador inflamatorio que recluta eosinófilos, células T y monocitos) e IP-10 (mediador proinflamatorio que recluta linfocitos T NK, células T y mastocitos) en un modelo mûrido con niveles normales de 1.25OHD3. Damera et al, observaron en un modelo de experimentación, que al aumentar los niveles de exposición de 1.25OHD3 de las células epiteliales de la vía aérea, se produce una menor cantidad de IL-6, VEGF, PGDF y fibronectina, citocinas involucradas en la hiperplasia de las células de Goblet, del músculo liso del bronquio y la fibrosis subendotelial observada en la remodelación del bronquio.⁸² Gupta et al, en un grupo de 86 niños con asma y resistencia a los esteroides, encontraron una relación entre los niveles bajos de 1,25OHD y la reducción del FEV1 ($P < 0.001$) y la FVC ($P < 0.002$); en el mismo estudio, el análisis de las biopsias de la mucosa bronquial obtenidas por broncoscopía, demostró un engrosamiento de la membrana basal de la mucosa bronquial ($P = 0.008$).⁸³

En varios estudios clínicos se encontró una relación entre la gravedad del asma y los niveles de la vitamina D. Berhm et al, en un grupo de 616 niños con asma en Costa Rica, observaron una mayor gravedad de la enfermedad y hospitalización entre los niños con niveles bajos de vitamina D (OR 0.18; 95% CI, 0.05-0.67). Chinello et al, identificaron una correlación positiva entre los niveles de la vitamina D y la calificación del control del asma por el ACT ($P=0.01$). Searing et al, en un grupo de 54 niños con asma, mostraron una relación positiva entre el uso de esteroides orales o inhalados, los niveles de IgE y la atopia con los niveles de 1.25OHD3. Majak et al, en un grupo de 48 niños con asma, determinaron que el tratamiento combinado de esteroide inhalado y vitamina D disminuyó el número de exacerbaciones de 16% a 4%, comparado con un grupo control.⁷¹

Una revisión sistemática realizada por Rajabbik M et al, evaluó 1,081 referencias bibliográficas relacionadas con los niveles bajos de vitamina D y el diagnóstico de asma en niños, y

determinó que la evidencia epidemiológica hasta ahora sugiere una relación entre los niveles de la vitamina D y el asma en los niños; sin embargo, se requieren más estudios sobre el tema.⁸⁴

5.6 El índice de masa corporal, el asma y la vitamina D

El IMC es un parámetro de la adiposidad del cuerpo humano, en pediatría se utiliza para evaluar el estado nutricional del niño a partir de los 2 años de edad, de acuerdo a las recomendaciones del CDC y la OMS. En los niños, un IMC menor al percentil 5% se considera como desnutrición, mientras que un IMC entre el percentil 5-85% se considera normal, un IMC entre el percentil 85-95% se considera como sobrepeso y un IMC mayor al percentil 95% se considera como obesidad.⁸⁵

El tejido adiposo no es inerte y no es sólo un depósito de energía, sino que regula la actividad inflamatoria del organismo por medio de una variedad de proteínas denominadas adipocinas, las más importantes son la adiponectina y la leptina. La adiponectina es una citocina antiinflamatoria, que inhibe la actividad del TNF alfa, la IL-6 y NF-kB e induce la síntesis de IL-10 y el antagonista del receptor de la IL-1.⁸⁶

Las adiponectinas se encuentran principalmente en el plasma, pero se transportan al líquido alveolar por las T caderinas; en las personas con sobrepeso y obesidad, las adiponectinas están disminuidas. La leptina es una hormona que regula el gasto energético y estimula la liberación de IL-6, TNF alfa, INF gamma e inhibe el desarrollo de los linfocitos T reguladores; en las personas con sobrepeso y obesidad, la leptina está aumentada.⁸⁶

Un estudio realizado en 9,828 niños de 6 a 14 años de edad observó un aumento en el diagnóstico de asma en la niñas con IMC un por encima del percentil 75% ($P = 0.009$), la obesidad se asoció a un aumento de la capacidad residual. Los niños con asma tienen mayor riesgo de exacerbaciones y de asma no controlada⁸⁷, un estudio realizado por Vazquez Nava et al, en 1,160 niños mexicanos de 4 a 5 años de edad, determinó un 4% de mayor riesgo de asma en los niños con un IMC mayor al percentil 75%, cuando se les aplicó el cuestionario utilizado en el estudio ISAAC.⁸⁸

En el análisis de la Encuesta Nacional de Salud de los Estados Unidos (NHANES) de 2001-2004, se determinó que la obesidad junto al sedentarismo y ver más de 4 horas de televisión al día, son factores de riesgo para presentar deficiencia de vitamina D.⁸⁹

Capítulo VI

6. Material y métodos

6.1 Diseño metodológico del estudio

Tipo de estudio:

Estudio transversal, observacional.

Conto con la autorización de los comités de ética y de investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León (código: AL-14004).

6.2 Población del estudio

Para evaluar la hipótesis de este estudio y cumplir el objetivo principal y los secundarios, se utilizó incluyó a una población de 40 niños con asma entre las edades de 6 a 12 año de edad (edad escolar), de ambos géneros, que acudieron para su atención al Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

6.3 Características de la población

La población evaluada en este estudio se caracterizó por ser de edad escolar (6-12 años de edad), de ambos géneros, de la zona metropolitana de Monterrey, Nuevo León, México (25 grados latitud norte), con el diagnóstico de asma de acuerdo a las guías de GINA de 2014. La población presentó diferencias tales como: (1) el grado de control de la enfermedad, (2) la gravedad de la enfermedad, (3) factores de riesgo de exacerbación, (4) factores de riesgo para obstrucción fija de la vía aérea, (5) tratamiento utilizado, (6) IMC, (7) estrato socioeconómico y (8) fototipo de la piel. La población fue estudiada a inicios de otoño.

6.4 Cálculo y fundamento de la muestra del estudio

La muestra de este estudio fue de 40 niños de ambos géneros, entre los 6 a 12 años de edad, con diagnóstico de asma. Para el cálculo de la muestra se consideró el promedio anual del total de niños de ambos géneros entre los 6 a 12 años de edad, atendidos por primera vez en el Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” y diagnosticados con asma durante un periodo de 4 años (2010 a 2013). No se tomó en cuenta la estadística total de niños con asma atendidos en ese periodo, ya que incluiría pacientes subsecuentes, lo que llevaría a sobreestimar el tamaño de la muestra.

Para el cálculo de la muestra se tomó un porcentaje de error de 5% y un intervalo de confianza de 95%. Se utilizó la fórmula: $n = N \sigma^2 Z^2 / (N-1)e^2 + \sigma^2 Z^2$, en donde “n” es el tamaño de la muestra, “N” es el tamaño de la población, “0” es la desviación estándar de la población (0.5), “Z” es el valor del intervalo de confianza y “e” es límite aceptable de error.⁹⁰

6.5 Criterios de inclusión:

1. Contar con el consentimiento informado otorgado por el padre o tutor y el asentimiento informado por el niño o la niña.
2. Tener de 6 a 12 años de edad al momento del enrolamiento.
3. Tener el diagnóstico de asma de acuerdo a los criterios diagnósticos de las guías de GINA 2014.

6.6 Criterios de exclusión

1. Tener otra neumopatía crónica además del asma.
2. Tener algún padecimiento que altere los niveles de vitamina D en la sangre como hiperparatiroidismo o hipoparatiroidismo, desnutrición proteico-calórica, síndrome de mala absorción, fibrosis quística, inmunodeficiencias primarias o adquiridas,

hepatopatías agudas o crónicas, nefropatías agudas y crónicas, malignidad o un internamiento reciente mayor a 15 días.

3. Usar algún medicamento que altere los niveles de vitamina D como rifampicina, glucocorticoides sistémicos y anticonvulsivantes.
4. Tener alguna condición que aumente el riesgo de sangrado, como hemofilia no controlada, trombocitopenia con menos de 50 mil plaquetas y anticoagulación.
5. Tener tratamiento con luz ultravioleta o haber recibido este tratamiento dentro de las 8 semanas inmediatas previas al estudio.
6. Haber consumido suplementos alimentarios que contengan vitamina D dentro de las 8 semanas inmediatas previas al estudio.

6.7 Criterios de eliminación

1. Retiro del asentimiento informado durante el estudio.
2. Retiro del consentimiento informado durante el estudio.
3. No se pudo obtener la muestra suficiente de sangre (5 mL) para realizar la prueba de laboratorio.
4. El niño no pudo realizar una espirometría adecuada.
5. No se contó con el reporte de los niveles de vitamina D del participante al momento de analizar los datos.

6.8 Lugar de referencia y método de reclutamiento

El sitio de referencia y reclutamiento fue el Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica (CRAIC), que corresponde al Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario “Dr. Jose Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Entre los pacientes que consultaron en el CRAIC durante el periodo de estudio, se buscó aquéllos que cumplieran con criterios de selección. A los pacientes identificados se les invitó a participar en el estudio. A los niños y sus padres/tutores que estuvieron interesados en participar, se les citó para explicarles los objetivos del estudio y que pudieran leer los formatos correspondientes de consentimiento y asentimiento informado.

Después de haberles aclarado dudas relacionadas con el estudio, se procedió a la firma del formato de consentimiento por parte del padre/madre o tutor y del de asentimiento informado por parte del niño o niña, en presencia de dos testigos imparciales (quienes también firmaron). Una vez firmados ambos documentos, el sujeto se reclutó en el protocolo de investigación.

6.9 Descripción del diseño

La definición del asma usada en este protocolo, así como la definición del control del asma utilizada es de la guía GINA 2014. Para la ejecución de este protocolo nos limitamos a: (1) la evaluación del control del asma de acuerdo a la evaluación de los síntomas en las últimas 4 semanas por medio del ACT, (2) la identificación de los factores de riesgo para exacerbación y obstrucción permanente de la vía aérea bronquial, (3) la evaluación de la función pulmonar por medio de espirometría, (4) la determinación de los niveles de vitamina D y (5) la evaluación del foto tipo de la piel. En este estudio no se evaluó la eosinofilia por limitaciones económicas relacionadas al patrocinio del estudio, y no se evaluaron los eosinófilos en esputo por las limitaciones técnicas que implica el procesamiento de la muestra y la dificultad de obtener una muestra adecuada de esputo en niños.

Se consideraron como niveles bajos de vitamina aquellos menores a 30 ng/ml, los niveles de vitamina D se analizaron en el laboratorio Moreira por la técnica de quimioluminiscencia con el equipo *Bioplex TM 2200*. Las unidades utilizadas por el laboratorio para reportar los niveles de vitamina D fueron ng/ml y los valores de referencia usados por el laboratorio para el reporte de los estudios fueron de 30-60 ng/ml.

En este estudio se realizaron los siguientes procedimientos de la investigación: (1) toma de una muestra de sangre de 5 cc en un tubo con EDTA para evaluar los niveles de vitamina D, (2) una espirometría de acuerdo a los criterios de calidad de la Sociedad Americana de Tórax (ATS) de 2008⁵⁶, para evaluar la función pulmonar, (3) el ACT de acuerdo a la edad del niño o niña, para evaluar los síntomas del asma, (4) fotocopia de las pruebas cutáneas por prick del sujeto de la

investigación (sólo si se realizaron), (5) se evaluó los factores de riesgo para exacerbación y obstrucción fija de la vía aérea por interrogatorio y (6) se determinó el foto tipo de la piel por inspección clínica e interrogatorio dirigido. En este protocolo se realizaron 2 a 3 visitas, de acuerdo a los resultados de los niveles de la vitamina D.

Visita 1: se explicó el protocolo de investigación al niño y sus padres o encargados, se leyó, explicó y firmó el consentimiento y asentimiento informados. La visita 1 se pudo realizar el mismo día en que el paciente se identificó e invitó al protocolo, la visita 1 tuvo una duración aproximada de una hora pero pudo extenderse más de acuerdo al tiempo que tomó leer, explicar y aclarar las dudas al sujeto de la investigación y a sus padres o tutores.

Visita 2: se aplicaron los procedimientos de la investigación, para esta visita el niño debía tener un ayuno mínimo de 4 horas, la visita 2 tuvo una duración aproximada de 1 hora, pero pudo extenderse más para lograr obtener una espirometría adecuada; la visita 2 pudo realizarse el mismo día que la visita 1 si el niño tenía un ayuno de 4 horas.

Visita 3: Se realizó sólo si el niño tenía un reporte de vitamina D anormal (menor a 30 ng/ml), el fin de la visita 3 fue para prescribir tratamiento para la insuficiencia o deficiencia de vitamina D.

6.10 Descripción de los procedimientos de la investigación

6.10.1 Toma de muestra de sangre y procesamiento de la muestra

Para la toma de la muestra de sangre, el niño o niña tenía que tener un ayuno de 4 horas como mínimo, la muestra se tomó de acuerdo a la técnica usual en la fosa cubital, previa técnica aséptica médica, se tomó una muestra de 5cc en un tubo con EDTA.

La identificación de las muestras de sangre se realizó al anotar los datos del sujeto con una calcomanía adhesiva de color blanco pegada al tubo con EDTA, los datos a anotar fueron el número de identificación del sujeto en la investigación, dicho número constó del código otorgado al protocolo de investigación por el comité de ética local (AL04-004), seguido del dígito cronológico en que se reclutó cada paciente. Además del número de identificación del sujeto, se anotaron su nombre y apellidos, la edad, la fecha de nacimiento, la hora y la fecha en que se tomó la muestra de

sangre. Además, el laboratorio le asignó a cada muestra un código de proceso interno, por el cual se podía intensificar cada muestra de sangre.

Las muestras de sangre se almacenaron en refrigeración a una temperatura de 6 a 8 grados centígrados sin centrifugar, la mayoría de las muestras de sangre se almacenaron en el Servicio de Alergias menos de una hora antes de entregarlas al laboratorio para su procesamiento; sin embargo, en 6 casos las muestras se almacenaron en el Servicio de Alergias por 24 horas. Las muestras de sangre se analizaron para los niveles de 1.25OHD3 por medio de la técnica de quimioluminiscencia con el equipo *Bioplex TM 2200*.

6.10.3 La espirometría

La espirometría se realizó en la visita 1 o 2 como ya se describió, se realizó un estudio pre y post broncodilatador con la técnica recomendada por la guía de la ATS 2008.⁵⁵ se consideró el estudio adecuado de acuerdo a los criterios de calidad de la misma guía. Se utilizó un espirómetro *Creative Byomedics International*, la interpretación de la espirometría se hizo con el *Software Windx Revelation* para *Windows XP* y se cotejaron los resultados con los valores preestablecidos por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de los Estados Unidos de 1994.⁵⁴

6.10.4 Aplicación de la prueba del control del asma (ACT)

La ejecución del ACT se realizó en la visita 1 o 2, se utilizó el ACT para niños de 12 años y adultos en el caso de los sujetos con 12 años de edad y el ACT pediátrico para los niños de 6 a 11 años de edad. Se aplicó el ACT con la técnica usual, de acuerdo a las instrucciones anotadas en cada cuestionario.⁶²

6.10.5 Pruebas cutáneas por prick

En el protocolo no se realizaron pruebas cutáneas a los pacientes, pero se buscó el reporte de estas en el expediente del paciente y se le tomó una fotocopia para su análisis posterior.

6.10.6 Determinación del foto tipo cutáneo.

El foto tipo de la piel se determino por la exploración física del color de la piel y el interrogatorio dirigido sobre la tendencia de a piel a broncearse o quemarse con la luz del sol, se utilizo la clasificación de los foto tipos de la piel de Fitzpatrick.³⁹

6.10.7 Evaluación de los factores de riesgo para exacerbación de la enfermedad y obstrucción fija de la vía aérea.

Se analizo los factores de riesgo por interrogatorio directo al sujeto de investigación o a sus padres y evaluando los resultados obtenidos en la espirometría para el FEV1. Se evaluaron los factores de riesgo para obstrucción fija de la vía y de exacerbación mencionados en la guía de GINA 2014.¹²

6.11 Procesamiento de los datos recolectados

Los datos recolectados se tabularon en una hoja de cálculo electrónica en *Numbers para Mac OS X*, los reportes físicos de las determinaciones de vitamina D, la espirometría, el ACT, la copia de los reportes de las pruebas cutáneas, la evaluación del foto tipo de la piel y de los factores de riesgo para obstrucción fija de la vía aérea y exacerbación se registraron en una nota y se anexaron al expediente médico hospitalario de cada sujeto reclutado en el estudio, junto con el consentimiento y el asentimiento correspondiente para su posterior análisis estadístico y discusión.

Capítulo VII

7. Análisis estadístico

La información se registró en una hoja de cálculo en *Numbers* para *Mac Os X* y se analizó con el programa estadístico *Wizard version 1.5.5* para *Mac Os X*, se realizó un análisis de las variables nominales y ordinales por estadística descriptiva y aplicada, el análisis de frecuencias y porcentajes se realizó por medio de una hoja de cálculo. Se utilizó una prueba de Chi cuadrada y una prueba de transformación de Fischer para evaluar la asociación entre las categorías nominales y ordinales con la hipótesis del estudio,⁹¹ para este estudio se consideró como significativa una $P \leq 0.05$, con un valor crítico de C de 5%.

Capítulo VIII

8. Resultados

Esta investigación se realizó en la zona metropolitana de la ciudad de Monterrey, Nuevo León, en el noreste de México, ubicada en una latitud de 25 grados norte. El estudio se llevó a cabo a durante la última quincena del mes de octubre y la primer quincena del mes de noviembre del año 2014, correspondiente a otoño en el hemisferio norte.

La muestra del estudio se conformó por 23 hombre y 17 mujeres, entre los 6 a los 12 años de edad con una edad media de 9 años de edad, con un IMC entre 10 a 34 kg/m², con un IMC promedio de 19.6 Kg/m². La mayoría de los niños estudiados tuvieron un IMC mayor al percentil 85%, para un 52.5% de la muestra, y la obesidad fue más frecuente que el sobrepeso (30% vs 17.5%, respectivamente), 2 niños tuvieron un IMC menor a 5% (n.2 casos), se observó una relación sólo entre el nivel de la vitamina D y la obesidad ($P = 0.05$), no así para el sobrepeso ($P = 0.6$). Se evaluó un total de 40 niños con diagnóstico de asma de acuerdo a los criterios de la guía GINA 2014, con un foto tipo de piel IV-V, para un predominio de niños con un foto tipo de piel tipo IV de 82.5% (n.33) de los sujetos, se observó una correlación positiva entre el foto tipo de la piel y los niveles de vitamina D. ($P = 0.005$) (Tabla 1).

En relación a los niveles de vitamina D, el 84.2% (n.32) de los niños estudiados tuvo niveles bajos de vitamina D, el valor de la vitamina D observado estuvo entre 15.1 a 35.9 ng/ml, con un valor medio de 24.7 ng/ml. Entre los factores de riesgo para la deficiencia y la insuficiencia de vitamina D se encontraron el sobrepeso y el foto tipo de la piel.

Entre los factores de riesgo para el asma no controlada y la exacerbación de la enfermedad en la población estudiada se encontraron el sobrepeso y la obesidad, la sensibilización al medio ambiente, la presencia de otro padecimiento atópico, la exposición al humo del cigarro, no usar un ICS, los síntomas de asma no controlada y un FEV1 menor a 80% del predicho. (Tabla 2)

En relación a la sensibilización, sólo 30 de los 40 niños evaluados tenían SPT al momento del análisis de los datos, de los cuales sólo 1 tuvo la prueba cutánea negativa. La mayoría de los niños estudiados mostró un patrón de polisensibilización (sensibilización a al menos dos aeroalérgenos diferentes), lo que representó 60.7% (n.17) de los casos. La sensibilización más frecuente entre los pacientes polisensibilizados fue el *Dermatophagoides spp.*, observada en 88%

(n.15) de los casos, seguida de los pastos con 11 casos, los árboles en 10 casos, las malezas con 9 casos, los mohos en 3 casos y el epitelio de animal para sólo un caso. Entre los niños monosensibilizados, el *Dermatophagoides spp.* fue el principal agente sensibilizante en 100% (n.13) de los casos. No se observó una relación estadística entre los niveles de la vitamina D y la sensibilización ($P = 0.6$); sin embargo, se encontró una relación entre el diámetro de la pápula para el *Dermatophagoides farinae* y la insuficiencia de vitamina D ($P = 0.01$), no así para el *Dermatophagoides ptyronussinus* ($P = 0.1$). (Figura 1 y 2).

El 99% (n.39) de los niños estudiados presentó la comorbilidad con al menos a una segunda enfermedad atópica además del asma, de los niños evaluados 37 presentaron la comorbilidad de asma y rinitis alérgica; 2 tuvieron asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica; y sólo un niños presentó únicamente asma. No se observó ninguna asociación entre los niveles de vitamina D y la comorbilidad de asma y rinitis alérgica ($P = 0.1$); no obstante, se documentó una relación significativa entre los niveles bajos de la vitamina D y la comorbilidad del asma con la rinitis alérgica y la dermatitis atópica ($P = 0.006$), estos dos pacientes además obtuvieron los niveles de vitamina D más bajos registrados en este estudio (15 y 16 ng/ml, respectivamente).

El 90% (n.36) de los niños estudiados no se expusieron al humo del cigarro, no se encontró una relación entre el nivel de la vitamina D y el humo del cigarro ($P = 0.3$), el FEV1 ($P = 0.4$), la relación FEV1/CVF ($P = 1$), el ACT ($P = 0.4$), ni con la reversibilidad del FEV1 ($P = 0.4$).

En esta cohorte de pacientes, sólo el 18% (n.8) de los niño evaluados utilizaba un ICS, el 82% (n.32) de los niños utilizaba sólo salbutamol inhalado en caso necesario como tratamiento del asma. Entre los niños que utilizaban ICS, 3 pacientes usaban una dosis baja y 5 pacientes una dosis media, no se observó una relación entre el uso de ICS y el nivel de la vitamina D ($P = 0.2$); todos los niños que utilizaron ICS tuvieron un buen apego al tratamiento y una técnica de inhalación adecuada.

El 77% de los niños (n.31) tuvieron un ACT normal, mientras que el 23% (n.9) tuvo una ACT menor a 20 puntos, 6 de los 9 niños con un ACT anormal tuvieron un puntaje entre los 15 a 19 puntos y 3 pacientes tuvieron menos de 15 puntos; no se encontró una relación entre el ACT anormal y los niveles de la vitamina D ($P = 0.6$). En relación al FEV1, el 32.5% (n.13) de los niños tuvo un FEV1 menor al 80% del predicho, se observó una relación entre el FEV1 menor al 80% del predicho y los niveles de vitamina D ($P = 0.04$).

Sobre el riesgo de obstrucción permanente de la vía aérea, el 82% (n.33) de los niños tuvo al menos un factor de riesgo relacionado con la obstrucción permanente de la vía aérea; el factor de riesgo más observado fue la falta de uso de esteroide inhalado en 28 de los 33 casos, seguido por una FEV1 menor al 60% del predicho y la exposición al humo del cigarro en sólo 4 casos, no se encontró una relación entre los niveles de vitamina D y los factores de riesgo para obstrucción permanente de la vía aérea ($P = 0.1$).

El control del asma en este estudio se evaluó de acuerdo a los enunciados de la guía GINA 2014, se consideró como asma no controlada si tenía al menos una de la siguiente condiciones: una ACT con menos de 20 puntos, un FEV1 menor al 80% del predicho, una reversibilidad del FEV1 mayor al 12% aún bajo los efectos de un SABA o LABA y una relación del FEV1/CVF menor al 80% del predicho. De acuerdo a esta clasificación, el 37.5% (n.13) de los pacientes evaluados presentó una FEV1 menor al 80%, el 50% (n.20) una FEV1/CVF menor al 80% y el 22.5% (n.20) una ACT menor de 20 puntos, y ningún niño tuvo una reversibilidad mayor al 12% aún bajo el efecto de SABA o LABA. El 40% (n.14) de los niños evaluados tuvo al menos una condición asociada a un mal control del asma, y se encontró una relación estadísticamente significativa con los niveles bajos de vitamina D y el control del asma ($P = 0.01$). (Tabla 3).

Sobre la función pulmonar, esta se evaluó por medio de la espirometría con el equipo *Creative Biomedics International* con el *Software para windows XP WinDX revelation 1.0 2003*. Se identificó una CVF pre beta 2 entre 640-4300 ml (valor promedio 2031 ml), un FEV1 pre beta 2 entre 600-3380 ml (valor promedio 1690 ml), una FEV1/CVF entre 0.7-0.9 (valor promedio 0.7), una CVF post beta 2 entre 950-4180 ml (valor promedio 2173 ml), un FEV1 post beta 2 entre 880-4150 ml (valor promedio 1906 ml), la reversibilidad se encontró entre el 0-71% (valor promedio 16%). No se identificó una relación entre la función pulmonar y los niveles de vitamina D; sin embargo, se observó una relación entre el IMC y la CVF pre beta 2 ($P = 0.05$), el FEV1 pre beta 2 ($P = 0.04$) y la CVF post beta 2 ($P = 0.04$). (Tabla 4).

Se evaluó un modelo de predicción del valor de la FEV1 de acuerdo a las variables, según los niveles de vitamina D y el IMC en dicho modelo de predicción, la probabilidad de tener un FEV1 mayor al 80% del predicho cuando el niño tenía un IMC y una vitamina D normal fue del 95.1%; en el mismo modelo, la probabilidad de tener un FEV1 mayor al 80% del predicho con un IMC con sobrepeso u obesidad y niveles normales de vitamina D fue de 60.5%, mientras que la posibilidad de tener un FEV1 mayor a 80% del predicho con sobrepeso u obesidad y niveles bajos de vitamina D fue de 23.3% ($P = 0.02$). (Figura 3)

Capítulo XI

9. Discusión

Este estudio es el primero en su tipo realizado en el norte de México que intenta evaluar los efectos de la vitamina D en el control del asma, se evaluó un total de 40 niños con asma entre los 6-12 años de edad de la zona metropolitana de la ciudad de Monterrey, ubicada a 25 grados de latitud norte, considerado el centro urbano más importante del noreste de México.

El 84.2% (n.32) de los niños con asma evaluados presentaron niveles bajos de vitamina D, en el rango de insuficiencia (15-29 ng/ml), este porcentaje de niños con insuficiencia de vitamina D es alto comparado a los resultados obtenidos por otros estudios similares. Krobtrakulchai W et al, evaluaron los efectos de la vitamina D en un grupo de 125 niños asmáticos en Tailandia, su muestra reportó 32.5% de niños con niveles bajos de vitamina D,⁹¹ resultados similares obtuvieron Alyasin S et al, en un grupo de 50 niños Iraníes⁹² y Brehm J et al, en un grupo de 616 asmáticos en Costa Rica, donde el 28% de la muestra tuvo insuficiencia de la 1.25OHD3.⁹³

El porcentaje obtenido de niños con niveles bajos de vitamina D en este estudio fue incluso mayor a la prevalencia observada de asma por M Flores et al, en la encuesta nacional mexicana realizada por el ENSANUT en 2006, donde se observó una prevalencia del 10% de niveles bajos de vitamina D en un grupo de 1025 niños de todo México. Este mismo estudio determinó que la prevalencia de niveles bajos de vitamina D se presentó principalmente en el medio urbano en comparación a la zona rural ($P < 0.05$), además determinó que las zonas de mayor incidencia de niveles bajos de vitamina D en México fueron la Ciudad de México (valor medio 30 ng/ml) y el centro del país (valor medio 37 ng/ml); también se estableció que los niveles promedio de vitamina D en los niños del norte de México eran de 40 ng/ml.⁹⁴

Creemos que el número tan elevado de niños con insuficiencia de vitamina D observado en este estudio se debe al foto tipo de la piel, a la poca exposición al sol, al sedentarismo y a un IMC elevado y no de manera completa al asma.

Se identificó en este estudio una asociación entre el foto tipo de la piel y la insuficiencia de vitamina D ($P = 0.005$), similar a la asociación observada por Flores M et al, en la encuesta nacional sobre los niveles de vitamina D en México, donde se demostró una relación entre los foto

tipos III-V de la piel y los niveles bajos de vitamina D ($P < 0.05$).⁹⁴ En nuestra investigación, el 82% de los niños asmáticos reclutados tenían un foto tipo de piel IV.

El estudio se realizó a inicios del otoño en el hemisferio norte, entre la última quincena de octubre y la primera quincena de noviembre de 2014. De acuerdo a Barger-Lux MJ et al, los niveles de vitamina D tienen un ciclo anual, con un pico a finales del verano y un nadir a finales del invierno; además, el mismo autor indica que la radiación UVB de los rayos del sol es capaz de mantener los nivel adecuados de vitamina D hasta una latitud máxima de 40 grados norte o sur,⁹⁵ por lo que se hubiera esperado un mayor número de niños con una vitamina D normal en este estudio, al estar la ciudad de Monterrey a 25 grados de latitud norte.

No obstante, Tacher et al, sostienen que el sedentarismo y el aumento del IMC son factores de riesgo para la insuficiencia y la deficiencia de la vitamina D⁶⁸. La Encuesta Nacional de Salud de los Estados Unidos indica que más de 4 horas de televisión al día se asocian a niveles menores de vitamina D en los niños.⁸⁹ Un estudio realizado por Leyton al, et al en un grupo de 181 adolescentes con asma, demostró que la actividad física se asocia a un IMC normal ($P = 0.008$) y a menos horas de televisión por semana ($P = 0.001$).⁹⁶

En este estudio, el 52.5% de los niños tuvo un IMC por arriba del percentil 85% y se observó una relación entre el IMC mayor al percentil 85% y la insuficiencia de la vitamina D ($P = 0.05$). Flores et al, en su evaluación sobre los niveles de vitamina D en México, observaron una relación similar ($P > 0.05$).⁹⁴

Creemos que ciertas condiciones observadas en los niños con asma, como el sedentarismo y el aumento del IMC, son causadas por la poca actividad física al aire libre, propiciadas por la presencia de síntomas del asma o las creencias erróneas de la familia, estas condiciones pueden llevar al niño con asma a tener niveles bajos de vitamina D. En nuestro estudio, más de la mitad de los niños evaluados tuvo un IMC mayor al 85% y el 40% (n.16) de los niños tuvo alguna condición como un FEV1 menor al 80% del predicho, un FEV1/CVF menor al 80% del predicho o una ACT menor a 20 puntos, para considerar el asma como no controlada.

Un estudio realizado por Black MH et al, en una cohorte de 623,358 niños entre los 6 a los 19 años de edad, demostró un mayor riesgo de padecer asma con un IMC mayor al 75% y presentar una enfermedad más difícil de controlar.⁹⁷ Konstantaki et al, en una revisión sistemática de aproximadamente 50 artículos, encontraron una relación entre el riesgo de desarrollar asma en la

infancia y el sedentarismo,⁹⁸ y Bringolf-Isler B et al, en Suecia, con un grupo de 352 niños con asma, observaron una menor actividad física en el niño con asma comparado con el niño sano.⁹⁹

El 99% de los niños estudiados presentaron una segunda enfermedad alérgica además del asma, la comorbilidad más asociada fue la rinitis alérgica en 37 de los casos; pero sólo se observó una relación con la insuficiencia de vitamina D en los niños con dermatitis atópica ($P = 0.006$). Varios estudios confirmaron la asociación entre la dermatitis atópica y los niveles de vitamina D,¹⁰⁰ de hecho, se postuló que ésta puede mejorar cuando se consumen suplementos de vitamina D.¹⁰¹

En el análisis de la sensibilización a los aeroalérgenos y los niveles de vitamina D, se observó una relación entre el diámetro de la pápula del *Dermatophagoides farinae* con la insuficiencia de la vitamina D ($P=0.01$). Un estudio realizado en Korea sobre la sensibilización a aeroalérgenos intramuros y los niveles de vitamina D en 2,342 participantes, encontró una relación entre la IgE específica para el *Dermatophagoides farinae* y los niveles de la vitamina D ($P<0.01$).¹⁰² Resultados similares observó Kang JW et al, en un grupo de 356 niños de 10 a los 18 años de edad, en los que evaluó la asociación entre los niveles de la 1.25OHD3 y la IgE específica al *Dermatophagoides farinae* ($P < 0.016$).¹⁰³

Varios estudios mostraron un mayor riesgo de sensibilización a los alérgenos cuando se tienen niveles bajos de vitamina D, la mayoría de estos estudios se realizaron en niños con alergia a los alimentos. Un estudio realizado por Chiu CY et al, en un grupo de 186 niños seguidos desde el nacimiento hasta los 4 años de edad, mostró una mayor incidencia de alergia a la proteína de la leche de la vaca en los niños con niveles bajos de vitamina D en la sangre de cordón umbilical;¹⁰⁴ probablemente, el efecto de la vitamina D sobre la sensibilización se deba al efecto regulador de esta hormona sobre el sistema inmune.

La 1,25OHD3 se asocia con la inhibición de la síntesis de citocinas inflamatorias, la proliferación de los linfocitos T y una mayor expresión de FOXP3, además favorece la proliferación de células dendríticas de tolerancia. Estudios hechos en ratones de experimentación deficientes en vitamina D o con ausencia del VDR mostraron un aumento de la inflamación en las mucosas caracterizada por un aumento de la expresión de IL-1B y TNF alfa.¹⁰⁵

En este estudio, no se observó una relación entre la función pulmonar y los niveles de la vitamina D, datos similares obtuvieron Wijitra K et al, en relación a la función pulmonar y los niveles bajos de 1.25OHD3 en un grupo de 125 niños.⁹² Sin embargo, en este protocolo si se

observó una relación entre la función pulmonar y el IMC (Tabla 4). De acuerdo a Baek HS et al, en un estudio prospectivo con 368 adolescentes con asma moderado a grave, se observó una relación entre los niveles de adiponectina con el FEV1 y la CVF.¹⁰⁶

En relación al control del asma y los niveles de vitamina D, el 40% (n.16) de los niños tuvo al menos una condición para considerar el asma como no controlada ($P = 0.01$). Un estudio realizado en el Hospital Universitario en Turquía por Uysalol M et, observó un mayor control y menor gravedad de la enfermedad entre los niños asmáticos con niveles normales de vitamina D ($P < 0.001$).¹⁰⁷ En Puerto Rico, Brehm M et al, en un grupo de 276 niños con asma y niveles bajos de vitamina D, demostraron un mayor riesgo de exacerbación del asma en los niños asmáticos con insuficiencia de la vitamina D, comparado con un grupo control ($P < 0.001$).¹⁰⁸ Un estudio controlado con placebo para analizar el efecto de la vitamina D suplementaria sobre el control del asma evaluado por ACT, mostró un mejor control de la enfermedad en los niños que recibieron la vitamina en comparación al grupo placebo ($P < 0.05$).¹⁰⁹

Se elaboró un modelo para predecir la probabilidad de tener un FEV1 mayor al 80% del predicho según los datos obtenidos en las variables IMC y el nivel de la vitamina D. De acuerdo al modelo de predicción, se encontró que un niño con asma con un IMC normal y con niveles normales de vitamina D tiene un 95% de probabilidades de tener un FEV1 arriba del 80%, mientras que si este mismo niño tiene un IMC mayor al percentil 85% y niveles bajos de vitamina D, la probabilidad de tener un FEV1 mayor al 80% es de un 23%, este modelo tiene una sensibilidad aproximada del 60% y una especificidad del 90%. (Figura 3)

El FEV1 de acuerdo a la guía de GINA 2014 es un indicador de diagnóstico, control, riesgo de exacerbación y de remodelación de la vía aérea; se considera normal un FEV1 mayor o igual al 80% del predicho para la edad, la talla y el género del niño¹².

Un estudio aleatorizado, controlado con placebo, cuyo objetivo era explorar el efecto sinérgico de la vitamina D como suplemento al tratamiento con ICS en un grupo de 150 personas con asma entre los 10 a los 50 años de edad, mostró un efecto positivo sobre el FEV1 a las 24 semanas de tratamiento en comparación al grupo control ($P < 0.001$).¹¹⁰ Datos similares observaron Yoseph B et al, en un grupo de 39 niños entre los 6 a los 18 años de edad, posterior a la administración de 14,000 IU de vitamina D a la semana ($P < 0.0001$).¹¹¹ En relación al IMC y el FEV1, un estudio realizado por Criprandi et al, en un grupo de 286 pacientes con asma, demostró

que el sobrepeso y la obesidad aumentan de 2-3 el riesgo de tener un FEV1 menor al 80% del predicho, respectivamente.¹¹²

Capítulo X

10. Conclusión

Al finalizar esta investigación, podemos concluir que existe una relación entre los niveles de la vitamina D y el control del asma.

Se observó una cantidad alta de casos de vitamina D baja, mayor a lo reportado en otros estudios y la prevalencia nacional, no creemos que este mayor número de casos de vitamina D baja en niños con asma sea debido a características propias de la fisiopatología del asma, sino más bien a condiciones creadas por el aumento del IMC. La mayoría de los niños que participaron en este protocolo tuvieron un IMC mayor al percentil 85% y se identificó una relación entre la obesidad y la insuficiencia de vitamina D.

El asma se acompañó en una gran mayoría de casos de rinitis alérgica, pero los niveles bajos de vitamina D se relacionaron sólo en los niños con dermatitis atópica, la asociación entre la dermatitis atópica y la vitamina D es ampliamente conocida.

Se observó una relación entre el diámetro de la pápula del *Dermatophagoides farinae* y los niveles de vitamina D, la relación entre la sensibilización y los niveles de vitamina D se atribuyen al efecto regulador que tiene la vitamina D sobre el sistema inmunológico.

No se encontró una relación entre la función pulmonar y los niveles de vitamina D; sin embargo, en un modelo estadístico predictivo del valor de FEV1 en relación a las variables, de acuerdo al IMC y los niveles de vitamina D, se determinó que un niño asmático con un IMC mayor al percentil 85% y niveles bajos de vitamina tiene un 23% de probabilidades de tener un FEV1 normal. En este mismo modelo, si el niño con asma tiene un IMC normal y niveles normales de vitamina D tendrá 95% de probabilidades de tener un FEV1 mayor al 80% ($P = 0.01$). El FEV1 es, de acuerdo a la guía GINA 2014, un marcador diagnóstico, de control, de riesgo de exacerbación y de obstrucción permanente de la vía aérea en el paciente asmático.

Capítulo XI

11. Bibliografía:

1. FitzGerald M, Bateman E, Boulete LP, Gina 2012 uptodate: global strategy for asthma management and prevention 2012;1-109.
2. Martinez F, Vercelli D, Asthma seminars, *The Lancet* 2013; 382: 1360-1372.
3. Asher MI, The asthma epidemic: Global and time trends of asthma in children the global atlas of asthma, *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* 2013; 10: 12.
4. Del Rio Navarro B, Luna-Pech JA, Zepeda-Ortega B et al, Factors associated with allergic rhinitis in children from northern Mexico; *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17(2):77-84.
5. Bacharier LB, Boner KH, Eigenmann PA et al, Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report, *Allergy* 2008;63:5-34.
6. Raj D, Kabra SK, Lodha R et al, Childhood obesity and risk of allergy or asthma, *Immunol Allergy Clin N Am* 2014;34:753-765.
7. Gupta A, Sjoukes A, Richards D et al, Relationship between serum vitamin D, disease severity, and airway remodeling in children with asthma, *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1342-1349.
8. Poon H, Mahboub B, Hamid Q, Vitamin D deficiency and severe asthma, *Pharmacology and Therapeutics* 2013;140:148-155.
9. dos Santos LC et al, Prevalence of vitaminD insufficiency in Brazilian adolescents. *Ann Nutr Metab* 2009;54:15-1.
10. Lascky-Su J et al, Genome wide association analysis of circulating vitamin D levels in children with asthma, *Hum Genet* 2012;131(9):1495-1505.
11. Correia A, Azevedo MS, Gondim F et al, Ethnic aspects of vitamin D deficiency, *Arq Bras Endrocrinol Metab* 2014;58(5):540-544.
12. FitzGerald M, Bateman E, Boulete LP, Gina 2012 uptodate: global strategy for asthma management and prevention 2014;1-131.
13. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross sectional surveys. *Lancet* 2006; 368: 733–743.
14. Gerjen P, Togias A, Inner city asthma, *Immunol Allergy Clin N Am* 2014; Article in press:1-9.
15. López-Perez G, Blanca-Morfin M, Huerta-López J et al, Prevalencia de las enfermedades alé
xico 2009; 56 (3): 72-79.

16. Rico-Mendez FG, Barquera S, Cabrera DA et al, Bronchial asthma healthcare costs in Mexico: analysis of trends from 1991-1996 with information from the Mexican Institute of Social Security, *J Allergy Clin Immunol* 2000;10(6):334-41.
17. Kuschner W et al, The asthma epidemic, *N Engl J Med* 2007;358:1073.
18. Antunes A et al. Influence of asthma definitions on the asthma obesity relationship, *BMC Public Health* 2012;12(844):1-9.
19. Teistein AS. The Differential diagnosis of asthma, *Mt Sinai J Med* 1991; 58 (6): 466-471.
20. Barnes JP et al, Pathophysiology of asthma, *Eur Respir Mon* 2003; 23: 84-113.
21. Murphy D et al, Recent advances in the pathophysiology of asthma, *Chest* 2010;137(6):1417-1426.
22. Holgate ST et al, Asthma: a simple concept but in reality a complex disease, *Eur J Clin Invest* 2011; 41: 1339-1352.
23. Lim RH et al, Risk for asthma in offspring of asthmatic mothers versus fathers: a meta-analysis, *PLoS One* 2010; 5: 10134.
23. Vercelli D, Discovering susceptibility genes for asthma and allergy, *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 169-182.
24. Mukherjee AB, Zhongjian Z, Allergic asthma: influence of genetic and environmental factors, *The Journal of Biological Chemistry* 2011; 286(38): 32883-32889.
25. March ME et al, Genetic polymorphisms and associated susceptibility to asthma, *Int J Gen Med* 2013; 6: 253-265.
26. Haahtela T et al, The biodiversity hypothesis and allergic disease: World allergy organization position statement, *WAO journal* 2013; 6(3): 2-18.
27. Prescott S et al, The role of epigenetic dysregulation in the epidemic of allergic disease, *Clin Epigenet* 2011; 2: 223-232.
28. Lambrecht et al, The airway epithelium in asthma, *Nature medicine* 2012; 18(5): 684-692.
29. Siracusa M, Basophils and allergic inflammation, *J Clin Allergy Immunol* 2013; 132(4): 789-801.
30. Mantel PY, Kuipers H, Boyman O et al, GATA3 driven Th2 responses inhibit TGF-beta1-induced FOXP3 expression and the formation of regulatory T cells, *PLoS Biol* 2007 ;5: 329.
31. Kucuksezer UC, Palomares O, Ruckert B et al, Triggering of specific toll-like receptors and proinflammatory cytokines breaks allergen specific T-cell tolerance in human tonsils and peripheral blood, *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 875-879.
32. Salazar F, Ghaemmaghami AM, Allergen recognition by innate immune cells: critical role of dendritic and epithelial cells, *Frontiers in Immunology* 2013; 356(4): 1-10.

33. Akdis M, Verhagen J, Taylor A, et al. Immune responses in healthy and allergic Individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells, *J Exp Med* 2004;199:1567-75.
34. Jutel M, Van de Veen W, Agache I et al, Mechanisms of allergen specific immunotherapy and novel ways for vaccine development, *Allergol Int* 2013;62:425-433.
35. Kabashima K, New Concept in the pathogenesis of atopic dermatitis, *J Dermatological Science* 2013;70:3-11.
36. Cottini M, Asero R, Asthma phenotypes today, *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2013;45(1):17-24.
37. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD, IgE, mast cells, basophils, and eosinophils, *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2):73-80.
38. Amulic B et al, Neutrophil function: from mechanisms to disease, *Annu Rev Immunol* 2012;30:459-489.
39. Rosenberg H, Dyer KD, Foster PS, Eosinophils: changing perspectives in health and disease, *Nature Review Immunol* 2013;13:9-22
40. Malmstrom K, Pelkonen AS, Malmberg LP et al, Lung function, airway remodelling and inflammation in symptomatic infants: outcome at 3 years, *Thorax* 2011;66:157-62.
41. Bossley CJ, Fleming L, Gupta A et al, Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without Th2 cytokines, *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:974-82.
42. Waterer GT, Airway Defense Mechanisms, *Clin Chest Med* 2012;33:199-209.
43. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow up through adolescence, *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1253-1258.
44. Fitzpatrick AM, Teague WG, Meyers DA et al. Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program, *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:382-9.
45. Savenije OE, Kerkhof M, Koppelman GH et al, Predicting who will have asthma at school age among preschool children, *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:325-313.
46. Parameswaran N, Dasgupta A, Brightling C et al, How to Diagnose and phenotype asthma; *Clin Ches Med* 2012;33:445-457
47. Bochenek G, Nizankowska-Mogilnicka E, Aspirin exacerbated respiratory disease: clinical disease and diagnosis, *Immunol Allergy Clin N Am* 2013;33:147-161.
48. Szeffler SJ, Wenzel S, Brown R et al, Asthma outcomes: biomarckers, *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(3):9-23.

49. British Guideline on the Management of Asthma: A national clinical guideline 2012, British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate guidelines network, January 2012.
50. Aguaron-Perez J, Alonso-Lebrero E, Cabrera-Navarro P, Guía española para el anejo del asma 2009; Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica y Sociedad Española de Neurología.
51. Busses W, Bouschey H, Camargo C et al, Guidelines for the diagnosis and management of asthma summary report 2007; National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3; National institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute.
52. Tepper R, Wise RS, Covar R et al, Asthma outcomes: pulmonary physiology, *J Allergy Clin Immunol* 2012;129;3:65-87.
53. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB, Spirometric reference values from a sample of the general US population, *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(1):179-87.
54. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V et al, Standardization of spirometry; *Eur Resp J* 2005;26;319-338.
55. Levy M, Quanjar P, Booker R et al, Diagnostic Spirometry in primary care proposed standards for general practice compliant with American Thoracic Society and European Respiratory Society recommendations, *Primary Care Resp J* 2009;18(3):130-147.
56. Loeb JS, Blower WC, Feldstein JF, et al, Acceptability and repeatability of spirometry in children using updated ATS/ERS criteria, *Pediatr Pulmonol* 2008;43(10):1020-1024
57. Santanello NC, Zhang J, Seidenberg B et al, What are minimal important changes for asthma measures in a clinical trial?, *Eur Respir J* 1999; 14(1):23-27.
58. Paull K, Covar R, Jain N et al, Do lung function criteria apply to children? a cross sectional evaluation of childhood asthma at National Jewish Medical and Research Center 1999-2002; *Pediatr Pulmonol* 2005; 39(4):311-317.
59. Fuhlbrigge AL, Weiss ST, Kuntz KM et al, Forced expiratory volume in 1 second percentage improves the classification of severity among children with asthma, *Pediatrics* 2006;118(2):347-355.
60. Fitzpatrick AM, Gaston BM, Erzurum SC et al, Features of severe asthma in school age children: atopy and increased exhaled nitric oxide, *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(6):1218-1225.
61. Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, et al. Development and cross sectional validation of the childhood asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:817-825.
62. Hamilton R, Clinical laboratory assessment of immediate type hypersensitivity, *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2):284-296

63. Larenas-Linneman D, Ortega-Martel JA, Del Rio-Navarro B et al, Guía Mexicana de Práctica Clínica de Inmunoterapia 2011, Revista Alergia México 2011;58(1):5-52.
64. Bernstein L, James TL, Bernstein DI et al, Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter, Ann Allergy Clin Immunol 2008;100:3-148.
65. Brown S, Calvert H, Fitzpatrick A, Vitamin D and asthma, dermatol endocrinology 2012;4(2):137-145.
66. Thacher TD, Clarke BL, Vitamin D insufficiency, Mayo Clin Proc 2011;86(1)50-60.
67. Deeb K, Trump D, L, Johnson, Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics, Nat Rev Cancer 2007;7:684–700.
68. Carvalho K, de Souza AC, Carvalho IZ, Atopic dermatitis and vitamin D: facts and controversies, An Bras Dermatol 2013;88(6):945-933.
69. Tosmani GC, Argenziano G, Zalaudek, Basic principles of dermatology, Bologna J, Dermatology 2012;3:1-42.
70. Grace P, Brehm JM, Alcorn JF, Vitamin D and asthma, Am J of Respir and Crit Care Med 2012;185:125-132.
71. Cantorna M, Zhu Y, Froicu M et al, Vitamin D Status and the immune system; The American Journal of Clinical Nutrition 2004;80:1717-1720.
72. Maalmi H, Berries A, Tangour E et al, The impact of vitamin D deficiency on immune T cells in asthmatic children: a case control study, J Asthma Allergy 2012;(5)11-19.
73. Urry Z, Chambers E, Xystrakis E, The role of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and cytokines in the promotion of distinct Foxp3 and IL-10 CD4 T cells, Eur J Immunol 2012;42(10):2697-2708.
74. Hughes DA, Norton R et al, Vitamin D and respiratory health, Clin Exp Immunol 2009;158:20-25.
75. Urry Z, Xystrakis E, Richards DF et al, Ligation of TLR9 induced on human IL-10 secreting Tregs by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ abrogates regulatory function, The J of Clin Invest 2009;119(2):387-398.
76. Berndt A, Savage HS, Stearns M et al, Genetic analysis of lung function in inbred mice suggests vitamin D receptor as a candidate gene, Mol Genet Genomics 2011;286:237-246.
77. Bossé Y, Lemire M, Poon AH et al, Asthma and genes encoding components of the vitamin D pathway, Respiratory Research 2009;10(98):1-21.
78. Agrawal T, Gupta G, Agrawal D, Vitamin D Supplementation reduces airway hyperresponsiveness and allergic airway inflammation in a murine model, Clin Exp Allergy 2013;43(6):672-683.

79. Wittke A, Chang A, Froicu M et al, Vitamin D receptor expression by the lung micro environment is required for maximal induction of lung inflammation, *Arch Biochem Biophys* 2007;460(2):306-313.
80. Searing DA, Yong Z, Murphy JA et al, Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid usage, *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(5):995-1000.
81. Iqbal S, Freishtat RJ, The mechanism of action of vitamin D in the asthmatic lung, *J Investig Med* 2011;59(8):1200-1202.
82. Gupta A, Sjoukes A, Richards D et al, Relationship between Serum Vitamin D, disease severity, and airway remodeling in Children with asthma; *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184(12):1342-1349.
83. Bener A, Ehlayel M, Tulic M et al, Vitamin D deficiency as a strong predictor of asthma in children, *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157:168-175.
84. Sondik E, Anderson J, Madans J et al, 2000 CDC Growth charts for the United States: methods and development, *vital and health Statistics* 2002;11(246):1-178.
85. Akshay S, Sex differences: implications for the obesity asthma, *Exerc Sport Sci Rev* 2011;39(1):48-56.
86. Boulet LP et al, Obesity and asthma, *Clin Exp Allergy* 2013;43:8-21.
87. Vazquez-Nava CF, Vazquez-Rodriguez AH, Saldivar-González EM et al, Association between obesity and asthma in mexican preschool children, *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2):AB2.
88. Melamed ML, Kumar J et al, Low levels of 25-hydroxyvitamin D in the pediatric populations: prevalence and clinical outcomes, *Ped Health* 2010;4(1):89-97.
89. Held U, On the impact of sample size calculation and power in clinical research, *Praxis* 2014;103(20):1197-1201.
90. Lewsey J, *Medical Statistics: A guide to data analysis and critical appraisal*, *Ann R Coll Surg Engl* 2006;88(6):603.
91. Wijittra K, Jittima P, Nualanong V et al, The effect of vitamin D status on pediatric asthma at a university hospital, Thailand, *Allergy Asthma and Immunol Research* 2013;5(5):289-293.
92. Alyasin S, Momen T, Kashef S et al, The Relationship between serum 25 hydroxy vitamin D levels and asthma in children, *Allergy Asthma And Immunol Research* 2011;3(4):251-255.
93. Brehm JM, Calderon JC, Soto-Quiros J et al, Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica, *Am Journal of Respir and Crit Care Med* 2009;179:765-771.

94. Flores M, Macias N, Lozada A et al, Serum 25-hydroxyvitamin D levels among mexican children ages 2 y to 12 y: A national survey, *Nutrition* 2013;25(5):802-804.
95. Barger-Lux MJ, Heaney RP. Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption, *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(11):4952-6.
96. Leyton AL, Baptist AP, Asthma and Physical activity in adolescents: a cross sectional analysis, *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(2):AB40.
97. Black MH, Zhou H, Takayanagi H et al, Increased asthma risk and asthma related health care complications associated with childhood obesity, *Am J Epidemiol* 2013;178:1120-1128.
98. Konstantaki E, Priftis KN, Antonogeorgos G et al, The association of sedentary lifestyle with
99. childhood asthma, The role of nurse as educator, *Allergologia et immunopathologia* 2014;42(6):609-615.
100. Bringolf-Isler B, Graf E, Waser M, Association of physical activity, asthma, and allergies: A cohort of farming and nonfarming children, *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(3):743-745.
101. Akan A, Azkur D, Ginis T et al, Vitamin D level in children is correlated with severity of atopic dermatitis but only in patients with allergic sensitizations, *Pediatr Dermatol* 2013;30:359-363.
102. Schneider L, Tilles S, Peter L et al, Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012, *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(2):1-26.
103. Lim K, Kang M, Park H et al, Vitamin D levels and sensitization to indoor inhalant allergens in Korea, *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(2):AB227.
104. Kang JW, The association between serum vitamin D level and immunoglobulin E in korean adolescents, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014;78(5):817-820.
105. Chiu CY, Yao T, Chen SH et al, Low cord blood vitamin D levels are associated with increased milk sensitization in early childhood, *Pediatric Allergy Immunol* 2014;25(6):515-619.
106. Zeng H, Chi H et al, Metabolic control of regulatory T cell development and function, *Trend in Immunology* 2014; Article in press: Corrected Proof.
107. Baek HS, Kim YD, Shin JH et al, Serum leptin and adiponectin levels correlate with exercise induced bronchoconstriction in children with asthma, *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:14-21.
108. Uysalol M, Mutlu LC, Saracoglu GS et al, Childhood asthma and vitamin D deficiency in Turkey: is there cause and effect relationship between them?, *Italian Journal of Pediatrics* 2013;38(78):2-9.

109. Brehm JM, Acosta-Pérez E, Lambertus K et al, Vitamin D insufficiency and severe asthma exacerbations in puerto rican children, *Am Journal of Respir and Crit Care Med* 2012;186:140-146.
110. Lewis E, Fernandez C, Nella A et al, Relationship of 25-hydroxyvitamin D and asthma control in children, *An Allergy Asthma Clin Immunol* 2012;108:280-287.
111. Yoseph B, Livnat G, Schnapp Z et al, The effect of vitamin D on airway reactivity and inflammation in asthmatic children: A double-blind placebo-controlled trial, *Pediatr Pulmonol* 2014;27(117):31-53.
112. Ciprandi G, Schiavetti I, Fontana R et al, Overweight and obesity as risk factors for impaired lung function in patients with asthma: A real-life experience, *Allergy Asthma Proc* 2014;35(4):62-71.

Capítulo XII

12. Anexos

Tabla número 1
Características de la población estudiada

	Vitamina D normal	Vitamina D baja	Valor de <i>P</i>
Hombres	5	18	0.7
Mujeres	3	14	0.7
Edad promedio en años	9	9	0.9
Foto tipo de la piel III	0	0	0
Foto tipo de la piel IV	5	28	0.005
Foto tipo de la piel V	0	5	0.005
Eutrofia *	6	13	0.02
Sobrepeso	0	7	0.1
Obesidad	0	12	0.05
Desnutrición	0	2	0.2

* Relación inversa entre la eutrofia y los niveles bajos de vitamina D

Tabla número 2

Características de la población de acuerdo a los factores de riesgo para exacerbación del asma

	Vitamina D normal	Vitamina D baja	Valor de <i>P</i>
Uso excesivo de salbutamol	0	0	0
No uso de esteroide inhalado	6	24	0.1
FEV1 menor al 80% del predicho	0	13	0.04
Fumado	0	4	0.3
IMC mayor al percentil 85%	1	19	0.03
Rinitis alérgica más asma	5	32	0.1
Rinitis alérgica más dermatitis atópica y asma	0	2	0.006
Más de una exacerbación en los últimos 12 meses	0	0	0
Problemas psicológicos y socioeconómicos	0	0	0
Estancia en la UCI* o VMA**	0	0	0
Eosinofilia en sangre o esputo***	0	0	0

* UCI: Unidad de cuidados intensivos.

** Ventilación mecánica asistida.

*** No se realizó en este protocolo.

Tabla número 3

Características de la población de acuerdo a las condiciones asociada al no control del asma

	Vitamina D normal	Vitamina D baja	Valor de <i>P</i>
Hombres	5	18	0.7
Mujeres	3	14	0.7
Edad promedio	9	9	0.9
FEV1 menor al 80% del predicho	0	13	0.04
FEV1/CVF menor al 80% del predicho	2	18	0.2
Reversibilidad del FEV1 > 12% bajo el efecto de un beta 2 agonista	0	0	0
ACT menor de 20 puntos	1	8	0.5

Tabla número 4

Función pulmonar en relación a los niveles de vitamina D e IMC

	Valor promedio en ml	Vitamina D valor de <i>P</i>	IMC valor de <i>P</i>
CVF Pre beta 2	2031	0.5	0.05
FEV1 Pre beta 2	1669	0.5	0.04
FEV1/CVF	0.7	0.3	0.04
CVF post beta 2	2173	0.7	0.06
FEV1 post beta 2	1906	0.4	0.3

Figura número 1

Relación entre la magnitud del diámetro de la pápula del *Dermatophagoides farinae* y la vitamina D
($P=0.01$)

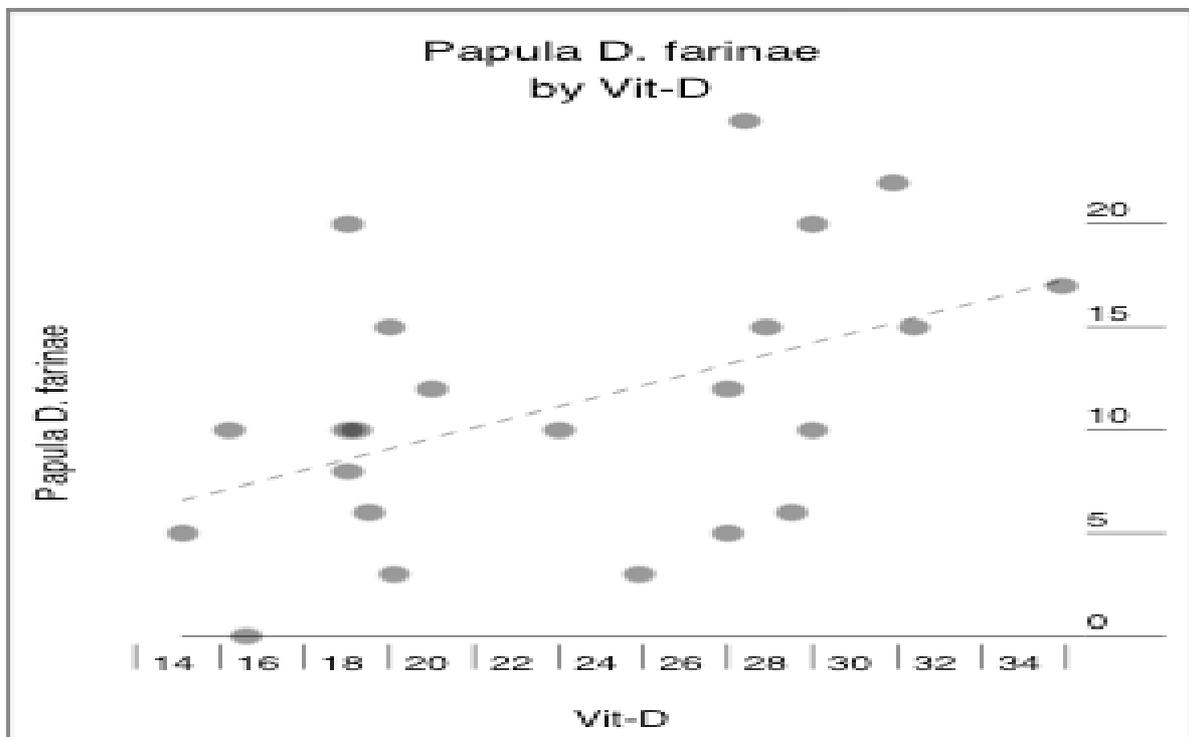


Figura número 2

Relación entre la magnitud del diámetro de la pápula del *Dermatophagoides pteronyssinus* y la vitamina D
(P=0.08)

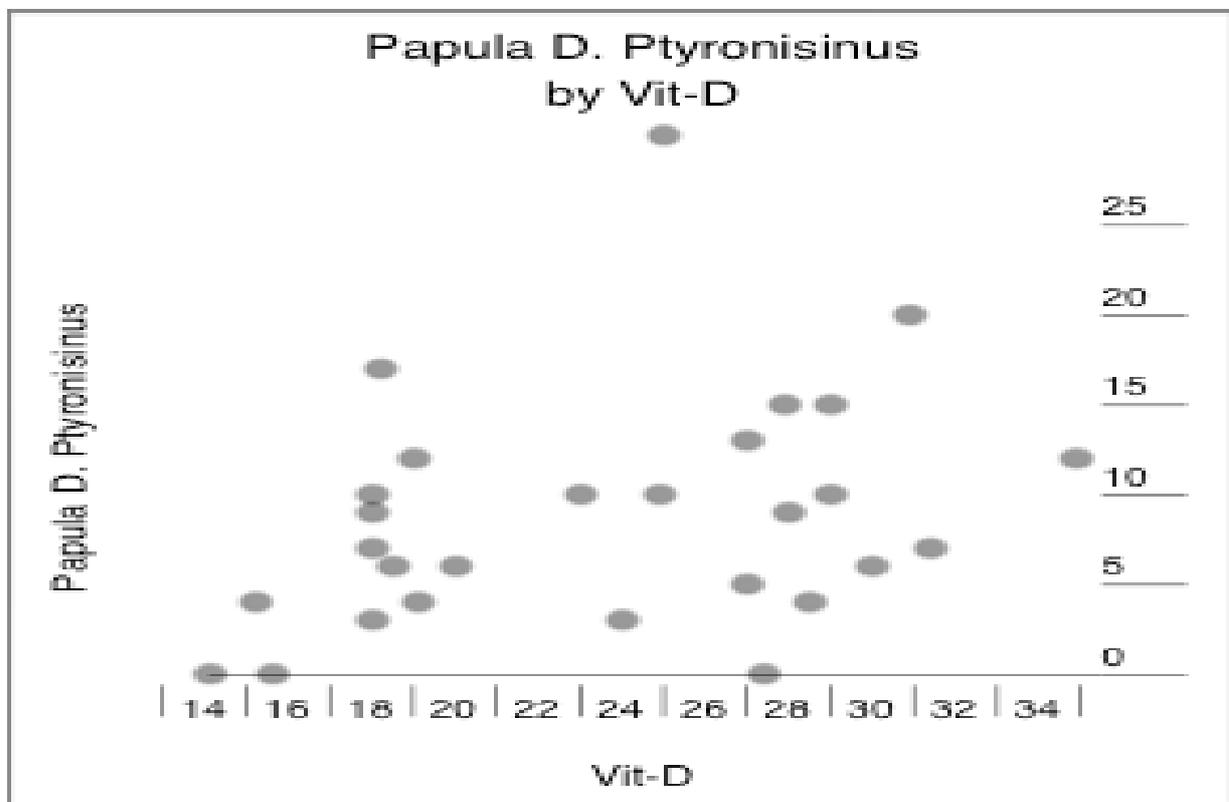
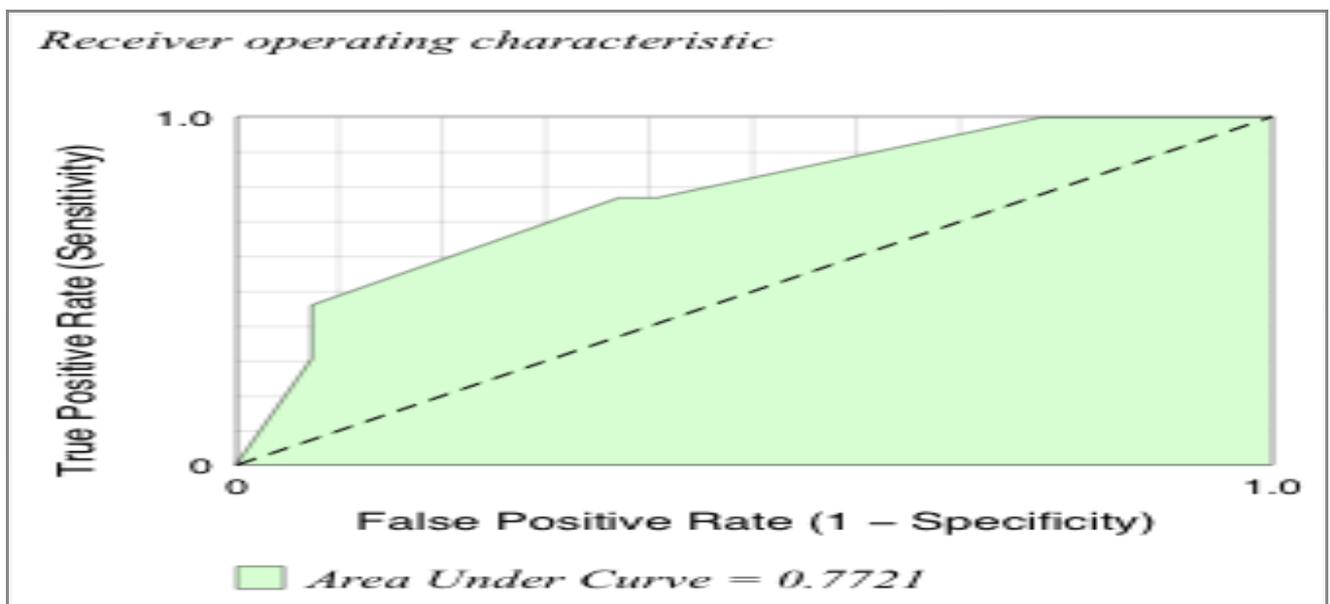


Figura número 3

Área bajo la curva modelo de predicción del valor de FEV1 en relación al IMC y la vitamina D
(P=0.01)



Capítulo XIII

13. Resumen autobiográfico

Adrián Yong Rodríguez

Candidato para el grado de:

Especialista en Alergia e Inmunología Clínica

Tesis:

“Niveles de 1.25 dihidroxivitamina D3 y su relación con el control del asma en niños de 6 a 12 años de edad”

Nació en San José Costa Rica, el 26 de marzo de 1980, realizó los estudios de primaria en la Escuela Rafael Hernández Madriz, Bachiller en Educación media del Colegio de San Luis Gonzaga en la ciudad de Cartago, Costa Rica, realizó los estudios de medicina y cirugía en la Universidad de Ciencias Médicas Escuela Autónoma de Ciencias Médicas de Centro América “Dr. Andrés Vesalio Guzmán Calleja” donde obtuvo el título de Bachiller en Ciencias de la Salud en el año 2000, la Licenciatura en Medicina y Cirugía en el año 2004 y el Doctorado Profesional en Medicina en el año 2005. Realizó el internado rotatorio en el año 2004: medicina interna en el Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología “Dr. Raul Blanco Cervantes”, Cirugía en el Hospital San Juan de Dios, Pediatría en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saenz Herrera”, Medicina Familiar en el Area de Salud de Grecia y Ginecología y Obstetricia en el Hospital Rafael Calderón Guardia, realizó su servicio social obligatorio en el Área de Salud de la Cruz, Provincia de Guanacaste en el EBAIS el Caoba en el año 2005. Realizó la residencia en la Especialidad de Pediatría en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, obtuvo el título de Especialista en Pediatría de la Universidad de Costa Rica en el año 2012. Realizó su entrenamiento en la subespecialidad de Alergia e Inmunología Clínica en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León en la ciudad de Monterrey México.