

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

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a large, circular emblem in the background. It features a central figure of a knight on horseback, holding a lance and a shield. Above the knight is a crown and a cross. The seal is surrounded by Latin text: "CAROLINA ACADEMIA COACTEMALENSIS INTER CAETERAS ORBIS CONSPICUA" at the top and "PLUS" and "ULTRA" on banners held by the knight. The seal is rendered in a light gray color.

**NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D EN PACIENTES
ASMÁTICOS PEDIÁTRICOS**

BEILY MELISSA SAPÓN LÓPEZ

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**

Febrero 2022



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

ME.OI.001.2022

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Beily Melissa Sapón López

Registro Académico No.: 201031875

No. de CUI : 2297300860901

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 **NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D EN PACIENTES ASMÁTICOS PEDIÁTRICOS**

Que fue asesorado por: Dr. Omar Moisés Ochoa Orozco, MSc.

Y revisado por: Dra. María Gabriela Alvarado Boj, MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **Febrero 2022**

Guatemala, 25 de Agosto de 2021.

AGOSTO 26, 2021

Dr. Rigoberto Velásquez Paz, MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado

Dr. José Arnoldo Saenz Morales, MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades



/dlsr

Quetzaltenango, 07 de abril de 2021

**Doctor
Milton Lubeck Herrera Rivera
Coordinador Especifico
Maestría En Pediatría
Hospital Regional de Occidente
Presente**

Respetable Dr. Herrera:

Por este medio le informo que he asesorado a fondo el informe final de Graduación que presenta la Doctora **BELY MELISSA SAPÓN LÓPEZ** Carne 201031875 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual se titula: **“NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D EN PACIENTES ASMÁTICOS PEDIÁTRICOS.”**

Luego de la asesoría, hago constar que la Dra. Sapón López, ha incluido 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 Estudios de Postgrado de la facultad de Ciencias Médicas

Agradeciendo la atención a la presente me suscribo de usted, atentamente.

EN BUSCA DE LA EXCELENCIA ACADEMICA

“Id y Enseñad a Todos”

**Dr. Omar Moisés Ochoa Orozco MSc.
Asesor de Tesis
Escuela de Estudios de Postgrado
Hospital Regional de Occidente**

Quetzaltenango, 07 de abril de 2021

Doctor
Omar Moisés Ochoa Orozco
Docente Responsable
Maestría En Pediatría
Hospital Regional de Occidente
Presente

Respetable Dr. Ochoa:

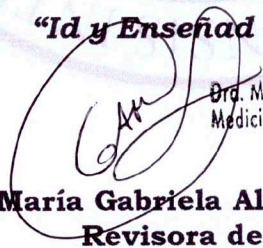
Por este medio le informo que he revisado a fondo el informe final de Graduación que presenta la Doctora **BEILY MELISSA SAPÓN LÓPEZ** Carne 201031875 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual se titula: **“NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D EN PACIENTES ASMÁTICOS PEDIÁTRICOS.”**

Luego de la revisión, hago constar que la Dra. Sapón López, ha incluido 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 Estudios de Postgrado de la facultad de Ciencias Médicas

Agradeciendo la atención a la presente me suscribo de usted, atentamente.

EN BUSCA DE LA EXCELENCIA ACADEMICA

“Id y Enseñad a Todos”



Dra. María Gabriela Alvarado Boj
Medicina Interna Cuidado Crítico
Colegiado 15,157

Dra. María Gabriela Alvarado Boj MSc.
Revisora de Tesis
Escuela de Estudios de Postgrado
Hospital Regional de Occidente

DICTAMEN.UdT.EEP/098-2021
Guatemala, 04 de mayo de 2021

Doctor
Omar Moisés Ochoa Orozco, MSc
Docente Responsable
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría
Hospital Regional de Occidente, San Juan de Dios

Doctor Ochoa Orozco:

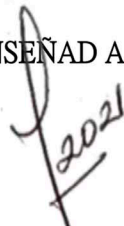
Para su conocimiento y efecto correspondiente le informo que se revisó el informe final de la médica residente:

BEILY MELISSA SAPÓN LÓPEZ

De la Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, registro académico 201031875.
Por lo cual se determina Autorizar solicitud de examen privado, con el tema de investigación:

“NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D EN PACIENTES ASMÁTICOS PEDIÁTRICOS”

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz, MSc.
Responsable
Unidad de Tesis
Escuela de Estudios de Postgrado

c.c. Archivo
LARC/karin ..

INDICE DE CONTENIDOS

I. INTRODUCCIÓN	3
II. ANTECEDENTES	5
2.1 VITAMINA D Y ASMA	8
2.1.1 Genética	13
2.1.2 Respuesta a infecciones	14
2.1.3 Efecto inmunomodulador	14
2.1.4 Inflamación y remodelación de la vía aérea	15
2.2 DEFICIENCIA DE VITAMINA D	15
2.2.1 Exacerbaciones del asma	18
2.2.2 Respuesta a esteroides	21
2.2.3 Función pulmonar	21
2.3 SUPLEMENTACION	21
III. OBJETIVOS	24
3.1 GENERAL	24
3.2 ESPECIFICOS	24
IV. MATERIAL Y METODOS	25
4.1 Diseño de estudio	25
4.2 Población o universo	25
4.3 Selección y tamaño de la muestra	25
4.4 Unidad de análisis	25
4.5 Análisis estadístico	25
4.6 Sujeto u objeto de estudio	26
4.7 Criterios de inclusión y exclusión	26
4.7.1 Criterios de inclusión	26
4.7.2 Criterios de exclusión	26
4.8 Variables	27
4.9 Operacionalización de variables	28
4.10 Procedimientos de investigación	30
4.11 Aspectos Éticos	30
V. RESULTADOS	31
VI. DISCUSION Y ANALISIS	38
6.1 CONCLUSIONES	41
6.2 RECOMENDACIONES	43

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	44
VIII. ANEXOS	48

INDICE DE GRAFICAS

Grafica No. 1	31
Grafica No. 2	32
Grafica No. 3	33
Grafica No. 4	34
Grafica No. 5	35
Grafica No. 6	35
Grafica No. 7	36
Grafica No. 8	36
Grafica No. 9	37
Grafica No. 10	37

RESUMEN

Palabras Claves: crisis asmática, vitamina D, deficiencia.

La deficiencia de vitamina D es un problema médico frecuente que afecta a aproximadamente un millón de niños y adolescentes en todo el mundo. La prevalencia del déficit de vitamina D ha aumentado en los últimos tiempos, debido, principalmente, a cambios dietéticos, de forma de vida y conductuales. Informes recientes han demostrado que las disminuciones en las concentraciones de vitamina D pueden ejercer una influencia adversa sobre la evolución del asma. **Objetivo:** Determinar la deficiencia de vitamina D en los pacientes que ingresan a la emergencia pediátrica con crisis asmática. **Metodología:** se realiza estudio descriptivo retrospectivo en 65 pacientes ingresado por crisis asmática en el área de emergencia de pediatría en el Hospital Regional de Occidente "San Juan de Dios", durante el rango de tiempo de 2015 al 2019. **Resultados:** La deficiencia de vitamina D en los pacientes del presente estudio es significativa, siendo el 72% de los pacientes quienes presentaban alguna deficiencia en los niveles séricos de vitamina D. Diez pacientes que ameritaron ingreso a unidad de cuidados intensivos pediátricos, todos presentaban deficiencia en los niveles séricos de vitamina D. **Conclusiones:** El promedio de niveles séricos de vitamina D en los 65 pacientes fue de 26.6 ng/dl, considerándose como deficiente. La deficiencia de vitamina D puede ser un factor de riesgo en las exacerbaciones de crisis asmáticas en la población de estudio.

SUMMARY

Key Words: asthmatic attack, vitamin D, deficiency.

Vitamin D deficiency is a common medical problem that affects approximately one million children and adolescents worldwide. The prevalence of vitamin D deficiency has increased in recent times, mainly due to dietary, lifestyle and behavioral changes. Recent reports have shown that decreases in vitamin D concentrations can have an adverse influence on the course of asthma. **Objective:** To determine vitamin D deficiency in patients admitted to the pediatric emergency with asthmatic crisis. **Methodology:** a retrospective descriptive study was carried out in 65 patients admitted for asthmatic crisis in the pediatric emergency area at the Hospital Regional de Occidente "San Juan de Dios", during the time range from 2015 to 2019. **Results:** Vitamin deficiency D in the patients of the present study is significant, being 72% of the patients who presented some deficiency in the serum levels of vitamin D, of the ten patients who merited admission to the pediatric intensive care unit, all presented deficiency in the serum levels of vitamin D. **Conclusions:** The mean serum levels of vitamin D in the 65 patients was 26.6 ng/dl, considered as deficient. Vitamin D deficiency can be a factor in exacerbations of asthma attacks in the study population.

I. INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad heterogénea que se caracteriza por inflamación crónica de la vía aérea, con una alta prevalencia en los países desarrollados y en desarrollo, es una enfermedad de presentación frecuente en el servicio de urgencias. En los Estados Unidos, el asma aguda es responsable de aproximadamente 2 millones de visitas al servicio de urgencias por año. Aproximadamente 10 a 20 % de estos pacientes necesitarán ingreso al hospital. En Latinoamérica; Guatemala tiene una de las tasas más altas de prevalencia de asma en niños siendo del 33 %, el Ministerio de Salud Pública reporta según datos estadísticos de epidemiología a nivel de 19 departamentos de la república una prevalencia 22,862 casos de 5 a 9 años y 11,792 de 10 a 14 años, predominando en todos los grupos etáreos el sexo masculino(1). Muchos factores se han visto relacionados con el desarrollo de asma, pero ha sido poco estudiada e investigada la relación entre los niveles séricos de vitamina D y el asma; la Vitamina D es considerada una prohormona por sus múltiples funciones en diferentes órganos, es hoy día objeto de investigaciones científicas en diversos campos, en revisiones recientes acerca del tratamiento del paciente asmático, ya se menciona el déficit de vitamina D como uno de los factores a controlar para un óptimo manejo de la enfermedad, se decide realizar la presente investigación ya que no se tienen estudios acerca de la deficiencia de vitamina D y el asma en nuestra población, las características demográficas de la población ya que se sabe que los factores desencadenantes de exacerbaciones del asma varían: infecciones virales, cambios climatológicos, obesidad, químicos, humo de tabaco, niveles de vitamina D bajos, ya que esta vitamina tiene un efecto inmunomodulador, al ayudar a disminuir la corticorresistencia, disminuyendo la cascada inflamatoria propia del asma y a revertir la remodelación de la vía aérea inducida por esta enfermedad.(2) (3)

Las exacerbaciones representan la causa principal de morbilidad y mortalidad en las personas con asma. Los estudios transversales, Brehm 2012(4), y de cohorte, Brehm 2010(5) y Confino-Cohen 2014(6), han demostrado asociaciones independientes entre la deficiencia de vitamina D y un mayor riesgo de exacerbaciones, lo cual afecta la calidad de vida de los niños y las familias, aumenta los números de hospitalizaciones en estos pacientes, la media de días de estancia hospitalaria; es importante mencionar que aumenta la carga económica para la familia y la sociedad. En este estudio se determinan los niveles séricos de vitamina D en los pacientes que consultaron al área de emergencia por crisis asmática y ameritaron hospitalización durante los años 2015 al 2019 (el presente estudio no pudo realizarse de forma prospectiva

considerando como factor principal la pandemia actual por SARS CoV-2); se anotan las características demográficas de los 65 pacientes incluidos en el estudio, ya que se sabe que el asma es una enfermedad con predilección por el género masculino; si utilizaban tratamiento farmacológico previo a la crisis o no, cuantas crisis anteriores presentaron, el tipo de crisis que presentaron según el tratamiento administrado intrahospitalario y se describieron también los días de estancia hospitalaria; en un futuro se podrian realizar estudios acerca de la disminución de las consultas a urgencias y crisis que ameritan hospitalizaciones asi como la media de días de estancia hospitalaria en esta población, dando paso a generar más interés por parte de los investigadores para su estudio; se espera que en estudios futuros puedan determinar la cantidad de vitamina D que puede ser necesaria para prevenir o reducir la gravedad del Asma porque aún es desconocido.

II. ANTECEDENTES

El organismo adquiere la vitamina D de algunos alimentos como pescado (salmón y atún), queso, mantequilla y yema de huevo. Sin embargo, la fuente más importante de vitamina D proviene de la producción endógena en la piel a partir del 7 dihidrocolesterol. (7)

Desde el punto de vista epidemiológico se ha observado un aumento del número de personas que tienen niveles sanguíneos insuficientes y deficientes de vitamina D y al mismo tiempo un aumento progresivo de la prevalencia de asma. La pregunta que cabe hacerse es si estos dos fenómenos están relacionados o no. En la literatura hay muchos estudios que asocian niveles de vitamina D y asma. (7)

En los dos últimos años se han realizado hasta cuatro revisiones sistemáticas con metanálisis, con tan solo de cinco a ocho ensayos clínicos, para saber si la administración de vitamina D mejora el control del asma, lo que subraya el interés en encontrar respuestas. Tras valorar los trabajos, todas las revisiones llegan a parecidas conclusiones a las de la valoración de Martin y Ortega de este ensayo, no incluido en las anteriores revisiones. La evidencia sobre los beneficios de los suplementos de vitamina D para resultados relacionados con el asma en niños es limitada o no concluyente, por lo que se requiere más investigación que incluya datos de subgrupos de pacientes para aclarar esta cuestión. (8)

En la literatura hay disponibles muy pocos trabajos intervencionales con el uso de vitamina D. Uno de ellos es un estudio piloto, randomizado, doble ciego, placebo controlado de 6 meses de duración en 48 niños de 5 a 18 años con diagnóstico reciente de asma. Un grupo de 24 niños recibió Budesonida en polvo seco 800 µg al día más placebo y el segundo grupo Budesonida polvo seco en igual dosis más vitamina D 500 UI/ día. Se observó que los niños con niveles insuficientes de vitamina D tenían 8 veces más riesgo de tener exacerbaciones en comparación con los que tenían niveles normales o altos. Durante los 6 meses de tratamiento el número de niños que tuvo exacerbación de asma fue significativamente menor en el grupo que recibió Budesonida más vitamina D en comparación con el que recibió Budesonida más placebo (17 versus 46%). En otro estudio intervencional se evaluó el efecto de la suplementación de vitamina D en la incidencia de influenza A en escolares en un período de 4 meses. Se estudió a un grupo de 430 niños de 6 a 15 años, 217 recibieron vitamina D 1.200 UI al día y 213 recibieron placebo. Durante los 4 meses de estudio 49 niños fueron diagnosticados con influenza A, 10,8% en el grupo que recibió vitamina D y 18,6% en el grupo que recibió placebo. Del total de niños 110 tenía diagnóstico de asma, 51 recibió vitamina D y

59 placebo. Se observó que 3,9% del grupo suplementado con vitamina D tuvo crisis de asma en comparación con 20,3% en el grupo placebo. (7)

Cuatro estudios han investigado la asociación entre deficiencia de vitamina D y severidad del asma del escolar y adolescente. Utilizando como variable dependiente el número de exacerbaciones severas con necesidad de hospitalización o uso de corticoide oral. Dos de ellos encontraron mayor requerimiento de corticoides inhalados y uno de ellos mostró que no hubo relación con la evaluación de la función pulmonar y concentraciones de IgE total, siendo más intensa la asociación entre deficiencia de vitamina D y exacerbaciones en los escolares no atópicos. En dos estudios se evaluó la percepción de control de asma, mostrando una asociación positiva con concentraciones de vitamina D. Sólo un estudio controlado doble ciego en escolares de 5 a 13 años de edad demostró que la suplementación de vitamina D 60.000 U mensuales por 6 meses en niños asmáticos, llevaba a una mejoría en la severidad del asma, con disminución en el uso de corticoides y disminución de las exacerbaciones severas. En otro estudio en que se demostró aumento significativo de las concentraciones séricas de vitamina D en el grupo intervenido, no hubo cambios significativos en la función pulmonar, hiperreactividad bronquial o biomarcadores de inflamación. En un tercer estudio, si bien hubo una disminución de exacerbaciones en el grupo suplementado, la evaluación de función pulmonar y el score clínico fueron similares a los 6 meses. (9)

Estudios observacionales en niños asmáticos han demostrado niveles de 25 (OH) D entre 2 y 16 veces más bajos que aquellos no asmáticos y un alto porcentaje de deficiencia e insuficiencia (28,5 y 26,7% respectivamente) de vitamina D. Con el objeto de confirmar los resultados publicados en la revisión Cochrane respecto al beneficio de la vitamina D en la reducción de exacerbaciones severas y su relación con sus niveles plasmáticos basales al momento de la suplementación; Jolliffe y cols, publicaron en la revista Lancet en octubre del 2017, una nueva revisión sistemática y metanálisis que incluyó la información individual de cada participante. Se seleccionaron un total de 8 estudios y 978 participantes, de ellos 5 RCT fueron pediátricos con un total de 297 niños. Al excluir aquellos trabajos en los que se reportó ≤ 1 exacerbación que requiriera corticoides para un metanálisis final, de un total de 719 pacientes (150 pediátricos) la suplementación de vitamina D redujo entre un 8% y un 48% la tasa de exacerbaciones que requirieron tratamiento con corticoides sistémicos. En un análisis de un subgrupo de 92 pacientes categorizados según niveles basales de vitamina D, el efecto protector de la suplementación fue relevante (hasta un 67% de reducción en exacerbaciones

que requirieron corticoides) solo cuando los valores circulantes basales de 25 (OH) D fueron ≤ 25 nmol/L. (10).

En Guatemala no se contaba con estudios poblacionales sobre prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D en población pediátrica, hasta el año 2013 se realizó un estudio en 800 escolares sanos en el 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%. (11)

En Guatemala se realizó un estudio que tuvo 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 llevó 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 suplementó con 500 UI de vitamina D oral por 6 meses. 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. (11)

2.1 VITAMINA D Y ASMA

La vitamina D, o mejor, las vitaminas D (ergocalciferol o vitamina D₂ y colecalciferol o vitamina D₃) son vitaminas liposolubles precursoras de sus formas activas, las cuales precisan para su formación de procesos interorgánicos. El hecho de que la forma activa de la vitamina D precise de una síntesis interna y que tenga un importante papel en la regulación del metabolismo fosfocálcico ha hecho que muchos autores la consideren más una hormona que una vitamina. (12) La vitamina D sintetizada en la piel es la principal fuente de esta prohormona en el ser humano. A partir del 7-dihidrocolesterol (pro-vitamina D₃) de la dieta, que se concentra en las capas basales de la piel y, gracias a la acción de la luz ultravioleta B (UVB), se sintetiza el colecalciferol. La dieta sólo aporta un 10 % de la vitamina D. (13)

La principal función de los metabolitos de la vitamina D es la regulación de la homeostasis del calcio y del fosfato, que ocurre conjuntamente con la PTH. El intestino, los riñones y el hueso son los principales tejidos blanco para esta regulación. La 1,25(OH)₂D es la que tiene más actividad biológica, si no es que es el único metabolito de la vitamina D involucrado en el mantenimiento de la homeostasis del calcio y el fosfato. Casi todos los procesos celulares regulados por la 1,25(OH)₂D comprenden el receptor de vitamina D (VDR) nuclear, una proteína de 50-kDa relacionada por homología estructural y funcional con una clase grande de receptores de hormona nuclear. El cual se ha observado que se encuentra presente en una gran cantidad de tejidos en los cuales antes no se habían observado. (14)

El ser humano puede obtener vitamina D a partir de la exposición solar (vitamina D₃) y la ingesta (vitamina D₂, principalmente). 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. 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. 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(12).

La vitamina D también puede obtenerse a partir de alimentos que la contienen de forma natural o que han sido suplementados. La leche materna tiene un bajo contenido en vitamina D que varía entre 4 y 100 UI/l el contenido de vitamina de la leche depende del ingreso de la vitamina de la madre y de su exposición al sol(15). 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, 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.

Las fórmulas adaptadas están fortificadas con vitamina D y la mayoría aportan un mínimo de 400 UI de vitamina D por litro de leche reconstituida siguiendo las recomendaciones de la AAP (American Academy of Pediatrics) y ESPGHAN.

Otra fuente de vitamina D son las formas galénicas, disponibles en forma de vitamina D2 o D3. En situaciones de malabsorción intestinal, como ocurre en la celiaquía, la resección gástrica o intestinal, la insuficiencia pancreática (como la fibrosis quística), la enfermedad de Crohn y las hepatopatías colestásicas, puede disminuir mucho la absorción de vitamina D(15).(12)

El asma, en especial en la edad pediátrica, es probablemente un síndrome en el sentido clásico del término. Es decir, un trastorno caracterizado por síntomas y signos similares, pero de etiología no bien especificada. Por ello es muy difícil enunciar una definición exacta de esta enfermedad.(16) El asma se define como un trastorno inflamatorio crónico de las vías respiratorias, en el que hay diversos tipos y elementos celulares involucrados. Esta inflamación crónica se asocia con hiperreactividad bronquial, que lleva a episodios recurrentes de sibilancias, disnea, sensación de opresión torácica y tos, particularmente por las noches y madrugadas, los cuales se relacionan con obstrucción variable del flujo de aéreo, reversible de manera espontánea o con tratamiento. (17)

La prevalencia entre los niños y adultos varía del 1 al 18% en diferentes partes del mundo y su mortalidad es de aproximadamente 250,000 personas por año.(17) El asma suele originarse en la infancia y es una de las principales enfermedades crónicas en los niños. La prevalencia del asma en la edad pediátrica en España se estima en torno al 10%, si bien varía de unas zonas a otras y en diferentes edades. (3,18)

Los factores etiopatogénicos que condicionan el asma pueden ser distintos de unos pacientes a otros, de carácter genético y ambiental, y posiblemente iniciados en etapas muy tempranas de la vida (tanto prenatal como posnatal). La prevalencia de asma varía de acuerdo con la

zona geográfica, el clima, el estilo de vida y el desarrollo económico de cada región. Gran parte de la información empleada para definir los mecanismos patogénicos del asma infantil procede de estudios epidemiológicos en los que se han descrito diferencias en los factores de riesgo, la función pulmonar y la historia natural de la enfermedad. Los principales factores de riesgo se mencionan a continuación: Los hijos con algún padre asmático tienen más probabilidad de padecer asma. Esta asociación puede estar mediada por factores genéticos, pero también ambientales; La atopía de los pacientes o de sus familiares. La sensibilización a alérgenos durante la infancia se ha demostrado como un importante factor de riesgo de padecer enfermedades alérgicas y asma, el sexo masculino es otro factor de riesgo en varones antes de los 14 años, ya que su prevalencia es 2 veces más alta en niños que en niñas, mientras que en los adultos esta relación se invierte. (17) La exposición al tabaco se ha demostrado como uno de los principales factores de riesgo de asma infantil y tal vez el más evitable, y es especialmente perniciosa durante el desarrollo intrauterino. Lo mismo puede decirse de la influencia de la contaminación ambiental. La obesidad y el tipo de dieta también se han relacionado con la frecuencia o con la gravedad del asma. El papel de las infecciones víricas en el desarrollo del asma y en el desencadenamiento de sus crisis es complejo. Especialmente el virus respiratorio sincitial y el rinovirus se han relacionado con el riesgo de asma, aunque su papel es distinto. En el asma de base alérgica los rinovirus están claramente relacionados con las reagudizaciones del asma(19).

El asma se puede dividir en 2 grandes grupos, de acuerdo con su origen y con sus factores desencadenantes: asma alérgica (está mediada por mecanismos inmunológicos que involucran a la inmunoglobulina E (IgE), y asma no alérgica (los factores desencadenantes no son inducidos por mecanismos alérgicos y varían de acuerdo con la edad de los pacientes: infecciones virales, cambios climatológicos, ejercicio, problemas psicológicos, químicos, humo de tabaco, Niveles de vitamina D bajos, ya que esta vitamina tiene un efecto inmunomodulador, al ayudar a disminuir la corticorresistencia y a revertir la remodelación de la vía aérea inducida por esta enfermedad, entre otros)(2) (3)

En niños menores de cinco años no es fácil establecer un diagnóstico de asma de forma fiable ya que el 40-50% de los niños presenta en alguna ocasión sibilancias habitualmente desencadenadas por virus respiratorios. De estos, solo uno de cada cinco niños tendrá asma en la edad escolar. (20) El diagnóstico de asma debe ser confirmado y, para futura referencia, la evidencia documentada en el expediente del paciente. Esto debería hacerse preferiblemente

antes de iniciar el tratamiento controlador del asma. La confirmación del diagnóstico de asma resulta más difícil una vez comenzado el tratamiento.

En niños mayores de 6 años, se prefiere realizar una espirometría para apoyar el diagnóstico, y hacer evidente la reversibilidad de la obstrucción del flujo aéreo después de la administración de un broncodilatador de acción rápida (SABA) con un aumento del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) de 12% y 200 ml(21). En pacientes con asma persistente deben realizarse pruebas cutáneas o IgE específica para evaluar la sensibilización, principalmente a los aeroalérgenos y alimentos que pueden actuar como desencadenantes de las crisis.

En los últimos años se ha intentado implicar la vitamina D3 con el asma y la hiperreactividad bronquial en base a tres hechos. En primer lugar, la existencia de estudios observacionales que sugieren que la prevalencia del asma estaría inversamente relacionada con el menor número de horas de sol y con la mayor latitud, cuya causa probable sería la disminución de la síntesis de VD3. Sin embargo, la presencia de estudios de signo opuesto, de factores no controlados relacionados con la prevalencia del asma inherentes al diseño, hacen que esta relación sea controvertida. En segundo lugar, trabajos publicados en el Reino Unido y en Dinamarca relacionan linealmente los niveles de VD3 con el deterioro de la función pulmonar. Por último, la existencia de receptores de VD3 en la mayoría de las células de nuestro organismo, que entre sus múltiples funciones estaría su papel inmunomodulador, induciendo la diferenciación de los monocitos a macrófagos, con aumento de la tasa de fagocitosis, reducción de la producción de interleucina 2 con aumento de la respuesta de los linfocitos Th1 y disminución de los Th2, disminuyendo la cascada inflamatoria propia del asma.(22)

Existen estudios que han relacionado la evolución desfavorable del asma con los niveles de VD3. Así, en un estudio realizado en población infantil con asma leve o moderada se observó que era 1,5 veces (odds ratio [OR]: 1,5; intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 1,1 a 1,9) más probable presentar una exacerbación, medido por aumento de visitas a urgencias y tasas de hospitalización, cuando existían niveles bajos de VD3 . Otro trabajo realizado en Inglaterra encontró niveles de VD3 significativamente más bajos, menor función pulmonar (volumen espiratorio máximo en el primer segundo [FEV1]), mayor número de exacerbaciones y mayor grosor del musculo liso bronquial en aquellos que tenían asma resistente al tratamiento y asma moderada, comparados con los controles sanos. La resistencia al tratamiento con esteroides viene dada, entre otras razones, por la disminución de las células Th2. Se ha descrito en

estudios experimentales correlación entre los niveles bajos de VD3 y la disminución de la actividad de las TH2, pudiendo ser una de las causa de la evolución desfavorable de los pacientes asmáticos.

La fisiopatología detrás del asma implica directamente la respuesta inmune del huésped que es impulsada por el equilibrio entre células Th1 y Th2, ambas, subclases de células CD4 +. Las células Th1 están relacionadas con las respuestas mediadas por células y secretan interferón γ (IFN- γ), IL-2, y Factor de necrosis tumoral α (TNF- α). Citocinas asociadas a Th2, IL-4 e IL-5 están relacionadas con la inmunidad mediada por anticuerpos(23). El asma es impulsada por una mayor actividad de Th2 que induce la producción de IgE y promueven inflamación eosinofílica de las vías respiratorias y una hiperrrespuesta de la vía aérea. In vitro, se ha demostrado que las células T son objetivos directos de la 1,25 (OH₂) D₃ y el efecto de Vitamina D en las células Th ha sido estudiada. La evidencia ha mostrado un aumento de cinco veces en la expresión de receptores de vitamina D (RVD) que ocurren después de la activación de células CD4+ inactivas. Se encontró que el 1,25 (OH₂) D₃ inhibía la liberación de citoquinas relacionadas a células T Helper, IFN- γ , IL-2 e IL-5 y aumentaba la producción de IL-4 11 . El cambio de las respuestas mediadas por Th1 (24) hacia respuestas mediadas por Th2 también se observó en un estudio previamente publicado, explícitamente con inhibición de la producción de IFN- γ y producción mejorada de IL-4, IL-5 e IL-10. Sin embargo, no todos los estudios murinos demuestran la producción de IL-4 después de la exposición a 1,25 (OH₂) D₃(25). Se ha demostrado que la vitamina D disminuye la producción de IL-4 en líquido de lavado broncoalveolar y disminuye la respuesta inflamatoria. En otro estudio, hecho en ratones, habían disminuido la hiperreactividad y las respuestas celulares de las vías respiratorias después de la exposición a la irradiación ultravioleta B(26). En humanos, se ha demostrado que 1,25 (OH₂) D₃ inhibe la producción de IFN- γ generada por IL-12 y además inhibe la expresión de IL-4 e IL-13 activada por IL-4. Se encontró en estudios que la producción de IL-17 era inhibido por la vitamina D. Esta citoquina está implicada en trastornos autoinmunes y respuestas inflamatorias, pero también juega un papel en la defensa del huésped contra ciertas bacterias y hongos extracelulares. La IL-17 también puede estar implicada en el asma, específicamente a través de respuestas mediadas por neutrófilos(27). La administración de vitamina D₃, vitamina D₂ o 25 (OH) D da como resultado un aumento en la circulación de las concentraciones de 25 (OH) D. Este 25 (OH) D actúa como sustrato para CYP27B1 expresado en el riñón y múltiples tejidos extra-renales. De forma particular, en cuanto al asma, la expresión de CYP27B1 en la vía aérea y en los leucocitos es inducido

durante infecciones e inflamaciones, de manera que el metabolito activo de la vitamina D 1,25 (OH)₂ D₃ es sintetizado localmente en el pulmón, luego de la cual se liga al receptor de vitamina D (RVD) para inducir actividad antimicrobiana (por ejemplo, por inducción de la expresión del péptido antimicrobiano). Esta combinación de actividad antimicrobiana, antiviral, y antiinflamatoria podría disminuir el riesgo de exacerbaciones, que a menudo son precipitadas por una infección respiratoria y que se caracterizan por una inflamación pulmonar desregulada. Hay estudios que muestran una relación negativa entre vitamina D y el asma como otros que no encuentran asociación y otras que sí. La cantidad de vitamina D que podría ser necesario para prevenir o reducir la gravedad de un ataque de asma todavía es desconocida(28).

Gracias a estudios de biología molecular se han podido describir procesos fisiopatológicos que pueden explicar la implicación que tiene la vitamina D y su deficiencia con el desarrollo de enfermedades alérgicas y específicamente el asma en los niños; se describen a continuación las 4 posibles explicaciones, que a su vez están interrelacionadas entre sí: genética, inmunomodulación, respuesta a infecciones, y remodelación de la vía aérea.

2.1.1 Genética

El gen del Receptor de la vitamina D (RVD) se encuentra en el cromosoma 12 y hace parte de la súper familia de receptores nucleares. Al entrar en la célula, la vitamina D se une a su receptor y se heterodimeriza con el receptor retinoide X (RXR), formando un complejo activo que se transloca al núcleo para unirse con los elementos de respuesta de vitamina D (ERVD) en el genoma. Los RVD en el pulmón se han localizado tanto en las células epiteliales respiratorias como en el músculo liso bronquial, en las primeras se convierte la 25(OH)D en 1,25(OH)₂D y en las segundas esta aumentada la síntesis de CYP24A1 una hidroxilasa que metaboliza 1,25(OH)₂D. A través de los ERVD se regula la expresión de muchos genes implicados en la fisiopatología del asma, se estima que cerca de 229 genes tienen cambios en su expresión en respuesta a la regulación por la vitamina D, incluyendo algunos que intervienen en vías de contracción del músculo liso, en la inflamación crónica, y en la regulación de glucocorticoides y prostaglandinas. El ejemplo más importante es que la 1,25 (OH)₂D causa una disminución en la expresión de FKBP, un gen de resistencia a esteroides, y aumento en MPK-1 e IL10 ambos importantes contrareguladores inflamatorios, por lo cual el aumento en la vitamina D se relaciona con la mejoría en la respuesta a glucocorticoides y la disminución en la necesidad de la dosis.

Se han publicado diversas asociaciones entre polimorfismos en el gen RVD y otros genes que participan en vías de señalización metabólica de la vitamina D, que se transmiten de forma preferente en familias de niños asmáticos y con tendencia atópica.

2.1.2 Respuesta a infecciones

La catelicidina es un polipéptido que hace parte del sistema inmune innato, el cual tiene actividad contra bacterias gram negativas y gram positivas, virus, hongos e incluso *Mycobacterium tuberculosis*. Se ha encontrado que la vitamina D induce la secreción de catelicidina en las células epiteliales respiratorias y las células inmunes de sangre periférica, Por esto se ha visto que las personas que tienen deficiencia en vitamina D y por consiguiente en catelicidina, son más susceptibles a las infecciones de mucosas. ERVDs fueron identificados en los promotores de catelicidina y defensina- β 2, otro prominente péptido antimicrobiano pulmonar, lo que indica que la 1,25 (OH) D estimula la transcripción de genes importantes en la inmunidad celular. Se ha encontrado también que la deficiencia de vitamina D y las epidemias de gripe siguen patrones estacionales similares, y el nivel de vitamina D se ha asociado inversamente con el riesgo de enfermedades respiratorias en los estudios observacionales de los niños. Teniendo en cuenta que las infecciones virales repetidas a edades muy tempranas aumentan el riesgo de sufrir asma, se ha encontrado una mayor susceptibilidad en aquellos niños con deficiencia de vitamina D para desarrollar alergias y asma después de estas infecciones virales tempranas.

2.1.3 Efecto inmunomodulador

La vitamina D y su receptor tienen múltiples funciones en las células del sistema inmune que lo expresan, las más importantes son: Macrófagos y monocitos: expresan constitutivamente el RVD. La 1,25(OH)D influye positivamente en sus propios efectos aumentando la expresión de más receptores y también del CYP27B1. Su efecto final es la inducción de la proliferación de monocitos y macrófagos, la expresión de IL1 y catelicidina, mejorando el efecto de la inmunidad innata contra bacterias. Células dendríticas: así como los macrófagos, estas también expresan constitutivamente RVD. El efecto sobre ellas es la inhibición de la maduración y la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II, así como los CD40, CD80 y CD86. También disminuye la producción de IL12 e aumenta los linfocitos T reguladores y la producción de IL-10, que bloquea el desarrollo de linfocitos Th1 (29). Linfocitos T: la expresión de RVD en las células T sólo se da después de la activación por la presentación de antígenos. El efecto es la disminución en la producción de IL-2, IL17 e IFN γ y atenuación en la actividad citotóxica y la proliferación de linfocitos T CD8 + y CD4 +. Adicionalmente bloquea la inducción de TH1 al suprimir la síntesis de IL12 en las células dendríticas y

promueve la respuesta de células TH2, un efecto mediado tanto indirectamente por la disminución de la producción de IFN y directamente mediante el aumento en la producción de IL4. El resultado neto es una disminución en la respuesta celular TH1 y una inducción del tipo T reguladora. Linfocitos B: no es claro si la vitamina D actúa directamente sobre los linfocitos B o si su efecto se realiza de forma indirecta a través de la regulación en las células presentadoras de antígeno y los linfocitos T ayudadores, pero se ha encontrado que disminuye la proliferación de estas células, su diferenciación y maduración en células plasmáticas y la secreción de IgG.

2.1.4 Inflamación y remodelación de la vía aérea

Gran parte de los cambios crónicos en el tejido pulmonar de los niños con asma, son resultado de la hiperplasia del musculo liso y el tejido glandular. La 1,25 (OH) D reduce el crecimiento desordenado de la vía aérea, pues los genes del receptor de la vitamina D también regulan de forma inhibitoria los genes del Factor de crecimiento endotelial vascular, la IL-6, y la Fibronectina, que interfieren en la hiperplasia del musculo liso bronquial. Adicionalmente la vitamina D modula la síntesis y degradación de prostaglandina E2 por los fibroblastos pulmonares, disminuyendo el depósito de matriz extracelular, disminuyendo así la remodelación de la vía aérea que puede llevar a la obstrucción fija de la misma. Por otro lado se ha descrito que la vitamina D logra desacelerar el ciclo celular deteniéndolo en fase G0/G1, a través de la disminución de la fosforilación del gen de retinoblastoma y el aumento en la fosforilación de la casein kinasa 1, para dar lugar a la reparación del ADN y una regeneración más organizada.

2.2 DEFICIENCIA DE VITAMINA D

Los niveles sanguíneos de vitamina D que se miden son los de 25 hidroxicolecalciferol. Se acepta que la 25(OH)-D sérica es el mejor indicador del estado nutricional de vitamina D y se prefiere frente a la 1,25(OH)-D. Es la forma circulante más abundante de la vitamina D. Su vida media es de 2 a 3 semanas, frente a la del 1,25(OH) que es solamente de 4 horas.(13)

Los niveles de vitamina D pueden ser expresados en nanogramos por mililitro o nanomoles por litro (1 nmol/L = 0,5 ng/mL). Se considera que los niveles suficientes de vitamina D son mayores a 30 ng/mL, insuficientes de 20 a 30 ng/mL y deficientes < 20 ng/mL. Se considera que los pacientes presentan deficiencia severa de vitamina D con niveles séricos de calcifediol menores de 10 ng/mL y deficiencia moderada o insuficiencia cuando están entre 10 y 20 ng/mL, estando los valores óptimos por encima de 30 ng/mL. Los niveles séricos de calcifediol

idóneos no se han definido claramente, pero podrían deducirse de poblaciones muy expuestas al sol, en las cuales es muy difícil sobrepasar una concentración sérica de calcifediol de 65-70 ng/mL. Por tanto, niveles séricos de calcifediol entre 30 y 70 ng/mL de 25HCC (hidroxicolecalciferol) parecen los más fisiológicos y son los recomendables. (30)

Debe enfatizarse que estos tres puntos de corte han sido establecidos en base a los niveles requeridos para tener una buena salud esquelética, es decir, para mantener niveles normales de PTH (paratohormona). En la actualidad se desconoce cuáles son los niveles sanguíneos adecuados de vitamina D necesarios para mantener una buena salud desde el punto de vista extra-esquelético(7).

La deficiencia se ha relacionado con más crisis de asma y más complicadas, además de una menor respuesta a los corticoides. Se realizó un estudio con 1.024 niños con asma grave o moderada, determinándose 25(OH)D (31) al inicio del estudio. Los que tenían valores < 30 ng/ml tuvieron una probabilidad más alta de cualquier hospitalización o visita al servicio de urgencias. (12)

La concentración sérica de 25(OH)D es el mejor indicador del estado de la vitamina en un individuo pues refleja la cantidad producida por vía cutánea y también la que se obtiene por la ingesta, con la característica adicional de tener una vida media circulante de 15 días, permitiendo que las mediciones tengan poca variabilidad en el tiempo; mientras que la 1,25(OH)D no es un buen indicador ya que tiene una vida media menor de 15 horas y las concentraciones están estrechamente reguladas por la hormona paratiroidea, por lo tanto no se disminuyen hasta que la deficiencia de la vitamina es severa y adicionalmente los niveles pueden modificarse en casos de hiperparatiroidismo secundario y enfermedades esqueléticas. La 25(OH)D funciona entonces como un biomarcador de la exposición a la vitamina y su efecto en el estado de salud del individuo, y es metabolito que se mide en sangre para definir la deficiencia de la vitamina tanto en escenarios de la práctica clínica como en estudios de investigación. Los niveles de esta vitamina se pueden determinar mediante técnicas de inmunoensayo competitivo, quimioluminiscencia o por cromatografía no inmunológica de detección directa. Según los estudios los métodos cromatográficos y electroquimioluminiscencia tuvieron resultados similares, mientras que por inmunoensayo se obtienen resultados más variables y por lo tanto menos confiables.

Existe gran controversia acerca de los niveles óptimos circulantes de 25(OH)D y de los puntos de corte que deben utilizarse para categorizarlos, esto no permite tener una definición unificada de la deficiencia y por lo tanto que todos los estudios disponibles sean comparables entre ellos.

En el consenso del 2010 del Instituto nacional de Medicina se definió deficiencia como niveles menores de 20ng/ml pero esta determinación se hizo con base en la definición de salud ósea en adultos suponiendo poca o ninguna exposición al sol. Estas directrices han sido criticados por ser demasiado conservadoras por estar basado casi exclusivamente en estudios de salud de los huesos, en términos de otros resultados asociados a la vitamina D como asma, cáncer, enfermedades cardiovasculares, diabetes y trastornos autoinmunes no hay consenso en cuanto a las recomendaciones de niveles óptimos, y mucho menos existen estos datos específicos para la población infantil. Por lo anterior muchos expertos en el tema y consensos de endocrinología sugieren que se necesitan niveles más altos para una óptima función inmune y respiratoria. Es por esto que en la práctica clínica y en muchos estudios de investigación se define Deficiencia de vitamina D como 25(OH) D de 21-29 ng/ml y Suficiencia como 25(OH)D de 30-100 ng/ml. Los expertos sugieren que la deficiencia de vitamina D, es hoy día un problema mundial, posiblemente debido a que la exposición a la luz solar, aun en el trópico es cada vez menor.

El Estudio Internacional de Asma y Alergias en la Infancia, mostró una alta prevalencia de síntomas sugestivos de asma en el Reino Unido, Australia, Nueva Zelanda e Irlanda, concluyendo como una hipótesis generada por diferentes autores que las personas que viven en los países más desarrollados tienen un estilo de vida occidentalizado y con un menor tiempo en exteriores, con la consecuente tendencia a la deficiencia de vitamina D y aumento en la frecuencia de asma, rinitis y dermatitis alérgica. Se estima que el 95% de los estadounidenses trabajan en interiores y que gastan sólo 10% de las horas de luz disponibles fuera, y contrario a lo que pudiera pensarse los niños y adolescentes pasan la misma cantidad de tiempo al aire libre que los adultos (10% de la jornada). Los datos de la Encuesta Nacional de Nutrición 2001-2004, demostraron que únicamente un cuarto de la población general de EE.UU tiene niveles suficientes de vitamina D, y del 27 al 60% de los niños tienen deficiencia de esta vitamina, dependiendo de las edades evaluadas, siendo más alta la prevalencia en adolescentes. Los factores de riesgo para tener cifras bajas de vitamina D sérica en niños aparentemente sanos se han relacionado con exposición solar, raza, género femenino, baja ingesta de alimentos que contengan la vitamina, obesidad, edad y estrato social. Se ha observado la deficiencia de vitamina D y el asma comparten algunos factores de riesgo tales como la residencia urbana, la obesidad y la etnicidad afroamericana, lo cual ha generado un gran interés en la exploración de la relación entre estas dos condiciones. Teniendo en cuenta las bases fisiopatológicas se ha sospechado una asociación importante entre los niveles circulantes de vitamina D en pacientes asmáticos con algunos marcadores clínicos y paraclínicos de severidad y mal control

de la enfermedad. Existen en la actualidad aproximadamente 25 estudios de casos y controles y 36 estudios transversales, que evalúan la relación de los niveles bajos de vitamina D tanto en niños como en adultos, encontrando niveles insuficientes de vitamina D encontrando mayor frecuencia de deficiencia de vitamina D en asmáticos que en la población general, y asociación inversa de los niveles de 25(OH)D con IgE total, recuento de eosinófilos, número de hospitalizaciones por asma, frecuencia y severidad de las crisis, dosis de esteroides inhalados y función pulmonar.

2.2.1 Exacerbaciones del asma

El asma es una afección inflamatoria crónica de las vías respiratorias, caracterizada por ataques recurrentes de disnea, sibilancias, tos y opresión en el pecho, comúnmente denominados "exacerbaciones". Las exacerbaciones representan la causa principal de morbilidad y mortalidad en las personas con asma. Las exacerbaciones del asma se clasifican comúnmente como graves cuando requieren tratamiento con corticosteroides sistémicos y / o cuando dan lugar a la asistencia al servicio de urgencias, la hospitalización o la muerte. Los factores desencadenantes habituales de la exacerbación del asma incluyen infecciones respiratorias agudas y exposición a alérgenos y partículas.

Se ha informado que el estado inadecuado de vitamina D es común entre las personas con asma en una variedad de entornos. Los estudios transversales, Brehm 2012(4), y de cohorte, Brehm 2010(5) y Confino-Cohen 2014(6), han demostrado asociaciones independientes entre un estado inadecuado de vitamina D y un mayor riesgo de exacerbaciones.

La administración de vitamina D3, vitamina D2 o 25 (OH) D aumenta las concentraciones séricas de 25 (OH) D; La 25 (OH)D es sustrato para CYP27B1 expresado en el riñón y múltiples tejidos extra renales, esto es de particular relevancia para el asma, debido a la expresión de CYP27B1 en las vías respiratorias y en los leucocitos se induce durante la infección y la inflamación, de modo que el metabolito activo de la vitamina D, 1,25 (OH) 2D se sintetiza localmente en el pulmón, 1,25 (OH) 2D liga al receptor de vitamina D (VDR) para inducir la actividad antimicrobiana (por ejemplo, mediante la inducción de la expresión del péptido antimicrobiano) y actividad antiinflamatoria (por ejemplo, mediante la inducción de la citocina antiinflamatoria IL-10, supresión del factor de necrosis tumoral pro inflamatorio e interferón y, quimiocinas inducibles e inhibición de la síntesis inducida por lipopolisacáridos de especies reactivas de oxígeno). Esta combinación de actividad antimicrobiana, antiviral y antiinflamatoria podría disminuir el riesgo de exacerbaciones, que son o precipitadas por una infección respiratoria y que se caracterizan por una inflamación pulmonar desregulada. De

particular relevancia para el asma, se ha demostrado que la 1,25 (OH) 2D inhibe la producción de citocinas TH17 y mejora la capacidad de respuesta a los corticosteroides inhalados para la producción de interleucina-10 en personas con asma. Estos hallazgos plantean la posibilidad de que la administración de vitamina D o 25 (OH) D pueda, por tanto, tener un papel en la reducción del riesgo de exacerbaciones y en la mejora del control de los síntomas en combinación con corticosteroides inhalados, así como de forma independiente. Sin embargo, existe controversia con respecto a qué concentración sérica de 25 (OH) D, si la hay, es óptima para reducir el riesgo de exacerbaciones del asma.

La Sociedad Americana de Tórax y la Asociación Respiratoria Europea, definieron en 2009 las exacerbaciones asmáticas graves como: eventos que requieren una acción urgente por parte del paciente y el médico, para evitar un resultado grave como la hospitalización o la muerte; o también como la aparición de una hospitalización o visita al servicio de urgencias relacionada con el asma o el uso de corticoesteroides sistémicos durante al menos tres días. Varios estudios en niños asmáticos tanto en Estados Unidos como en países del trópico como Puerto Rico, han encontrado que la insuficiencia de vitamina D se asocia con un mayor riesgo de tener exacerbaciones del asma independientemente de otros factores predictores. Posteriormente se han realizado estudios adicionales que evalúan la frecuencia y severidad de las exacerbaciones y su relación con la deficiencia de vitamina D en diferentes poblaciones; de forma global los hallazgos han sido contradictorios, pero al evaluarlos de forma individual se evidencia que ésta asociación es particularmente fuerte en los estudios de población pediátrica, no así en los estudios realizados en adultos.

2.2.1.1 Tratamiento del episodio agudo en pediatría

El abordaje terapéutico del episodio agudo dependerá de su gravedad. Oxígeno en todos los pacientes con SpO₂ 94%. Broncodilatadores de acción corta a demanda, preferentemente utilizando un inhalador presurizado (IP) más espaciador, y corticoides sistémicos, al menos en todas las crisis moderadas y graves.

Hay que modificar las dosis de los fármacos y los tiempos de administración en relación a la gravedad de la crisis y a la respuesta al tratamiento.

2.2.1.2 Fármacos

- **B2-adrenérgicos de acción corta**

Constituyen la primera línea de tratamiento. La vía inhalatoria es la de elección por su mayor efectividad y menores efectos secundarios.

El sistema de inhalador presurizado con cámara espaciadora es tan efectivo, si no más, que los nebulizadores en el tratamiento del episodio agudo de asma

Las dosis recomendadas de broncodilatador dependen de la gravedad de las crisis y de la respuesta a las dosis iniciales. El broncodilatador debe administrarse en tandas de 2-10 pulsaciones de 100 mcg de salbutamol hasta conseguir respuesta. En las crisis leves una tanda de 2-4 pulsaciones puede ser suficiente y en las crisis graves puede ser necesario administrar hasta 10 pulsaciones.

Todas estas recomendaciones no se pueden aplicar al asma de riesgo vital que debe ser tratado con broncodilatadores nebulizados.

- **Bromuro de ipratropio**

En algunos estudios se ha mostrado útil asociado a los agonistas b2 de acción corta en las crisis moderadas y graves, aunque el beneficio es mayor en el niño con asma grave. La evidencia de su uso en lactantes es limitada y contradictoria. La dosis nebulizada es de 250 mcg/4-6 h en menores de 30 kg y 500 mcg/4-6 h en mayores 30 kg. La dosis con cámara es de 40-80 mcg (2-4 pulsaciones). El efecto máximo, que no se mantiene, se da en las primeras dosis, por lo que sólo debe usarse en las primeras 24-48 h.

- **Corticoides**

Han mostrado su beneficio cuando se usan precozmente siendo la vía oral la de elección, frente a la parenteral. No existen aún evidencias suficientes para utilizar los corticoides inhalados en las crisis agudas. Deben administrarse en todas las crisis moderadas y graves, y también en las crisis leves, donde normalmente no están indicados, si con la administración de broncodilatadores no se consigue una mejoría mantenida (necesidad de b2-adrenérgicos de acción corta antes de 4 h) o el niño tiene antecedentes de crisis graves. La dosis recomendada es de 1-2 mg/kg/día (máximo 60 mg) durante 3 a 5 días o hasta la resolución, suspendiéndose sin reducción de dosis si su administración se mantiene menos de 10 días.

- **Antibióticos**

La mayoría de estos episodios son debidos a infecciones virales, por lo que la administración de antibióticos debe ser excepcional.

2.2.2 Respuesta a esteroides

Muchos estudios sugieren una interacción sinérgica entre la vitamina D y los corticoesteroides. Se ha evidenciado que la adición de vitamina D a las células T CD4 + de pacientes asmáticos resistentes a los esteroides restauró la secreción de IL-10 en 18 respuesta a la dexametasona y la prednisolona, revirtiendo la resistencia a los esteroides. En niños asmáticos se demostró una correlación significativa entre el uso de esteroide inhalado, el uso de esteroides orales, y la dosis total de esteroides con niveles bajos de vitamina D, hallazgo que apoya los estudios in vitro de la vitamina D donde se ha visto que aumenta los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides. Tanto en niños como adultos asmáticos con deficiencia de vitamina D se ha encontrado una menor respuesta a los esteroides inhalados y por lo tanto requerimientos de mayores dosis de esteroide inhalado, en un estudio reciente de metabolómica de aliento condensado exhalado en niños asmáticos graves, comparándolos con niños asmáticos no severos y niños sanos, se observó ausencia de calcitriol un metabolito activo de la vitamina D2 de las vías respiratorias, en los niños con asma severa, posiblemente relacionado con las dosis altas de corticoesteroides inhalados.

2.2.3 Función pulmonar

En modelos murinos se ha demostrado que la vitamina D estimula la síntesis ADN en los neumocitos tipo II, la producción de surfactante, y puede regular el proceso de alveolarización. Por lo tanto, la deficiencia de vitamina D puede alterar el desarrollo pulmonar y su función en los primeros años de vida, con la consecuente predisposición a patologías respiratorias tempranas, episodios sibilantes recurrentes y desarrollar asma o aumentar la morbilidad en aquellos con predisposición genética. Varios estudios en niños y adultos demuestran de forma consistente una relación lineal entre los niveles de 25(OH)D y la función pulmonar, incluyendo mejoría del VEF1 y CVF no explicada totalmente por la adiposidad corporal o las infecciones pulmonares

2.3 SUPLEMENTACION

Surge entonces la pregunta: ¿Los pacientes con asma deben ser tamizados de forma universal para la deficiencia de vitamina D? Por ahora no hay evidencia suficiente para hacerlo rutinariamente porque tampoco es claro que deban suplementarse aquellos niños con asma que resulten con niveles insuficientes.

Existen tres revisiones sistemáticas (RS) sobre el beneficio de la suplementación de la VD3 en el asma, con resultados todos muy parecidos en cuanto a la disminución del número de exacerbaciones, con resultados contradictorios en la mejoría de los síntomas y sin efecto sobre

la función pulmonar. Todos ellos de baja o muy baja calidad metodológica, heterogeneidad en las dosis de VD3 y sin estudios de efectos adversos. En un ensayo clínico aleatorio (ECA), no incluido en las RS previas, se observó que para producir la mejoría en un paciente con asma hacía falta tratar a cinco con 800 UI VD3 durante dos meses (número necesario a tratar [NNT]: 5; IC 95: 3 a 21), y que esta mejoría no se mantenía a los seis meses; igualmente era necesario tratar a cinco para que uno mejorara su función pulmonar (NNT: 5; IC 95: 3 a 90). A simple vista los resultados podrían ser esperanzadores, pero la imprecisión de los resultados (intervalos de confianza amplios) y la ausencia de mantenimiento del tratamiento en el tiempo hacen que su importancia clínica sea muy escasa(32).

Sin embargo, los expertos recomiendan que sería conveniente medir el nivel de vitamina D al menos en los niños que pertenecen a grupos de alto riesgo de deficiencia de vitamina D, como los afroamericanos, los obesos y quienes tienen una exposición limitada al sol; de igual forma en aquellos pacientes con asma moderada y severa. Los suplementos de vitamina D por el momento sólo están indicados por la Academia Americana de Pediatría cuando esté en peligro la salud, es decir para los pacientes que tienen niveles séricos 25(OH)D menores de 20 ng/ml. pero aún no hay una indicación específica para aquellos que tienen niveles insuficientes, especialmente en el contexto del paciente asmático, que requiere niveles superiores a 30ng/ml para un óptimo funcionamiento del sistema respiratorio e inmune. Se encontraron 17 ensayos clínicos publicados acerca de suplementos de vitamina D en pacientes asmáticos, que incluyen en total 1578 adultos y niños con un seguimiento en el tiempo entre 4 a 52 semanas. Los hallazgos evidencian que en aquellos pacientes que reciben suplencia de vitamina D en comparación con placebo, se disminuye la frecuencia de las exacerbaciones de asma al igual que los requerimientos en las dosis de esteroides, y además presentan mejoría en las pruebas de función pulmonar. Si bien algunos de estos ensayos están limitados por el pequeño tamaño de la muestra, la corta duración del seguimiento y dosis no estandarizadas de suplencia, la conclusión de los estudios es que la vitamina D tiene un papel importante en el asma moderada a severa como un posible complemento al tratamiento estándar(33)

La segunda fuente importante de obtener vitamina D es la dieta y los suplementos. Pocos alimentos tienen concentraciones importantes de esta vitamina. Como es liposoluble, la vitamina D ingerida es absorbida en el yeyuno, en presencia de las sales biliares, es incorporada a los quilomicrones y es transportada al sistema linfático, para llegar a la

circulación venosa. Luego, sigue los metabolismos hepático y renal, tal como sucede con la vitamina D proveniente de la piel.

III. OBJETIVOS

3.1 GENERAL

- Determinar la deficiencia de vitamina D en los pacientes que consultan al área de emergencia pediátrica por crisis asmática y ameritan hospitalización.
- Conocer las características de las hospitalizaciones de los pacientes que consultaron al área de emergencia pediátrica por crisis asmática.

3.2 ESPECIFICOS

- Establecer el las características demográficas de los pacientes que consultan al área de emergencia pediátrica por crisis asmática y ameritan hospitalización
- Establecer los niveles de vitamina D según género en los pacientes que consultan al área de emergencia pediátrica por crisis asmática y ameritan hospitalización.
- Conocer el tratamiento hospitalario y si utilizaban tratamiento previo los pacientes incluidos en el estudio.
- Conocer el número de crisis presentadas con anterioridad en los pacientes hospitalizados por crisis asmática.
- Describir los días de estancia hospitalaria y los meses con mayor frecuencia de hospitalizaciones de los pacientes con cisis asmática.

IV.MATERIAL Y METODOS

4.1 Diseño de estudio

Estudio descriptivo, observacional.

4.2 Población o universo

Niños entre 5 y 15 años que consultan al área de emergencia pediátrica por crisis asmática y ameritan hospitalización, en el Hospital Regional de Occidente “San Juan de Dios” durante los años 2015-2019.

4.3 Selección y tamaño de la muestra

El estudio se realizó con el total de 79 expedientes recolectados dentro del rango de tiempo y edad, aplicando criterios de inclusión y exclusión. Se solicitaron los expedientes, obteniendo una población de 79 pacientes y 65 cumplieron con los criterios de inclusión del estudio.

4.4 Unidad de análisis

La obtención de la información se llevará a cabo mediante la Boleta para la recolección de datos que incluye; datos sociodemográficos, bioquímicos, farmacológicos y respecto a la hospitalización; la misma fue llenada por el investigador de acuerdo a los datos proporcionados en los expedientes clínicos.

4.5 Análisis estadístico

Se realizó un estudio de tipo cualitativo en el que, para analizar resultados, se utilizarán los siguientes instrumentos:

Métodos Estadísticos

Gráficas

Se representarán los datos mediante recursos gráficos (líneas, vectores, superficies o símbolos), para que se manifieste visualmente la relación que guardan entre sí.

Los tipos de gráficos estadísticos utilizados serán:

Diagrama de sectores

Consiste en dividir un círculo en tantos sectores como valores de la variable. La amplitud de cada sector debe ser proporcional a la frecuencia del valor correspondiente.

Medidas de Tendencia Central

Se utilizará la media. El uso de estas medidas servirá para mostrar en qué lugar se ubica la persona promedio o típica del grupo, como un método para comparar o interpretar cualquier puntaje en relación con el puntaje central o típico, comparar los resultados medios obtenidos por dos o más grupos.

Media aritmética

Comúnmente conocida como media o promedio. Se representa por medio de una letra M o por una X con una línea en la parte superior.

4.6 Sujeto u objeto de estudio

Pacientes pediátricos asmáticos a quienes se les realizó niveles de vitamina D, ingresados al Hospital Regional de Occidente

4.7 Criterios de inclusión y exclusión

4.7.1 Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de asma
- Pacientes comprendidos en edad pediátrica, comprendidos entre las edades de 5 a 15 años.
- pacientes con ingreso comprendido dentro del lapso de tiempo que se estable en el estudio enero 2015-2019.
- Pacientes que cuenten con niveles séricos de vitamina D dentro del expediente, ya que no se cuenta con niveles séricos de vitamina D en el laboratorio clínico del Hospital Regiona de Occidente “San Juan de Dios”.

4.7.2 Criterios de exclusión

- Pacientes sin diagnóstico de asma
- Pacientes que no cuenten con niveles sericos de vitamina D dentro del expediente, ya que no se cuenta con niveles séricos de vitamina D en el laboratorio clínico del Hospital Regiona de Occidente “San Juan de Dios”.
- Pacientes que al momento del ingreso ya tengan tratamiento actual con vitamina D.

4.8 Variables

- Edad
- Sexo
- Procedencia
- Peso
- Talla
- IMC
- Numero de crisis
- Niveles vitamina D
- Días de estancia hospitalaria
- Tratamiento farmacológico
- Mes de hospitalización

4.9 Operacionalización de variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de medición
EDAD	Tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la evaluación.	Años	Cuantitativa	Ordinal
SEXO	Género al que pertenece individuo.	Femenino Masculino	Cualitativa	Nominal Dicotómica
PESO	Fuerza por la que la tierra atrae a un cuerpo por acción de la gravedad	Kilogramo	Cuantitativa	Continua
TALLA	Es la estatura de una persona estando de pie desde los pies hasta la cabeza.	Centímetros	Cuantitativa	Continua
ÍNDICE DE MASA CORPORAL	Es una medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo, la cual se adecuó por la OMS para niños de 5 a 18 años	Kg/M ²	Cuantitativa	Continua
NÚMERO DE CRISIS PRESENTADAS	En las crisis asmáticas graves el aspecto físico del niño es la mejor guía para determinar dicha gravedad y la	Números Nominales	Cuantitativa	Discreta

	respuesta al tratamiento.			
NIVELES DE VITAMINA D	Los niveles séricos del metabolito 25 hidroxicolecalciferol	<p>Ng/MI</p> <p>Deficiencia < 20 ng/mL</p> <p>Insuficiencia 20-29 ng/mL</p> <p>Suficiencia 30-100 ng/mL</p> <p>Toxicidad > 100 ng/mL</p>	cuantitativa	Ordinal
PROCEDENCIA	País, departamento, área geografica de donde provienen.	Departamentos de Guatemala	Cualitativa	Nominal
ESTANCIA HOSPITALARIA	Unidad de medida de permanencia del paciente en régimen de hospitalización, ocupando una cama en un intervalo de tiempo	Días	cuantitativa	Ordinal
MES	Hacer referencia a cada periodo específico de los 12 intervalos en que está dividido un <u>año</u>.	12 meses	Cualitativa	Nominal
TRATAMIENTO	Fármacos utilizados para control del asma	Broncodilatadores	Cualitativa	Nominal
		Antiinflamatorios		
		Otros		

4.10 Procedimientos de investigación

- Se redactó al jefe de registros médicos una solicitud para poder acceder a la revisión de expedientes médicos de los pacientes pediátricos hospitalizados por crisis asmática del Hospital Regional de Occidente.
- Se obtuvo la información necesaria en solicitud clínica y en los informes en la ficha de recolección de información elaborada, considerando las variables en estudio.
- Una vez recolectados los datos en las fichas respectivas, se agruparon e ingresaron a la base de datos en Microsoft Excel 2020, versión 16.48. Con el fin de clasificar la información de manera eficaz
- para el análisis de información se aplicaron estadísticas de frecuencia y porcentaje; además las variables cuantitativas se les aplicarán medidas de tendencia central (media y desviación estándar) con un intervalo de confianza del 95% y plasmar los datos de forma entendible para luego realizar el análisis de resultados
- Por último, se elaboraron gráficas de acuerdo al programa estadístico en mención y así finalmente plantear las conclusiones y recomendaciones del presente trabajo

4.11 Aspectos Éticos

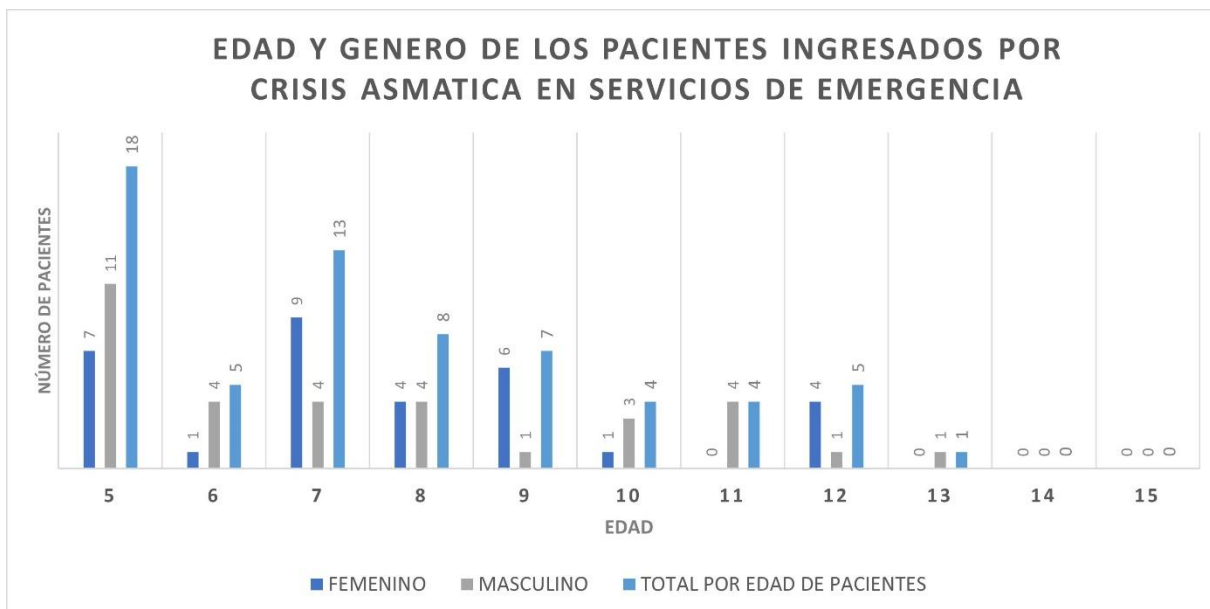
La presente investigación para la salud se ejecuta de acuerdo con los tres principios universales de investigación, descritos en el Informe Belmont: Respeto por las personas, Beneficencia y Justicia(34).

No se mencionó ningún aspecto personal del paciente lo que hace que el instrumento sea confidencial.

El valor social de la presente investigación radica en tener más estudios acerca de la deficiencia de vitamina D y asma en nuestra población.

V. RESULTADOS

GRAFICA No. 1

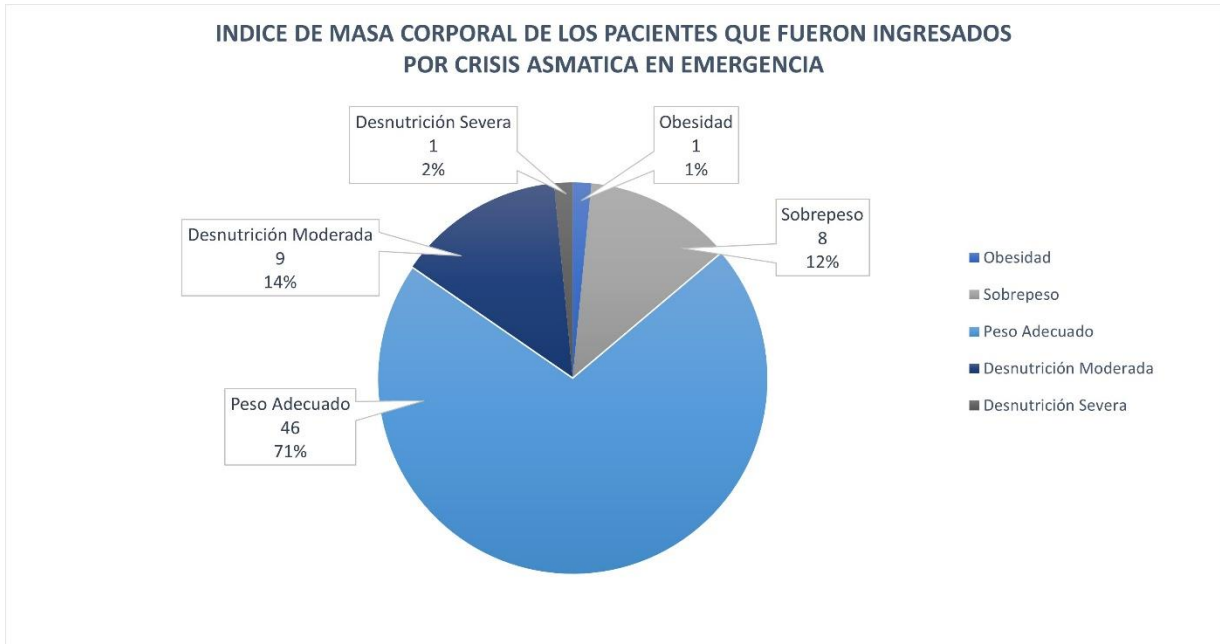


Grafica No. 1

Fuente: base de datos, obtenida de boleta recolectora de datos.

La media del género femenino fue de 7.6 años, con una desviación estándar de 2.2 años. Respecto al género masculino la media fue de 7.6 años con una desviación estándar de 2.3 años. En general, la media fue de 7.6 años con una desviación estándar de 2.3 años.

GRAFICA No. 2

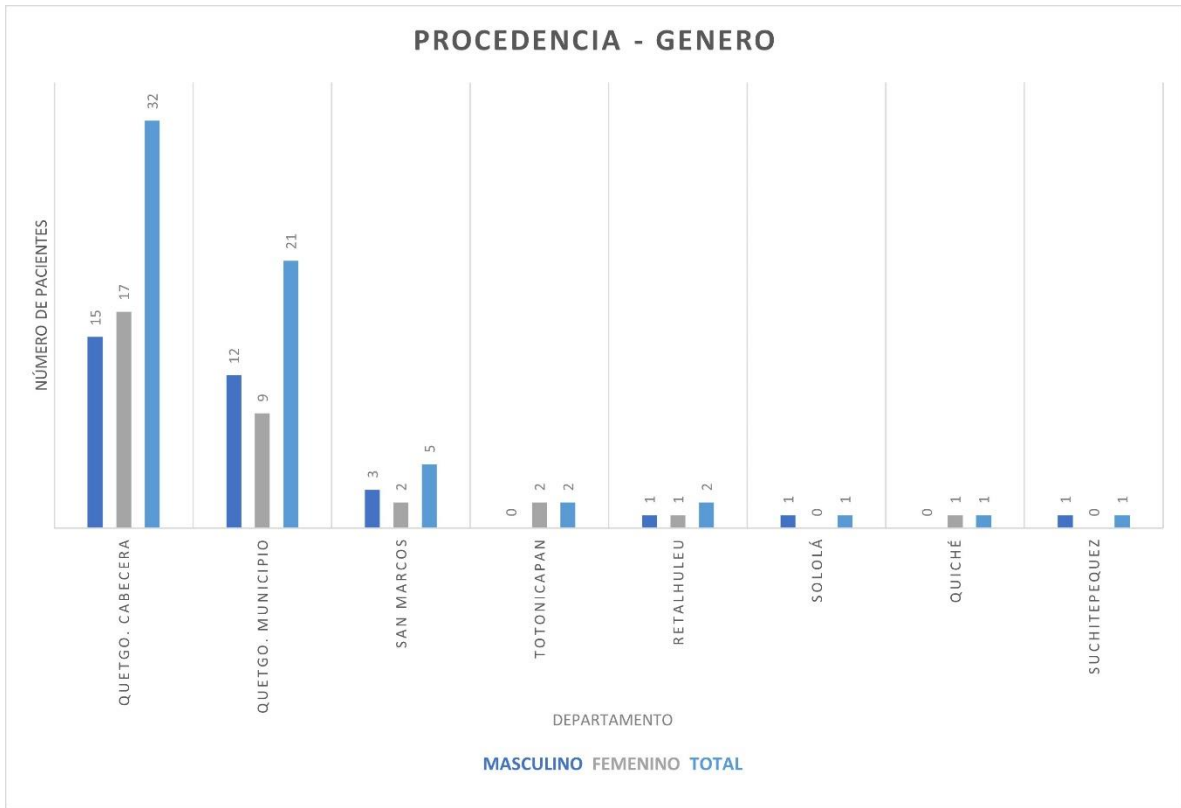


Grafica No. 2

Fuente: base de datos, obtenida de boleta recolectora de datos.

Para el género femenino la media del IMC fue de -0.11 (estado nutricional normal) con una desviación estándar de 1.49; para el género masculino la media del IMC fue de -0.09 (estado nutricional normal) con una desviación estándar de 1.46. De forma general la media del IMC fue de -0.09 (estado nutricional normal) con una desviación estándar de 1.46.

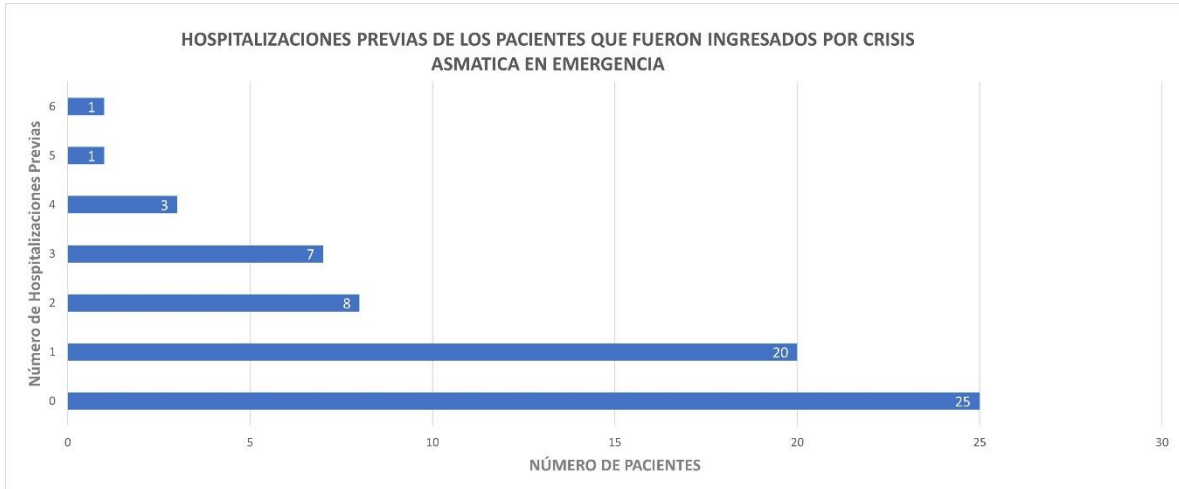
GRAFICA No.3



Grafica No. 3

Fuente: base de datos, obtenida de boleta recolectora de datos.

GRAFICA No. 4



Grafica No. 4

Fuente: base de datos, obtenida de boleta recolectora de datos.

Según las hospitalizaciones previas la media fue de 1.2 hospitalizaciones, con una desviación estándar de 1.4, el máximo de estancia hospitalaria fue de 6 y el mínimo 0.

GRAFICA No.5

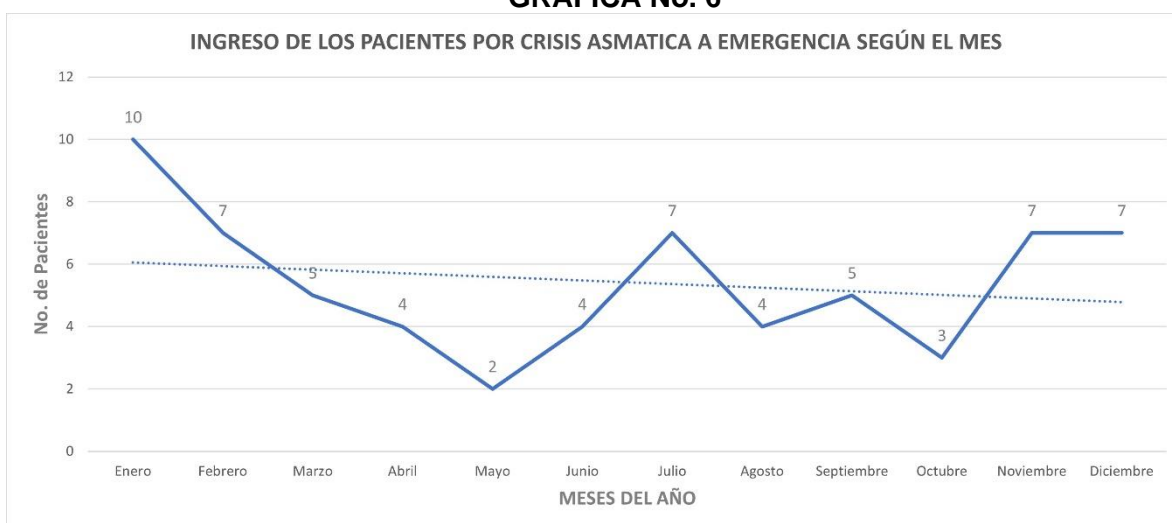


Grafica No. 5

Fuente: base de datos, obtenida de boleta recolectora de datos.

Respecto a los días de estancia hospitalaria; la media fue de 5.2 días, con una desviación estándar de 2.46 días.

GRAFICA No. 6

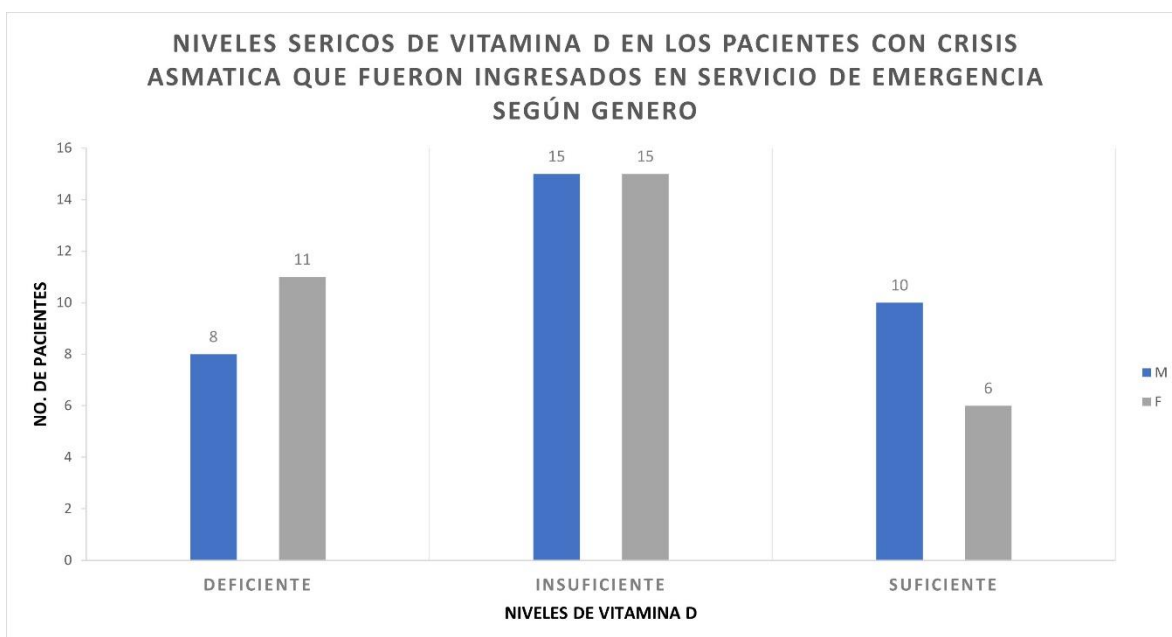


Grafica No. 6

Fuente: base de datos, obtenida de boleta recolectora de datos.

Mes con mayor frecuencia de hospitalizaciones por crisis asmáticaa fue el mes de enero 15% (10 pacientes), con un promedio de 6 hospitalizaciones por mes.

GRAFICA No. 7

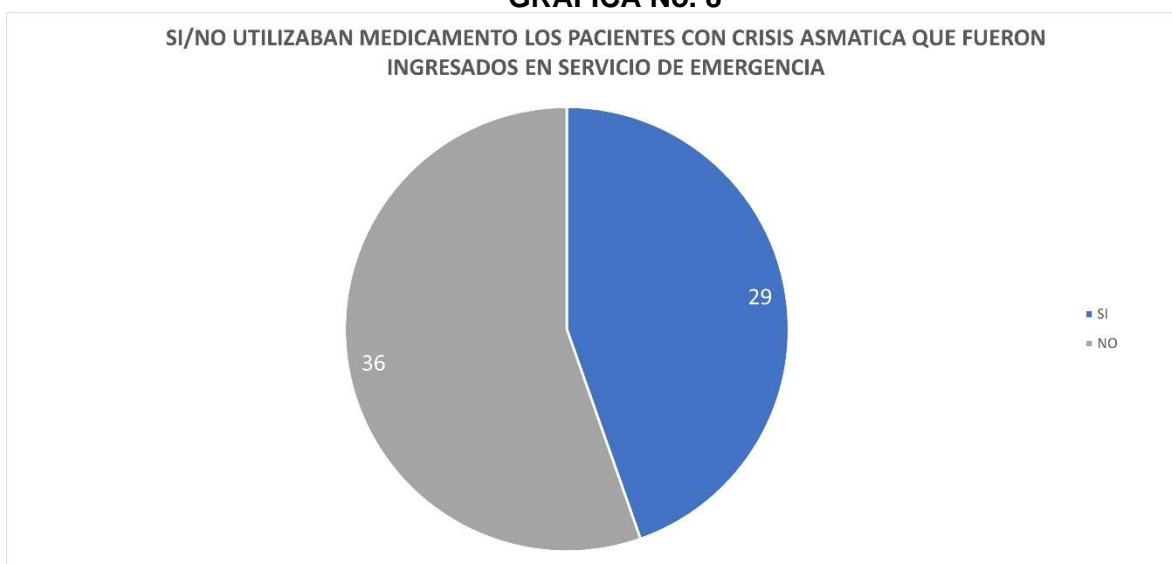


Grafica No. 7

Fuente: base de datos, obtenida de boleta recolectora de datos.

Respecto a los niveles séricos de vitamina D, en general la media fue de 26.6ng/dl (insuficiente), con una desviación estándar de 11.05ng/dl.

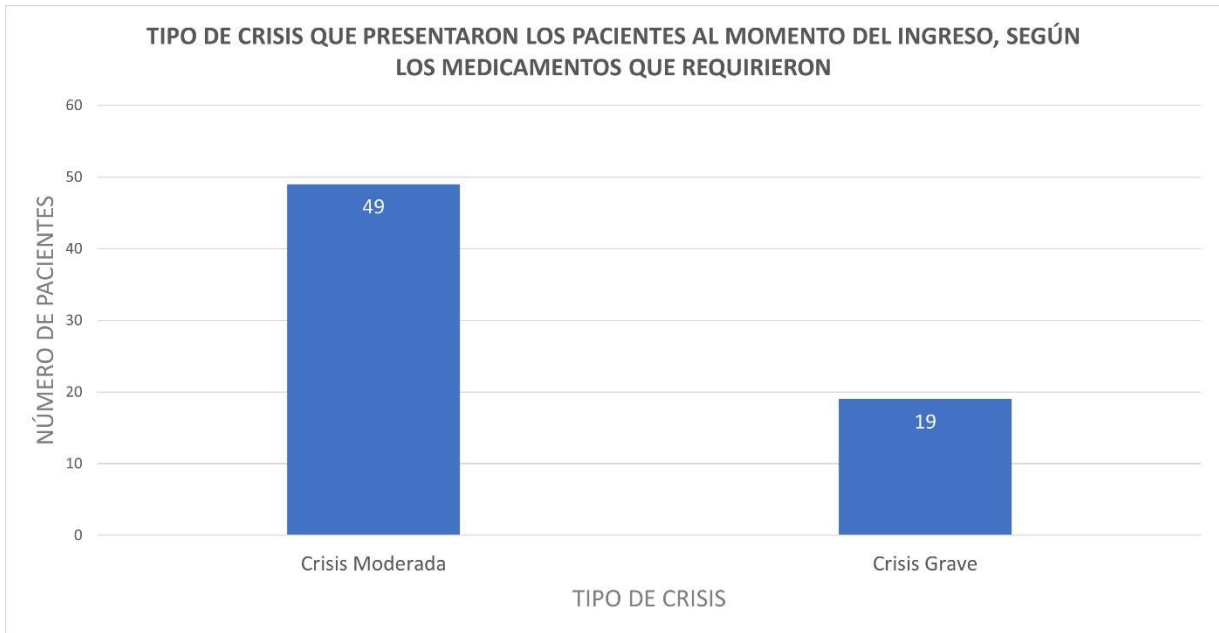
GRAFICA No. 8



Grafica No. 8

Fuente: base de datos, obtenida de boleta recolectora de datos.

GRAFICA No. 9



Grafica No. 9

Fuente: base de datos, obtenida de boleta recolectora de datos.

GRAFICA No. 10



Grafica No. 10

Fuente: base de datos, obtenida de boleta recolectora de datos.

VI. DISCUSION Y ANALISIS

El asma es un trastorno inflamatorio crónico de las vías respiratorias, que se asocia a hiperreactividad bronquial. La importancia en la determinación de los niveles séricos de vitamina D en los pacientes que ingresaron con diagnóstico de asma radica en que la vitamina D se considera una pro hormona con múltiples funciones dentro de las cuales podemos mencionar la antiinflamatoria en la cual inhibe citoquinas proinflamatorias, estimula IL-10 antiinflamatoria y reduce estrés oxidativo, considerando que los pacientes que presentan deficiencias de la misma presentan mayor resistencia a corticoides, mayor gravedad de infecciones virales, exacerbaciones de crisis asmáticas y predisposición a crisis más graves.

Los siguientes resultados se presentan con el fin de describir como se encontraban los valores de Vitamina D séricos en nuestros pacientes ingresados en emergencia por crisis asmáticas, mediante boletas recolectoras llenadas con información obtenida de los registros clínicos de cada uno de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión en dicha investigación nos permitió establecer el perfil epidemiológico de los 65 pacientes, 33 fueron de género masculino (51%) y 32 del género femenino (49%), se menciona dentro de la epidemiología del asma que el género masculino es otro factor de riesgo en varones antes de los 14 años, ya que su prevalencia es 2 veces más alta en niños que en niñas, sin embargo se invierte esta relación ya en la edad adulta, respecto a los niveles de vitamina D según el género de los pacientes en el género masculino el 70% de ellos presentaba algún nivel de deficiencia mientras que en el género femenino el 81% presentaba niveles deficientes de vitamina D.

Las edades de los pacientes incluidos en el estudio fueron comprendidas entre los 5 y 15 años, de los cuales el 55% tienen entre 5 y 7 años. El estado nutricional también es importante factor de riesgo en los pacientes con crisis asmáticas, en nuestra población 9 (14%) de ellos presentaban sobrepeso y obesidad y 10 (15%) presentaban algún grado de desnutrición, ya que la literatura nos menciona que la obesidad y el tipo de dieta también se han relacionado con la frecuencia o con la gravedad del asma, sin embargo, en la población que estudiamos era menor al 15 %. Respecto a su residencia se sabe que el 81% (52) son de la cabecera o de los municipios de Quetzaltenango; en el restante 19% (13) se encuentran provenientes de los departamentos de San Marcos, Totonicapán, Quiché, Sololá, Suchitepéquez y Retalhuleu.

Del total de pacientes 25 (38%) fue su primera crisis asmática que ameritó ingreso hospitalario, de estos 25, 20 (80%) no utilizaban ningún medicamento previo a la crisis. En 40 pacientes

(61.5%) tuvieron al menos una hospitalización previa, siendo un paciente con la mayor cantidad de hospitalizaciones las cuales fueron 6.

Un 55% (36 pacientes) utilizaban ya tratamiento de los cuales 7 (19%) utilizaban antiinflamatorios (esteroide inhalado, glucocorticoide oral, antagonistas de los receptores de leucotrienos), 6 (17%) pacientes utilizaban únicamente broncodilatadores (B2 agonistas de acción corta o prolongada), 23 (64%) pacientes utilizaban broncodilatadores y antiinflamatorios combinados inhalados, lo cual nos indica que a pesar de tener tratamiento presentaron crisis que ameritaron ingresos.

Se observó que la mayoría de ingresos 39 (60%) se realizaron durante los meses de invierno, considerando que el clima también exacerba las crisis, observándose que los meses que tuvieron mayores hospitalizaciones fueron enero (15%), febrero (10%), noviembre (10%) y diciembre (10%), ya que son los meses donde aumentan las infecciones respiratorias superiores, las cuales se relacionan con mayor frecuencia a virus respiratorio sincitial y rinovirus, los cuales se ha observado que están relacionados con desarrollo del asma y exacerbaciones.

La estancia hospitalaria, considerando los costos que representan a los servicios de salud son en su mayoría mas de 5 días, un promedio de 5.9 días, 38 de los pacientes (58%) fueron los que duraron en su estancia hospitalaria mas de 5 días, siendo la estancia hospitalaria más prolongada de 16 días y la mas corta de 1 día, todo dependiendo del tipo de crisis la cual se clasificó en base a los medicamentos que requirió el manejo de la crisis: 46 (71%) de los pacientes presentaron una crisis moderada y 19 (29%) crisis grave: ameritaron ingreso a unidad de cuidados intensivos 10 pacientes que es el 15% de nuestra población. Respecto a los niveles séricos de vitamina D, de los pacientes que ingresaron a unidad de cuidados intensivos pediátricos los 10 presentaban niveles bajos, deficientes un 60% e insuficientes un 40%; respecto al tipo de crisis según el medicamento requerido al ingreso, de los 19 pacientes clasificados como crisis grave 7 (32%) presentaban niveles deficientes y 9 (47%) presentaban niveles insuficientes de vitamina D, demostrando que la deficiencia de vitamina D influye en la exacerbación de crisis asmáticas en la población estudiada, ya que el 16 (84%) pacientes de los 19 con crisis grave presentaban deficiencias.

Los pacientes con crisis moderada 10 (22%) de los 46 pacientes presentaban niveles deficientes de vitamina D, 21 (46%) de ellos presentaban niveles insuficientes de vitamina D, un total de 31 (68%) de los 46 pacientes con crisis moderada presentaba deficiencias lo cual se relaciona con investigaciones previas en donde se evidencia que los pacientes con

insuficiencia y deficiencia de vitamina D tiene riesgo de tener exacerbaciones, al igual que mayor requerimiento de corticoides inhalados.

Se deberá evaluar si la suplementación con vitamina D en los pacientes asmáticos mejora la severidad de asma, disminuye el uso de corticoides y la severidad de las exacerbaciones así como se demuestra en la revisión realizada por Jolliffe y cols, quienes publicaron en la revista Lancet en octubre del 2017, una nueva revisión sistemática y metanálisis que incluyó la información individual de cada participante en donde seleccionaron un total de 8 estudios y 978 participantes, de ellos 5 ECA fueron pediátricos con un total de 297 niños. Al excluir aquellos trabajos en los que se reportó ≤ 1 exacerbación que requiriera corticoides para un metanálisis final, de un total de 719 pacientes (150 pediátricos) la suplementación de vitamina D redujo entre un 8% y un 48% la tasa de exacerbaciones que requirieron tratamiento con corticoides sistémicos por lo que considero es importante la suplementación de nuestros pacientes.

De los 65 pacientes en general 19 (29%) de ellos presenta niveles séricos deficientes de vitamina D y 28 (43%) presentaban niveles insuficientes séricos de vitamina D, siendo un total de 47 (72%) pacientes con deficiencias de vitamina D, esto nos indica que si es un factor de riesgo la deficiencia de vitamina D para la presencia de exacerbaciones de crisis asmáticas que ameritan ingreso en nuestra población de estudio lo cual coincide con varios estudios en niños asmáticos tanto en Estados Unidos como en países del trópico como Puerto Rico, en donde también han encontrado que la insuficiencia de vitamina D se asocia con un mayor riesgo de tener exacerbaciones del asma independientemente de otros factores predictores. El promedio de Vitamina D en los 65 pacientes fue de 26.6 ng/dl. Considerando que en nuestros antecedentes mencionamos que se estudió a un grupo de 430 niños de 6 a 15 años, 217 recibieron vitamina D 1.200 UI al día y 213 recibieron placebo. Del total de niños 110 tenía diagnóstico de asma, 51 recibió vitamina D y 59 placebo. Se observó que 3,9% del grupo suplementado con vitamina D tuvo crisis de asma en comparación con 20,3% en el grupo placebo(7), lo cual nos indica que la deficiencia de vitamina D si es un factor de riesgo para la presencia y exacerbación de crisis. La deficiencia de Vitamina D es un factor de riesgo para hospitalizaciones o consultas en urgencia que se correlaciona con tener una función pulmonar disminuida en adolescentes o adultos con asma. Se ha observado un aumento de las personas que los niveles sanguíneos insuficientes y deficientes de vitamina D y aumento de la prevalencia de asma. La deficiencia se ha relacionado con más crisis de asma y más complicada, además de una menor respuesta a los corticoides.

6.1 CONCLUSIONES

- La deficiencia de vitamina D en los pacientes del presente estudio es grande, siendo el 72% de los pacientes quienes presentaban alguna deficiencia en los niveles séricos de vitamina D de los cuales el 29% (19 pacientes) de los pacientes ingresados por crisis asmática presentaban niveles séricos de vitamina D deficientes (menores a 20ng/dl) y el 43% (28 pacientes) de los pacientes ingresados por crisis asmática presentaban niveles séricos de vitamina D insuficientes (20-30ng/dl). Por lo anterior la deficiencia de vitamina D podría ser un factor de riesgo en las exacerbaciones de crisis asmáticas en la población de estudio.
- Las características demográficas de los pacientes del estudio nos indicó que el 51% de los pacientes correspondió al género masculino, el 14% presentaban algún grado de sobrepeso u obesidad, el rango de edad en la que presentaron mayormente la crisis fue el comprendido entre los 5 y 7 años.
- El promedio de niveles séricos de vitamina D en los 65 pacientes fue de 26.6 ng/dl, considerándose como deficiente. Es importante mencionar que de los 10 pacientes que ameritaron unidad de cuidados intensivos pediátricos a su ingreso todos presentaban deficiencias en los niveles séricos de vitamina D. Demostrando que la deficiencia de vitamina D influye en la exacerbación de crisis asmáticas en la población estudiada, ya que el 84% de los 19 pacientes con crisis grave presentaban deficiencias de esta vitamina. Los pacientes con crisis moderada el 22% de los 46 pacientes presentaban niveles deficientes de vitamina D, 46% de ellos presentaban niveles insuficientes, estos datos coinciden con investigaciones previas en donde se evidencia que los pacientes con insuficiencia y deficiencia de vitamina D tienen riesgo de tener exacerbaciones, al igual que mayor requerimiento de corticoides inhalados.
- Respecto al género los niveles de vitamina D en el género masculino el 70% de ellos presentaba algún nivel de deficiencia y mientras que en el género femenino el 81% presentaba niveles deficientes de vitamina D.

- En el estudio se observó que de los 65 pacientes el 38.5% (25) presentaban la primera crisis que ameritó ingreso, de ellos el 80% (20) no utilizaban ningún tratamiento previo a la crisis, el 61.5% pacientes tuvieron al menos una hospitalización previa, secundaria crisis asmática siendo un paciente con la mayor cantidad de hospitalizaciones las cuales fueron 6, respecto al tratamiento previo el 55% pacientes utilizaban ya tratamiento de los cuales 7 (19%) utilizaban antiinflamatorios (esteroide inhalado, glucocorticoide oral, antagonistas de los receptores de leucotrienos), 6 (17%) pacientes utilizaban únicamente broncodilatadores (B2 agonistas de acción corta o prolongada), y 23 (64%) pacientes utilizaban broncodilatadores y antiinflamatorios combinados inhalados, lo cual nos indica que a pesar de tener tratamiento presentaron crisis que ameritaron ingresos. En base al tratamiento farmacológico que ameritaron los pacientes del estudio el 71% presentaron una crisis moderada y 29% crisis grave con uso de metilxantinas, de ellos ameritaron unidad de cuidados intensivo 10 pacientes que es el 15% de nuestra población.
- El 60% de los ingresos se realizaron durante los meses de invierno, considerando el clima como factor de riesgo así como la mayor frecuencia de infecciones respiratorias durante estos meses las cuales también se asocian con las exacerbaciones de crisis
- Respecto a los días de estancia hospitalaria, 38 pacientes (58%) tuvieron una estancia hospitalaria mayor a 5 días. Lo cual representa mayor costo a los servicios de salud. Promedio de estancia hospitalaria fue de 5.9 días.

6.2 RECOMENDACIONES

- Considerando que la deficiencia de vitamina D influye en la exacerbación de crisis asmáticas, mi recomendación sería el inicio de suplementación con vitamina D 400-600 unidades internacionales cada 24 horas a todos los pacientes que son diagnosticados con asma.
- Se debería realizar el tamizaje de los niveles séricos de vitamina D en todos nuestros pacientes asmáticos para así tener evidencia si los niveles deficientes e insuficientes influyen en las crisis asmáticas.
- Es fundamental conocer la prevalencia de deficiencia de vitamina D en la población general Guatemalteca para comparar con estos datos encontrados, pero por ahora no está disponible esta información, por lo que se deberían de realizar más estudios acerca de la deficiencia de vitamina D.
- Socializar resultados de presente investigación como aporte en los estudios respecto a deficiencias de vitamina D y la relación que esta pro hormona puede tener con el asma y la exacerbación de sus crisis.
- Tomar en cuenta la importancia de realizar niveles séricos de vitamina D en el laboratorio del Hospital Regional de Occidente “San Juan de Dios” ya que algunos de los pacientes por no contar con recurso económico no realizaron los niveles séricos de vitamina D y no se incluyeron en el presente estudio, recordando todos los efectos importantes que tiene esta vitamina y la consecuencias de su deficiencia.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Cochrane C, Enrique Martínez Dávila C. CAJA COSTARRICENSE DEL SEGURO SOCIAL FUNDACIÓN IHCAI OPS-OMS GERENCIA Lic. Alfredo rolando Del Cid Pinillos SUBGERENCIA DE PRESTACIONES EN SALUD.
2. Tamayo GB, Tamayo DB, Guillermo J, López B, Lucila G, Gutiérrez V, et al. V Congreso virtual de Ciencias Morfológicas V Jornada Científica de la Cátedra Santiago Ramón y Cajal INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA DIABETES GESTACIONAL. Morfovirtual. 2020;1–13.
3. Gil LM, Blasco JL. Asma : aspectos clínicos y diagnósticos. 2019;(1):103–15.
4. MartineauAR GC. Cochrane Library Cochrane Database of Systematic Reviews Vitamin D for the management of asthma (Review). 2019 [cited 2021 Apr 20]; Available from: www.cochranelibrary.com
5. MartineauAR GC. Cochrane Library Cochrane Database of Systematic Reviews Vitamin D for the management of asthma (Review). 2019 [cited 2021 Apr 20]; Available from: www.cochranelibrary.com
6. Obelleiro Campos AX, Zafón Chuliá E. Importance of vitamin D levels in childhood asthma management. Vol. 11, Revista del Laboratorio Clínico. Ediciones Doyma, S.L.; 2018. p. 112–3.
7. Herrera G AM. Vitamina D y asma: Artículo de revisión. Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias. 2013;29(3):149–54.
8. Crespo P. Comentario Asociado ¿Vitamina D para el tratamiento del asma? 2016;121212:1–3.
9. Prado F, Jorquera A, Castillo-Durán C. ¿Hay una asociación entre deficiencia de vitamina D y riesgo de bronquiolitis y asma bronquial en la infancia?: Una revisión crítica. Archivos de Pediatría del Uruguay. 2015;86(3):208–13.
10. Javier Cepeda S, Daniel Zenteno A, Claudia Fuentes S, Raúl Bustos B. Vitamin D and pediatrics respiratory diseases. Revista Chilena de Pediatría. 2019;90(1):94–101.
11. Gálvez Rafael NJ. SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D Y SU EFICACIA EN LA REDUCCIÓN DEL NÚMERO DE CRISIS ASMÁTICAS [Internet]. Escuela de

- Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas. 2017. Available from: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_10730.pdf
12. Masvidal Aliberch RM, Ortigosa Gómez S, Baraza Mendoza MC, Garcia-Algar O. Vitamina D: Fisiopatología y aplicabilidad clínica en pediatría. *Anales de Pediatría*. 2012;77(4).
 13. Arana C, Rebollar CG, Fernández M, Fuente A de, Esteban MP, Pando MÁ de, et al. Calcio y Vitamina D. *Nutricion Infantil*. 2011;1–37.
 14. Roblero Oroxom BY. NIVELES DE VITAMINA D EN NIÑOS SANOS [Internet]. 2016. Available from: http://glifos.biblioteca.cunoc.edu.gt/library/images/0/0b/Tesis-1858-Roblero_Oroxom-2016.pdf
 15. Mansur L. Vitamina D en pediatría, embarazo y lactancia. *Archivos Argentinos de Pediatría*. 2018;116(4):286–90.
 16. Busquets Monge RM, Escribano Montaner A, Fernández Benítez M, García-Marcos L, Garde Garde J, Ibero Iborra M, et al. Consenso sobre tratamiento del asma en Pediatría. Vol. 64, *Anales de Pediatría*. 2006. p. 365–78.
 17. Navarrete-rodríguez E, Luis JJ. Asma en pediatría. *Revista Facultad de Medicina de UNAM*. 2016;59:5–15.
 18. Torres J, Casanueva C, Tortajada M. Tratamiento del asma pediátrica. Tratamiento de la crisis de asma. *Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Pediatría [Internet]*. 2019;2(1):117–32. Available from: www.aeped.es/protocolos/asma_pediatria_integral.
 19. asma, *pediatria integral*.
 20. Callén M, Mora I. Taller Manejo integral del asma. Comisión de la Formación Continuada [Internet]. 2017;1–10. Available from: https://www.aepap.org/sites/default/files/503-512_manejo_integral_asma.pdf
 21. GUÍA DE BOLSILLO PARA EL MANEJO Y LA PREVENCIÓN DEL ASMA GUÍA DE BOLSILLO PARA EL MANEJO Y LA PREVENCIÓN DEL ASMA BASADA EN LA ESTRATEGIA GLOBAL PARA EL MANEJO Y LA PREVENCIÓN DEL ASMA [Internet]. 2019 [cited 2020 Apr 11]. Available from: www.ginasthma.org.
 22. Páez EO. Flashes pediátricos. 2017;(26):63–8.
 23. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system. [Internet]. Vol. 80, *The American journal of clinical nutrition*. *Am J Clin Nutr*; 2004 [cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15585793/>

24. Mahon BD, Wittke A, Weaver V, Cantorna MT. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *Journal of Cellular Biochemistry* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2021 Apr 20];89(5):922–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12874827/>
25. Staeva-Vieira TP, Freedman LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ Inhibits IFN- γ and IL-4 Levels During In Vitro Polarization of Primary Murine CD4 + T Cells . *The Journal of Immunology* [Internet]. 2002 Feb 1 [cited 2021 Apr 20];168(3):1181–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11801653/>
26. McGlade JP, Gorman S, Zosky GR, Larcombe AN, Sly PD, Finlay-Jones JJ, et al. Suppression of the asthmatic phenotype by ultraviolet B-induced, antigen-specific regulatory cells. *Clinical and Experimental Allergy* [Internet]. 2007 Sep [cited 2021 Apr 20];37(9):1267–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17845406/>
27. Louten J, Boniface K, de Waal Malefyt R. Development and function of TH17 cells in health and disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2009 May [cited 2021 Apr 20];123(5):1004–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19410689/>
28. Gabriel F, Matos N, Carlos A, Castillo Torres F. LIMA-PERÚ 2018 PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA.
29. Cortez-franco F. *Vit 3. Dermatol Peru*. 2014;24(1):27–33.
30. Reyes Domínguez A, Gómez De Tejada Romero M, Sosa-Henríquez M. La vitamina D. Fisiología. Su utilización en el tratamiento de la osteoporosis. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*. 2017;9(Supl.1):5–9.
31. Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, Hollis BW, Strunk RC, Zeiger RS, et al. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;126(1):52–8.
32. No hay evidencia de que el uso de vitamina D mejore el control del asma - Evidencias en pediatría [Internet]. [cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://evidenciasenpediatria.es/articulo/6962/no-hay-evidencia-de-que-el-uso-de-vitamina-d-mejore-el-control-del-asma>
33. Carrascoza Valdez RD, Castañeda Cerón EM, Mendoza López B del R, Reyes Motta SN, Paredes Salvatierra JM, Nelson del Águila PG, et al. Prevalencia y

factores de riesgo asociados a la deficiencia e insuficiencia de la vitamina D en escolares. 2013;1–111. Available from: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_9193.pdf

34. (No Title) [Internet]. [cited 2021 Apr 20]. Available from: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2012/pdf/Vol80-2-2012-9.pdf>

VIII. ANEXOS



ANEXO 1

BOLETA RECOLECTORA DE DATOS

Esta boleta que se presenta a continuación, deberá contestarse únicamente para recolectar los datos necesarios para el estudio “Niveles de vitamina D en pacientes asmáticos ingresados en servicio de emergencia pediátrica del Hospital Regional de Occidente”

Nombre: _____ Registro: _____

Fecha de nacimiento: _____ Genero: F _____ M: _____

Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____

Procedencia: _____

Cuántas hospitalizaciones previas a presentado por Crisis Asmáticas:

Fecha de ingreso: _____ Fecha de egreso: _____

Niveles de vitamina D:

Niveles de vitamina D	Valores de referencia	Valores de paciente
Suficientes		
Insuficientes		
Deficientes		

Utiliza algún medicamento: SI _____ NO _____

Si utiliza algún medicamento, escriba cual o cuales:

Medicamentos intrahospitalarios:

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada "VITAMINA D Y ASMA" 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 comercialización total o parcial.