

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D Y SU EFICACIA EN  
LA REDUCCIÓN DEL NÚMERO DE CRISIS ASMÁTICAS**

**NANCY JUDITH GÁLVEZ RAFAEL**

**Tesis  
Presentada ante las autoridades de la  
Escuela de Estudios de Postgrado de la  
Facultad de Ciencias Médicas  
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría  
Para obtener el grado de  
Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría**

**Enero 2018**



# Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.477.2017

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Nancy Judith Gálvez Rafael

Registro Académico No.: 200614501

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Pediatría**, el trabajo de TESIS **SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D Y SU EFICACIA EN LA REDUCCIÓN DEL NÚMERO DE CRISIS ASMÁTICAS**

Que fue asesorado: Dra. Rossina Mireilli Duarte Ordoñez

Y revisado por: Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **enero 2018**

Guatemala, 15 de noviembre de 2017



Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.

Director  
Escuela de Estudios de Postgrado



Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.

Coordinador General  
Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

Guatemala, 22 de Mayo de 2017

Doctor  
Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc  
**DOCENTE RESPONSABLE**  
**MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS CON**  
**ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA**  
Hospital Roosevelt  
Presente

Estimado Dr. Berganza:

Por este medio informo que he **ASESORADO** a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **NANCY JUDITH GÁLVEZ RAFAEL** carne **200614501**, de la carrera Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual se titula: **"SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D Y SU EFICACIA EN LA REDUCCIÓN DEL NÚMERO DE CRISIS ASMÁTICAS"**.

Luego de la asesoría, hago constar que la Dra. **NANCY JUDITH GÁLVEZ RAFAEL**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

*Dra. Rossina Duarte*  
Pediatra  
Col. 13,242

Dr. Rossina Mireilli Duarte Ordoñez  
**Asesora de Tesis**

Guatemala, 22 de Mayo de 2017

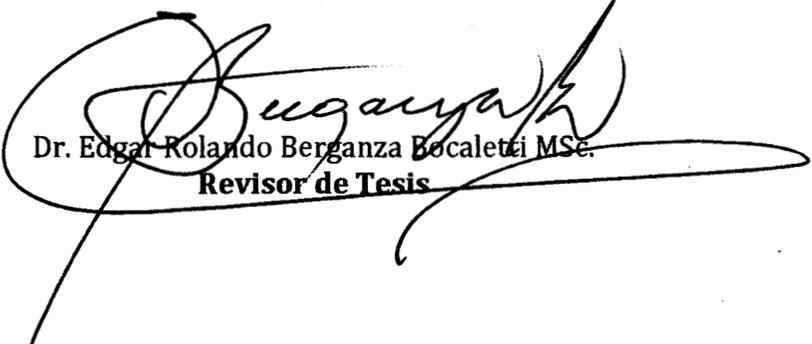
Doctor  
Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc  
**DOCENTE RESPONSABLE**  
**MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS CON**  
**ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA**  
Hospital Roosevelt  
Presente

Estimado Dr. Berganza:

Por este medio informo que he **REVISADO** a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **NANCY JUDITH GÁLVEZ RAFAEL** carne **200614501**, de la carrera Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual se titula: **"SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D Y SU EFICACIA EN LA REDUCCIÓN DEL NÚMERO DE CRISIS ASMÁTICAS"**.

Luego de la revisión, hago constar que la Dra. **NANCY JUDITH GÁLVEZ RAFAEL**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc.  
**Revisor de Tesis**



A: Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti, MSc.  
Docente responsable del Hospital Roosevelt.

De: Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales  
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Post-grad

Fecha de recepción del trabajo para revisión 14 de Agosto 2017

Fecha de dictamen: 18 de Agosto de 2017

Asunto: Revisión de Informe final de:

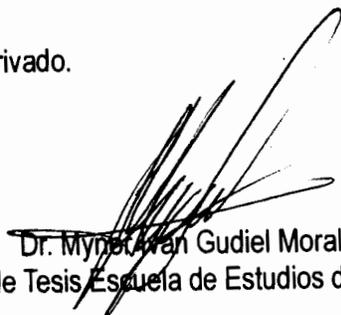
NANCY JUDITH GALVEZ RAFAEL

Título:

SUPLEMENTACION CON VITAMINA D Y SU EFICACIA EN LA REDUCCION DEL NUMERO DE  
CRISIS ASMATICAS

**Sugerencias de la revisión:**

- Solicitar examen privado.

  
Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales  
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Post-grad



## **AGRADECIMIENTOS**

Dedico este trabajo a Dios mi Maestro de vida.

A mis padres Cesar y Mary por el amor incondicional demostrado desde siempre.

A mis hermanas Ruth, Vicky y María Elena por alegrar mi vida y ser ejemplo.

A mi novio Joaquín Rosales por su amor y apoyo demostrado.

A mis amigos y amigas por alegrar mi camino.

Gracias

## INDICE DE CONTENIDOS

	PÀGINA
RESUMEN	i
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	3
III. OBJETIVOS	26
IV. MATERIALES Y METODOS	27
V. RESULTADOS	38
VI. DISCUSION Y ANALISIS	63
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	67
VIII. ANEXOS	72

## INDICE DE TABLAS

	PAGINA
TABLA 1	38
TABLA 2	39
TABLA 3	41
TABLA 4	42
TABLA 5	56
TABLA 6	57
TABLA 7	58
TABLA 8	59
TABLA 9	60
TABLA 10	61

## INDICE DE GRAFICAS

	PAGINA
GRAFICA 1	56
GRAFICA 2	57
GRAFICA 3	58
GRAFICA 4	59
GRAFICA 5	60

## INDICE DE CUADROS

	PAGINA
CUADRO 1	44
CUADRO 2	46
CUADRO 3	48
CUADRO 4	50
CUADRO 5	52
CUADRO 6	54

## RESUMEN

Distintas líneas de evidencias sugieren que la vitamina D desempeña actividades no calcémicas o funciones no relacionadas con el metabolismo óseo, que podrían tener implicaciones fisiológicas y patológicas significativas en distintas enfermedades inmunes.

Las propiedades inmunoregulatoras de la forma activa de la vitamina D podrían tener una función al disminuir la inflamación de las vías respiratorias de pacientes con asma bronquial, según estudios recientes los niveles bajos de vitamina D podrían afectar la respuesta a los glucocorticoides en el asma.

El presente estudio tiene como propósito determinar el factor protector de la suplementación con vitamina D, a través de las mediciones de los niveles de vitamina D. VEF 1 y número de crisis asmáticas en pacientes con asma bronquial no controlada en las edades de 6 a 12 años. Para el estudio de casos y controles se llevo a cabo en Hospital Roosevelt Guatemala, tomando en cuenta pacientes en seguimiento en la clínica de inmunología de la consulta externa de pediatría en el periodo de abril 2015 a marzo 2016. Se tomaron 60 pacientes y aleatoriamente se designaron dos grupos uno de los cuales se suplemento con 500 UI de vitamina D oral por 6 meses y se midieron las siguientes variables: niveles de vitamina D e IgE en sangre. VEF1, previo a suplementación y después de ello. Llevando el control de el numero de crisis en un instrumento de recolección de datos en casa. Obteniendo los resultados siguientes: Los niveles séricos de vitamina D de los pacientes asmáticos aumentaron después de ser suplementados, de un promedio de 31.6 ng/dl a 38.9 ng/dl existiendo diferencia entre las medias muestrales de 6.8 antes y después de la suplementación la cual es significativa ( $t = 6.13$ ,  $P = 0.05$ ). Los niveles séricos de IgE total en sangre de los pacientes asmáticos disminuyeron después de ser suplementados de un promedio de 355.5 UI a 290.4 UI lo cual es significativa estadísticamente ( $t = 3.37$ ,  $P = 0.05$ )

El número de crisis asmáticas de los pacientes disminuyeron después de ser suplementados de un promedio de 5.6 crisis a 3.9 lo cual es significativa estadísticamente ( $t = 3.77$ ,  $P = 0.05$ ). El 65% de todos los pacientes que participaron en el estudio presentan niveles insuficientes de vitamina D. Tener niveles insuficientes de vitamina D aumenta la posibilidad de presentar prueba de función pulmonar anormal. (RR 1.18).

**PALABRAS CLAVE:** Vitamina D, suplementación, función pulmonar.

## I. INTRODUCCIÓN

Asma es un padecimiento que causa una alta morbilidad en niños y es causa frecuente de hospitalizaciones debido a exacerbaciones o crisis asmáticas. Las propiedades inmunoregulatorias de la forma activa de la vitamina D podrían tener una función al disminuir la inflamación de las vías respiratorias en estos casos. En niños asmáticos los bajos niveles de vitamina D se asocian con un mayor uso de corticosteroides y mayores limitaciones al flujo aéreo, esta observación sugiere que la vitamina D aumenta los efectos antiinflamatorios de los corticosteroides.

La vitamina D, sus acciones biológicas, van mucho más allá de homeostasis del calcio y el fosfato y el metabolismo óseo. VDR (receptores de vitamina D) han sido encontrados en órganos que no están normalmente involucrados en el hueso el metabolismo, incluyendo el sistema inmunológico (tales como células T activadas y Células B, monocitos, células presentadoras de antígenos (APC), incluyendo macrófagos y células dendríticas) .Las células inmunes también tienen la maquinaria enzimática necesaria para activar la 1,25 (OH) 2D. 1,25 (OH) 2D es capaz de atravesar la membrana celular y actuar dentro de la célula por la unión al VDR en el núcleo. (4)

La vitamina D también aumenta la producción de la citoquina antiinflamatoria IL-10 por células T humanas in vitro e in vivo, tanto directamente y en concierto con glucocorticoides inhalados. Síntesis de IL-10 por las células B en respuesta a la vitamina D también ha sido reportada. (5, 6,7)

Además, la vitamina D modula el sistema inmune adaptativo a través de efectos directos sobre la activación de células T y en el fenotipo y la función de las células presentadoras de antígeno. La vitamina D se asocia con una reducción dependiente de la dosis en la transcripción de Th-1 citocinas, tales como IL-2, factor estimulante de colonias de macrófagos-granulocitos, y el Interferón gamma, así como con un aumento de la expresión de las citocinas Th-2 IL -4, IL-5 e IL-10 en cultivos de células de sangre periférica de adultos. (6,7)

Un estudio realizado en Costa Rica con niños asmáticos se comprobó que la deficiencia de vitamina D era un hallazgo frecuente 28% de la muestra analizada y sus medidas séricas guardaban relación inversa con las cifras de IgE total y el numero de hospitalizaciones por agudización y el uso de corticoides inhalados.

En el presente estudio analítico cuasi experimental de tipo ensayo controlado se tomo como muestra 60 pacientes con diagnostico de asma no controlada. En Hospital Roosevelt en las

edades de 6 a 12 años. A los cuales se les suplemento con 500 UI de vitamina D oral por 6 meses y se realizaron mediciones de niveles de Vitamina D, IgE total y VEF1 previo y posteriormente a la suplementación. Con los hallazgos siguientes:

Los niveles séricos de vitamina D de los pacientes asmáticos aumentaron después de ser suplementados con 500 UI de vitamina D oral, por 6 meses, existiendo diferencias significativas entre las medias muestrales de la medición antes y después de la suplementación ( $t=6.13$ ,  $P=0.05$ )

Los niveles séricos de IgE total en sangre de los pacientes asmáticos disminuyeron después de ser suplementados con 500 UI de vitamina D oral, por 6 meses, existiendo diferencias significativas de las medias muestrales entre antes y después de la suplementación ( $t=3.37$ ,  $P=0.05$ )

El número de crisis asmáticas de los pacientes disminuyeron después de ser suplementados con 500 UI de vitamina D oral, por 6 meses, existiendo diferencias significativas de las medias muestrales entre antes y después de la suplementación ( $t=3.77$ ,  $P=0.05$ ).

El 65% de todos los pacientes que participaron en el estudio presentan niveles insuficientes de vitamina D y 4% tienen deficiencia de dicha prohormona.

El porcentaje de pacientes clasificados con niveles insuficientes de vitamina D en sangre disminuyó después de la suplementación con vitamina D oral, de un 74% a un 48% en dicho periodo.

Tener niveles insuficientes de vitamina D aumenta la posibilidad de presentar prueba de función pulmonar anormal. (RR 1.18)

## II. ANTECEDENTES

El asma bronquial es una de las enfermedades crónicas más comunes, que conforma un problema de salud pública serio ya que afecta a poblaciones en todo el mundo de todas las edades, dicha patología produce limitaciones en las actividades físicas diarias de las personas y en ocasiones puede llegar a ser fatal.

El asma es un problema que afecta aproximadamente a 300 millones de personas alrededor del mundo. (1) La prevalencia del asma incrementa a medida que los países adoptan estilos de vida occidentales y se urbanizan.

En Estados Unidos se calcula que entre el 4 y 5% de la población está afectada. En estudios realizados en América Latina la mediana de edad en pacientes asmáticos fue de 39 años en adultos y 8 años en niños. En la infancia existe una relación varones/mujeres 2:1, que se iguala a los 30 años. (2)

En Guatemala el estudio “Asma y Alergia en la Infancia” (ISAAC, por sus siglas en inglés) reveló que el asma es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia, la adolescencia y destacada en la población adulta, se calcula que la prevalencia de asma es de un 33% en la población pediátrica, una de las más altas a nivel mundial. (2)

En un estudio realizado en el año 2011 en Guatemala específicamente en el Hospital Roosevelt, donde se estudiaron los expedientes de pacientes pediátricos hospitalizados en el periodo de enero del 2008 a diciembre de 2010, se determinó que el costo directo del tratamiento hospitalario de asma en pacientes menores de doce años de dicho Hospital incluidos dentro del estudio fue de Q.902, 788.84, que corresponde a Q.300, 929.61 anuales y a Q.2, 760.82 por cada caso de asma. (3)

También en este mismo estudio se determinó que el costo por día/cama de hospitalizaciones por asma en menores de doce años fue de Q. 80,315.00 con un promedio de Q. 2, 456.01 por caso de asma. (3)

Esta información obtenida a través de la evidencia nos hace buscar nuevas estrategias para disminuir las hospitalizaciones causadas por crisis asmáticas ya que ello produce inasistencias escolares, limitaciones en las actividades físicas diarias en niños y niñas y altos costos en hospitalizaciones, por lo que en la actualidad se ha encontrado evidencia sobre los efectos beneficiosos de la suplementación con vitamina D para los niños asmáticos.

En la búsqueda de evidencia sobre lo antes descrito diversos estudios han demostrado el alcance de la vitamina D, sus acciones biológicas, van mucho más allá de homeostasis del

calcio y el fosfato y el metabolismo óseo. VDR (receptores de vitamina D) han sido encontrados en órganos que no están normalmente involucrados en el hueso el metabolismo, incluyendo el sistema inmunológico (tales como células T activadas y Células B, monocitos, células presentadoras de antígenos (APC), incluyendo macrófagos y células dendríticas). Las células inmunes también tienen la maquinaria enzimática necesaria para activar la 1,25 (OH) 2D. 1,25 (OH) 2D es capaz de atravesar la membrana celular y actuar dentro de la célula por la unión al VDR en el núcleo. (4)

La vitamina D también aumenta la producción de la citoquina antiinflamatoria IL-10 por células T humanas in vitro e in vivo, tanto directamente y en concierto con glucocorticoides inhalados. Síntesis de IL-10 por las células B en respuesta a la vitamina D también ha sido reportada. (5, 6,7)

Además, la vitamina D modula el sistema inmune adaptativo a través de efectos directos sobre la activación de células T y en el fenotipo y la función de las células presentadoras de antígeno. La vitamina D se asocia con una reducción dependiente de la dosis en la transcripción de Th-1 citocinas, tales como IL-2, factor estimulante de colonias de macrófagos-granulocitos, y el Interferón gamma, así como con un aumento de la expresión de las citocinas Th-2 IL -4, IL-5 e IL-10 en cultivos de células de sangre periférica de adultos. (6,7)

Con esta evidencia se buscaron estudios que relacionaran el estatus de vitamina D y la evolución del asma, con lo que se encontraron estudios en los que se ha observado que niveles bajos de vitamina D se correlaciona con aumento de la hiperreactividad bronquial y atopia. En niños con diagnóstico de asma bronquial bajos niveles de vitamina D se asocian a evolución más severa, incluyendo mayor número de consultas al servicio de urgencias y hospitalizaciones, baja función pulmonar, mayor uso de corticoides inhalados y sistémicos y exacerbaciones más frecuentes y severas. (7,8)

En un estudio que incluyó 54 pacientes con asma persistente, se evaluó la relación entre los niveles séricos de 25 hidroxí- vitamina D y la función pulmonar e hiperreactividad de las vías respiratorias, los pacientes asmáticos con niveles más altos de vitamina D tuvieron una mejor función pulmonar. Por cada incremento de 1 ng/ml en los niveles de vitamina D el FEV1, aumentó 22.7 ml, y la deficiencia de vitamina D se asoció con aumento de la hiperreactividad bronquial. (8)

El asma es impulsada clásicamente por una mayor actividad de las células Th2, que inducen la producción de IgE, y promueven la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias y la hiperreactividad de las vías respiratorias. Hypponen et al. Mostró recientemente que existe una relación significativa, pero no lineal entre la 25 [OH] D de IgE, con un suero con concentración muy baja 25 [OH] D asociada con niveles más altos de IgE. (5)

En otro estudio de 100 niños asmáticos se encontró que los niveles de vitamina D se correlacionaron inversamente con los niveles de inmunoglobulina E y sensibilización a aeroalergenos. (9)

En Guatemala no se contaba con estudios poblacionales sobre prevalencia deficiencia e insuficiencia de vitamina D en población pediátrica, hasta el año 2013 se realizó un estudio en 800 escolares sanos en del departamento de Izabal en el cual se encontró una deficiencia de 0.5%, una insuficiencia 4.98% y suficiencia 93.52% y niños con riesgo de toxicidad 1%. (4) sin embargo no se han realizado estudios en población con diagnóstico de alguna patología asociada como asma bronquial en población pediátrica, por lo que se desconoce la prevalencia de deficiencia de dicha vitamina en pacientes asmáticos y la relación con biomarcadores como IgE plasmática. Esto abre una puerta a varias líneas de investigación en población guatemalteca ya que si se demuestra que la suplementación con vitamina D a niños con asma no controlada mejora su función pulmonar, disminuyen sus niveles de IgE, y logran disminuir la frecuencia de las crisis asmáticas, la suplementación con vitamina D podría ser una intervención novedosa para mejorar la respuesta al tratamiento para el asma bronquial en población pediátrica.

## GENERALIDADES SOBRE LA VITAMINA D

La vitamina D es una vitamina liposoluble que se puede encontrar en el organismo en forma endógena y exógena. La forma de producción endógena, cole calciferol (D3), es la principal fuente de vitamina D. Se sintetiza en la piel de los mamíferos por la acción de la radiación ultravioleta B (UVB), que produce la fotólisis del 7-dehidrocolesterol, convirtiéndolo en vitamina D3. También puede haber una aportación externa de colecalciferol a través de algunos alimentos.

El ergocalciferol (D2) se obtiene a través de la dieta y se absorbe en el duodeno y el yeyuno; su absorción es favorecida por la presencia de grasas y supone entre un 55 y un 99% de la ingesta oral.

Los 2 tipos de vitamina D deben sufrir unos procesos previos complejos para ser metabólicamente activos. La prohormona sufre 2 hidroxilaciones: una en el hígado, que da lugar a la 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) o calcidiol, y otra principalmente en el túbulo renal, mediante la 1-  $\alpha$  hidroxilasa, dando lugar a la 1,25-dihidroxivitamina D (1,25(OH)D) o calcitriol, que es al menos 10 veces más potente que 25(OH)D, aunque tiene una concentración circulante 1.000 veces inferior<sup>7,12</sup>. La 1- hidroxilasa también se encuentra en otros tejidos que también expresan receptores de vitamina D, como placenta, colon, queratinocitos, células mononucleares activadas y osteoblastos, que podrían producir 1,25(OH)D con una función local autocrina o paracrina.

Los valores de 1,25(OH)D están regulados por la 1-hidroxilasa. La hidroxilación es activada por la parathormona (PTH) y la calcitonina, y es inhibida por las cifras plasmáticas de calcio, fósforo y la propia 1,25(OH)D. Las fosfatoninas (FGF23), la hormona del crecimiento, la IGF-I o la prolactina también actúan de manera directa o indirecta sobre la 1-hidroxilasa renal, aunque la relación exacta y su significado clínico están todavía sin aclarar. En circunstancias normales, aproximadamente el 85% de 1,25(OH)D está unido a la proteína fijadora de la vitamina D o transcalciferina (DBP) y el 15% a albúmina, siendo la circulación libre en plasma inferior al 0,5% para 1,25(OH)D e inferior al 0,05% para 25(OH)D. Estas formas libres circulantes son las únicas disponibles para su unión a los receptores de las células diana. La vida media varía según el metabolito, la de 25(OH) D es de unos 15 días. A altas dosis, la vitamina D puede ser almacenada en el tejido adiposo y puede tener una vida media de varios meses. Aunque ambas vitaminas (D2 y D3) tienen funciones biológicas idénticas, algunos estudios sugieren que la vitamina D3 puede ser 2 o 3 veces más potente para

mantener los niveles de 25(OH) D; además, 25(OH) D3 podría unirse a DBP con mayor afinidad que 25(OH) D2. La principal acción de la vitamina D es mantener las cifras de calcio y fósforo dentro del rango fisiológico que permita el metabolismo, la transmisión neuromuscular y la mineralización ósea pero se ha descrito la presencia de receptores de vitamina D en hueso, médula ósea, cartílago, folículo piloso, tejido adiposo, suprarrenal, cerebro, estómago, intestino delgado, túbulo renal distal, colon, páncreas (células), hígado, pulmón, músculo, linfocitos B y T activados, corazón, aparato yuxtglomerular, células del músculo liso vascular, gónadas, próstata, mama, células paratiroideas, parótida, placenta, retina, timo y tiroides. Por este motivo, se le suponen funciones diversas. Se ha observado que la vitamina D inhibe el crecimiento de los queratinocitos y estimula su diferenciación, y que las concentraciones de vitamina D por encima de 75 nmol/l (30 ng/ml) mantienen el crecimiento celular bajo control y previenen que las células sean autónomas y se malignicen.

Las unidades utilizadas en la determinación del 25(OH) D en sangre son ng/ml y nmol/l, 1 ng/ml de 25(OH) D corresponde a 2,496 nmol/l. La cantidad que se aporta de vitamina D (colecalciferol o ergocalciferol) por parte de alimentos o medicamentos se suele expresar en «unidades internacionales» (UI); 40 UI equivalen a 1 µg de vitamina D2 o D3. Los resultados de los valores de 25(OH)D en sangre varían según el método utilizado para su obtención e incluso puede haber diferencias intermétodo dependientes del calibrado lo que puede dar lugar, para una misma muestra, a resultados superiores o inferiores según el laboratorio. El valor de 25(OH) D puede ser determinado mediante técnicas de inmunoensayo competitivo, quimio-luminiscencia o por cromatografía no inmunológica de detección directa (HPLC-UV y LC-MS/MS). Los métodos cromatográficos pueden medir independientemente 25(OH) D2 y 25(OH)D3, pero en la mayoría de los inmunoensayo la proporción de 25(OH)D2 detectada es variable. La *UK Food Standards Agency* comparó 5 métodos diferentes. Los cromatográficos tuvieron resultados similares, pero no así los realizados mediante inmunoensayo. Se decantaron por recomendar el LC-MS/MS. Este método es el utilizado por los CDC de EE. UU. Desde 2007. En España son más comúnmente empleados los métodos basados en inmunoensayo, por ser más económicos.

### **Fuentes de vitamina D**

El ser humano puede obtener vitamina D a partir de la exposición solar (vitamina D3) y la ingesta (vitamina D2, principalmente). En el recién nacido, las reservas de vitamina D dependen del estado materno de la vitamina D, que pasa por vía placentaria, y a partir del nacimiento depende de la producción propia y del aporte exógeno. El recién nacido

prematureo tiene menos tiempo para acumular vitamina D y, por lo tanto, tiene mayores requerimientos de vitamina D que el recién nacido a término.

**Fuente solar** Se considera que el 80-90% de la vitamina D en seres humanos proviene de la síntesis cutánea a partir de la acción de la radiación UVB<sup>8</sup>. Hay varios factores que influyen en la producción de la vitamina D en la piel. La melanina de la piel pigmentada absorbe los fotones de la UVB y se comporta como un protector solar natural, pero hace que las personas de piel oscura requieran hasta 5 o 10 veces más exposición solar que las de piel clara para sintetizar cantidades similares de vitamina D. La incidencia de los rayos UVB disminuye con el aumento de latitud, debido a que el ángulo oblicuo con el que la luz solar alcanza la atmósfera hace que el recorrido a través de ella sea mayor y se produzca una mayor dispersión y absorción de los rayos UV. Se forma muy poca cantidad de vitamina D durante los meses de invierno, debido al aumento de ropa de abrigo, la disminución del tiempo pasado fuera de casa y la disminución de la radiación UV que alcanza la superficie terrestre por la mayor oblicuidad de los rayos solares, lo que hace que por encima de los 35-40° de latitud (la península ibérica está entre los 36° y los 43,5°) en los meses de invierno, el número de fotones de UVB que llegan a la atmósfera terrestre disminuya un 80-100%, no consiguiendo el umbral mínimo requerido para inducir la síntesis de vitamina D y, por lo tanto, su producción es insignificante durante estos meses.

Los rayos penetran más oblicuamente en las horas más tempranas y más tardías del día. Por este motivo, en estas horas solo se producen pequeñas cantidades de vitamina D en la piel, incluso en los meses de verano. El único momento en que llegan a la superficie de la tierra suficientes fotones de UVB para producir vitamina D es entre las 10 y las 15 horas (hora solar) en primavera, verano y otoño. Se ha observado que una breve exposición al mediodía tiene un máximo beneficio sobre la vitamina D con el menor riesgo de eritema.

Se ha observado que para aumentar la concentración de vitamina D, al menos el 20% de la superficie corporal tiene que estar expuesta a UVB. La ropa puede disminuir la cantidad de vitamina D sintetizada por la radiación UVB y el tipo de tela es importante, siendo la lana negra 2 veces más efectiva absorbiendo y previniendo la incidencia de UVB en la piel que el algodón blanco.

## Fuentes dietéticas de vitamina D

La vitamina D también puede obtenerse a partir de alimentos que la contienen de forma natural o que han sido suplementados. Estos valores pueden ser variables según el «estado» del alimento. Por ejemplo, en la anguila puede variar de 200 UI a 800 UI, y su forma de alevín, la angula, puede llegar a tener hasta 4.400 UI por 100 g; las setas son muy ricas en vitamina D solo si han sido sometidas a irradiación solar durante 5 o 10 min o han sido tratadas con rayos UV. La forma de cocinar también influye: freír el pescado disminuye su contenido en vitamina D aproximadamente un 50%, mientras que cocerlo no lo afecta. La leche materna tiene un bajo contenido en vitamina D que varía entre 4 y 100 UI/l dependiendo de las reservas maternas, la alimentación y la exposición solar de la madre.

En el caso de un consumo medio de 750 ml/día, la lactancia exclusiva materna sin exposición solar proporciona de 11 a 38 UI/día<sup>15</sup>, pero no se conoce cómo se relacionan estos valores con la absorción óptima del calcio y es posible que la biodisponibilidad del calcio de la leche materna sea diferente y que el transporte sea menos dependiente de la vitamina D.

En países como Irán, la deficiencia de vitamina D es muy prevalente<sup>30</sup>, especialmente entre las mujeres preadolescentes y adolescentes<sup>31</sup>, muy probablemente debido a la indumentaria. En EE. UU. se han encontrado valores < 50 nmol/l en más de una cuarta parte de los niños pequeños de familias de baja renta<sup>32</sup> y en el 12,1% de niños y adolescentes. En Canadá, en una encuesta que incluía a población de 6 a 79 años, el 10% tenía cifras < 37,5 nmol/l<sup>34</sup>, y en otro estudio observaron que las niñas de familias con bajos ingresos económicos tenían cifras bajas de vitamina D. Se han encontrado valores muy bajos de vitamina D en niñas paquistaníes adolescentes (media de 10,9 nmol/l) inmigradas a Dinamarca. En España se realizó un estudio en Madrid que incluyó a 102 niños de 9 a 13 años y se encontró un valor < 50 nmol/l en el 51% de los casos, y en un estudio en lactantes valencianos la media de los valores de 25(OH) D en invierno, en el grupo con lactancia materna, era 16,8 ng/ml (42 nmol/l). Las cifras bajas de vitamina D en niños aparentemente sanos se han relacionado con exposición solar, raza, baja ingesta de alimentos con vitamina D, obesidad, edad y estrato social. También es importante conocer el estado respecto de la vitamina D en las mujeres embarazadas, ya que ello puede afectar al recién nacido especialmente al prematuro. En un estudio realizado en EE. UU., las madres árabes y sus hijos prematuros presentaban mayores deficiencias de vitamina D en relación con las madres caucásicas y sus hijos. También se han encontrado altos índices de deficiencia en madres

de Paquistán, Turquía y Somalia inmigradas a Noruega. Esto es especialmente relevante debido a la prevalencia actual elevada de inmigración en nuestro país. (33)

La vitamina D es una hormona esteroidea que su mayor función consiste en la regulación de la homeostasis del calcio y la formación y resorción del tejido óseo, a través de la interacción con la glándula paratiroides y el riñón e intestino.

La expresión de VDR en la mayoría de células inmunitarias como monocitos, macrófagos, células dendríticas, natural killer y linfocitos T y B, en adición su efecto en la proliferación celular y diferenciación hacen de la vitamina D un potencial candidato para la regulación del sistema inmune. (34)

### **Efectos extra óseos de la Vitamina D**

Distintas líneas de evidencias sugieren que la vitamina D desempeña actividades no calcémicas o funciones no relacionadas con el metabolismo óseo, que podrían tener implicaciones fisiológicas y patológicas significativas en distintas enfermedades inmunes, cáncer y enfermedad cardiovascular. Entre las principales evidencias para tales efectos se encuentran:

1. El descubrimiento del RVD en órganos o células no relacionadas con el metabolismo óseo, como son: cerebro, próstata, mama, gónadas, colon, páncreas, queratinocitos, monocitos y linfocitos T y B activados. La expresión de RVD en estos órganos o células y no en otros sugiere que la vitamina D ejerce alguna acción en ellos.
2. El reconocimiento que el 1,25(OH)<sub>2</sub>D o análogos farmacológicos de éste ejercen efectos:  
a) antiproliferativos e inductores de diferenciación celular en líneas celulares tumorales de órganos como los mencionados previamente; b) inmunomoduladores, favoreciendo el desarrollo de tolerancia y anergia; c) estimulantes sobre la síntesis y secreción de insulina, directamente a través de la interacción entre RVD y célula beta o indirectamente elevando la concentración de calcio, y d) efectos bloqueadores de la síntesis de renina que de esta forma podría influenciar el control de la presión arterial.
3. El descubrimiento que la enzima 1  $\alpha$  hidroxilasa, que regula la síntesis renal del 1,25(OH)<sub>2</sub>D, se expresa normalmente también en otros órganos como próstata, colon, piel y mama, sugiere la existencia de producción local o autocrina en éstos del 1,25(OH)<sub>2</sub>D, regulando el crecimiento celular y otras actividades celulares.

4. Finalmente, se ha descrito una asociación epidemiológica entre la ocurrencia de enfermedades varias no relacionadas con el metabolismo óseo, tales como diabetes mellitus I, cáncer de colon, esclerosis múltiple e índices de suficiencia de vitamina D, tales como exposición solar, ingesta de vitamina D, niveles de 25(OH)D, etc.

El RVD se encuentra presente en las células presentadoras de antígenos (macrófagos y células dendríticas) y células T activadas. Macrófagos activados y las células dendríticas son capaces de secretar y sintetizar 1,25(OH)<sub>2</sub>D ya que poseen 1 alfa hidroxilasa. Cuando los valores de vitamina D son inadecuados, los macrófagos sólo son capaces de producir cantidades limitadas de 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Ello explicaría, por ejemplo, el deterioro de la función y activación de los macrófagos asociado a una alta prevalencia de infecciones en los niños con raquitismo.

### **Vitamina D y Sistema Inmune**

El RVD se encuentra presente en las células presentadoras de antígenos (macrófagos y células dendríticas) y células T activadas. Macrófagos activados y las células dendríticas son capaces de secretar y sintetizar 1,25(OH)<sub>2</sub>D ya que poseen 1 alfa hidroxilasa. Cuando los valores de vitamina D son inadecuados, los macrófagos sólo son capaces de producir cantidades limitadas de 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Ello explicaría, por ejemplo, el deterioro de la función y activación de los macrófagos asociado a una alta prevalencia de infecciones en los niños con raquitismo.

Además, en presencia de 1,25(OH)<sub>2</sub>D:

1) Las células dendríticas maduras tienen menos expresión de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase II y de moléculas de adhesión necesarias para la estimulación de células T; 2) Inhibe la interleuquina 12 (IL12), la citoquina más importante en el reclutamiento y activación de las células T hacia a una respuesta Th1, a través de la interferencia con el factor nuclear  $\kappa$  B (FN- $\kappa$ B);

3) Inhibe a otras citoquinas de las células T, como la interleuquina 2 (IL2) y el Interferón  $\gamma$  (IFN  $\gamma$ ), y

4) Estimula algunas citoquinas de respuesta Th2 como la IL 4. De esta manera, la acción global de la vitamina D sobre las células T, estimulada por citoquinas, podría ser la de dirigir su respuesta hacia una respuesta del tipo Th-2 sobre Th-1, convirtiéndose así en agente de prevención y tratamiento de enfermedades autoinmunes mediadas por Th-1. Algunas de estas acciones ya han sido demostradas en enfermedades como la psoriasis, esclerosis

múltiple y diabetes Mellitus tipo 1 y se está estudiando su acción en otras patologías autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal y artritis reumatoide. (35)

La respuesta inmune ante un estímulo antigénico puede dividirse en respuesta inmune humoral, mediada por anticuerpos específicos contra determinantes antigénicos, versus una respuesta celular y regulada por la expresión y secreción de citocinas. La naturaleza de la respuesta que se observa está influenciada por el tipo de linfocitos T que se aglomeran en el sitio de contacto con el antígeno, usualmente presentado por monocitos o células dendríticas, así como por las citocinas en el entorno. En términos generales, los parásitos extracelulares (por ejemplo, bacterias y protozoarios) provocan una respuesta inmune mediada por anticuerpos; en cambio, los parásitos intracelulares (por ejemplo, virus, hongos y micobacterias) promueven una respuesta inmune mediada por células.

La subpoblación Th0 o células precursoras de los linfocitos se diferencian en Th1 o Th2 de acuerdo al tipo de antígeno que presenta el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) por medio de las células presentadoras de antígeno (APCs) y por el microambiente local de citocinas. Los linfocitos Th0 pre-inmunes o vírgenes se activan a través de la presentación antigénica mediada por las células presentadoras de antígenos (APC). Una vez activados, los linfocitos Th0 expresan un panel de citocinas induciendo el tipo de respuesta inmune de los linfocitos T cooperadores CD4+. El patrón de expresión de citocinas se clasifica en citocinas Th1 (IFN, TNF, IL--2, IL--12) o Th2 (IL--4, IL--5, IL--6, IL--9, IL-10, IL-13) y Th3 (TGF-1)

Así, en presencia de linfocitos T CD8 y/o IL--12, IL--18 o IFN, los precursores Th0 se diferencian en linfocitos Th1.<sup>147</sup> De manera análoga, en presencia de IL-4 los linfocitos Th0 derivan en Th2. Existe un mecanismo de autorregulación entre linfocitos y citocinas Th1 y Th2 de modo que cada subpoblación de linfocitos es capaz de inhibir o inducir el desarrollo y el fenotipo promovido por el patrón de citocinas opuesto.<sup>148</sup> Estas reacciones representan la respuesta celular y humoral, respectivamente. La naturaleza, intensidad y duración de una respuesta inmune específica depende del delicado balance entre las actividades de las células y de las citocinas Th1 y Th2.

Adicionalmente a su papel en la protección del organismo, las respuestas Th1 y Th2 polarizadas son responsables de diferentes tipos de reacciones inmunopatológicas. Así, las citocinas Th1 se relacionan con la patogénesis de desórdenes autoinmunes en órganos específicos, tales como la destrucción selectiva de las células del páncreas en la diabetes

Mellitus insulino dependiente, la inflamación y destrucción de cartílago en la artritis reumatoide, la úlcera péptica inducida por H. pylori, y otras enfermedades autoinmunes.

En contraste, se ha observado una respuesta polarizada Th2 en desórdenes atópicos como asma y rinitis alérgica y en algunos cánceres. Asimismo, la intensidad de la respuesta Th2 tiene un papel fisiopatológico en la evolución de la infección por VIH a SIDA y se correlaciona directamente con la severidad del padecimiento.

#### **EFFECTOS METABÓLICOS DE LAS CITOCINAS Th1, Th2**

Son importantes los efectos metabólicos de la IL-1 y el TNF, dos de las principales citocinas del tipo Th1; ambas son fuertes inhibidores de la lipoproteinlipasa, por lo que pueden conducir a niveles aumentados de VLDL e Hipertrigliceridemia. Se ha evidenciado que la acción en el hígado de IL-1 produce la dislipidemia con elevación de VLDL y disminución de la HDL característica del síndrome metabólico. Igualmente, estas citocinas ejercen importantes efectos sobre el metabolismo de la glucosa y la energía como Hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina y redistribución de la grasa corporal. Niveles circulantes elevados de IL-6 se han asociado con inhibición de la síntesis de glucógeno hepático, activación de la fosforilasa de glucógeno y lipólisis con producción aumentada de triglicéridos.

#### **Efectos Antiinflamatorios Y Metabólicos De La Vitamina D**

Adicionalmente a sus efectos ampliamente conocidos sobre el metabolismo del calcio y del fósforo, la VD regula la proliferación de células inmunes, su diferenciación y capacidad de respuesta. Se ha demostrado que la VD inhibe la proliferación y la función de células T citotóxicas en cultivos de linfocitos. Asimismo, la VD modula la síntesis de inmunoglobulinas y la producción de citocinas, incluyendo IL--1, IL--2, IL--6, TNF e IFN.

La observación de que el 1,25(OH)2D3 inhibe específicamente las citocinas Th1 IL-12 e IFN, pero tiene poco efecto sobre la citocina Th2 IL-4, ha llevado a la hipótesis de que las acciones inmunosupresoras de la VD se deben a la regulación de las células y citocinas del tipo Th1. Así, se ha evidenciado que la VD suprime la incidencia de diabetes en ratas NOD posiblemente al modular el balance Th1/Th2 en la lesión pancreática.

Asimismo, algunos estudios indican que la VD y sus análogos son agentes inmunomoduladores efectivos.

La evidencia indica que la asociación entre proteína C-reactiva elevada y obesidad, aterosclerosis y diabetes Mellitus se debe a una desregulación de la respuesta inmune Th1-Th2 que se orienta hacia un perfil pro inflamatorio. La expresión aumentada de la respuesta inflamatoria se debe a un aumento en la producción de IL--6, TNF, IL1- e IFN que

adicionalmente se acompaña de la disminución en la expresión de las citocinas reguladoras IL-4, IL-10 y TGF-1. La importancia del tejido adiposo en este sentido deriva del hecho de que las citocinas pro inflamatorias se producen de manera importante por este tejido, lo cual establece un vínculo entre obesidad y enfermedades crónico-degenerativas.

La desregulación de la respuesta inmune Th1--Th2 tiene un papel fisiopatológico crucial en estos padecimientos crónico degenerativos y revela una conexión importante entre inflamación crónica de baja intensidad y anomalías metabólicas debido a los efectos de las citocinas proInflamatorias sobre el metabolismo. El conocimiento de estos mecanismos fisiopatológicos puede ser la base para el planteamiento de nuevas estrategias preventivas y terapéuticas basadas en las propiedades inmunomoduladoras de algunos micronutrientes, como la VD.

Por otra parte, la acción de la VD sobre las citocinas proinflamatorias podría tener un efecto en las anomalías metabólicas relacionadas con la DM2. Recientemente se demostró que la suplementación con VD mejora la secreción de péptido-C, un indicador de mejoría en la secreción de insulina en pacientes con diabetes mellitus de inicio reciente. Estos hallazgos son de suma importancia y refuerzan la hipótesis de un posible papel terapéutico de la VD en inflamación crónica de baja intensidad y en la resistencia a la insulina en pacientes con diabetes. En este sentido, algunos ensayos clínicos controlados con suplementación de VD han demostrado menor deterioro en los niveles de glucosa en ayuno y en indicadores de resistencia a la insulina como el HOMA en sujetos que recibieron la vitamina.

Existe evidencia sobre cómo la deficiencia de VD y la de Ca<sup>++</sup> puede desempeñar un papel importante en el desarrollo de DM2.

#### VITAMINA D Y SISTEMA INMUNE INNATO

En los años ochenta del siglo veinte algunos investigadores realizaron cultivos celulares de macrófagos con VD; a partir de estos experimentos clásicos se pensó por vez primera que la VD podría tener efectos sobre el sistema inmune. Aparentemente la modulación de esta vitamina sobre dicho sistema se encuentra mediada por la activación de la vía de la catelicidina, sustancia conocida por sus propiedades antibacterianas. La forma 1,25(OH) 2D3 que se sintetiza localmente en los macrófagos favorece la defensa del hospedero al estimular la producción de esta y otras sustancias conocidas como defensinas. Los agentes patógenos inhiben la producción de las defensinas como parte de los mecanismos que les permiten atacar el sistema inmune del hospedero; por el contrario, la VD estimula su producción habilitando de esta manera el sistema de defensa contra agentes patógenos.

De forma paralela, algunos estudios han demostrado que durante la incubación de macrófagos con bacterias, particularmente las que causan la tuberculosis, se activan genes relacionados con el receptor de la VD; dicha incubación mostró que como respuesta al antígeno se activaron, además de genes propios de la respuesta inmune, los que se relacionan con el receptor de VD (VDR) y los de la enzima 25-OH-D-1 hidroxilasa (CYP27B1), que cataliza la conversión de 25-OH-D3 a D1,25(OH)2D3. La activación de ambos genes ha permitido suponer que esta vitamina tiene una función autócrina y que es parte esencial de la respuesta inmune contra infecciones.

Adicionalmente a la regulación de la catelicidina y otras defensinas, la vitamina en su forma activa regula la expresión de receptores como el tipo Toll (TLR). Estos receptores median las respuestas inflamatorias que causan las infecciones. Al parecer la VD no solamente aumenta la expresión de sustancias antibacteriales, sino que atenúa los efectos mediados por los TLRs permitiendo una mejor respuesta ante los agentes infecciosos y atenuando la inflamación y el daño tisular. Existe evidencia de una fuerte asociación entre los TLR4, TLR2, CD14 y la VD; tanto el TLR2 como el TLR4 favorecen la señalización de la VD al regular la expresión del VDR y la hidroxilasa CYP27B1. Sin embargo, este mecanismo se ha observado en queratinocitos y no en otros tipos celulares como los monocitos. Por el contrario, sí funciona en las células presentadoras de antígenos; esta razón conduce a algunos autores a especular que la VD atenúa la respuesta inflamatoria Th1 y la autoinmunidad. Es posible concluir entonces que el mecanismo por el cual actúa la VD sobre el sistema inmune depende del tejido en el que se esté dando dicha respuesta.

Es importante señalar que los receptores TLR se encargan de reconocer a los patógenos induciendo la transcripción de la respuesta del sistema inmune innato. El aumento en la expresión de estos receptores estimula a su vez la expresión del receptor de VD (VDR), lo que finalmente promueve la expresión de la enzima mitocondrial activadora de VD (CYP27B1). La 1,25(OH) 2D3 genera un dímero con el receptor de retinol RXR cuando se une a su receptor VDR; el dímero VDR--RXR ocasiona que los elementos que responden a la VD antagonicen factores de transcripción y provoquen la disminución selectiva de la expresión de algunas citosinas, promoviendo la disminución de la inflamación.

Paralelamente, estos elementos respondedores estimulan la síntesis de proteínas antimicrobianas como la catelicidina; una vez que los macrófagos fagocitan a la bacteria, estimulan su destrucción. Finalmente, la VD modula la expresión de los TLRs evitando que haya una expresión exagerada de la respuesta inmune ante la infección.

Otro factor que se ha relacionado a la susceptibilidad a infecciones es la existencia de polimorfismos de los VDR. Algunos polimorfismos de VDR se han asociado con mayor susceptibilidad a infecciones por micobacterias como la tuberculosis. Varios experimentos han mostrado que la unión de los péptidos antimicrobianos a los receptores VDR/RXR depende de la presencia de VD. Es precisamente la VD la sustancia que estimula los genes que inducen la producción de péptidos antimicrobianos de la familia de la catelicidina.

Resulta importante aclarar que existen diferentes tipos de defensinas; un grupo es el de las proteínas antimicrobianas que generan la respuesta inmune en contra de bacterias, hongos y el ataque de virus; por otro lado, están los péptidos antimicrobianos de la catelicidina, conocidos como defensinas, que actúan como componentes químicos que atraen a los neutrófilos, monocitos y otros tipos celulares de la respuesta inmune. La forma activa de la VD induce ambas respuestas e inclusive algunos autores sugieren que esta vitamina tiene efectos antiretrovirales.

#### Propiedades Antimicrobianas De La Vitamina D

Según se ha mencionado en una sección anterior, la 1,25(OH) 2D3 es un potente inmunomodulador con efectos específicos sobre las citocinas Th1 y Th2.<sup>173</sup> Sin embargo, las funciones inmunes de la VD no terminan allí.

Los monocitos y los macrófagos expuestos a la 1,25(OH) 2D3 mejoran su capacidad quimiotáctica y fagocítica, indispensables para su actividad antitumoral citotóxica y antimicrobiana. Los monocitos y los macrófagos actúan como células presentadoras de antígeno (APCs), actores clave en la orquestación de la respuesta inmune innata contra varios agentes infecciosos, incluyendo bacterias, virus, hongos y parásitos.

Se ha observado que cuando los monocitos y los macrófagos son estimulados a través de su receptor tipo Toll 2/1 (TLR2/1) por lipopolisacárido o agentes infecciosos como *Mycobacterium tuberculosis*, los primeros regulan el gen del VDR al alza, así como el gen de la 1-hidroxilasa (CYP27B1). El aumentar la producción local de 1,25(OH) 2D3 resulta en la síntesis de péptidos antimicrobianos como defensinas y catelicidinas, capaces de promover la destrucción de *M. tuberculosis* y de otros agentes infecciosos. También es probable que la 1,25(OH)2D3 producida de esta manera actúe localmente sobre linfocitos T activados, los cuales regularían la síntesis de citocinas, así como sobre linfocitos B activados, induciendo la síntesis de anticuerpos. Es de notar que cuando los niveles séricos de 25-- OH--D caen por debajo de 50 nmol/L los monocitos o macrófagos no son capaces de iniciar la respuesta inmune innata, dado que se requieren niveles de 25-OH-D de 75 nmol/L o superiores para

promover la síntesis local de 1,25(OH) 2D3, compuesto que puede regular la respuesta inmune, como se ha mencionado anteriormente.

El péptido antimicrobiano catelicidina humana 18 (hCAP18), también conocido como LL--37 o FALL--39, es una proteína de 18kDa y es la única catelicidina humana conocida al momento. La hCAP18 se adhiere a la membrana celular microbiana alterando su permeabilidad y con ello el metabolismo de la bacteria u hongo, causándole la muerte de manera muy rápida.; también se supone que la hCAP18 es efectiva eliminando bacterias antibiótico-resistentes. Adicionalmente a sus funciones como un antibiótico natural, la hCAP18 es capaz de regular la respuesta inmune e inflamatoria; algunas de estas actividades incluyen la neutralización del lipopolisacárido, quimioatracción de neutrófilos y células T y supresión de la apoptosis de neutrófilos. En un estudio reciente, la suplementación durante 4 semanas con (0.1 µg/kg/día de 1-hidroxi-D3 –alfacalcidiol) incrementó significativamente la expresión de hCAP18 en neutrófilos de neonatos con signos radiológicos de raquitismo. Los resultados de dicho estudio pueden tener implicaciones importantes en la prevención de las infecciones graves y la mortalidad perinatal.

#### VITAMINA D Y TUBERCULOSIS

Aún antes del descubrimiento del bacilo de la tuberculosis por Robert Koch en 1903, la VD contenida en el aceite de hígado de bacalao y la exposición a la luz solar formaban parte del tratamiento contra la enfermedad.

Estudios poblacionales han encontrado una asociación entre la deficiencia de VD y un riesgo aumentado de tuberculosis (TB). En un metaanálisis reciente se estimó que los niveles de VD fueron en promedio 0.68 D.E. menores en individuos con tuberculosis, comparados con los controles. Sin embargo, el estudio no consideró variables confusoras importantes, como el fumar y la exposición a la luz solar. En un ensayo clínico aleatorizado de suplementación con VD (10,000 UI/d) durante 6 semanas en pacientes indonesios con TB pulmonar y controlado por placebo, se reportó una negatividad de esputo más rápida y mejoría radiológica en los pacientes suplementados en comparación con los controles ( $p < 0.001$ ).

Existen al menos dos posibles mecanismos por medio de los cuales la forma activa de la VD, la 1,25(OH) 2D3 podría tener una función protectora contra la tuberculosis. Primeramente, la 1,25(OH) 2D3 puede limitar la viabilidad de *M. tuberculosis* al promover la fusión del fagosoma con el lisosoma en macrófagos infectados; el impedir esta fusión parece ser uno de los mecanismos básicos de supervivencia de la bacteria. El otro mecanismo importante parece ser la inducción de la expresión de catelicidina (hCAP18).

### 11.5 Vitamina D, Influenza Y Otras Infecciones Respiratorias

Recientemente, algunos investigadores han abogado por una función del estado de VD como una explicación plausible de la estacionalidad de la influenza, así como para explicar la súbita aparición simultánea de las epidemias en América y Europa aún en tiempos en que la transportación de individuos y animales ocurría a un ritmo mucho más lento que en la actualidad. Estos autores argumentan que el virus de la influenza permanece latente en un grupo de portadores asintomáticos hasta que un estímulo estacional, la baja en los niveles séricos de VD asociada con la escasa luz solar en el invierno, facilita la replicación del virus y la diseminación de la enfermedad. Un análisis *post-hoc* mostró que individuos que habían recibido un suplemento de VD tuvieron un menor auto-reporte en la incidencia de influenza y síntomas de gripa.

En el único ensayo clínico aleatorizado del que se tiene noticia a la fecha sobre suplementación con VD e influenza se evidenció que niños escolares que recibieron un suplemento de 1,200 UI de Vitamina D3 durante 4 meses tuvieron un RR de 0.58 (IC 95%: 0.34,0.99,  $p=0.04$ ) de presentar influenza A, comparados con los niños que recibieron un placebo. El estudio sugiere que la suplementación con VD durante el invierno puede reducir la incidencia de influenza A. Se observó también que hubo una menor incidencia de ataques de asma en el grupo suplementado, lo cual es sugestivo de efectos anti--inflamatorios o de regulación inmune a nivel pulmonar en los niños que recibieron VD.

Aunque la evidencia al momento no es concluyente, un posible efecto benéfico de la VD en la influenza podría deberse, por una parte, a su capacidad de promover la expresión epitelial de antibióticos naturales (catelicidina y defensinas) y por otra a su capacidad inmunomoduladores, particularmente al disminuir la respuesta inflamatoria que es responsable de los signos y síntomas agudos de la enfermedad.

El efecto de la suplementación con VD sobre otras infecciones del tracto respiratorio ha sido recientemente evaluado en un ensayo clínico aleatorizado en Mongolia. El estudio incluyó a 247 niños de 10 años de edad en promedio, 104 de los cuales recibieron leche regular y 143 recibieron leche fortificada que proporcionaba 300 UI/ de VD por día. El desenlace fueron las infecciones respiratorias superiores (IRAs) de acuerdo a lo reportado por los padres del niño durante los 3 meses del estudio. La media de 25--OH--D en suero al inicio fue de 17.5 nmol/L, sin diferencias entre grupos de tratamiento; sin embargo, a los 3 meses la 25--OH--D en el grupo control permaneció sin cambios, mientras que en el grupo que recibió leche fortificada subió en promedio a 47.5 nmol/L. En comparación con el grupo control, los niños que recibieron VD reportaron menos IRAs, resultado que permaneció estadísticamente

significativo después de ajustar por edad, sexo e historia de hiperreactividad bronquial (RR: 0.50, IC 95%: 0.28--0.88).

### **Asma Y Vitamina D**

El asma es un padecimiento que causa una alta morbilidad en niños y es causa frecuente de hospitalizaciones debido a exacerbaciones o crisis asmáticas. Muchas de estas exacerbaciones son ocasionadas por infecciones respiratorias. Las propiedades inmunoregulatoras de la forma activa de la VD podrían tener una función al disminuir la inflamación de las vías respiratorias en éstos casos. Es de particular importancia el hecho de que la enzima 1-hidroxilasa (CYP27B1) se encuentra presente en el epitelio respiratorio, dando lugar a la conversión y efectos locales de la 1,25(OH) 2D3 a partir de la 25--OH--D.184 Se estudió a 1,024 niños con asma persistente leve a moderada que fueron aleatorizados en un estudio multicéntrico para recibir uno de varios tratamientos: budesonide, nedocromil o placebo.

Un 35% de los niños tenían insuficiencia de VD al inicio (25--OH--D <75 nmol/L). Después de ajustar por edad, sexo, IMC, ingreso de los padres y grupo de tratamiento, los niños con insuficiencia de VD tuvieron mayor riesgo de ser hospitalizados (RM: 1.5, IC 95%: 1.1--1.9,  $p=0.1$ ). (36)

La respuesta clínica a los corticos esteroides inhalados (CEI) varía en distintos pacientes, y la resistencia a los esteroides podría dar lugar a un control del asma subótimos. Según estudios recientes, los niveles bajos de vitamina D podrían afectar la respuesta a los glucocorticoides en el asma. En un estudio se evaluó los efectos del nivel de la vitamina D sobre el fenotipo de la enfermedad y la respuesta a los glucocorticoides en pacientes asmáticos adultos.

El estudio incluyó 54 pacientes no fumadores con asma persistente, de una media de edad de 38,3 años, y con un valor medio de FEV1 de 82,9% del valor esperado. Se evaluó la relación entre los niveles séricos de 25-hidroxi vitamina D y la función pulmonar e hiperreactividad de las vías respiratorias (HVR).

Los pacientes asmáticos con niveles más altos de vitamina D tuvieron una mejor función pulmonar. Por cada incremento de 1 ng/ml en los niveles de vitamina D, el FEV1 aumentó 22,7 ml. La deficiencia de vitamina D, definida como un nivel inferior a 30 ng/ml, se asoció con un aumento de la HVR: la PC20 de metacolina fue de 1,03 mg/ml en los pacientes con deficiencia de vitamina D, comparado con 1,92 mg/ml en aquellos con niveles más altos de la vitamina. Un estudio *in vitro* examinó la asociación entre la vitamina D y la respuesta a los glucocorticoides, medida en términos de expresión de MAP cinasa fosfatasa-1 (MKP-1)

inducida por dexametasona en células mono nucleares de sangre periférica. En los pacientes que no recibían CEI, la expresión de MKP-1 inducida por dexametasona aumentó en forma paralela con los niveles de vitamina D. Por cada incremento de 1 ng/ml en los niveles de vitamina D, hubo un aumento de 0,05 veces en la expresión de MKP-1, sin aumento paralelo de la expresión de interleucina-10. En los pacientes con asma, los bajos niveles de vitamina D se asocian con FEV1 más bajo, elevación de la HVR y disminución de la respuesta a los glucocorticoides.

Debe considerarse la medición de los niveles de vitamina D en los pacientes asmáticos adultos que presentan una respuesta subóptima a los CEI. En los pacientes con deficiencia de vitamina D, la administración de un suplemento podría ayudar a mejorar el control del asma y la respuesta al tratamiento.

Los informes recientes han señalado a los niveles bajos de vitamina D como un factor que contribuye al aumento de la prevalencia del asma. Sin embargo, hay poca información acerca de los niveles de vitamina D en niños asmáticos, o sobre las características del asma en relación con los niveles de vitamina D. Este estudio examinó la relación entre los niveles de vitamina D y las características del asma en los niños.

Se midieron los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D en 100 niños asmáticos y se compararon estos niveles con las características clínicas de estos pacientes. La mediana de los niveles de 25-hidroxivitamina D fue de 31 ng/ml.

Este valor, observado en el 47% de los niños, es apenas superior al punto de corte de 30 ng/ml que define a la "insuficiencia" de vitamina D. El 17% de los niños presentaron deficiencia de vitamina D, es decir menos de 20 ng/ml.

Los niveles de vitamina D mostraron una correlación inversa con los valores log10 de IgE y la cantidad de respuestas positivas a aeroalergenos en pruebas de punción cutánea, y una correlación positiva con el porcentaje esperado de FEV1 y el cociente entre FEV1 y la capacidad vital forzada. Los niños con niveles bajos de vitamina D usaron más esteroides inhalados y orales, y recibieron una dosis más alta de esteroides orales.

En células mononucleares de sangre periférica, añadir vitamina D a la dexametasona aumentó la expresión de ARNm de proteína cinasa activada por mitógenos fosfatasa 1 e interleucina-10. Un modelo experimental de resistencia a los esteroides demostró una supresión, dependiente de la dosis, de la proliferación celular inducida por vitamina D más dexametasona, mientras que la dexametasona sola no inhibió la proliferación de las células T.

En niños asmáticos, los bajos niveles de vitamina D se asocian con un mayor uso de corticoesteroides y mayores limitaciones del flujo aéreo. Esta observación, junto con los hallazgos *in vitro*, sugiere que la vitamina D aumenta los efectos antiinflamatorios de los corticoesteroides. Si se confirman, los resultados sugieren que la suplementación con vitamina D podría ser un tratamiento potencial para reducir el uso de esteroides en pacientes con asma de moderada a grave. (37)

en un estudio realizado en Costa Rica en pacientes asmáticos en 13125 niños en las edades de 6 a 14 años en 113 escuelas se observó que los niveles de vitamina D fue inversamente asociada con los valores de IgE total y recuento periférico de eosinófilos, siendo así por cada 10 ng/dl que aumentaba los niveles de vitamina D, se predecía que habría una disminución de 25 UI de IgE total y un incremento a niveles de suficiencia a 30 ng/dl predecía una disminución de 90 UI/ml de IgE total. (38)

Como es sabido, desde mediados los años 60 del siglo pasado hemos venido asistiendo a un incremento de la prevalencia del asma y las enfermedades alérgicas en no pocos países del mundo. Los motivos nunca han quedado bien aclarados si bien muchos siguen pensando que la clave para entender lo ocurrido pasa por encajar de manera adecuada los postulados generales que defiende la “hipótesis de la higiene”. De acuerdo con ella, el aumento del asma, particularmente en niños y adultos jóvenes, refleja modificaciones en el patrón de exposición a ciertos factores ambientales, ligados a la “occidentalización” de las sociedades, comunes a un gran número de sujetos durante los primeros años de la vida y susceptibles de estimular la sensibilización atópica y/o de determinar la pérdida de protección frente a la misma. Bajo ese marco de referencia y teniendo presente la configuración y grado de madurez del sistema inmunitario durante el periodo postnatal, la hipótesis establece:

a) Que determinadas infecciones adquiridas al inicio del desarrollo pueden prevenir la aparición de la atopia; y b) que su reducción entre los miembros de menor edad de las familias (debida a la mejoría de los estándares de vida, los programas de vacunación y/o el uso indiscriminado de antibióticos) es la causa capital del problema. Los que defienden la “hipótesis de la higiene” parten de una premisa básica: el contexto inmunológico durante la fase uterina se encuentra decantado hacia el fenotipo Th2 (quizás para preservar la placenta frente a los efectos tóxicos de la citocinas Th1) y se mantiene durante un cierto tiempo tras el nacimiento, generando una “ventana de alto riesgo” para la sensibilización alérgica temprana. El cierre de la “ventana de sensibilización” sólo tendrá lugar si el individuo entra en contacto con microorganismos que, como los virus o los comensales del aparato digestivo, estimulan la respuesta inmune de tipo Th1 (factor de necrosis tumoral e Interferón, etc.,) y

equilibran la relación Th1/Th226. Las células presentadoras de antígenos participarían en todo el proceso y ciertos lipopolisacáridos de origen bacteriano son potentes estimuladores de su maduración.

Pues bien, a pesar de su indudable atractivo, la “hipótesis de la higiene”, al menos en su formulación más ortodoxa centrada en la infección, no llega a explicar todas las peculiaridades de la epidemia de asma (prevalencias en países de Suramérica superiores a las de España o Portugal, relación asma-obesidad, aumento concomitante de las enfermedades autoinmunes Th1...). Eso hace pensar en la concurrencia añadida de otros factores ambientales susceptibles de articular el equilibrio y diálogo Th1/Th2. Para Litonjua y Weiss, la vitamina D podría ser un buen candidato dadas sus numerosas acciones sobre las células de la respuesta inmune. La carencia de vitamina D, con repercusión multinivel sobre los elementos de ese complejo sistema, sería a fin de cuentas una consecuencia más de los cambios en el estilo de vida acaecidos (uso de cremas protectoras, incremento de la obesidad, reducción de la exposición al sol por permanencia prolongada en interiores...) El planteamiento de Litonjua y Weiss ha sido puesto a prueba mediante una serie de aproximaciones epidemiológicas (incluyendo estudios de cohortes de nacimientos) que, salvo alguna discrepancia, sugieren un claro efecto protector de la vitamina D: cuanto mayor es su ingesta durante el embarazo, menor probabilidad tiene el niño de presentar asma/sibilancias en los primeros años de vida. Más recientemente, Hollams et al., han dado a conocer los datos provenientes de un estudio prospectivo realizado en Perth (Australia) con niños evaluados a los 6 y 14 años de edad. Los niveles séricos de 25[OH] D detectados a esas edades y en los meses de verano, se asociaron negativamente, pero sólo en los chicos, con las prevalencias de atopia, asma, hiperrespuesta bronquial o rinoconjuntivitis. Y lo más importante: los niveles del metabolito a los 6 años, fueron buenos predictores de la aparición de asma/atopia a los 14 años. Ninguno de los hechos citados confirma fuera de cualquier duda la existencia de un vínculo causal y directo entre vitamina D y asma, pero sí nos describen que algo sustancial ocurre en relación con el asma cuando el niño tiene déficits de calciferol. Según sus estimaciones, un cambio de 10° en la latitud geográfica implica un cambio del 2% en la prevalencia de esta enfermedad. Junto a su papel potencial en la prevención primaria del asma, diversas observaciones sugieren que la vitamina D es capaz además de atenuar la morbilidad de esta enfermedad. (38)

En un estudio llevado a cabo con niños asmáticos de Costa Rica se comprobó: a) que la deficiencia de vitamina D era un hallazgo bastante frecuente (el 28% de la muestra analizada); y b) que sus medidas sé-ricas guardaban una relación inversa con las cifras de

IgE total y eosinófilos, el número de hospitalizaciones por agudización, el grado de hiperrespuesta bronquial y el uso de corticoides inhalados.

Los mismos autores, en un trabajo posterior, utilizando la cohorte CAMP de niños asmáticos estadounidenses y con un periodo de seguimiento de 4 años, han señalado que el déficit de vitamina D incrementa per se el riesgo de episodios de exacerbación grave (1,5 de odds ratio, tras ajustes para edad, sexo, índice de masa corporal, status económico y tratamiento antiinflamatorio recibido); el déficit de vitamina D (niveles de 25[OH]D inferiores a 30 ng/ml) se detectó en el 35% de los casos. Otros investigadores han constatado a la par que los asmáticos con cifras bajas de 25[OH]D presentan mayor prevalencia de broncoconstricción inducida por el ejercicio e hiperrespuesta bronquial y, al igual que sucede en la población general, valores de FEV1 y FVC más reducidos.

No todas las publicaciones confirman una correspondencia tan clara entre calciferol y función pulmonar. Shahhen et al., en su análisis epidemiológico sobre población británica, aunque sí encuentran que FEV1 y FVC guardan una relación positiva con la toma de vitamina D (calculada, mediante cuestionario, a partir del consumo individual de alimentos diario) dicha relación se pierde al considerar los niveles séricos de 25[OH]D. Esta aparente paradoja podría explicarse por la colinearidad con otros nutrientes existentes en la dieta.

En cualquier caso, y tomando como punto de partida los pormenores antes señalados, están ahora elaborándose un conjunto de ensayos clínicos con el objetivo de aclarar si el aporte de suplementos de vitamina D durante el embarazo previene la aparición de asma a los 3 años o si la adición a corticoides inhalados de tales suplementos reduce la intensidad de los síntomas y/o el número de agudizaciones en asmáticos con síntomas persistentes. Se estima que la fecha de terminación de los mismos tenga lugar a finales de 2013 ó 2014 y la referencia nº 48 de la presente revisión recoge de forma resumida las características de sus diseños.

### **Disminución de la atopia y reducción de las infecciones virales**

Ya hemos visto cómo la vitamina D interviene en la regulación de las respuestas inmunes innata y adquirida y hasta qué punto su déficit favorece la aparición de infecciones virales del tracto respiratorio en preescolares sibilantes. Sin embargo, no acaba de estar claro que el déficit de vitamina D sea sin más un factor de riesgo para el desarrollo de atopia. La mejor prueba de ello es que la relación entre los valores de IgE y las concentraciones de 25[OH]D en población adulta adoptan una morfología en U, lo que sugiere que la vitamina D ejerce aquí un papel protector o un papel favorecedor en función de sus niveles. Sólo las concentraciones más bajas y las más altas se acompañan de cifras de IgE elevadas.

### **Aumento de la respuesta a los corticoides**

Un mecanismo adicional a explorar en el futuro con profundidad es el posible aumento de la respuesta a los corticoides anotado en sendos estudios por Xystrakis et al. Y Sutherland et al. El primero demuestra in vitro: a) que la producción y liberación de la interleucina antiinflamatoria IL-10 por los linfocitos T reguladores de los asmáticos corticosensibles, se ve estimulada cuando son incubados con dexametasona; b) que tal liberación está significativamente disminuida en los pacientes corticoresistentes; y c) que, en presencia de vitamina D, esa respuesta anómala a la dexametasona tiende prácticamente a normalizarse. El segundo de los trabajos mencionados detectó que cuanto más elevadas tienen los enfermos con asma las concentraciones séricas de 25[OH] D, sus células mono nucleares experimentan, ante la dexametasona, una mayor expresión de la fosfatasa 1 de la proteína cinasa mitógeno activada.

### **Desarrollo y maduración pulmonar**

La vitamina D participa en el desarrollo y maduración del pulmón durante las etapas sacular y alveolar, influye sobre la producción de surfactante, facilita la interacción epitelio-mesénquima e inhibe la apoptosis de los lipofibroblastos y la proliferación del músculo liso de la vía aérea. Ante este cúmulo de efectos no parece descabellado postular que la función experimente deterioro en las situaciones de déficits de calciferol, al menos durante la etapa uterina. Zosky et al., utilizando un modelo murino, han constatado que, de acuerdo con lo que cabía esperar, los ratones descendientes de hembras con bajos niveles de calciferol en la gestación, presentan unos volúmenes pulmonares menores que en los animales control. Alguno de los cambios estructurales inducidos por la insuficiencia de calciferol sobre el músculo liso del tracto respiratorio, podrían participar además en el proceso de remodelado de la pared bronquial que caracteriza al asma ya establecida. (39)

#### Consideraciones finales

El asma es una enfermedad compleja donde intervienen un buen número de células y mediadores inflamatorios y en cuya patogenia están implicados genes y factores ambientales.

Uno de esos factores ambientales puede ser la vitamina D. A través de sus efectos autócrina y paracrinos esta prohormona participa en un conjunto de procesos que van desde el desarrollo del pulmón hasta la modulación de la inmunidad innata y adquirida. Es verdad que todavía estamos lejos de comprender todas las piezas del rompecabezas que ligan asma y calciferol y es posible que dentro de la información con la que hoy nos movemos haya más

ruido que señal. Pero, en nuestra opinión, no podemos pasar por alto alguno de los datos que consistentemente aparecen en la literatura al respecto. El reto es separar lo esencial de lo accesorio e identificar su importancia real cara a la práctica clínica. Mientras tanto, que no se ponga el sol en los estudios sobre asma y vitamina D.

### **III. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GENERAL:**

3.1.1 Determinar el factor protector de la suplementación con vitamina D, a través de las mediciones de los niveles de VEF1, y número de crisis asmáticas, en pacientes con asma bronquial no controlada masculinos y femeninos en el rango de 6 a 12 años de edad con estado nutricional normal que asisten a la clínica de Inmunología de Hospital Roosevelt del mes de abril 2015 a marzo 2016.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

3.2.1 Comparar los resultados obtenidos en las mediciones de IgE plasmática y VEF1 de los pacientes suplementados con los resultados obtenidos en el grupo control.

3.2.2 Determinar la eficacia de suplementación con vitamina D en la reducción de crisis asmáticas.

3.2.3 Determinar si la suplementación con vitamina D, influye significativamente en la disminución de IgE plasmática.

## IV. MATERIAL Y METODOS

### 4.1 TIPO DE ESTUDIO:

Estudio analítico tipo ensayo controlado.

### 4.2 POBLACIÓN:

Pacientes en seguimiento en la consulta externa de Inmunología de Hospital Roosevelt, con diagnóstico de asma bronquial no controlada, que cumplieron los criterios de inclusión.

### 4.3 SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia ya que por ser un estudio cuasi experimental tipo ensayo controlado se busca que los individuos a estudio sean de características similares, y este tipo de muestreo permite elegir a los sujetos de estudio en base a características comunes entre los sujetos de estudio tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión para mayor validez del estudio.

Fórmula:

$$\frac{Z\alpha\sqrt{2\pi c(1-\pi c)} - Z\beta\sqrt{\pi t(1-\pi t) + \pi c(1-\pi c)}}{\pi t - \pi c} \quad 2$$

Se aplicó esta fórmula para cada variable a estudio considerando para la primera variable a medir que indica el aumento del FEV1, como respuesta a la suplementación con 500 UI de vitamina D, la evidencia indica que los pacientes asmáticos presentan un aumento del VEF1, del 12% como respuesta a broncodilatadores y el estudio realizado en Denver en 2010 se observó que por cada ng/dl de aumento de 25 hidroxivitamina D, aumentaba 22 ml el VEF1, por lo que se considerará como significativo un aumento del 18% del VEF1.

La muestra se obtuvo utilizando la fórmula de dos proporciones para poblaciones infinitas la cual no requiere de universo, utilizando una significancia del 90% y fuerza del 80%.

$$Z_{\alpha} = 1.64, \quad Z_{\beta} = -0.84$$

$$n = \left[ \frac{\sqrt{2 * 0.12(0.88)} - 0.84 \quad \sqrt{0.18 (0.82)} + 0.12 (0.88)}{0.18 - 0.12} \right]^2$$

n=30.4 // Se tomó este valor por ser el mayor número que contuvo a los demás valores.

#### **4.4 CRITERIOS DE INCLUSION:**

- Pacientes Guatemaltecos.
- Residentes en ciudad capital.
- Pacientes femeninos y masculinos.
- Pacientes comprendidos en las edades de 6-12 años
- Pacientes con diagnóstico de asma no controlada.
- Pacientes con estado nutricional normal
- Pacientes con terapia de esteroide inhalado (Budesonide 600- 800 mcg/día) (7). O esteroide más LABA.
- Pacientes con uso o no de inhibidores de los leucotrienos y uso de antihistamínicos.
- Pacientes con seguimiento en consulta externa de inmunología, seis meses previos.
- Pacientes con diagnóstico o sin él, de rinitis, rinoconjuntivitis. Y enfermedades alérgicas.
- Pacientes cuya madre o encargado firme el consentimiento informado.

#### **4.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Pacientes con patologías como enfermedad renal crónica, proceso infeccioso activo, patologías autoinmunes como Diabetes Mellitus tipo 1, y patologías reumatológicas.
- Pacientes con diagnóstico de Hiperparatiroidismo.
- Pacientes con desnutrición protéicocalórica severa.
- Pacientes con inmunodeficiencias primarias.
- Pacientes con niveles tóxicos de 25- hidroxivitamin D en sangre.

#### **4.6 VARIABLES:**

- Edad
- Sexo
- Niveles de 25- Hidroxivitamin D en sangre.
- Concentración sérica de IgE total.
- Numero de crisis asmáticas
- Volumen espiratorio forzado en un segundo.
- Efectividad de la suplementación con vitamina D.

#### 4.7 OPERALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDIDA
Edad	Tiempo que una persona ha vivido, a partir desde su nacimiento.	Pacientes que consulte a clínica de inmunología en las edades de 6 a 12 años	Cuantitativa	Razón	Años
Sexo	Condición orgánica masculina o femenina de personas, animales o las plantas.	Auto percepción de la identidad sexual durante la entrevista. Masculino o femenino.	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino
Nivel de 25- Hidroxi Vitamina D.		Valor cuantitativo de la concentración de 25-hidroxivitamina-D en suero sanguíneo	Cuantitativa	Intervalo	Toxicidad: mayor 100 ng/ml Suficiencia: 40-80 ng/ml.

	<p>La vitamina D o calciferol es una pro hormona que está disponible tanto en las plantas como en los animales. A pesar de que el calciferol se identifica históricamente como una vitamina, en sentido estricto, el calciferol no puede ser considerado como tal debido a que puede ser sintetizada por el cuerpo humano a partir del colesterol (7-deshidrocolesterol), por lo que actualmente se prefiere referirse a ella como una prohormona, que</p>				<p>Insuficiencia: 20-30 ng/ml. Deficiencia: 10-20 ng/ml.</p>
--	--	--	--	--	--

	<p>presenta una fisiología análoga a las hormonas esteroideas, cuya acción biológica va mucho mas allá de homeóstasis del calcio y fosfato y metabolismo óseo, ya que receptores de vitamina D han sido encontrados en el sistema inmunológico (4)</p>				
<p>Suplementación con Vitamina D.</p>	<p>Constituye el suministro de cantidades adicionales a las consumidas en la dieta de vitamina D. Por vía oral.</p>	<p>Suministro diario de 500 UI de vitamina D. Por vía oral(27)</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal</p>	<p>Si suplemento No suplemento</p>

Concentración sérica de IgE total.	Concentración sérica de anticuerpo Inmunoglobulina E presente únicamente en mamíferos. Implicado en las reacciones de hipersensibilidad tipo 1y la respuesta inmune contra patógenos como parásitos.	Concentración en UI/ml de inmunoglobulina E sérica encontrada en los sujetos de estudio según la edad.	Cuantitativa	Intervalo	1.03-161.3 UI/ml Normal para 6-8 años  0.98-570.6 UI/ml Normal (9-12 años)
Volumen espiratorio forzado en un segundo.	Volumen de aire que se expulsa durante el primer segundo de la espiración forzada.	Reporte de Espirometría efectuado a cada sujeto de estudio. ≥80% normal ≤80% disminuído	Cualitativa	Nominal	≥80% normal ≤80% disminuído
Número de Crisis Asmáticas	Frecuencia en la aparición de exacerbaciones o	Cantidad de exacerbaciones y de uso de salbutamol en	Cuantitativa	Razón	Numero de exacerbaciones referidas por la

	<p>situación clínica de hiperreactividad bronquial que amerite uso de medicamentos broncodilatadores de urgencia u hospitalizaciones en 6 meses</p>	<p>de casa o visita a urgencia hospitalizaciones que la madre reporte en el instrumento. Durante la suplementación. En 6 meses.</p>		<p>madre.</p>
--	---	---	--	---------------

#### **4.8 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS:**

(Ver Anexos)

#### **4.9 PROCEDIMIENTO PARA RECOLECCIÓN DE DATOS:**

Se seleccionaron los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y asistieron a su cita de control en clínica de inmunología de la consulta externa de Pediatría de Hospital Roosevelt, aquellos cuyas madres firmaron el consentimiento informado.

Se seleccionaron los pacientes aleatoriamente como grupo de casos 27 pacientes y grupo de controles 27 pacientes. La muestra se obtuvo utilizando la fórmula de dos proporciones para poblaciones infinitas la cual no requiere de universo, utilizando una significancia del 95% y fuerza del 80%.

**PROCESO PRIMERA MEDICIÓN DE VARIABLES A ESTUDIO:** Se citó a 5 pacientes por día según cronograma durante el primer mes a clínica para toma de Espirometría, utilizando espirómetro previa autorización de Dr. Muñoz, Neumólogo Pediatra.

Seguido de ello se citó a los pacientes para toma de muestra de sangre para obtener niveles basales de vitamina D. en laboratorio de medicina nuclear y toma de muestra para niveles de IgE. Total En laboratorio de Reumatología HR.

#### **PROCESO DE INICIO DE SUPLEMENTACIÓN:**

Seguido de la primera toma de muestra se dio plan educacional a los pacientes sobre el inicio de la suplementación la cual duró seis meses. Al grupo casos se les proporcionó 25 HO-vit. D 500 UI, por vía oral, siendo la marca a utilizada GNC® Vitamina D-3 1000, frasco de 180 comprimidos, los cuales se dio al paciente la mitad de la tableta para dar una dosis de 500 UI. Diaria. La cual se obtuvo en tienda GNC ESKALA ROOSEVELT, lote No. 6637L01447 y 2230D01447, con fecha de caducidad de junio de 2017. Dicha vitamina fue proporcionada por la investigadora.

Al grupo control se le proporcionó comprimidos de harina realizados en facultad de farmacia. USAC.

A ambos grupos se les proporcionó un calendario donde las madres anotaron los días en que utilizaron salbutamol, o si presentaron crisis y hospitalizaciones durante la suplementación.

**PROCESO DE SEGUIMIENTO** Las pacientes se citaron cada 2 meses, en grupos de 10 pacientes, para evaluar la evolución de los pacientes en clínica de inmunología donde se obtuvo datos sobre número de crisis, y se resolvieron dudas o problemas detectados en el proceso.

#### PROCESO DE SEGUNDA MEDICION

La segunda medición se realizó al momento de terminar el periodo de suplementación 6 meses después se midieron niveles de vitamina D, niveles de Ig E total y se observó el numero de crisis reportados y se tomó la segunda Espirometría.

#### **4.10 PROCEDIMIENTOS PARA GARANTIZAR ASPECTOS ETICOS DE LA INVESTIGACION:**

Para garantizar los aspectos éticos de la investigación se realizó un consentimiento informado (ver anexo No. 2) en el cual se explicó de manera detallada la metodología, la importancia del estudio, los procedimientos a realizar con los sujetos de estudio como:

- Extracciones de sangre en dos momentos de la investigación.
- La suplementación con 500 UI de vitamina D, dosis aprobada por la Asociación Americana de Endocrinología.
- Excluir pacientes con condiciones de base que predispongan a una intoxicación por vitamina D.
- Los pacientes continuaron su tratamiento establecido para el control del asma. Y su seguimiento por inmunología.
- Producto que se proporcionó con fecha de caducidad 2017 y numero de lote, adecuadamente sellada.

#### **4.11 PROCEDIMIENTOS DE ANALISIS DE INFORMACIÓN:**

El análisis e interpretación de los resultados obtenidos se realizó por medio de la prueba T de student para dos muestras relacionadas. Ya que la misma permite establecer si existe diferencia estadísticamente significativa entre la media de dos muestras pequeñas, o la misma se atribuye al azar. Se analizaron los datos obtenidos de el grupo asignado aleatoriamente como caso, las variables medidas de niveles de vitamina D, niveles de IgE

total en sangre, porcentaje de FEV1 y número de crisis asmáticas, en dos tiempos dado que se suplemento por 6 meses a dichos pacientes con 500 UI de vitamina D. las mediciones son previo a la suplementación y posterior a la suplementación de un mismo grupo de sujetos en estudio, con lo cual se busca rechazar o aceptar la hipótesis nula, después de aplicar una variable experimental.

Fórmula a utilizar:

$$t = \frac{\bar{x}}{\frac{\sigma x}{\sqrt{N}}}$$

Donde:

$\bar{x}$  = Media aritmética de las diferencias entre los momentos antes y después.

$\sigma x$  = Desviación estándar de las diferencias entre los momentos antes y después. Es decir, el denominador de la ecuación es el error estándar de la distribución muestral de la diferencia de medias.

N = Tamaño de la muestra.

$$\sigma x = \frac{\sqrt{\sum x - \bar{x}^2}}{N - 1}$$

Siendo la distribución de datos la siguiente para la variable niveles de vitamina D en sangre del grupo "casos", antes y después de la suplementación.

## V. RESULTADOS

### PRIMERA FASE DE PROCESO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**TABLA No. 1**

Grupo Caso

Medición de pacientes previo a ser suplementados con vitamina D.

<b>NO.</b>	<b>PACIENTE</b>	<b>EDAD EN AÑOS</b>	<b>NIVEL VITAMINA D NG/ML</b>	<b>NIVEL IGE UI/ML</b>	<b>ESPIROMETRÍA FEV1%</b>	<b>NO CRISIS ASMÁTICAS</b>
1	Kevin Gómez	7	30.8	151.44	<80%	9
2	Beverly Girón	7	45.3	197.54	<80%	6
3	Luis Lázaro	9	27.7	413.67	<80%	4
4	Michael Choi	11	29.32	30.00	>80%	3
5	Cristian Yoc	10	30.4	504.34	<80%	6
6	Meylin Urbina	6	27.30	30.00	<80%	12
7	Jennifer Vanegas	10	23.20	758.89	<80%	9
8	Daimy Revolorio	11	24.50	363.68	>80%	5
9	Yolanda Echeverria	9	27.50	175.45	<80%	3
10	Litzy del Valle	7	30.9	194.79	>80%	7
11	Marian García	8	45.6	130.25	>80%	5
12	Jhon Jerez	10	28.1	691.44	<80%	3
13	Julio Ruiz	9	33.6	195.56	>80%	9
14	Andrea Gonzáles	6	27.8	1199.36	<80%	7
15	Karla Velázquez	9	23.3	417.6	<80%	3
16	Cristofer Carias	9	30.6	129.3	>80%	6
17	Brandon Gómez	6	20.9	347.07	>80%	4
18	Alejandra	7	31.3	255.2	>80%	3

	García					
19	Joseline Chin	9	25.2	786.75	<80%	9
20	Roselin Santizo	11	46.6	95.0	>80%	4
21	Sandra Pérez	9	33.3	327.0	<80%	3
22	Jonathan García	10	19.3	292.69	<80%	4
23	Adrian Chajón	7	27.30	171.2	<80%	5
24	Carmen Suyuc	8	49.1	30.00	>80%	7
25	Sherley Román	7	55.1	112.36	>80%	4
26	Gerson Trujillo	8	30.5	1500.00	>80%	8
27	Sara Suchite	8	29.3	99.8	>80%	4

Fuente: datos recolectados en proceso de investigación previo a la suplementación de los pacientes en estudio, en Hospital Roosevelt.

**TABLA No. 2**

Medición de pacientes previo a administrar Placebo.

Grupo Control

<b>NO.</b>	<b>PACIENTE</b>	<b>EDAD AÑOS</b>	<b>NIVEL VITAMINA D NG/ML</b>	<b>NIVEL IGE UI/ML</b>	<b>ESPIROMETRÍA FEV1%</b>	<b>NO CRISIS ASMÁTICAS</b>
1	Juan Carlos García	6	27.7	211.3	>80%	4
2	Gabriela Mancía	6	33.6	310.0	>80%	6
3	Nataly Gómez	7	52.3	51.3	>80%	5
4	Mariana Morataya	9	41.2	66.2	>80%	7
5	Irma Cano	11	30.3	98.2	>80%	4
6	José Juárez	6	45.0	161.0	>80%	2
7	Esteban López	7	23.1	316.1	<80%	6
8	María José	9	38.1	158.2	>80%	4

	Yupe					
9	Marta Hernández	10	27.1	251.6	<80%	4
10	Brayan Sandoval	7	23.0	781.5	<80%	5
11	Estuardo Morán	8	35.2	115.0	<80%	4
12	Kimberly Garrido	8	48.3	30.00	>80%	3
13	Melany Corado	9	45.5	47.3	>80%	7
14	Ester Fernández	9	27.6	91.1	>80%	2
15	Daniel Chitay	11	60.3	30.5	>80%	4
16	Fernanda Estrada	6	35.5	114.1	>80%	5
17	José Trujillo	6	45.01	220.1	>80%	8
18	Britany Gil	7	29.1	212.2	>80%	3
19	Vanessa Pérez	12	47.3	612.2	>80%	4
20	Mario Rosales	11	28.6	451.6	<80%	9
21	Kenneth Valle	11	23.6	99.0	<80%	4
22	Rosario Ortiz	10	40.2	416.6	<80%	4
23	Jorge Alas	6	41.1	124.1	>80%	1
24	Emanuel Contreras	9	32.3	368.3	>80%	5
25	Cristian Velásquez	7	23.6	30.00	>80%	3
26	Estuardo Martínez	6	23.6	114.3	>80%	4
27	Mercedes Cojulum	8	41.3	970.9	>80%	5

Fuente: datos recolectados en proceso de investigación previo a la suplementación de los pacientes en estudio, en Hospital Roosevelt.

## SEGUNDA FASE DE PROCESO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

### TABLA NO.3

Medición de pacientes después de ser suplementados con vitamina D.

Grupo casos

NO.	PACIENTE	EDAD EN AÑOS	NIVEL VITAMINA D NG/ML	NIVEL IGE UI/ML	ESPIROMETRÍA FEV1%	NO CRISIS ASMÁTICAS
1	Kevin Gómez	7	46.4	111.6	>80	3
2	Beverly Girón	7	50.3	125.36	>80	4
3	Luis Lázaro	9	35.2	405.31	>80	2
4	Michael Choi	11	35.8	30.00	<80	3
5	Cristian Yoc	10	41.56	410.15	>80	3
6	Meylin Urbina	6	30.1	30.00	<80	3
7	Jennifer Vanegas	10	34.61	452.36	<80	2
8	Daimy Revolorio	11	22.03	340.32	>80	5
9	Yolanda Echeverria	9	40.1	176.4	>80	3
10	Litzy del Valle	7	33.32	148.3	>80	5
11	Marian García	8	45.21	140.25	<80	5
12	Jhon Jerez	10	52.31	643.44	>80	2
13	Julio Ruiz	9	46.3	125.36	<80	7
14	Andrea Gonzáles	6	41.9	1112.31	>80	4
15	Karla Velázquez	9	25.7	458.23	<80	3
16	Cristofer Carias	9	29.54	111.94	>80	11
17	Brandon Gómez	6	45.6	211.61	>80	2
18	Alejandra	7	33.20	201.12	<80	2

	García					
19	Joseline Chin	9	41.5	469.31	>80	5
20	Roselin Santizo	11	45.4	30.00	>80	3
21	Sandra Pérez	9	39.25	345.1	>80	5
22	Jonathan García	10	29.61	241.12	>80	2
23	Adrian Chajón	7	32.41	165.65	>80	5
24	Carmen Suyuc	8	52.11	30.00	>80	5
25	Sherley Román	7	50.62	66.36	>80	4
26	Gerson Trujillo	8	41.21	1200.25	>80	5
27	Sara Suchite	8	28.01	60.2	>80	3

Fuente: datos recolectados en proceso de investigación previo a la suplementación de los pacientes en estudio, en Hospital Roosevelt.

#### **TABLA NO. 4**

Mediciones pacientes después de administrar placebo.

Grupo Control

<b>NO.</b>	<b>PACIENTE</b>	<b>EDAD AÑOS</b>	<b>NIVEL VITAMINA D NG/ML</b>	<b>NIVEL IGE UI/ML</b>	<b>ESPIROMETRÍA FEV1%</b>	<b>NO CRISIS ASMÁTICAS</b>
1	Juan Carlos García	6	30.01	225.32	>80	3
2	Gabriela Mancía	6	30.68	303.34	<80	5
3	Nataly Gómez	7	55.68	60.21	>80	6
4	Mariana Morataya	9	35.6	55.32	>80	3
5	Irma Cano	11	35.11	115.25	<80	4
6	José Juárez	6	45.0	179.32	>80	3
7	Esteban López	7	22.1	328.36	>80	4
8	María José	9	39.5	136.96	<80	3

	Yupe					
9	Marta Hernández	10	29.36	248.2	>80	4
10	Brayan Sandoval	7	29.25	391.5	<80	4
11	Estuardo Morán	8	30.23	105.0	>80	5
12	Kimberly Garrido	8	45.24	30.00	<80	1
13	Melany Corado	9	44.89	58.25	<80	5
14	Ester Fernández	9	45.84	111.20	<80	5
15	Daniel Chitay	11	60.00	30.00	<80	3
16	Fernanda Estrada	6	37.48	125.13	>80	6
17	José Trujillo	6	45.28	214.1	>80	3
18	Britany Gil	7	35.11	141.54	>80	4
19	Vanessa Pérez	12	49.4	660.2	<80	2
20	Mario Rosales	11	23.54	351.6	>80	7
21	Kenneth Valle	11	28.6	85.10	<80	4
22	Rosario Ortiz	10	45.00	106.6	<80	1
23	Jorge Alas	6	39.58	121.14	<80	4
24	Emanuel Contreras	9	55.31	224.3	<80	6
25	Cristian Velásquez	7	47.00	55.69	>80	4
26	Estuardo Martínez	6	24.98	134.30	<80	2
27	Mercedes Cojulum	8	40.58	789.23	<80	6

Fuente: datos recolectados en proceso de investigación previo a la suplementación de los pacientes en estudio, en Hospital Roosevelt

### CUADRO NO.1

Niveles de vitamina D en sangre, antes y después de la suplementación con 500 UI vitamina D por 6 meses, grupo caso.

Sujetos	Vitamina ng/dl antes suplementación	Vitamina ng/dl después suplementación	$\chi$	$x - \bar{x}$	$(x - \bar{x})^2$
1	30.8	46.4	-15.6	7.56	57.15
2	45.3	50.3	-5	-3.04	9.24
3	27.7	35.2	-7.5	0.54	0.29
4	29.32	35.8	-6.48	1.56	2.43
5	30.4	41.56	-11.16	3.12	9.7
6	27.3	30.1	-2.8	5.24	27.45
7	23.2	34.61	-11.41	3.37	11.35
8	24.5	22.03	2.2	5.84	34.1
9	27.5	40.1	-12.6	4.56	20.79
10	30.9	33.32	-2.42	5.62	31.58
11	45.6	45.21	0.39	-7.65	58.52
12	28.1	52.31	-24.21	16.17	261.46
13	33.6	46.3	-12.7	4.66	21.71
14	27.8	41.9	-14.1	6.06	36.72
15	23.3	25.7	-2.4	5.64	31.8
16	30.6	29.54	1.06	6.98	48.72
17	20.9	45.6	-24.7	16.66	277.55
18	31.3	33.2	-1.9	6.14	37.69
19	25.2	41.5	-16.5	8.46	71.5
20	46.6	45.4	1.2	6.84	46.78
21	33.3	39.25	-5.95	2.09	4.36
22	19.3	29.61	10.31	2.27	5.15
23	27.3	32.41	-5.11	2.93	8.58

24	49.1	52.11	-3.01	5.03	25.3
25	55.1	50.62	4.48	3.56	12.67
26	30.5	41.21	-10.71	2.67	7.12
27	29.3	28.01	1.29	6.75	45.56
		$\Sigma X$	217.19	$\Sigma (x - \bar{x})^2$	1205.27
		$\bar{x}$	8.04		

Cálculo:

$$\sigma_x = \frac{\sqrt{\Sigma x - \bar{x}^2}}{N-1} = \frac{\sqrt{1205.27}}{26} = 6.8$$

$$t = \frac{\bar{x}}{\frac{\sigma_x}{\sqrt{N}}} = t = \frac{8.04}{\frac{6.8}{\sqrt{27}}} = 6.13$$

Por lo tanto:

$$t = 6.13$$

$$GL = 26$$

$$P = 0.05$$

$$T = 1.70$$

El valor calculado de t (6.13), se compara con los valores críticos de la distribución t (tabla) y se observa que a una probabilidad de 0.05 le corresponde 1.70 de t por tanto el cálculo tiene una probabilidad menor que 0.05.

Como t es 6.13 con 26 grados de libertad tiene un valor de probabilidad menor de 0.05 entonces se acepta la hipótesis válida y se rechaza la hipótesis nula.

Interpretación:

Los niveles séricos de vitamina D de los pacientes asmáticos aumentaron después de ser suplementados con 500 UI de vitamina D oral, por 6 meses, existiendo diferencias significativas entre las medias muestrales de antes y después de la suplementación.

## CUADRO NO.2

Niveles de vitamina D en sangre, antes y después de la suplementación con 500 UI vitamina D por 6 meses, **grupo control**.

Sujetos	Vitamina D ng/dl antes placebo	Vitamina D ng/dl después placebo	X	$x - \bar{x}$	$(x - \bar{x})^2$
1	27.7	30.01	-2.31	0.69	0.47
2	33.6	30.68	2.92	0.08	0.0064
3	52.3	55.68	-3.38	0.38	0.14
4	41.2	35.6	5.6	2.6	6.76
5	30.3	35.11	-4.81	1.81	3.27
6	45.0	47.0	-2	-1	1
7	23.1	22.1	1	-2	4
8	38.1	39.5	-1.4	-1.6	2.56
9	27.1	29.36	-2.26	-0.74	0.54
10	23.0	29.25	-6.25	3.25	10.56
11	35.2	30.23	4.97	1.97	3.8
12	48.3	45.24	3.06	0.06	0.0036
13	45.5	44.89	0.61	-2.39	5.71
14	27.6	45.84	-18.24	15.24	232.25
15	60.3	63.00	-2.7	0.03	0.09
16	35.5	37.48	-1.9	-1.1	1.21
17	45.01	45.28	-0.27	-2.73	7.45
18	29.1	35.11	-6.01	3.01	9.06
19	47.3	49.4	-2.1	0.9	0.81
20	28.6	23.54	5.06	2.06	4.24
21	23.6	28.6	-5	-2	4
22	40.2	45.00	-4.8	1.8	3.24
23	41.1	39.58	1.52	-1.48	2.19

24	32.3	55.31	-23.01	20.01	529.46
25	23.6	47.00	-23.4	20.4	416.16
26	23.6	24.98	-1.38	-1.62	2.62
27	41.3	40.58	0.72	-2.28	5.19
		$\Sigma X$	113.67	$\Sigma (x - \bar{x})^2$	1256.79
		$\bar{x}$	3.0		

Cálculo:

$$\sigma_x = \frac{\sqrt{\Sigma x - \bar{x}}^2}{N-1} = \frac{\sqrt{1256.79}}{26} = 6.9$$

$$t = \frac{\bar{x}}{\frac{\sigma_x}{\sqrt{N}}} = t = \frac{3.0}{\frac{6.9}{\sqrt{27}}} = 2.27$$

Por lo tanto:

$$t = 2.27$$

$$GL = 26$$

$$P = 0.05$$

$$T = 1.70$$

El valor calculado de t (2.27), se compara con los valores críticos de la distribución t (tabla) y se observa que a una probabilidad de 0.05 le corresponde 1.70 de t por tanto el cálculo tiene una probabilidad menor que 0.05.

Como t es 2.27 con 26 grados de libertad tiene un valor de probabilidad menor de 0.05 entonces se acepta que las muestras presentan diferencia estadísticamente significativa esto no atribuible a la suplementación con vitamina D.

Interpretación:

Los niveles séricos de vitamina D de los pacientes asmáticos aumentaron después darle placebo a la muestra control. Lo cual puede atribuirse a factores externos no relacionados a

la suplementación con vitamina D, como exposición solar, estación del año en que se tomaron las muestras y alimentación rica en vitamina D.

### CUADRO NO. 3

Niveles de IgE total en sangre, antes y después de la suplementación con 500 UI vitamina D por 6 meses, **grupo caso.**

Sujetos	Nivel IgE antes de la suplementación	Nivel IgE después de la suplementación	X	$x - \bar{x}$	$(x - \bar{x})^2$
1	151.44	111.6	35.44	-24.61	605.65
2	197.54	125.36	72.18	12.13	147.13
3	413.67	405.31	8.36	-51.64	2666.68
4	30.00	30.00	0	-60.0	3600
5	504.34	410.15	94.19	34.14	1165.53
6	30.00	30.00	0	-60.0	3600
7	758.89	452.36	306.53	246.53	60777.04
8	363.68	340.32	23.36	-36.64	1342.48
9	175.45	176.4	-0.95	-59.05	3486.90
10	194.79	148.3	46.49	-13.56	183.87
11	130.25	140.25	-10	-50.05	2505.00
12	691.44	643.44	48.0	-12	144.0
13	195.56	125.36	70.2	10.15	103.02
14	1199.36	1112.31	87.05	27.0	729.0
15	417.6	458.23	-40.63	-19.42	377.13
16	129.3	111.94	17.36	-42.64	1818.16
17	347.07	211.61	135.46	75.41	5686.6
18	255.2	201.12	54.08	-5.97	35.64
19	786.75	469.31	317.44	257.39	66249.6
20	95.0	30.00	5.06	2.06	4.24
21	327.0	345.1	-18.1	-41.95	1759.80
22	292.69	241.12	51.57	-8.43	71.06
23	171.2	165.65	5.55	-54.45	2964.80

24	30.00	30.00	0	-60	3606.0
25	112.36	66.36	46.0	-14.05	197.40
26	1500.00	1200.25	299.75	239.7	57456.09
27	99.8	60.2	39.6	20.45	418.20
			$\Sigma X$		1833.35
			$\bar{x}$		60.05
				$\Sigma (x - \bar{x})^2$	221,701.02

Cálculo:

$$\sigma_x = \frac{\sqrt{\Sigma x - \bar{x}^2}}{N-1} = \frac{\sqrt{221,701.02}}{26} = 92.34$$

$$t = \frac{\bar{x}}{\frac{\sigma_x}{\sqrt{N}}} = t = \frac{60.05}{\frac{92.34}{\sqrt{27}}} = 3.37$$

Por lo tanto:

$$t = 3.37$$

$$GL = 26$$

$$P = 0.05$$

$$T = 1.70$$

El valor calculado de t (3.37), se compara con los valores críticos de la distribución t (tabla) y se observa que a una probabilidad de 0.05 le corresponde 1.70 de t por tanto el cálculo tiene una probabilidad menor que 0.05.

Como t es 3.37 con 26 grados de libertad tiene un valor de probabilidad menor de 0.05 entonces se acepta la hipótesis válida y se rechaza la hipótesis nula.

Interpretación:

Los niveles séricos de IgE total en sangre de los pacientes asmáticos disminuyeron después de ser suplementados con 500 UI de vitamina D oral, por 6 meses, existiendo diferencias significativas de las medias muestrales entre antes y después de la suplementación.

**CUADRO NO. 4**

Niveles de IgE total en sangre, antes y después de la suplementación con Placebo por 6 meses, **grupo control.**

Sujetos	Nivel IgE antes de la suplementación	Nivel IgE después de la suplementación	X	$x - \bar{x}$	$(x - \bar{x})^2$
1	211.3	225.32	-14.02	-25.44	647.19
2	310.0	303.34	6.66	-32.8	1075.84
3	51.3	60.21	-8.91	-30.55	933.30
4	66.2	55.32	10.88	-28.58	816.81
5	98.2	115.25	-17.05	-22.41	502.20
6	161.0	179.32	-18.32	-21.14	446.89
7	316.1	328.36	-12.26	-27.2	739.84
8	158.2	136.96	21.27	-18.19	330.87
9	251.6	248.2	3.4	-36.06	1300.32
10	781.5	391.5	390.0	350.54	122878.29
11	115.0	105.0	10	-29.46	867.89
12	30.00	30.00	0	-39.46	1557.09
13	47.3	58.25	-10.95	-28.51	812.82
14	91.1	111.20	-20.1	-19.36	374.80
15	30.5	30.00	0.5	-38.96	1517.88
16	114.1	125.13	-11.03	-28.43	808.26
17	220.1	214.1	6	-33.46	1119.57
18	212.2	141.54	70.66	31.2	973.44
19	612.2	660.2	-48.0	8.54	72.93
20	451.6	351.6	100.0	60.54	3665.09
21	99.0	85.10	13.9	-25.56	653.31
22	416.6	106.6	310.0	270.54	76191.89
23	124.1	121.14	2.96	36.5	1332.25
24	368.3	224.3	144.0	104.54	10.928.61
25	30.00	55.69	-25.69	-13.77	189.61
26	114.3	134.30	-20.0	19.46	378.69
27	970.9	789.23	181.67	142.21	20223.68

$\Sigma X$	217.19	$\Sigma (x - \bar{x})^2$	240410.75
$\bar{x}$	39.46		

Cálculo:

$$\sigma_x = \frac{\sqrt{\Sigma x - \bar{x}^2}}{N-1} = \frac{\sqrt{240410.75}}{26} = 96.15$$

$$t = \frac{\bar{x}}{\frac{\sigma_x}{\sqrt{N}}} = t = \frac{39.46}{\frac{96.15}{\sqrt{27}}} = 2.13$$

Por lo tanto:

$$t = 2.13$$

$$GL = 26$$

$$P = 0.05$$

$$T = 1.70$$

El valor calculado de t (2.13), se compara con los valores críticos de la distribución t (tabla) y se observa que a una probabilidad de 0.05 le corresponde 1.70 de t por tanto el cálculo tiene una probabilidad menor que 0.05.

Como t es 2.13 con 26 grados de libertad tiene un valor de probabilidad menor de 0.05 entonces se acepta la hipótesis válida y se rechaza la hipótesis nula.

Interpretación:

Los niveles séricos de IgE total en sangre de los pacientes asmáticos disminuyeron después de administrar placebo oral, por 6 meses, existiendo diferencias significativas de las medias muestrales entre antes y después del placebo.

**CUADRO NO. 5**

Número de crisis asmáticas, antes y después de la suplementación con 500 UI vitamina D por 6 meses, **grupo caso.**

Sujetos	Numero de crisis antes suplementación	Número de crisis después suplementación	$\chi$	$x - \bar{x}$	$(x - \bar{x})^2$
1	9	3	6	4.3	18.49
2	6	4	2	0.3	0.09
3	4	2	2	0.3	0.09
4	3	3	0	-1.7	2.89
5	6	3	3	1.3	1.69
6	12	3	9	7.3	53.29
7	9	2	7	5.3	28.9
8	5	5	0	-1.7	2.89
9	3	3	0	-1.7	2.89
10	7	5	2	0.3	0.09
11	5	5	0	-1.7	2.89
12	3	2	1	-0.7	0.49
13	9	7	2	0.3	0.09
14	7	4	3	1.3	1.69
15	3	3	0	-1.7	2.89
16	6	11	-5	3.3	10.89
17	4	2	2	0.3	0.09
18	3	2	1	-0.7	0.49
19	9	5	4	2.3	5.29
20	4	3	1	-0.7	0.49
21	3	5	-2	-0.3	0.09
22	4	2	2	0.3	0.09
23	5	5	0	-1.7	2.89
24	7	5	2	0.3	0.09
25	4	0	4	2.3	5.29
26	8	5	3	1.3	1.69

27	4	3	1	-0.7	0.49
		$\Sigma X$	64	$\Sigma (x - \bar{x})^2$	147.24
		$\bar{x}$	1.7		

Cálculo:

$$\sigma_x = \frac{\sqrt{\Sigma x - \bar{x}^2}}{N-1} = \frac{\sqrt{147.24}}{26} = 2.37$$

$$t = \frac{\bar{x}}{\frac{\sigma_x}{\sqrt{N}}} = t = \frac{1.7}{\frac{2.37}{\sqrt{27}}} = 3.77$$

Por lo tanto:

$$t = 3.77$$

$$GL = 26$$

$$P = 0.05$$

$$T = 1.70$$

El valor calculado de t (3.77), se compara con los valores críticos de la distribución t (tabla) y se observa que a una probabilidad de 0.05 le corresponde 1.70 de t por tanto el cálculo tiene una probabilidad menor que 0.05.

Como t es 3.77 con 26 grados de libertad tiene un valor de probabilidad menor de 0.05 entonces se acepta la hipótesis válida y se rechaza la hipótesis nula.

Interpretación:

El número de crisis asmáticas de los pacientes disminuyeron después de ser suplementados con 500 UI de vitamina D oral, por 6 meses, existiendo diferencias significativas de las medias muestrales entre antes y después de la suplementación.

**CUADRO NO. 6**

Número de crisis asmáticas, antes y después administración de placebo por 6 meses, grupo control.

Sujetos	Numero de crisis antes suplementación	Número de crisis después suplementación	$X$	$x - \bar{x}$	$(x - \bar{x})^2$
1	4	3	1	-0.07	0.0049
2	6	5	1	-0.07	0.0049
3	5	6	-1	0.07	0.0049
4	7	3	4	2.93	8.58
5	4	4	0	-1.07	1.14
6	2	3	-1	0.07	0.0049
7	6	4	2	0.93	0.86
8	4	3	1	-0.07	0.0049
9	4	4	0	-1.07	1.14
10	5	4	1	0.07	0.0049
11	4	5	-1	-0.07	0.0049
12	3	1	2	-0.93	0.86
13	7	5	2	0.93	0.86
14	2	5	-3	1.93	3.72
15	4	3	1	-0.07	0.0049
16	5	6	-1	-0.07	0.0049
17	8	3	5	3.93	15.44
18	3	4	-1	-0.07	0.0049
19	4	2	2	0.93	0.86
20	9	7	2	0.93	0.86
21	4	4	0	-1.07	1.14
22	4	1	3	1.93	3.72
23	1	4	-3	-1.93	3.72
24	5	6	-1	-0.07	0.0049
25	3	4	1	-0.07	0.0049
26	4	2	2	0.93	0.86

27	5	6	-1	-0.07	0.0049
		$\Sigma X$	64	$\Sigma (x - \bar{x})^2$	43.82
		$\bar{x}$	1.07		

Cálculo:

$$\sigma_x = \frac{\sqrt{\Sigma x - \bar{x}}^2}{N-1} = \frac{\sqrt{43.82}}{26} = 1.34$$

$$t = \frac{\bar{x}}{\frac{\sigma_x}{\sqrt{N}}} = \frac{1.07}{\frac{1.34}{\sqrt{27}}} = 4.28$$

Por lo tanto:

$$t = 4.28$$

$$GL = 26$$

$$P = 0.05$$

$$T = 1.70$$

El valor calculado de t (4.28), se compara con los valores críticos de la distribución t (tabla) y se observa que a una probabilidad de 0.05 le corresponde 1.70 de t por tanto el cálculo tiene una probabilidad menor que 0.05.

Como t es 4.28 con 26 grados de libertad tiene un valor de probabilidad menor de 0.05 entonces se acepta la hipótesis válida y se rechaza la hipótesis nula.

Interpretación:

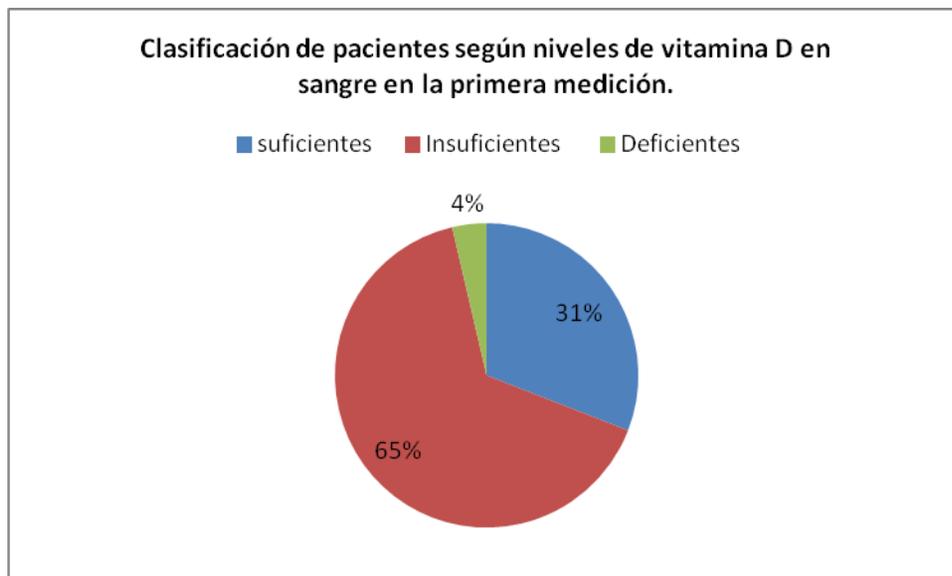
El número de crisis asmáticas de los pacientes disminuyeron después de ser suplementados con placebo, por 6 meses, existiendo diferencias significativas de las medias muestrales entre antes y después de la suplementación.

**TABLA NO. 5**

Clasificación del total de pacientes según niveles de vitamina D en sangre en la primera medición.

Clasificación según niveles ng/dl vitamina D.	No. Pacientes	%
suficientes	17	31%
Insuficientes	36	66%
Deficientes	2	3%
Total	54	100%

**GRAFICA NO. 1**



Fuente: Datos recolectados en la primera medición de vitamina D en laboratorio de medicina nuclear Hospital Roosevelt.

Interpretación: En la presente grafica se puede observar que el 65% de todos los pacientes que participaron en el estudio presentan niveles insuficientes de vitamina D y 4% tienen deficiencia de dicha prohormona, lo cual llama la atención ya que por la latitud del país en el

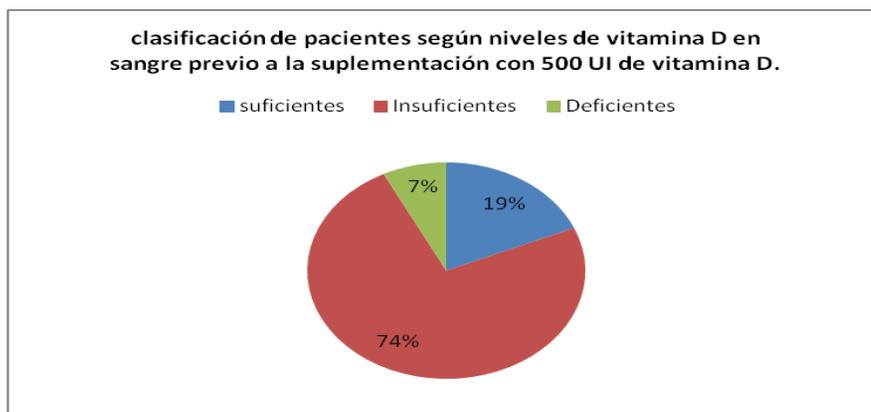
que vivimos, se esperaría que nuestros pacientes presentaran niveles normales de vitamina D. este factor puede ser modificado por la alimentación del paciente aspecto que no fue tomado en cuenta en este estudio ya que se incluyeron pacientes con estado nutricional normal.

**TABLA NO. 6**

Clasificación de pacientes del grupo caso, según niveles de vitamina D en sangre en la primera medición previo a ser suplementados con 500 UI de vitamina D.

Clasificación según niveles ng/dl vitamina D.	No. Pacientes	%
Suficiente	5	19%
Insuficiente	20	74%
Deficiente	2	7%
Total	27	100%

**GRAFICA NO. 2**



Fuente: Datos recolectados en la primera medición de vitamina D en laboratorio de medicina nuclear Hospital Roosevelt.

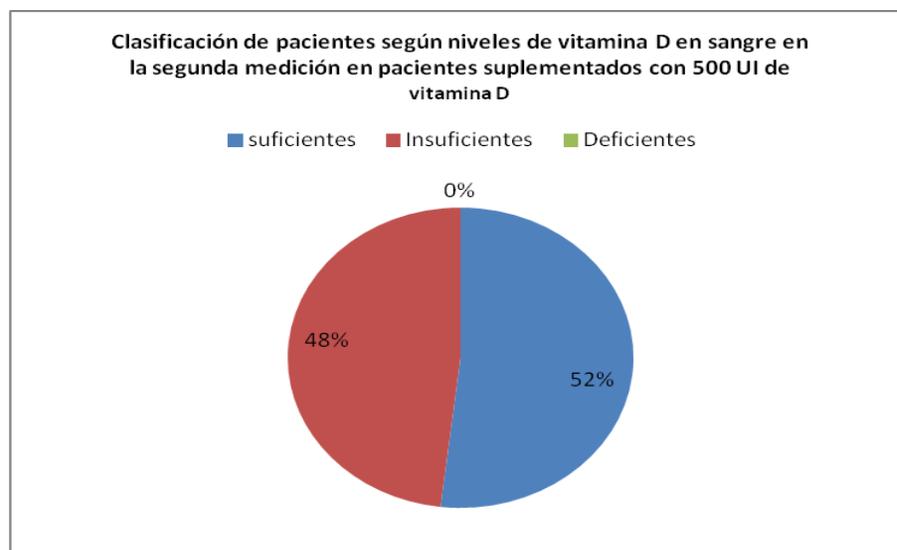
Interpretación: En esta grafica se observa el porcentaje de pacientes deficientes 74% encontrados en el grupo caso, el cual fue suplementado con vitamina D.

**TABLA NO.7**

Clasificación de pacientes grupo caso, según niveles de vitamina D en sangre en la segunda medición en pacientes suplementados con 500 UI de vitamina D.

Clasificación según niveles ng/dl vitamina D.	No. Pacientes	%
suficientes	14	52%
Insuficientes	13	48%
Deficientes	0	0%
Total	27	100%

**GRAFICA NO.3**



Fuente: Datos recolectados en la primera medición de vitamina D en laboratorio de medicina nuclear Hospital Roosevelt.

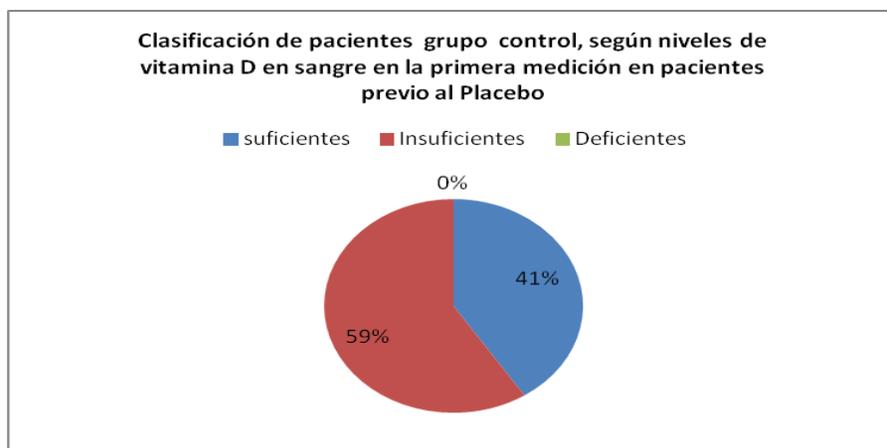
Interpretación: En la presente grafica se observa que los pacientes después de ser suplementados con vitamina D, se observo que de un 74% que se encontraba clasificado como insuficientes después de la intervención disminuyó a un 48% clasificado como insuficientes, aumentando así a un 52% los pacientes con niveles normales de vitamina D en sangre.

**TABLA NO.8**

Clasificación de pacientes grupo control, según niveles de vitamina D en sangre en la primera medición en pacientes previo al Placebo.

Clasificación según niveles ng/dl vitamina D.	No. Paciente	%
Suficiente	11	41%
Insuficiente	16	59%
Deficiente	0	0%
Total	27	100%

**GRÁFICA NO.4**



Fuente: Datos recolectados en la primera medición de vitamina D en laboratorio de medicina nuclear Hospital Roosevelt.

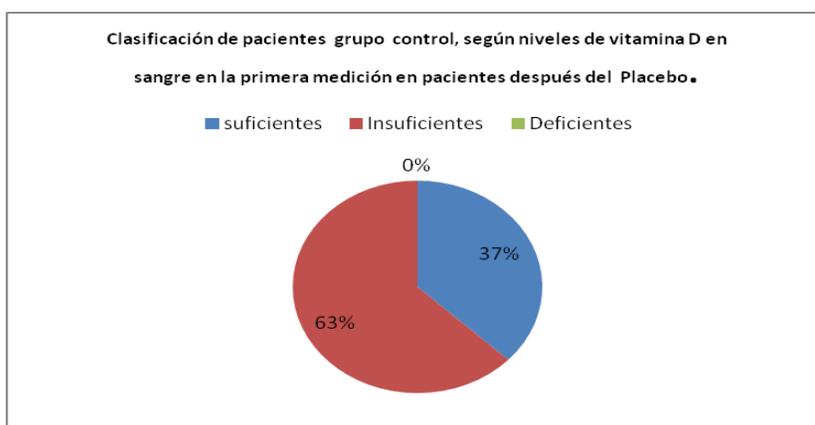
Interpretación: En esta grafica se observa el porcentaje de pacientes que pertenecen al grupo control encontrado insuficiente en un 59%, y 42% de los pacientes presento niveles normales de vitamina D en sangre.

**TABLA NO. 9**

Clasificación de pacientes grupo control, según niveles de vitamina D en sangre en la primera medición en pacientes después del Placebo.

Clasificación según niveles ng/dl vitamina D.	No. Pacientes	%
suficientes	10	37%
Insuficientes	17	53%
Deficientes	0	0%
Total	27	100%

**GRAFICA NO. 5**



Fuente: Datos recolectados en la primera medición de vitamina D en laboratorio de medicina nuclear Hospital Roosevelt.

Interpretación: En la presente grafica se observa que los pacientes que recibieron placebo hubo aumento en el porcentaje de los pacientes que presentaron niveles insuficientes de vitamina D en sangre, siendo lo contrario a los pacientes suplementados.

**TABLA NO. 10**

Tabla 2x2

Evento	PACIENTES CON NIVELES SUFICIENTES DE VITAMINA D	PACIENTES CON NIVELES INSUFICIENTES DE VITAMINA D	TOTAL
Pacientes con FEV1 >80%	16	15	31
Pacientes con FEV1<80%.	10	13	23
Total	26	28	54

Formula:

$$\frac{RR = a/a + b}{c / c + d} \qquad \frac{RR = 16/31}{10 /23}$$

RR = 1.18

Interpretación:

En la tabla anterior se observa una tabla de riesgo relativo, en la cual el evento a estudio es presentar FEV1 menor a 80%, en relación al nivel de insuficiencia o suficiencia de vitamina D, encontrando valor de RR mayor a 1, lo cual indica que tener niveles insuficientes de vitamina D aumenta la posibilidad de presentar prueba de función pulmonar anormal.

Respecto a la medición de FEV1 se observó que el grupo de pacientes que fueron suplementados con 500 UI de vitamina D, presentó un aumento de 48% que presentaron FEV1 mayor de 80% previo a la suplementación a un 66% que presentaron este resultado después de la suplementación.

Los pacientes que recibieron placebo presentaron FEV1 mayor de 80%, un 74% previo al placebo y después de recibir dicho placebo presentaron FEV1 mayor de 80% en un 44%.

Observándose una reducción en el porcentaje de pacientes que presentaron FEV1 mayor de 80% al inicio del estudio.

El 77.7% de los pacientes del grupo suplementado con vitamina D disminuyó sus niveles de IgE total en sangre, comparado con 48% de los pacientes que recibieron placebo, que disminuyeron sus niveles de IgE en sangre.

También se observó que el 74.07% de los pacientes del grupo suplementado con vitamina D 500 UI por 6 meses disminuyeron el número de crisis asmáticas, comparado con el grupo control que recibió placebo quienes el 51.85% presentó reducción del número de crisis asmáticas durante este periodo.

## VI. DISCUSION Y ANALISIS

El asma bronquial es una de las enfermedades crónicas más comunes, que conforma un problema de salud pública serio ya que afecta a poblaciones en todo el mundo de todas las edades, dicha patología produce limitaciones en las actividades físicas diarias de las personas y en ocasiones puede llegar a ser fatal.

En Guatemala específicamente en el Hospital Roosevelt, donde se estudiaron los expedientes de pacientes pediátricos hospitalizados en el periodo de enero del 2008 a diciembre de 2010, se determinó que el costo directo del tratamiento hospitalario de asma en pacientes menores de doce años de dicho Hospital incluidos dentro del estudio fue de Q.902, 788.84, que corresponde a Q.300, 929.61 anuales y a Q.2, 760.82 por cada caso de asma.

Asma es un padecimiento que causa una alta morbilidad en niños y es causa frecuente de hospitalizaciones debido a exacerbaciones o crisis asmáticas. Las propiedades inmunoregulatorias de la forma activa de la vitamina D podrían tener una función al disminuir la inflamación de las vías respiratorias en estos casos. En niños asmáticos los bajos niveles de vitamina D se asocian con un mayor uso de corticosteroides y mayores limitaciones al flujo aéreo, esta observación sugiere que la vitamina D aumenta los efectos antiinflamatorios de los corticosteroides.

La vitamina D también aumenta la producción de la citoquina antiinflamatoria IL-10 por células T humanas in vitro e in vivo, tanto directamente y en concierto con glucocorticoides inhalados. Síntesis de IL-10 por las células B en respuesta a la vitamina D también ha sido reportada

Un estudio realizado en Costa Rica con niños asmáticos se comprobó que la deficiencia de vitamina D era un hallazgo frecuente 28% de la muestra analizada y sus medidas séricas guardaban relación inversa con las cifras de IgE total y el número de hospitalizaciones por agudización y el uso de corticoides inhalados.

En el presente estudio se evidencia que el 65% de todos los pacientes que participaron en el estudio presentan niveles insuficientes de vitamina D y 4% tienen deficiencia de dicha prohormona.

Los niveles séricos de vitamina D de los pacientes asmáticos aumentaron después de ser suplementados con 500 UI de vitamina D oral, por 6 meses.

Los niveles séricos de IgE total en sangre y el número de crisis asmáticas de los pacientes asmáticos disminuyeron después de ser suplementados, existiendo diferencias significativas de las medias muestrales entre antes y después de la suplementación

Tener niveles insuficientes de vitamina D aumenta la posibilidad de presentar prueba de función pulmonar anormal.

## 6.1 CONCLUSIONES

6.1.1 El número de crisis asmáticas de los pacientes disminuyeron después de ser suplementados con 500 UI de vitamina D oral, por 6 meses, existiendo diferencias significativas de las medias muestrales entre antes y después de la suplementación

6.1.2 Tener niveles insuficientes de vitamina D aumenta la posibilidad de presentar prueba de función pulmonar anormal. (RR 1.18)

6.1.3 Los niveles séricos de vitamina D de los pacientes asmáticos aumentaron después de ser suplementados con 500 UI de vitamina D oral, por 6 meses, existiendo diferencias significativas entre las medias muestrales de la medición antes y después de la suplementación.

6.1.4 Los niveles séricos de IgE total en sangre de los pacientes asmáticos disminuyeron después de ser suplementados con 500 UI de vitamina D oral, por 6 meses, existiendo diferencias significativas de las medias muestrales entre antes y después de la suplementación.

6.1.5 El 65% de todos los pacientes que participaron en el estudio presentan niveles insuficientes de vitamina D y 4% tienen deficiencia de dicha prohormona.

## **6.2 RECOMENDACIONES**

6.2.1 Medir los niveles de vitamina D en pacientes asmáticos de difícil control para valorar iniciar suplementación con 500 UI de vitamina D oral, como parte del manejo del paciente asmático.

6.2.2 Realizar estudios con el fin de profundizar en las causas de deficiencia de vitamina D en pacientes asmáticos.

6.2.3 Incentivar a los pacientes asmáticos a realizar actividades al aire libre con el fin de aumentar la exposición al sol, contribuyendo a la síntesis de vitamina D a partir de sus precursores en piel, así como consumo de alimentos ricos en vitamina D, como atún, jugo de naranja, mantequilla, huevo, aceite de bacalao, etc.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mark FitzGerald, MD. et al. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Vancouver Canada. 2012. The GINA reports. [Internet] [cited 2014 Feb 22]; Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
2. Hernández Carranza FR. Arévalo Castillo KM. Correlación de Los Métodos Test de Control del Asma (Act) Y Medición de Flujo Pico (Peak Flow) Para Evaluar El Control de La Enfermedad en Pacientes con Asma Bronquial, Estudio Analítico Comparativo realizado en Clínicas de Neumología de Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios y Hospital Roosevelt, mayo y junio del año 2008 [Tesis Medico y Cirujano]. Guatemala, Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de ciencias Medicas. [Internet] 2008 [cited 2014 Feb 15]; Available from: [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05\\_8567.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_8567.pdf)
3. Castro Benincasa ML, Costo Directo del Tratamiento Hospitalario del Asma, Estudio descriptivo realizado en niños y niñas menores de 12 años egresados de los servicios de encamamiento de Pediatría del Hospital Roosevelt; en el período comprendido entre los años 2008 a 2010. [Tesis Medico y Cirujano]. Guatemala, Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de ciencias Medicas. [Internet] 2011 [cited 2014 Feb 22]; Available from: [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05\\_8762.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_8762.pdf)
4. Carrascoza Valdez, RD. et al. Prevalencia y Factores de Riesgo asociados a la Deficiencia e Insuficiencia de La Vitamina D en Escolares. Estudio descriptivo de corte transversal realizado en niños y niñas del nivel primario de escuelas mixtas urbanas y rurales del Ministerio de Educación, Jornada matutina, municipio de Puerto Barrios, departamento de Izabal. Mayo – junio 2013. [Tesis Medico y Cirujano]. Guatemala, Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de ciencias Medicas. 2013.
5. A. Gupta et al. Vitamin D and Asthma in Children. Pediatric Respiratory Reviews [Internet] 13 (2012) 236–243, [cited 2014 Feb 16]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526054211000704>
6. S. Bozzeto, S. Giordano, A. Boner. Asthma, allergy and respiratory infections: the vitamin D hypothesis. European Journal of Allergy and Clinical Immunology. [Internet] 2012; 67;10-17 [cited 2014 Feb 16]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21933195>

7. AM. Herrera. Vitamina D y Asma: artículo de revisión. Rev Chil Enf Respir 2013; 29:149-154 [Internet] [cited 2014 Feb 16]. Available from:  
[http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-73482013000300004&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-73482013000300004&script=sci_arttext)
8. Sutherland ER, Coleva E, Jackson LP, et al: Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2010; 181:699-704. [Internet] [cited 2014 Feb 16]. Available from:  
<http://www.aaaai.org/Documents/vol12no4sp.pdf>  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526054211000704>
9. E. M. Hollams, et al: Vitamin D and atopy and asthma phenotypes in children: a longitudinal cohort study. Eur Respir J 2011; 38: 1320-1327. [Internet] [cited 2014 Feb 16]. Available from:  
<http://erj.ersjournals.com/content/38/6/1320.short>
10. Le Roy C. Vitamina D en pediatría. Medwave [Internet]. 2010 Feb 1 [cited 2014 Feb 8];10(2). Available from: <http://www.mednet.cl/link.cgi/Medwave/Reuniones/4374>
11. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. Pediatrics [Internet]. Children's Hospital at Montefiore, Bronx, New York, USA.; 2009 Sep [cited 2014 Feb 5];124(3):e362–e370. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19661054>
12. González R. Vitamina D: Infecciones, atopia y asma. Neumol Pediatr [Internet]. 2011;6:5–7. Available from: <http://www.neumologia-pediatrica.cl/Revista/201163.html>
13. Chun RF, Adams JS, Hewison M. Back to the future: a new look at “old” vitamin D. The Journal of endocrinology [Internet]. 2008 Aug [cited 2014 Feb 5];198(2):261–9. Available from:  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2699326&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
14. Total 25-OH Vitamin D [Internet]. DIAZYME. 2011. p. www.diazyme.com. Available from: <http://www.diazyme.com/news.php?page=1>
15. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. Pediatrics [Internet]. Children's Hospital at Montefiore, Bronx, New York, USA.; 2009 Sep [cited 2014 Feb 5];124(3):e362–e370. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19661054>

16. Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D. Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences, and correction. *Endocrinology And Metabolism Clinics Of North America* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010 Jun [cited 2014 Feb 5];39(2):287–301, table of contents. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20511052>
17. Arranz Martín A, Azcárate Villalón A, Luque Ramírez M, Santana Durán B, Marazuela Azpíroz M, Paniagua Ruiz A, et al. *Endocrinología y nutrición*. *Endocrinología y Nutrición* [Internet]. 2011;58(1):24–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21277266>
18. Miranda D, Leiva L, León JP, De la Maza MP. Diagnóstico y Tratamiento de la Deficiencia de Vitamina D. *Rev Chil Nutr* [Internet]. 2009 Jan;36(3):269–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22399505>
19. Vimalaswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, et al. Causal Relationship between Obesity and Vitamin D Status: Bi-Directional Mendelian Randomization Analysis of Multiple Cohorts. *PLoS medicine* [Internet]. 20143 Feb [cited 2014 Feb 5];10(2):1–13. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3564800&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
20. Wolden-Kirk H, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu C. Extraskelatal effects of vitamin D. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* [Internet]. Elsevier Inc; 2012 Sep [cited 2014 Feb 5];41(3):571–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22877430>
21. Daniel A, Donald Y. Vitamin D in Atopic Dermatitis, Asthma an Allergic Diseases. NIH Public Access [Internet]2010 August. [cited 2014 Feb 9]; 30(3):397-409. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2914320/>
22. Katrina J. Allen, et al. Vitamin D Insufficiency Is Associated With Challenge-Proven Food Allergy In Infant. *J Allergy Clin Immunol*, April 2013, Volume 131, (4) 110-116, [Internet] [cited 2014 Feb 9];. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674913001541>
23. Matthias WJ. Is vitamin D supplementation responsible for the allergy pandemic? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012, (12):257–262 [Internet] [cited 2014 Feb 9];. Available from: [www.co-allergy.com](http://www.co-allergy.com)
24. Khanh VL. The role of vitamin D in asthma. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 25 (2012) 137e143 [Internet] [cited 2014 Feb 9];. Available from: [www.elsevier.com/locate/ypupt](http://www.elsevier.com/locate/ypupt)

25. Yong Zhang, Phd, et al. Anti-Inflammatory and Corticosteroid-Enhancing Actions Of Vitamin D In Monocytes Of Patients With Steroid-Resistant And Those With Steroid-Sensitive Asthma. J Allergy Clin Immunol 2014 Article in Press. [Internet] [Cited 2014 Feb 25]; Available From: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24418482](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24418482) .
26. Am J Respir Crit Care Med Vol 179. Pp 765–771, 2009 Originally Published In Press As Doi: 10.1164/Rccm.200808-1361oc On January 29, 2009, Internet Address: [Www.Atsjournals.Org](http://www.atsjournals.org)
27. Muñoz Vm. Et Al. Comportamiento De La Reactividad Cutánea Y Los Valores De Ige Total Y De Ige Alérgeno Especifico En Pacientes Con Un Año De Tratamiento Con Inmunoterapia. Revista Médica Hondureña - Vol. 62 - No. 4 – 1994
28. Piskkulich E. Et Al. Niveles De Ige Y Severidad De Asma Bronquial En Pacientes De 6 A 17 Años Con Asma Bronquial Que Acuden A La Unidad De Asma Bronquial Del Instituto De Salud Del Niño. Enero - Diciembre Del 2010”Universidad de San Martín de Porres, Lima, Perú 2011.  
[Internet] [Cited 2014 Abril 14]; Available From: [http://www.isn.gob.pe/investigaciones/sites/default/files/Informe%20Final%20CL-15-2011\\_0.pdf](http://www.isn.gob.pe/investigaciones/sites/default/files/Informe%20Final%20CL-15-2011_0.pdf)
29. Sheena D. Brown,1 H. Hardie Calvert1 and Anne M. Fitzpatrick, Vitamin D and asthma, Dermato-Endocrinology 4:2, 137–145; April/May/June 2012; G 2012 Landes Bioscience. Internet] [Cited 2014 mayo 9]; Available From: [www.landesbioscience.com](http://www.landesbioscience.com)
30. Cárdenas R., Giménez MJ, Pruebas de función pulmonar e inflamación bronquial en el asma. Madrid 2012, primera edición, Cap. 2 pág. 25-32.
31. RIDASCREEN® Total IgE (A0141) Manual de Instrucciones del fabricante R-Biopharm. [Cited 2014 28 agosto]; Available From: [www.r-biopharm.com](http://www.r-biopharm.com)
32. ARCHITEC® 25-OH Vitamin D. Manual del fabricante. Alemania, Abbott.[Cited 2014 agosto 30]; Available From: [www.abbottdiagnostics.com](http://www.abbottdiagnostics.com)
33. Masvidal Aliberch RM, et al. Vitamina D: fisiopatología y aplicabilidad clínica en pediatría. An Pediatr (Barc). 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2012.05.019>
34. Thiago Sotero Frago, Andrea Tavares Dantas, 25-Hydroxyvitamin D3 levels in patients with systemic lupus erythematosus and its association with clinical parameters and laboratory tests Rev Bras Rev Bras Reumatol 2012;52(1):55-65

35. . Gilberto González V. Claudia Torrejón S. Actualizaciones en vitamina D Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile Rev. chil. reumatol. 2009; 25(2):83-87
36. Flores ME, Macías-Morales N, Rivera-Pasquel ME. Efectos de la vitamina D sobre la salud, la respuesta inmune y el neurodesarrollo en niños. Revisión de la literatura. México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2012.
37. Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP, et al: Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2010; 181:699-704.
38. Brehm, Celedón, Soto-Quiros, et al.: Vitamin D Levels and Asthma Severity. Am J Respir Crit Care Med Vol 179. pp 765–771, 2009
39. PERPIÑÁ TORDERA Servicio de Neumología Hospital Universitario y Politécnico La Fe.Valencia, Medicina respiratoria 2011,4 (2):51-61.

## VIII. ANEXOS



### BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
ESCUELA DE POSGRADOS  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESPECIALIDAD PEDIATRIA HOSPITAL ROOSEVELT  
UNIDAD DE TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D Y SU EFECTO EN LA REDUCCION EN EL NÚMERO DE  
CRISIS ASMATICIAS EN PACIENTES CON ASMA BRONQUIAL NO CONTROLADA.

### INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

#### PARTE I

##### Datos Generales:

Nombre: \_\_\_\_\_  
Edad: \_\_\_\_\_  
Sexo: \_\_\_\_\_  
Dirección: \_\_\_\_\_  
Teléfono: \_\_\_\_\_  
Código: \_\_\_\_\_  
Fecha de inicio de suplementación con vitamina D: \_\_\_\_\_

#### PARTE II

##### PRIMERA MEDICIÓN:

A) Niveles de vitamina D iniciales en  
ng/dl \_\_\_\_\_

Clasificación:

Deficiencia (<20 ng/dl):   
Insuficiencia:(20-30 ng/dl)   
Suficiencia:(30- 100 ng/dl)   
Niveles Tóxicos: >100 ng/dl

B) Niveles de IgE iniciales en UI: \_\_\_\_\_

6 - 8 años (1.03 – 161.3) Elevado  Normal  Disminuido

9 – 12 años (0.98 -570.6) Elevado  Normal  Disminuido

C) **Espirometría inicial VEF<sub>1</sub>:** \_\_\_\_\_

Normal: >80%

Disminuído <80%

D) **NUMERO DE CRISIS ASMÁTICAS EN 6 MESES PREVIOS:**

- Ingresos Hospitalarios: \_\_\_\_\_

- Crisis asmáticas que ameriten nebulizaciones de rescate: \_\_\_\_\_

### PARTE III

#### SEGUNDA MEDICIÓN CON SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D

E) **Niveles de vitamina D finales en ng/dl** \_\_\_\_\_

Clasificación:

Deficiencia (<20 ng/dl):

Insuficiencia:(20-30 ng/dl)

Suficiencia:(30- 100 ng/dl)

Niveles Tóxicos: >100 ng/dl

F) **Niveles de IgE finales en UI:** \_\_\_\_\_

6 - 8 años (1.03 – 161.3) Elevado  Normal  Disminuido

9 – 12 años (0.98 -570.6) Elevado  Normal  Disminuido

G) **Espirometría final VEF<sub>1</sub>:** \_\_\_\_\_

Normal: >80%

Disminuído <80%

H) **NUMERO DE CRISIS ASMATICAS EN 6 MESES PREVIOS:**

- Ingresos Hospitalarios: \_\_\_\_\_

- Crisis asmáticas que ameriten nebulizaciones de rescate: \_\_\_\_\_

## **PERMISO DE AUTOR PARA COPIAR TRABAJO**

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: "SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D Y SU EFICACIA EN LA REDUCCIÓN DEL NÚMERO DE CRISIS ASMÁTICAS" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.