



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE

TITULO

PREVALENCIA DE DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN PACIENTES CON ASMA DE LA CONSULTA EXTERNA DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE SUBESPECIALIDAD EN:

NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

QUE PRESENTA:

ROCÍO CAROLINA VALENCIA DÍAZ

DIRECTOR DE TESIS:

DR. AMBROCIO AGUILAR ARANDA. MÉDICO NEUMÓLOGO PEDIATRA

CODIRECTOR DE TESIS:

DR. ROBERTO HERNÁNDEZ RAYGOZA. MÉDICO NEUMÓLOGO PEDIATRA.
DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS.

GUADALAJARA, JALISCO, MÉXICO, OCTUBRE 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

IDENTIFICACIÓN DE AUTORES

ALUMNO (A)

Dra. Rocío Carolina Valencia Díaz

Residente de Pediatría

UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO

Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.

CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

Matricula: 991439958

Teléfono: 3334436041

Correo electrónico: carovd92@gmail.com

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Dr. Ambrocio Aguilar Aranda

MNF Neumólogo pediatra

UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO

Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.

CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

Matricula: 991410580

Teléfono: 3331561895

Correo: draguilaraneumo@hotmail.com

INVESTIGADOR ASOCIADO

Dr. Roberto Hernández Raygoza

MNF Neumólogo pediatra

UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO

Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.

CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

Matricula: 11863331

Teléfono: 3314424587

Correo: robertodr25@hotmail.com

ÍNDICE

ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS	4
I. RESUMEN ESTRUCTURADO	7
II. INTRODUCCIÓN	14
III. MARCO TEÓRICO	14
IV. ANTECEDENTES	40
V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	43
VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	44
VII. HIPOTÉISIS	44
VIII. JUSTIFICACIÓN	44
IX. OBJETIVOS	45
X. MATERIAL Y MÉTODOS	46
a) Tipo y diseño del Estudio	46
b) Universo de Estudio	46
c) Temporalidad.....	46
d) Cálculo muestral.....	46
e) Criterios de selección	47
f) Cuadro de operacionalización de las variables	48
g) Desarrollo del estudio.....	49
h) Análisis estadístico.....	50
XI. CONSIDERACIONES ÉTICAS	51
XII. RECURSOS	53
XIII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	55
XIV. RESULTADOS	56
XV. DISCUSIÓN	67
XVI. CONCLUSIONES	70
XVII. BIBLIOGRAFIA Y REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71
XVIII. ANEXOS	75

ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS

OMS	Organización Mundial de la Salud
FIRS	<i>Foro Internacional de Sociedades Respiratorias</i>
ml	Mililitros
Kg	Kilogramos
Hct	Hematócrito
Hb	Hemoglobina
GINA	Del inglés <i>Global Initiative for Asthma</i>
GEMA	Guía Española para el manejo de Asma
GUIMA	Guía Mexicana del Asma
UMAE	Unidad Médica de Alta Especialidad
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
SO ₂	Dióxido de azufre
NO ₂	Dióxido de nitrógeno
O ₂	Oxígeno
CO	Monóxido de carbono
PM	Peso molecular
AAS	Ácido acetil salicílico
FEV ₁	Del inglés <i>Volumen Espiratorio Forzado del primer segundo</i>
FVC	Del inglés <i>Capacidad Vital Forzada</i>
SEPAR	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
CPAP	Del inglés <i>Continuous Positive Airway Pressure</i> .
Cm de H ₂ O	Centímetros de agua
g/dL	Gramos por decilitro
ng/ml	nanogramos por mililitro
Th1	Linfocitos T helper 1

Th2	Linfocitos T helper 2
Th17	Linfocitos T helper 17
ILC	Célula linfoide inhata
IL	Interleucina
IgE	Inmunoglobulina tipo E
GM-GSF	Del inglés <i>Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor</i>
ELISA	Del inglés <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
ROS	Del inglés <i>Reactive oxygen species</i>
RPBI	Residuos Peligrosos Biológico-Infecioso
IL-1 β	Interleucina 1 β
TNF- α	Del inglés <i>Tumor Necrosis Factor- α</i>
TRPA1	Canal catiónico del potencial receptor transitorio subfamilia A1
NF κ - β	Del inglés <i>Nuclear Factor kappa-β</i>
ACTH	Hormona adrenocorticotropa
CRH	Hormona liberadora de corticotropina
IPA	Índice predictivo de asma
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
PEF	Del inglés <i>Peak expiratory Flow</i>
PD20	Dosis de metacolina que provoca 20% de caída en FEV1
FeNO	Fracción exhalada de óxido nítrico
Ppb	Partes por billón
MI	Mililitro
ATS	Del inglés <i>American Toracic Society</i>
ERS	Del inglés <i>European Respiratory Society</i>
μ g	Microgramos
ACT	Del inglés <i>Asthma Control Test</i>

CAN	Cuestionario del control del Asma en el niño
CEI	Corticoesteroides inhalados
Mg/día	Miligramos por día
LABA	Del inglés <i>Long-acting beta-agonists</i>
ARLT	Antagonistas de los receptores de leucotrienos
SABA	Del inglés <i>Short-acting beta-agonists</i>
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
Nmol/L	Nanomoles sobre litro
25-OH	25-Hidroxivitamina D
1,25-(OH)	1,25-Dihidroxivitamina D
LL-37	Péptido catiónico activo o catelicidina humana
TCD4	Linfocitos T receptor CD4
FOXP3	Forkhead box P3
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADAM 33	Del inglés <i>Metallopeptidase Domain 33</i>
CXCR4	Del inglés <i>Chemokine receptor type 4</i>
CXCL12	Del inglés <i>Chemokine receptor type 12</i>
TGFβ1	Factor de crecimiento transformante beta 1
VSR	Virus sincitial respiratorio
VDR	Receptor de calcitriol
RXR	Receptor X retinoide
VDRE	Del inglés <i>Vitamin D response element</i>

I. RESUMEN ESTRUCTURADO

PREVALENCIA DE NIVELES DE VITAMINA D EN PACIENTES CON ASMA DE LA CONSULTA EXTERNA DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE.

Aguilar-Aranda A, Hernández-Raygoza R, Valencia Díaz R C

Antecedentes: En 2017, Ying et. Al, utilizó la base de datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de los Estados Unidos (NHANES por sus siglas en inglés) para realizar un análisis de pacientes con y sin asma, y la relación que estos mantenían con las concentraciones de vitamina D. Este estudio incluyó a más de 10,000 niños y a más de 24,000 adultos de diversas razas y grupos étnicos. Después del análisis multivariado ajustado por diversos factores que pudieran influir en las variables de estudio, se encontró incremento de riesgo de padecer asma y asma descontrolada, así como un valor menor de FEV1 y FVC en aquellos individuos con niveles disminuidos de vitamina. Ese mismo año, en nuestro país, se realizó un estudio que evaluó el estatus de niveles de vitamina D en pacientes adultos con diagnóstico de asma en habitantes de Jalisco, y mostró que menos del 5% de los pacientes estudiados contaban con niveles suficientes de vitamina D, mientras que mostraron deficiencia e insuficiencia el 70% y 25% por ciento respectivamente. Un subanálisis de este trabajo mostró que valor de vitamina D guardó una correlación negativa con el FEV1 predicho de forma significativa. No obstante, también existe evidencia que contradice estos hallazgos, por ejemplo, en 2018, se publican los resultados del estudio HUNT, una cohorte prospectiva realizada en Noruega, con un seguimiento por 11 años, que analizó a pacientes adultos con asma controlada al inicio del estudio que posteriormente presentaron asma descontrolada, y la asociación de riesgo de descontrol de la enfermedad con niveles insuficientes y deficientes de vitamina D, así como con la influencia de la suplementación con vitamina D en este desenlace, sin embargo, en resultados de este estudio, no se encontró ninguna asociación entre estas variables y el descontrol de asma en adultos, por otro lado, un año más tarde, un metaanálisis realizado por Liu Et al en 2019, que incluyó 10 estudios en adultos, que relacionaban los niveles

de vitamina D con FEV1 y FEV1% expuso que aquellos pacientes con niveles más bajos de vitamina D tenían también peores parámetros en estas pruebas de función pulmonar. El panorama es similar en la investigación realizada a este respecto en pacientes pediátricos. Por ejemplo, en 2016, un estudio casos y controles que analizó 106 niños (53 sanos y 53 con asma) encontró que la deficiencia de vitamina D confería un riesgo de 6.3 veces mayor para padecer asma, respecto a un estatus de vitamina D normal, sin embargo, en este mismo estudio, no se encontró relación alguna entre los niveles de vitamina D y el grado de control de asma. Un año después, en 2017, en Turquía, Havan M, et. Al, otro estudio de casos y controles realizado con pacientes con asma (n=72) y sujetos sanos (n=66) de entre 6 y 18 años, en el cual se midió y comparó las concentraciones de vitamina D entre ambos grupos, se observó un valor de vitamina D significativamente mayor en el grupo de referencia. En este mismo estudio se realizó, sobre el estatus de concentración de vitamina D un análisis de correlación con la gravedad y control del asma, mostrando niveles significativamente menores en aquellos pacientes con peor control y mayor severidad de la enfermedad. Asimismo, en 2018, un grupo de trabajo en la India describió la frecuencia de deficiencia, insuficiencia y suficiencia de vitamina D en 50 niños con asma en distintos grados de control mostrando un número de casos notablemente mayor con estatus deficiente en los pacientes con asma mal controlada comparados con aquellos con un mejor control. Finalmente destacó un estudio realizado en 2019, por Ozturk et. Al, un trabajo transversal en el que comparó los niveles de vitamina D en pacientes pediátricos con asma (N=77) y niños sanos (N=43), encontrando que el grupo de pacientes con la enfermedad tenía un promedio significativamente menor de niveles vitamina D (12.1 ng/ml vs 19.8 ng/ml) y una frecuencia significativamente mayor de pacientes con insuficiencia y deficiencia respecto al grupo control. En un subanálisis de este mismo trabajo, se encontró una correlación entre los niveles de vitamina D, y FEV1 y FVC, sin embargo, sin mostrar asociación con el grado de control, ni en el tipo de fármacos utilizados para el control de esta.

Planteamiento del problema: En la actualidad, el tratamiento del asma representa un desafío para el Neumólogo pediatra, por lo que la investigación de otros potenciales blancos terapéuticos no debe de abandonarse. Como se expuso en apartados anteriores, la vitamina D cumple diversas funciones en la regulación de las actividades del sistema inmune en vías relacionadas directamente con la patogénesis del asma, por ejemplo, la inhibición de la secreción IL-2, INF γ de los linfocitos Th1 y la IL-4 de los linfocitos Th2, y que, por otro lado, también se ha demostrado que hace sinergia con la actividad inflamatoria de los corticoesteroides. Es por ello por lo que nuestro grupo de trabajo realiza la siguiente pregunta de investigación:

Pregunta de investigación: ¿Cuál es la prevalencia de deficiencia de vitamina D en pacientes con asma de la consulta externa de Neumología Pediátrica en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente?

Objetivo general: Conocer la prevalencia de deficiencia de vitamina D en pacientes con asma de la consulta externa de Neumología Pediátrica en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente.

Objetivos específicos: Determinar la prevalencia de deficiencia de vitamina D en pacientes con asma controlada, parcialmente controlada y no controlada. Describir las características sociodemográficas tanto de los pacientes con deficiencia de vitamina D, como los pacientes con suficiencia de vitamina D, con asma de la consulta externa de Neumología Pediátrica en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente.

Hipótesis de trabajo: Al ser un estudio transversal descriptivo, no requiere hipótesis de trabajo

Material y métodos: *Tipo y diseño:* Transversal descriptivo. *Universo del estudio:* Pacientes con diagnóstico de asma de la consulta externa de Neumología pediátrica del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente. *Temporalidad:* Periodo comprendido entre agosto de 2021 a febrero de 2022. *Criterios:* Inclusión: Pacientes con diagnóstico de asma, entre 6 a 17 años con 11 meses de edad que

asistan a la consulta externa de Neumología pediátrica, pacientes cuyos tutores legales autoricen y firmen consentimiento informado para participación en el estudio, niños que cuenten con espirometría con criterios de aceptabilidad y repetibilidad. Exclusión: Pacientes con defectos congénitos en el metabolismo de la vitamina D, con enfermedad renal crónica, con enfermedades hepáticas, con enfermedades neoplásicas, con otras enfermedades pulmonares crónicas, con insuficiencia cardíaca, con síndrome de mala absorción de cualquier etiología, con enfermedad inflamatoria intestinal, con alteración en el estado nutricional, con uso crónico de fármacos anticonvulsivos, con uso crónico de esteroides orales. Pacientes que tutores legales retiren su participación del estudio, muestras sanguíneas inadecuadas para el estudio, pacientes con enfermedad confirmada por COVID 19, muestra de sangre insuficiente o inadecuada para su análisis, pacientes con expediente clínico con información incompleta acerca de las variables clínicas o bioquímicas requeridas para el estudio. *Tamaño de muestra:* se utilizó la fórmula de tamaño de muestra despejando la fórmula de la precisión que a su vez proviene de la estimación de la desviación estándar de una proporción. De acuerdo con el estudio de Bedolla-Barajas y colaboradores, se encontró una prevalencia de deficiencia de vitamina D del 71%, n= 36 pacientes, más considerar un 20% de pérdidas, la muestra total sería de 43 pacientes. *Desarrollo del estudio:* Previa Autorización del protocolo, a través de muestreo no probabilístico se seleccionarán pacientes que acudan a la consulta externa del servicio de Neumología pediátrica con el diagnóstico de asma, se aplicarán los criterios de inclusión y de no inclusión y de no haber impedimento se incluirá al paciente en el estudio. Posteriormente, de acuerdo a las buenas prácticas clínicas, se les explicará a tutores legales de paciente y a menor de edad, de manera detallada el consentimiento informado en lenguaje sencillo, mencionando los beneficios de conocer los niveles de vitamina D y los posibles riesgos que se pudieran presentar en el momento de la obtención de la muestra de sangre al paciente, posteriormente se solicitará la autorización y firma del consentimiento informado para la realización de este protocolo así como la firma de 2 testigos y del investigador responsable, así como la firma de asentimiento informado a todos los menores de edad mayores de 7 años, a cada paciente se le

asignará un número de participante al inicio del consentimiento informado con lo que el investigador responsable y el tesista podrán llevar el control de participantes en el estudio. Se procederá al llenado de la hoja de recolección de datos con información demográfica y antropométrica del paciente y al finalizar la consulta, se otorgará una solicitud de laboratorio para la medición de vitamina D en sangre por el laboratorio de ordinario de esta unidad, y se recabaran los resultados directamente desde el laboratorio de este hospital. *Análisis estadístico:* Se realizará estadística descriptiva para variables cualitativas con frecuencias y porcentajes y para variables cuantitativas con media y desviación estándar o mediana y rangos de acuerdo con la distribución de los datos (prueba de Kolmogorov-sminov y prueba de Levene). Se utilizará el programa Excel de Windows 2019 para la captura de datos y el programa SPSS versión 20.00 para realizar el análisis estadístico.

Recursos e infraestructura: *Materiales:* Laboratorio externo DIAGNOMOL. Las muestras se procesarán por método de inmunoensayo enzimático (ELISA) con un equipo Cobas 6000 Hitachi (Roche-Suiza). Nombre de reactivo: kit ELISA para vitamina D3 Cloud-Clone Corp. Material para flebotomía (guantes de látex, agujas estériles para recolección de muestra, tubo para recolección de muestra de polipropileno sin anticoagulante para la determinación de niveles de vitamina D, torundas alcoholadas, grasas estériles). Material para redacción y análisis de datos (computadora, hojas de recolección de datos, pluma). *Humanos:* Personal del laboratorio, investigador principal, asesores y tesista. *Tecnológicos:* Computadora del tesista, equipo de laboratorio del laboratorio externo Cobas 6000 Hitachi (Roche-Suiza). *Financieros:* La medición de niveles de vitamina D en suero se realizará con recursos propios del hospital por lo que el presente estudio no requiere financiamiento externo.

Consideraciones éticas: Esta investigación se apega a las normas nacionales e internacionales: Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, Guías de las Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización y en las Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud de los seres humanos. El presente estudio

se someterá a revisión de los comités de investigación y ética para su correspondiente aprobación y para poder incluir a los pacientes en el estudio, se solicitará la autorización de los tutores legales con la firma del consentimiento informado y firma de asentimiento informado del paciente.

Experiencia del grupo: El grupo de investigadores cuenta con experiencia clínica y metodológica para la realización del presente trabajo ya que han asesorado y dirigido tesis de especialidad y subespecialidad.

Tiempo para desarrollarse: Desde la planeación, el desarrollo del protocolo, redacción, aceptación de este, recolección de la información y análisis se espera completar en 19 meses (periodo comprendido de mayo del 2020 hasta febrero del 2021, acorde con el cronograma de actividades).

Resultados: El presente estudio buscó encontrar la prevalencia de deficiencia de vitamina D en pacientes con asma de la consulta externa de Neumología pediátrica de la UMAE Hospital de pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente. Se incluyeron en el estudio 44 pacientes, de los cuales 36 cumplieron con los criterios de inclusión del estudio. Se encontró una prevalencia de suficiencia en un 28%, insuficiencia de 5% y deficiencia en un 3% de los niveles de vitamina D respectivamente. Reconocemos las limitaciones de nuestro estudio que puede impactar en la interpretación de nuestros resultados. Primero, la naturaleza transversal de nuestro estudio no nos permite sacar conclusiones más profundas entre las posibles conexiones entre los niveles de vitamina D, el asma, y sus expresiones clínicas. Segundo, las variables no medidas como lo son el aporte de vitamina D y de otros nutrientes en la dieta, horas de actividades al aire libre, grado de actividad física, variaciones estacionales, polución. Finalmente, si bien no se encontró incremento en la prevalencia de deficiencia o insuficiencia en nuestra muestra comparada con la población en general, es necesario poner en perspectiva que los puntos de cortes para categorizar los niveles de vitamina D fueron validados al estudiar esta vitamina con la salud ósea y tal vez explorar el problema desde un punto de vista no categórico, si no continuo permita observar resultados que se aproximen más a la relación que guarda la vitamina D y asma.

Conclusiones:

1. No se encontró un incremento en la prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D en comparación con la reportada en la población general de otros estudios.
2. Estos hallazgos contradicen el grueso de la literatura realizada en otras latitudes, donde la mayoría de los estudios indican una frecuencia incrementada de las alteraciones de la vitamina D en esta población.
3. A nuestro conocimiento, este es el primer estudio que describe la frecuencia de las alteraciones de vitamina D en niños con asma en nuestro país.
4. Es necesario realizar más estudios de prevalencia de hipovitaminosis D en niños con asma y con otras enfermedades alérgicas en nuestra, que permitan identificar patrones y asociaciones que generen hipótesis y conduzcan a investigaciones que revelen el verdadero papel que juega la vitamina D en asma en el paciente pediátrico en nuestra población.

II. INTRODUCCIÓN

El asma es la enfermedad respiratoria crónica más frecuente en la infancia y adolescencia, que actualmente supone un problema de salud pública de gran magnitud ya que disminuye la calidad de vida de la población pediátrica y sus familias, con elevados costos sociales y sanitarios, que se incrementan cuando el asma se cataloga como de difícil control. La deficiencia de vitamina D, se ha asociado con el descontrol de la enfermedad, sin embargo, su suplementación como parte del tratamiento del asma aún no está estandarizada. Por lo que el presente estudio busca encontrar la prevalencia de deficiencia de vitamina D, como parte de nuevas propuestas a futuro en el manejo del asma y estudio de su relación con los niveles de vitamina D en nuestra población.

III. MARCO TEÓRICO

1. Introducción

El asma es una enfermedad pulmonar crónica, heterogénea que resulta de interacciones complejas entre factores ambientales y genéticos. Es la enfermedad respiratoria crónica más frecuente en la infancia y la que causa mayor morbilidad (1). A pesar del conocimiento de la enfermedad, derivado de la investigación científica, en la actualidad, se carece de un recurso terapéutico que permita la curación de los enfermos, sin embargo, la enfermedad es 100% controlable (2).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Foro Internacional del Sociedades Respiratorias (FIRS, por sus siglas en inglés), estiman alrededor de 300 y 235 millones de pacientes con diagnóstico de asma en todo el mundo. En México, y teniendo en cuenta las estadísticas de la OMS, se calcula que el 7% de la población padece asma, lo que traduce 8.5 millones de mexicanos con esta enfermedad crónica. La población de 0-14 años es la más afectada, seguida de la de 15-64 años, con una tasa de mortalidad en nuestra población de 1.8 por 1000 egresos (1).

El impacto de esta enfermedad para el sector salud es considerable, tanto para los gastos de salud como instituciones, como para la economía familiar de manera particular, aunado a las cuestiones sociales y emocionales que afectan la calidad de vida tanto del paciente como de su familiar. Se tiene el recurso de guías internacionales (GINA, en su actualización del 2020, GEMA con su actualización del 2020) como de una guía mexicana para el diagnóstico y tratamiento de asma (GUIMA, con su actualización del 2017), que tienen como objetivo facilitar la reducción de la morbilidad por asma, mejorar el conocimiento de esta enfermedad y unificar el adecuado diagnóstico y tratamiento de la misma (1)(3).

2. Definición de asma

El asma es una enfermedad respiratoria crónica de carácter heterogéneo, en la cual se engloban tanto factores predisponentes de la enfermedad como factores desencadenantes de los síntomas respiratorios, que ocasionan limitación en la actividad física y funcional del paciente. Los síntomas que caracterizan el asma incluyen grado variable de dificultad respiratoria, opresión torácica, tos seca y sibilancias. Estos síntomas se modifican en intensidad y frecuencia a lo largo del transcurso de la enfermedad y se asocian con un grado variable de obstrucción de la salida del flujo de aire en la espiración. Dentro de los factores desencadenantes de los síntomas, se incluyen infecciones (de predominio por virus), alérgenos del hogar y trabajo (polvo, polen, cucarachas, humedad), el humo del tabaco, ejercicio, fármacos (beta bloqueadores, aspirina, AINES), etc. (3).

3. Fisiopatología y fenotipos del asma

La combinación de los factores predisponentes y de los factores desencadenantes van a provocar los signos y síntomas característicos de la enfermedad. Los factores de riesgo o predisponentes son aquellos que se relacionan con la aparición de la enfermedad, en cambio los factores desencadenantes son aquellos cuya exposición va a originar la aparición de los síntomas en pacientes con asma,

pudiendo llegar a la exacerbación asmática o crisis (4). Se han descrito alrededor de 50 genes que participan en la interacción con los estímulos del ambiente, desarrollo de la respuesta inmunológica, en el control de la respuesta inflamatoria y en la reparación tisular del epitelio de las vías respiratorias. La fisiopatología del asma va a depender de la interacción entre los factores predisponentes, los desencadenantes, las células directoras, células efectoras y moléculas. Esta interacción va a explicar la expresión clínica heterogénea que tienen esta enfermedad, lo que se conoce como fenotipo del asma, y el mecanismo fisiopatológico implicado en el desarrollo de cada fenotipo en específico, se conoce como endotipo del asma (1). En la tabla número 1 se muestran los factores de riesgo asociados con el desarrollo de asma y en la tabla número 2 se muestran los factores desencadenantes.

Tabla 1. Factores de riesgo para el desarrollo de asma

Factores del huésped	Factores perinatales	Factores ambientales	Fármacos
Atopia	Prematuridad	Aeroalérgenos	Antibióticos
Menarquia precoz	Ictericia neonatal	Alérgenos laborales	
Obesidad	Lactancia	Infecciones respiratorias	
Hiperreactividad bronquial	Nacimiento por cesárea	Tabaquismo	
Rinitis	Tabaquismo en el embarazo		
Rinosinusitis crónica			

Adaptado de la Guía Española para el manejo del Asma, actualización 2019

Tabla 2. Factores desencadenantes de asma

	Atmosféricos	Polución	-Tabaquismo y exposición al humo cigarrillos electrónicos -SO ₂ , NO ₂ , Ozono, CO
Factores ambientales		Vegetales	-Partículas suspensión -Polen de gramíneas -Polen de árboles -Polen de malezas
	Domésticos	-Ácaros del polvo -Epitelio de gato	-Epitelio de perro -Cucaracha

	Agentes infecciosos	Hongos	- <i>Alternaria alternata</i> - <i>Cladosporium herbarum</i> - <i>Penicillium</i> - <i>Aspergillus fumigatus</i>
		Virus y bacterias	-Rinovirus -Otros virus respiratorios
Factores laborales	Sustancias de bajo PM	Industria implicada	
	Fármacos	Industria farmacéutica	
	Anhídridos	Industria del plástico	
	Diisocianatos	Industrias de poliuretano, plástico, barnices, esmaltes	
	Maderas	Aserraderos, carpinterías, ebanisterías	
	Metales	Fundiciones, industrias de niquelados, plateados, curtidos de piel, limpieza de calderas	
	Otros	Industrias de cosméticos, peluquerías, revelado de fotografía, refrigeración, tintes.	
	Sustancias del alto PM	Industria implicada	
	Sustancias de origen vegetal, polvo, harinas	Granjeros, trabajadores portuarios, molinos, panaderías, industria cervecera, procesamiento de soja, industrias del cacao, café, té, industria textil Industria alimentaria	
	Alimentos	Industria farmacéutica, imprentas, industria de látex, sanitarios	
Enzimas vegetales	Panaderías, granjas, agricultores		
Gomas vegetales	Molinos, fabricación de carmín		
Hongos y esporas			
Enzimas animales			
Factores sistémicos	Fármacos	Antibióticos sensibilizantes, ácido acetil salicílico, Beta bloqueadores no selectivos sistémicos y tópicos, AINES	
	Alimentos	Leche de vaca, huevo, frutos secos, cereales, pescados, mariscos Alimentos con sulfitos: frutos secos, vino, zumos de limón, lima, uva, patatas desecadas, vinagre, marisco, cerveza Panalérgenos vegetales como profilinas o proteína transportadora de lípidos	
	Otros	Veneno de himenópteros	<i>Apis melífera</i> (abeja) <i>Vespula spp</i> (avispa) <i>Polistes dominulus</i> (avispa)

Adaptado de la Guía Española para el manejo del Asma, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. 2020. 23-127.

Al ser una enfermedad en donde se ha identificado más de 50 genes implicados (alrededor de 120 según algunos autores), las posibles interacciones genético-ambientales son incalculables con un espectro amplio y heterogéneo de la enfermedad. Al comienzo del siglo XX, Rackemann et al. propusieron clasificar el asma en “extrínseca” e “intrínseca”, basado en su etiología. Posteriormente se

añadieron otros fenotipos relacionados con la causa desencadenante, como el asma inducida por el AAS u ocupacional. En los años 70, Turner-Warwick describieron a subgrupos de pacientes con asma caracterizados por distintas formas de obstrucción, incluyendo el “asma lábil” y el “asma irreversible”. Por otra parte, las guías más recientes de manejo del asma han categorizado esta enfermedad dependiendo de la gravedad inicial, acorde a criterios clínicos y funcionales en el momento de la detección de la enfermedad, así como el grado de control de la enfermedad una vez instaurado el tratamiento. La clasificación más reciente, revisión de Wenzel, propone tres categorías de fenotipos dependiendo de lo siguiente: criterios clínicos o fisiopatológicos, los relacionados con factores o estímulos desencadenantes y los definidos por factores biológicos o inflamatorios.

En la tabla número 3, se muestran las categorías potenciales del asma en función a los fenotipos clínicos y fisiológicos. En la tabla número 4, se ejemplifican las categorías de fenotipos en relación con factores desencadenantes y en la tabla número 5 se muestran los fenotipos definidos por los factores biológicos o inflamatorios (5).

Tabla 3. Categorías de fenotipos en función de características clínicas y fisiológicas

Fenotipos clínicos o fisiológicos	Características destacadas
Edad de comienzo	Inicio precoz (<12 años), más probabilidad de etiología alérgica.
Nivel de gravedad/control	Gravedad acorde a función pulmonar y presentación de síntomas, exacerbaciones. Grado de control acorde a control de síntomas con tratamiento.
Predisposición a exacerbaciones	Obstrucción grave flujo aéreo, tabaquismo, obesidad, intolerancia AINES, disfunción psicosocial
Exacerbación casi fatal	Mal control de asma, incumplimiento tratamiento
Resistente a esteroides	Asociada a asma grave y mal controlada, ausencia eosinófilos
Remodelado de la vía aérea	Comienzo edad adulta, sexo masculino, etnia negra, tabaquismo.
Reversibilidad obstrucción – Hiperreactividad bronquial	Respuesta al broncodilatador persistente a pesar tratamiento se asocia a menor FEV1
Atrapamiento aéreo	Forma de asma grave, mayor duración, historia neumonía, altos niveles neutrófilos, descenso de FEV1/FVC
Obesidad	Peor control de la enfermedad

Adaptado de Gutiérrez, F. Sociedad Española de Neumología Pediátrica. SEPAR. 2016; 110 (1): 379-395

Tabla 4. Categorías potenciales fenotipos en función factores de riesgo y desencadenantes

Factores de riesgo y desencadenantes	Características fenotípicas
Alérgenos medioambientales	Asma alérgica: historia familiar de asma, exposición temprana a alérgenos Asma no alérgica: inicio edad adulta, predominio mujeres, mayor gravedad, poliposis nasal.
Antiinflamatorios no esteroideos	Empeoramiento de síntomas en respuesta a AINES: inicio edad adulta, rinosinusitis crónica grave. Predominio mujeres, asma grave, pobre respuesta a esteroides, anosmia, no atopia. Eosinofilia en sangre y tejidos.
Ocupacionales o irritantes	Subfenotipos: 1) sensibilización inmunológica a moléculas de alto PM, 2) moléculas de bajo PM, 3) respuesta no inmunológica
Tabaquismo	Peor control de la enfermedad, mayor número exacerbaciones, mayor velocidad descenso función funcional, posible mayor efecto de antileucotrienos.
Menstruación	Relacionados cambios hormonales previos a la menstruación, aumento de inflamación.
Ejercicio físico	Broncoespasmo provocado por esfuerzo y asma crónica, provocado por hiperventilación.

Adaptado de Gutiérrez, F. Sociedad Española de Neumología Pediátrica. SEPAR. 2016; 110 (1): 379-395

Tabla 5. Categorías potenciales fenotipos en función a la inflamación según características esputo

	Conteo neutrófilos	Conteo eosinófilos	Características
Asma no eosinofílica	Normal (<61%): Paucigranulocítica	Normal (<1.9%)	Asma bien controlada o intermitente, considerar otros diagnósticos
	Elevado: Neutrofílica	Normal (<1.9%)	Infección aguda (viral o bacteriana), infección crónica (Chlamydia, adenovirus), poluciones ambientales, antígenos ocupacionales, exposición endotoxinas, obesidad
Asma eosinofílica	Normal (<61%): Eosinofílica	Elevado	Asma típica, asociada con atopia
	Elevado: Mixta granulocítica	Elevado	Grave, exacerbaciones de asma o asma refractaria

Adaptado de Gutiérrez, F. Sociedad Española de Neumología Pediátrica. SEPAR. 2016; 110 (1): 379-395

Desde hace años, se han descrito diferentes perfiles evolutivos de las sibilancias de la infancia, como posibles fenotipos propios del asma infantil. Se establecieron 3 fenotipos de las sibilancias durante los primeros seis años de vida: 1) sibilancias precoces transitorias (de inicio antes de los 3 años y remiten a los 6 años); 2) sibilancias de comienzo tardío (no presente a los 3 años de vida, pero si a los 6

años); 3) sibilancias persistentes (sibilancias dentro de los primeros 3 años de vida que persisten a los 6 años). Tras continuar con ésta línea de investigación, actualmente se pudieron redefinir estos fenotipos de sibilancias y finalmente se conceptualizaron en: 1) sibilancias transitorias en la infancia asociadas con función pulmonar reducida precozmente tras nacimiento y caracterizada por episodios de sibilancias en el contexto de infecciones respiratorias virales, con resolución en los años preescolares; 2) sibilancias no atópicas iniciadas en la infancia, que persisten en la infancia media y con ausencia de sensibilización alérgica; y 3) asma asociada a función normal precozmente tras nacimiento, historia familiar positiva y antecedente personal de atopia (5) (4).

La presencia de inflamación es la característica común dentro de todo el espectro de fenotipos de la enfermedad, misma que se encuentra presente, aunque los síntomas sean leves y se localiza en toda la vía respiratoria (6). Esta reacción inflamatoria puede estar originada por células eosinofílicas o neutrofílicas, con una activación secundaria del sistema inmune innato (Th1) y adaptativo. En la mayoría de los pacientes asmáticos, el patrón inflamatorio característico incluye un aumento del número de mastocitos, eosinófilos activados, células natural Killer y linfocitos T helper tipo 2. Las células que conforman la estructura de la vía respiratoria producen mediadores inflamatorios que incrementan la persistencia de la reacción inflamatoria.

Aunado a esta respuesta inflamatoria, el asma se caracteriza por una remodelación de las vías respiratorias, que incluye: engrosamiento de la capa reticular de la membrana basal, fibrosis subepitelial, hipertrofia e hiperplasia de la musculatura bronquial, proliferación y dilatación de los vasos, hiperplasia de las glándulas mucosas e hipersecreción de moco, lo que se asocia con una pérdida progresiva de la función pulmonar. La obstrucción bronquial es el proceso final al que conducen los cambios fisiopatológicos en el asma, lo que ocasiona una limitación en el flujo aéreo (6). La hiperreactividad bronquial, es otra característica distintiva del asma, que ocasiona un estrechamiento de las vías respiratorias en respuesta a un

estímulo, que ocasiona una limitación variable al flujo aéreo y a la aparición de síntomas intermitentes, ésta se vincula con inflamación y reparación de las vías respiratorias y es reversible de manera parcial con el tratamiento médico y el grado de hiperreactividad bronquial se correlaciona con la gravedad clínica y marcadores de inflamación (4). Por último, la variabilidad es otra característica distintiva del asma, que se define como una variación o fluctuación de los síntomas y de la misma función pulmonar con el paso del tiempo. A continuación, se describen los mecanismos implicados en la fisiopatología del asma y su acción en específico (3).

Clasificación del asma en el niño

Tomando en cuenta las guías internacionales para el manejo y control del asma, esta se puede clasificar tomando en cuenta el control de los síntomas, la gravedad, el riesgo futuro (exacerbaciones, obstrucción irreversible o de efectos adversos a medicamentos) y acorde al tipo de fenotipo (1) (4).

-Clasificación por gravedad clínica: Después de haber establecido el diagnóstico de asma, lo que se debe de clasificar de primera instancia la gravedad clínica. El asma en el niño es fundamentalmente episódica, con exacerbaciones graves, pero con pocos síntomas entre las exacerbaciones. La gravedad va a depender de los síntomas, tolerancia al ejercicio, síntomas nocturnos, necesidad de uso de broncodilatador de rescate y valores de la función respiratoria (6). Se han descrito dos patrones en el niño, asma episódica, que puede ser ocasional o frecuente acorde al número de crisis que presente y asma persistente, que se puede considerar leve, moderada o grave (1).

Tabla 7. Clasificación de la gravedad del asma en niños

	Episódica ocasional	Episódica frecuente	Persistente moderada	Persistente grave
Episodios	-De pocas horas o días de duración <1 cada 10-12 semanas	-Menos de 1 cada 5-6 semanas -Máximo 6-8 crisis/año	Más de 1 cada 4-5 semanas	Frecuentes

	-Máximo 4-5 crisis/año			
Síntomas intercrisis	Asintomático, con buena tolerancia al ejercicio	Asintomático	Leves	Frecuentes
Sibilancias	-	Con esfuerzos intensos	Con esfuerzos moderados	Con esfuerzos mínimos
Síntomas nocturnos	-	-	<2 noches por semana	>2 noches por semana
Medicación de alivio	-	-	<3 días por semana	3 días por semana
Función pulmonar				
-FEV1	>80%	>80%	>70% - <80%	>70%
-Variabilidad PEF	<20%	<20%	>20% - <30%	>30%

Adaptado de la *Guía Española para el manejo del Asma*, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. 2020. 23-127.

Ésta clasificación se recomienda realizar cuando el paciente esté sin tratamiento (al diagnóstico de la enfermedad), una vez que se consiga el control del asma con el inicio de medicamentos, se recomienda utilizar la clasificación acorde al control de la enfermedad (6).

-Clasificación por control de la enfermedad: Al inicio del tratamiento, se deben evaluar el grado en que las manifestaciones clínicas se han reducido o eliminado. Las herramientas con las que se cuenta en la actualidad evalúan la presencia y frecuencia de los síntomas tanto diurnos como nocturnos, la necesidad de uso de medicamentos de rescate y existencia de limitación de actividad física (6). Se manejan 3 niveles de control, bien controlado, parcialmente controlado y no controlado. Las guías internacionales y la mexicana recomiendan utilizar la ACT (*Asthma Control Test* por sus siglas en inglés) (1) (3). Otra herramienta útil es el cuestionario de Control del Asma en el niño (CAN) con validación reciente al idioma español, con puntos de corte basados en práctica clínica, enfocado en niños de 4-11 años que consta de 7 preguntas (4 que son para el niño y 3 para los cuidadores, se considera un mal control cuando se tiene una puntuación inferior a 10 (4).

Tabla 8. Preguntas de control de síntomas de asma

Durante las últimas 4 semanas			Nivel de control		
			Bien controlado	Parcialmente controlado	No controlado
Síntomas de día ≥ 2 veces por semana					
Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Ninguno de estos	1-2 de estos	3-4 de estos	
Despertares nocturnos por asma					
Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Ninguno de estos	1-2 de estos	3-4 de estos	
Uso medicamento de rescate ≥ 2 veces por semana					
Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Ninguno de estos	1-2 de estos	3-4 de estos	
Limitación de actividad física					
Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Ninguno de estos	1-2 de estos	3-4 de estos	

Adaptado de Guía Mexicana para el manejo del Asma, Revista Alergia México, vol 64, supl 1, año 2017:9-72

El asma de difícil control se cataloga, acorde a las guías internacionales para el control y tratamiento del asma, como aquella en la cual, en las últimas 4 semanas (3):

- Síntomas durante el día que se presentan >2 veces por semana
- Despertares nocturnos por asma (más de 3-4)
- Uso de tratamiento de rescate por síntomas >2 veces por semana (hasta 3-4)
- Limitación de la actividad física por asma

Para poder catalogar el asma como bien controlada, tiene que haber en las últimas 4 semanas la ausencia síntomas durante el día, no hay despertares nocturnos, no uso de tratamiento de rescate y no limitación de la actividad física por la enfermedad.

-Clasificación acorde al riesgo futuro: El riesgo futuro evalúa la presencia de factores de riesgo para padecer exacerbaciones de la enfermedad, para el desarrollo de una limitación fija del flujo aéreo (obstrucción irreversible) y para padecer los efectos secundarios de los medicamentos, en la tabla número 9 se enlistan los factores que

aumentan el riesgo futuro de asma (1). El seguimiento de la función pulmonar posterior al diagnóstico, se recomienda realizarlo a los 3-6 meses posterior al inicio del tratamiento médico y continuar el mismo de manera periódica, con la realización de pruebas de función pulmonar al menos cada 1-2 años o según el paciente lo requiera (en la población pediátrica se recomienda realizarlas de manera más continua, sin un tiempo definido para su realización) (3). Los factores asociados con el riesgo de sufrir exacerbaciones incluyen la presencia de síntomas no controlados y antecedente de exacerbaciones graves, como se puede observar en la tabla número 10 (4).

Tabla 9. Factores que incrementan el riesgo futuro de asma

Evaluación al momento del diagnóstico y posteriormente de manera periódica

1. Función pulmonar al inicio y después de 3-6 de inicio del tratamiento médico		
	70%	Obstrucción leve
FEV1	60-69%	Moderada riesgo elevado
	<60%	Moderadamente grave y grave
2. Factores de riesgo para exacerbaciones: Modificables		
Síntomas no controlados del asma		
Uso de más de un vial de SABA al mes		
Uso inadecuado del esteroide inhalado (pobre adherencia, mala técnica)		
FEV1 bajo (especialmente <60% del predicho)		
Problemas psicosociales o socioeconómicos	Al tener uno o más de estos factores, se aumenta el riesgo de una crisis asmática, aunque el paciente esté bien controlado	
Comorbilidades		
Embarazo		
Hábito tabáquico		
Eosinofilia en expectoración		
Eosinofilia en sangre periférica		
3. Factores de riesgo para exacerbaciones: No modificables		
Historia de intubación o internamiento en terapia intensiva por asma		
>1 exacerbación grave en los últimos 12 meses		
4. Factores de riesgo para desarrollar obstrucción irreversible		
Sin manejo con CEI		
Exposiciones: humo del cigarro, agentes ocupacionales, químicos		
FEV1 inicial bajo, hipersecreción bronquial crónica, eosinofilia		
5. Factores de riesgo para efectos adversos de los medicamentos		
Sistémicos: CE orales frecuentes, CEI dosis altas o potentes, ingesta simultánea de inhibidores de citocromo p450		
Locales: CEI en dosis altas o potentes, pobre técnica de inhalación		

Adaptado de Guía Mexicana para el manejo del Asma, Revista Alergia México, vol 64, supl 1, año 2017:9-72

Tabla 10. Factores de riesgo para presentar exacerbaciones en niños

-Sin control actual: ACT <20 o CAN <20
-Asistencia previa en UCI o necesidad de intubación
-Antecedente de exacerbaciones: >1 exacerbación grave en el último año o historia de asma casi mortal
-No utilización de esteroide inhalado: ausencia de prescripción, baja adhesión o errores críticos con el dispositivo
-Uso excesivo de medicamento de rescate: >3 inhaladores al año (>2 inhalaciones al día)
-Inflamación tipo 2: eosinófilos en sangre/esputos aumentados, FeNO elevada
-Función pulmonar: FEV 1 basal bajo, reversibilidad con el broncodilatador
-Problemas psicosociales, bajo nivel socioeconómico
-Exposiciones: humo del tabaco, alérgenos, polución
-Comorbilidades: obesidad, rinosinusitis crónica, reflujo gastroesofágico, alergia alimentaria

Adaptado de la Guía Española para el manejo del Asma, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. 2020. 23-127.

-Clasificación basada en el origen, endotipos y fenotipos: Con los avances en el estudio del asma, se sabe que acorde a los mecanismos inmunológicos (llamados endotipos) se puede llegar la inflamación bronquial con síntomas clínicos específicos (fenotipos) como se mencionó anteriormente, y esta clasificación es indispensable para un tratamiento biológico adecuado, en la tabla número 11 se esquematiza la clasificación de asma por fenotipos (1).

Tabla 11. Clasificación de asma por fenotipos

Fenotipo	Característica
1. Asma alérgica	Inicio temprano, antecedentes positivos para atopia
2. Asma no alérgica	Presentación edad adulta, eosinofílica, neutrofílica. Paucigranulocítica, respuesta regular a CCEI
3. Asma de inicio tardío	Adulto, mujeres, pobre respuesta a CEI
4. Asma con obesidad	Obesidad, no eosinofilia
5. Asma con limitación fija al flujo de aire	No reversibilidad

Adaptado y traducido al español de Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. 19-158.

Tratamiento del asma

El objetivo principal del tratamiento es conseguir y mantener el control de la enfermedad lo más rápido posible, prevenir las exacerbaciones de la enfermedad y la obstrucción crónica fija o irreversible al flujo aéreo, con la subsecuente reducción de la mortalidad por esta enfermedad y la reducción de efectos adversos por la

medicación. Para ello, las guías internacionales han creado una estrategia global e individualizada a largo plazo que se basa en el tratamiento farmacológico y medidas no farmacológicas (educación en asma). El tratamiento se ajusta según el nivel de control de la enfermedad, teniendo en cuenta la seguridad y costo y satisfacción del paciente para la elección del medicamento (6).

En cuanto al tratamiento no farmacológico, las medidas con evidencia, que mejoran el estado de salud de los pacientes con asma son: evitar el tabaquismo, tanto activo como pasivo, limitar la contaminación intradomiciliaria (leña, olores fuertes, humo), evitar realizar actividad física al aire libre con mal estado del clima o contaminación, evitar la exposición a animales (en caso de corroborar atopia), evitar la humedad, mejorar la ventilación del hogar, evitar objetos con acúmulo de ácaros, optimizar un esquema de vacunación completo, realizar actividad física de manera regular, entre otras medidas (1).

El tratamiento farmacológico, se ajusta de forma continua acorde al grado de control de la enfermedad, lo que traduce aumento o descenso en los escalones terapéuticos protocolizados por las guías internacionales para el manejo y control del asma. Cuando se consigue el control de la enfermedad durante al menos 3 meses, el tratamiento de mantenimiento se puede reducir (bajar escalón terapéutico) de manera paulatina con el fin de conseguir la dosis mínima de medicamento que logre controlar la enfermedad (6). Los fármacos para el tratamiento del asma se clasifican como de control o mantenimiento, los cuales se deben de administrar diario durante periodos prolongados de tiempo y los de alivio de síntomas agudos o de rescate, los cuales se utilizan a demanda para prevenir exacerbaciones de la enfermedad (3). Se considera a la vía inhalatoria como de elección para el tratamiento del asma, ya que se tiene una acción directa en el pulmón con un mínimo de porcentaje de acción a nivel sistémico (6). Las diversas guías para el manejo y control del asma cuentan con esquemas de tratamiento que se dividen por grupos etarios: tratamiento en niños >12 años, adolescentes y adultos, tratamiento en niños de 6-11 años y tratamiento en niños <5 años (4).

Tratamiento de mantenimiento

Los corticoesteroides inhalados (CEI) actualmente son considerados la piedra angular del tratamiento de mantenimiento en el asma, su eficacia está demostrada por la mejoría en los parámetros clínicos, funcionales y de inflamación bronquial, mejoría en la calidad de vida, reducción en el riesgo de exacerbaciones de la enfermedad y por consiguiente en hospitalizaciones. La dosis se maneja en bajas, medias y altas respectivamente (1). Los CEI a las dosis habituales son seguros para el tratamiento de asma en niños, se ha descrito una disminución de la velocidad de crecimiento al inicio del tratamiento (1-3 años), sin embargo, este efecto es transitorio y se ha demostrado que no influye en el crecimiento definitivo ni en la talla al final de la adolescencia, sin embargo, en aquellos niños que reciben CEI durante un periodo de tiempo prolongado, la talla final si puede ser menor, siendo un efecto dosis-dependiente. En la tabla 12 se muestran las dosis comparables de CEI utilizados en la edad pediátrica, siempre se debe buscar la mínima dosis eficaz en cada paciente (4) (3).

Tabla 12. Dosis comparables de CEI utilizados en la edad pediátrica (mg/día)

Corticoesteroides inhalados en niños menores de 12 años			
	Dosis bajas	Dosis medias	Dosis altas
Budesonida	100-200	>200-400	>400
Propionato de Fluticasona	50-100	>100-250	>250

Adaptado de la Guía Española para el manejo del Asma, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. 2020. 23-127.

El uso de agonistas betaadrenérgicos de larga duración (LABA, por sus siglas en inglés) en combinación con los CEI (no está autorizado su uso en monoterapia) ha demostrado disminución de exacerbaciones y necesidad de administrar corticoesteroides sistémicos, por lo tanto, añadir un LABA junto con dosis bajas o medias de CEI ha demostrado ser más efectivo para el control clínico y de la función pulmonar a largo plazo. Su uso está autorizado actualmente en niños mayores de 4 años (6). En niños de 6 a 11 años con asma persistente no controlada con dosis bajas de CEI, doblar la dosis de CEI tiene un efecto similar a añadir un LABA para el control de la enfermedad y en la función pulmonar (4).

Los antagonistas de los receptores de leucotrienos (ARLT) tienen una capacidad antiinflamatoria y menor eficacia en comparación con los CEI, sin embargo, estudios retrospectivos han demostrado su eficacia para el control del asma infantil, en niños menores a 3 años con sibilancias recurrentes, demostraron reducir de manera eficaz el número de eventos de sibilancias con mejoría de la función pulmonar y de FeNO. Su asociación con CEI permite no aumentar la dosis de estos además de una mejoría en el control de los síntomas (4).

El tiotropio, es un antagonista de los receptores muscarínicos de larga duración. Se ha demostrado que se puede usar en niños a partir de los 6 años, en asma mal controlada que cuentan con tratamiento base CEI a dosis altas además de un LABA. Se ha concluido que su uso a la larga disminuye el riesgo de crisis asmática (3).

En los últimos años, los avances en la terapia monoclonal han modificado el tratamiento del asma. El anticuerpo monoclonal anti IgE (omalizumab) ha demostrado su eficacia terapéutica al disminuir la dosis de CEI, mejorar la calidad de vida, reducción en el número de crisis asmáticas por año y de hospitalizaciones en niños a partir de los 6 años con asma alérgica persistente moderada o grave mal controlada que tienen dosis altas de CEI y LABA (4). El anticuerpo monoclonal anti IL5 (mepolizumab), también recomendado en niños a partir de 6 años con asma eosinofílica grave, con tratamiento insuficiente a base de CEI a dosis altas y LABA también ha demostrado mejoría de la calidad de vida y reducción de número de exacerbaciones de la enfermedad (1).

La inmunoterapia se debe utilizar en pacientes con demostración biológica de sensibilización, en estos pacientes esta terapia ha demostrado una reducción en los síntomas, utilización de medicamentos de rescate y de mantenimiento, además ha demostrado también reducir el riesgo de presentar otras atopias (por ejemplo rinitis alérgica) (4).

Otros tratamientos para el asma

La inmunoterapia con alérgenos es una opción de tratamiento con un rol importante, sobre todo en el fenotipo alérgico y en la asociación con rinoconjuntivitis. Se han reconocido dos modalidades: la inmunoterapia subcutánea y la sublingual; ensayos clínicos han demostrado asociación con la reducción de los síntomas y requerimiento de medicamentos, sin embargo hacen falta más estudios para que se pueda recomendar su uso de rutina en el paciente pediátrico (4).

Las infecciones respiratorias son un factor de riesgo importante para el desarrollo de crisis asmáticas, con más asociación las infecciones por influenza y por estreptococo pneumoniae, por lo que se recomienda en pacientes asmáticos la aplicación tanto de vacunas de influenza y para neumococo (3).

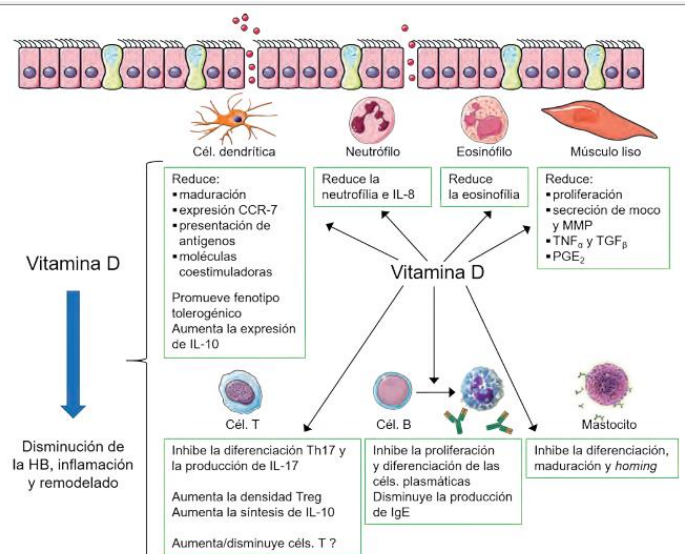
La termoplastia bronquial es un tratamiento potencial opcional en pacientes que se encuentran en el escalón 5 de tratamiento en pacientes en los cuales no se consigue el control de la enfermedad a pesar de optimizar el tratamiento médico. Esta terapia implica el manejo de las vías respiratorias durante 3 broncoscopías separadas, con un pulso de radiofrecuencia localizado; sin embargo, en ensayos clínicos se ha visto aumento en el número de exacerbaciones y sin efectos beneficiosos sobre la función pulmonar. Se requieren más estudios sobre sus efectos a largo plazo (7). No hay evidencia de su uso en la edad pediátrica.

La deficiencia de vitamina D, se ha asociado con deterioro en la función pulmonar, mayor número de exacerbaciones y reducción a la respuesta con corticoesteroides; la suplementación de la misma se ha recomendado en pacientes con niveles de 25(OH) menores a 25 nmol/L, sin embargo aún no hay evidencia suficiente para recomendar su suplementación de rutina en el paciente con asma (2).

La vitamina D y el asma

La vitamina D o calciferol, es tanto un nutriente liposoluble, como una pre-hormona, que, a través de receptores específicos intracelulares, interviene sobre una miscelánea de procesos fisiológicos, entre ellos el desarrollo del pulmón y de la inmunidad tanto innata como adquirida. En el caso del asma, la vitamina D afecta el comportamiento de elementos celulares implicados en la patogenia del asma (8); está demostrado, que además de modular el crecimiento pulmonar, mediante efectos autocrinos y paracrinos, afecta el comportamiento de elementos celulares implicados en la patogenia del asma (9).

Imagen 13. Esquema de los efectos de la vitamina D sobre la patogenia del asma



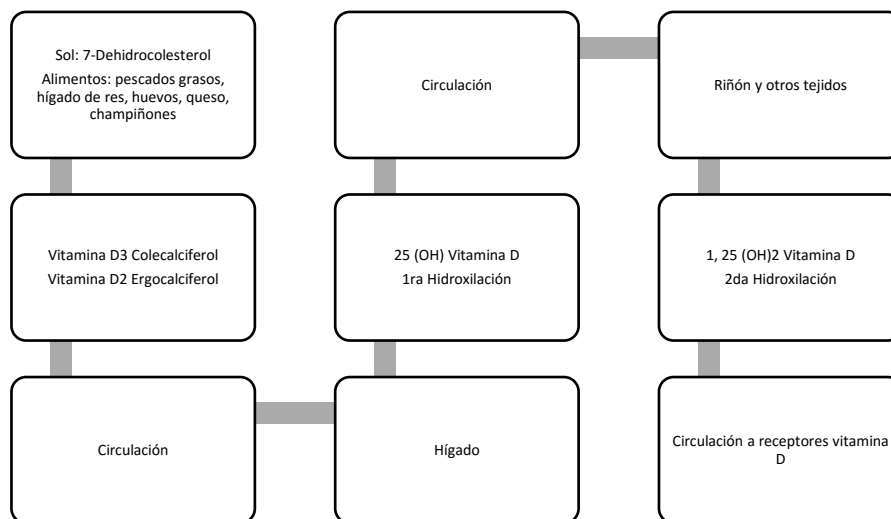
Adaptado de Perpiña, M. *Vitamina D para el asma. Más cerca de la respuesta. Medicina Respiratoria. 2018. 55-63.*

Metabolismo y efectos de la vitamina D

La vitamina D existe bajo la forma de ergocalciferol, que se encuentra presente en las plantas y suplementos de fortificación y el colecalciferol, cuya principal fuente es la bioconversión cutánea del 7-dehidrocolesterol a colecalciferol que ocurre por la presencia de luz solar. Otras fuentes en los alimentos, como pescados (atún, salmón), hígado de res, leches descremadas, mantequillas, cereales, algunos

quesos, yemas de huevo, champiñones, entre otros. La vitamina D tiene una primera hidroxilación hepática (25-OH) y una segunda a nivel renal y en varios tejidos (1,25-(OH)₂). En la imagen 14 se esquematiza el metabolismo de la vitamina D (10).

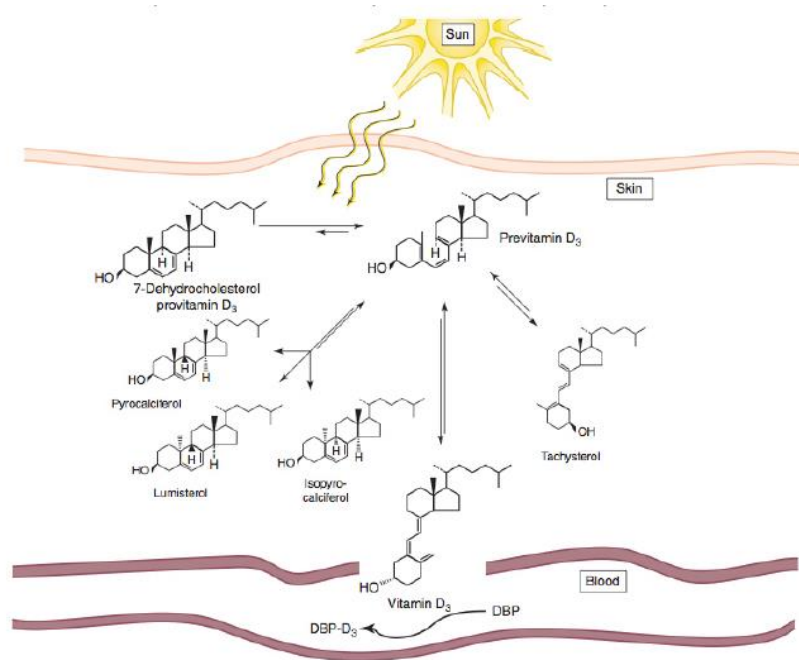
Imagen 14. Metabolismo vitamina D



Adaptado de Perpiña, M. Vitamina D para el asma. Más cerca de la respuesta. Medicina Respiratoria. 2018. 55-63.

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. La vitamina D₃ o colecalciferol, principal fuente de producción endógena, es un secoesteroide que se produce mediante un proceso no enzimático de síntesis fotoquímica en la piel a partir del 7-dihidrocolesterol (Imagen 15), y que para formar el compuesto activo [1,25(OH)₂D₃] involucra modificaciones moleculares (hidroxilación) en hígado y riñón, pero también se ha demostrado que los queratinocitos tienen capacidad para formar el metabolito activo. En todos los estratos de la piel (epidermis, dermis, tejido celular subcutáneo) se encuentra disponible el 7-dihidrocolesterol (7-DHC). En la epidermis, compuesta por el estrato basal, espinoso, granuloso, lúcido, y córneo, se encuentran las mayores concentraciones de 7-DHC, cerca del 65%, y más del 95% de la previtamina D₃ se encuentra en la epidermis viable (basal, espinoso, granuloso), por lo que no se remueve cuando la piel se lava (11).

Imagen 14. Síntesis cutánea de vitamina D



Adaptado de *Vitamin D Chemistry*. University of California Riverside.

Hay varios factores que influyen en la producción de la vitamina D en la piel, sobre todo de carácter ambiental, pues teniendo en cuenta que se necesita exposición a luz ultravioleta, cualquier factor que altere su irradiación en piel, afectará la síntesis de D₃. Cabe notar que los rayos solares UVB se absorben por el ozono de la atmósfera, así mismo el vidrio no les permite el paso. La radiación puede variar dependiendo de la intensidad de radiación ultravioleta, el tiempo de exposición solar, la latitud, altitud, estación, hora, contaminación ambiental, la pigmentación de la piel por parte de la melanina, y el área de superficie expuesta a la luz solar.

La melanina, un pigmento natural de la piel sintetizado por los melanocitos en el estrato basal, absorbe los fotones de la UVB y se comporta como un protector solar natural, reduciendo la efectividad de la radiación para la producción de D₃, por esa razón las personas de piel oscura requieren hasta 5 a 10 veces más exposición solar que las de piel clara para sintetizar cantidades similares de vitamina D (12).

El color de la piel se puede evaluar con la Clasificación de fototipo de piel de Fitzpatrick, (Tabla 13) que fue desarrollada en 1975 y tiene como objetivo catalogar a los individuos dependiendo de la reacción o respuesta cutánea a una exposición moderada al sol, mínimo 30 minutos de exposición solar sin protección, en un pico de las estaciones de primavera o verano. Dividen a la población en dos grupos: la melanocomprometida, que al ser expuesta a la luz solar por 30 minutos presentan quemaduras (tipos I, II, III) y la melanocompetente (tipos IV, V, VI), que al exponerse a la luz solar la piel presenta bronceado sin quemaduras (13).

Tabla 13. Clasificación de Fototipos de Fitzpatrick

	Clasificación	Reacción a una moderada exposición solar	Color de piel
Melanocomprometida	I	Quemadura y no bronceado	Blanca pálida
	II	Quemadura y bronceado mínimo	Blanca pálida
	III	Quemadura y bronceado intenso	Blanca
Melanocompetente	IV	Bronceado, no quemadura	Morena ligera
	V	Bronceado, no quemadura	Morena
	VI	Bronceado, no quemadura	Negra

Adaptado de Rosen C.J. Vitamin D Insufficiency. N Engl J Med. 2011 Jan 19;364(3):248–54.

En la actualidad, la vitamina D no se considera un nutriente, sino una hormona. Su rol clásico por el que se conoce es en la participación en el metabolismo y homeostasis del calcio y de la salud ósea, sin embargo, se ha descubierto su participación en la expresión de cientos de genes, de manera general son los siguientes (14).

-Regulación diferenciación y crecimiento celular, promueve uniones celulares y reduce angiogénesis. Por lo tanto, se define un efecto antineoplásico asociado a su déficit con la presentación de varios tipos de cáncer (colorrectal, de mama y próstata) (11).

-Potente modulador de la respuesta inmune, por existencia de receptores de vitamina D en distintos tipos celulares, células T reguladoras, células presentadoras

de antígenos, células dendríticas, macrófagos. Regulación en la transcripción de genes asociados a respuesta inflamatoria, reducción producción de autoanticuerpos. Asociación presentación enfermedades de carácter autoinmune como diabetes mellitus tipo I, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Crohn, entre otros (15).

-Facilita la señalización de receptores tipo Toll, estimulando la síntesis de péptido antiinfeccioso humano catelicidina, dando origen péptido catiónico activo LL-37 con participación en la inmunidad innata del aparato respiratorio y en piel. Esto promueve y hace más eficaz la inmunidad innata en infecciones virales y bacterianas a nivel respiratorio (16).

-Inhibe citocinas proinflamatorias con efecto sobre linfocitos TCD4, IL-2, IL-17 citocinas inducidas por interferón gama, factor de necrosis tumoral, macrófagos, estimula la acción de linfocitos T reguladores por aumento en la secreción de IL-10. Además, reduce el estrés oxidativo y producción de especies reactivas de oxígeno, lo que puede explicar su asociación con enfermedades respiratorias, peor control del asma, aumento de resistencia a corticoesteroides (10).

-Inhibe la proliferación de células de músculo liso vascular, inhibe la hipertrofia de células del miocardio y tiene efecto protector en el endotelio vascular, por lo que tiene relación con el infarto agudo al miocardio y accidentes vasculares. Reduce la producción de renina a nivel renal, por lo que regula de manera secundaria la presión arterial (17).

-Mejora la función de las células beta del páncreas, mejora la sensibilidad a la insulina y la absorción de glucosa en los tejidos pancreáticos (10).

Efectos de la vitamina D en el pulmón

Los datos actuales indican que la vitamina D es capaz de: a) atenuar la proliferación y secreción de citocinas proinflamatorias en el músculo liso de la vía aérea; b) disminuir la maduración y expresión de moléculas coestimuladoras y promover el

fenotipo tolerogénico en las células dendríticas; c) reducir la neutrofilia y eosinofilia; d) inhibir la diferenciación de los linfocitos T a Th17, aumentando la densidad de los linfocitos T reguladores; y e) inhibir la proliferación y diferenciación de las células plasmáticas (disminuyendo la producción de IgE) y la diferenciación y maduración de mastocitos (8).

Hay estudios funcionales in vitro que han proporcionado los posibles mecanismos antes comentados sobre como la deficiencia de la vitamina D puede promover el desarrollo de asma grave, en particular el desarrollo de resistencia a los corticoesteroides, la remodelación de las vías respiratorias y las respuestas antiinflamatorias en las exacerbaciones inducidas por las infecciones virales (17).

La interleucina 10 es una citocina crítica en la inmunosupresión y ha demostrado regular la sensibilidad celular a los corticoesteroides en linfocitos y monocitos. Se ha observado una mayor expresión de ARNm en pacientes que recibieron dexametasona más 1,25 (OH), lo que sugiere un efecto potenciador del efecto inmunosupresor de los corticoesteroides mediante la suplementación con vitamina D a través de mecanismos dependientes de IL-10, además se ha visto que la producción de IL-10 por células TCD4 en pacientes con resistencia a corticoesteroides aumento a un nivel similar en pacientes sensibles a corticoesteroides, concluyendo que la vitamina D puede prevenir la resistencia a los corticoesteroides a largo plazo (17). Aunado a lo anterior, también se ha visto que a nivel molecular la regulación génica de factores de transcripción (FOXP3) en células CD4 y CD25 que están asociadas con la sensibilidad y exacerbación en el uso de los corticoesteroides (17).

Se ha demostrado que la vitamina D reduce la proliferación de células del músculo liso de la vía aérea y altera la expresión génica de genes implicados en la remodelación de las vías respiratorias (17). Las células de músculo liso tienen dos fenotipos: contráctil y proliferativo; en estudios in vitro se ha demostrado que las células de músculo liso en pacientes asmático presentan mayor proliferación que

las células de control, el tratamiento con vitamina D redujo la tasa de proliferación hasta un nivel similar que las células de músculo liso del control (18); otro de los factores que se han encontrado en el músculo liso del paciente con asma es el aumento de la transcripción del factor de crecimiento derivado de plaquetas con aumento en la síntesis de ADN en células del músculo liso bronquial. Otros estudios han sugerido que la vitamina D puede inhibir la progresión de células de músculo liso mediante la fosforilación de proteínas de retinoblastoma y proteínas de quinasa 1 (19). Aunado a todo lo anterior, se ha descrito también que en el epitelio bronquial hay un aumento en los niveles de metaloproteinasa 9 y ADAM metaloproteinasa de dominio 33 en comparación con los pacientes no asmáticos, el uso de vitamina D redujo ARNm y expresión de proteínas de ambas moléculas, todo esto como factor protector de la remodelación de las vías respiratorias en pacientes con asma grave (20). El efecto antiinflamatorio de la vitamina D sobre las células de músculo liso ha sido también demostrado por la supresión de la secreción de IL-5, IL-6, IL-8, dicho efecto antiinflamatorio puede ser mediado por la supresión de importina α -3 y la traslocación del oncogén viral homólogo A reticuloendoteliosis (Reía) desde el citoplasma al núcleo; la activación de estos complejos causan una inflamación grave en las vías respiratorias, y se ha demostrado que la vitamina D reduce la expresión de la importina α -3. En conclusión, la vitamina D ejerce sus efectos antiproliferativos y antiinflamatorios sobre las células del músculo liso modulando el ciclo celular, la transcripción y traducción de genes implicados en la inflamación y remodelación de las vías respiratorias (17).

También se ha demostrado que la vitamina D tiene efecto en las características particulares de los eosinófilos. Como se sabe, los eosinófilos son las principales células efectoras en la patogenia del asma eosinofílica y su número se ha utilizado para asignar fenotipos clínicos y evaluar la gravedad de la enfermedad y orientar el tratamiento. En respuesta a un estímulo, los eosinófilos migran por la circulación al sitio de inflamación, secretan una serie de citocinas proinflamatorias y mediadores lipídicos, ejerciendo mecanismos proinflamatorios por medio de una regulación positiva en el sistema de adhesión del endotelio, modulación del tráfico y

reclutamiento celular, aumentado la permeabilidad vascular, aumento en la secreción de moco y promoviendo la contracción del músculo liso; además pueden actuar como células presentadoras de antígenos (21). Se ha demostrado que la vitamina D aumenta la viabilidad de eosinófilos aislados y la expresión del receptor 4 de quimiocinas CXCR4, de maneja conjunta se ha demostrado también que los corticoesteroides regulan de manera positiva la expresión de CXCR4 y aumentan la quimiotaxis inducida por CXCL12 en los eosinófilos; en la vía aérea del paciente con asma, el número de células CXCL12 en la mucosa bronquial es mayor que en individuos sanos y hay una correlación positiva con el aumento de la vascularidad (22). La vitamina D puede promover sinérgicamente la acción antiinflamatoria de los corticoesteroides al reclutar eosinófilos lejos del sitio de inflamación a través de la regulación positiva de CXCR4 (17).

En las vías respiratorias, lo fibroblastos modulan la integridad del epitelio mediante la producción de proteínas de matriz extracelular, enzimas proteolíticas e inhibidores de proteinasas. En el paciente con asma se ha observado un aumento en el número de fibroblastos y este número se ha correlacionado de manera negativa con el valor de FEV1. Los fibroblastos contribuyen a la fibrosis subepitelial tras la activación de TNF α y TGF β 1 (23). En modelos animales, se ha demostrado que la vitamina D inhibe la proliferación y activación de fibroblastos y reducía la expresión de proteínas de matriz extracelular, sin embargo, no se ha demostrado su efecto antifibrótico sobre el epitelio del ser humano, sin embargo estudios en piel, colon y riñones han demostrado que la vitamina D atenuó la producción de actina y colágeno del músculo liso (14) (17).

Las infecciones virales son causa frecuente de las exacerbaciones en el asma infantil; tras una infección respiratoria, el huésped genera respuestas inmunitarias que involucran la producción de factores de transcripción, citocinas y quimiocinas proinflamatorias culminando así en una crisis asmática. El virus sincitial respiratorio (VSR) es el principal agente que se ha relacionado en las infecciones respiratorias en lactantes y de ha encontrado en el 7.2% de las hospitalizaciones por

exacerbaciones asmáticas en el paciente pediátrico (8). En estudios in vitro de células bronquiales humanas, en el tratamiento con vitamina D en infecciones por VRS, hubo aumento de la expresión de genes y proteínas I-kappa B alfa ($I\kappa B\alpha$); la expresión de esta molécula redujo la activación del factor nuclear kappa B, $INF-\beta$ y el transductor y activador de la transcripción 1 (24). Estudios similares se han estudiado en la infección por virus de la influenza A, con reducción de $INF-\beta$. Por lo tanto, se ha demostrado que in vitro, la vitamina D tiene la capacidad de reducir la respuesta inflamatoria inducida por VRS por la activación del factor nuclear kappa B sin afectar la depuración viral. Faltan estudios que comparen esta respuesta en pacientes con y sin asma (17).

Mecanismos epigenéticos de la deficiencia de la vitamina D en asma severa

La vitamina D ejerce sus funciones pleiotrópicas vía genómica y acciones no genómicas. La transcripción de genes diana, se puede regular hacia arriba o hacia abajo dependiendo de las proteínas correguladoras implicadas y en los tipos de estimulación. El modelo actual del mecanismo de activación génica por medio de la vitamina D implica la unión del complejo vitamina D.VDR-RXR a VDRE y la interacción con coactivadores (histonas, acetiltransferasas que abren la cromatina para actividad transcripcional, etc.) (15). Éste complejo también puede reclutar correpresores que cierran la cromatina y previenen la transcripción de genes. Los genes que están implicados en la remodelación y que están regulados por la vitamina D a través de la unión a VDRE incluyen la metaloproteinasa 1, el inhibidor tisular de la metaloproteinasa 3, colágeno tipo I, colágeno tipo XIII, receptor de IL-1 y lipooxigenasa-5; los genes regulados de manera a la baja después del tratamiento con vitamina D incluyen ADAM33, metaloproteinasa 2 y metaloproteinasa 9. En cuanto a las exacerbaciones del asma, un estudio identificó 3 polimorfismos de un solo nucleótido comunes en el gen que codifica la molécula asociada a linfocitos T restringidos por el complejo mayor de histocompatibilidad clase I, se ha visto que se asocian con un aumento en la tasa de exacerbaciones asociado a la presencia de

niveles bajos en plasma de vitamina D circundante (definido como $<30\text{ng/ml}$, en pediatría se pueden considerar niveles menores a 20 ng/ml) (17).

Suplementación de vitamina D como parte del tratamiento de asma severa

En los últimos 10 años, se han realizado varios ensayos clínicos en los que se evalúa la suplementación con vitamina D en el paciente con asma severa, teniendo como base el papel en la fisiopatología del asma que tiene la vitamina D, que se ha comentado anteriormente. Estudios prospectivos demostraron que la adición de vitamina D al tratamiento con budesonida en pacientes con asma, se asoció con un menor porcentaje en el número de exacerbaciones de la enfermedad por año, además del posible efecto protector posterior a la exacerbación por el efecto antiproliferativo y fibrótico en las células del epitelio respiratorio con una reducción de la remodelación de las vías respiratorias en los pacientes con asma severa (19). Se ha visto que la vitamina D aumenta de manera importante la acción de los corticoesteroides en las células mononucleares de sangre periférica en pacientes asmáticos, sin embargo, su suplementación en pacientes con inmunoterapia específica aún no está del todo estudiada (25).

Acorde a la AAP, podemos definir en la población pediátrica: deficiencia como niveles séricos de vitamina D $<15\text{ ng/ml}$, insuficiencia como niveles entre $16\text{-}20\text{ ng/ml}$ y suficiencia niveles mayores a 20 ng/ml (14). Ya se han realizado varios ensayos clínicos y revisiones sistemáticas con metaanálisis de sus efectos clínicos en la población pediátrica; a pesar de que en varios estudios se ha observado una reducción en la tasa de exacerbaciones, en otros los resultados no han sido consistentes debido a su heterogeneidad de sus diseños así como la calidad de los mismos (18). Aunado a esto, no se tiene bien definido el nivel óptimo de vitamina D que pueda influir en el curso de la enfermedad, así como la dosis y duración de la suplementación con vitamina D recomendables (8) (25).

La vitamina D en la población mexicana

En México, la ingesta diaria sugerida de vitamina D por la Norma Oficial Mexicana NOM051-SCFI/SSA1-2010, es de 5.6 µg/día (lo equivalente a 225 UI), que es significativamente menor a las dosis recomendadas de Estado Unidos y Europa (de 400-1000 UI). Actualmente la deficiencia de vitamina D en México no se conoce con exactitud, aunado a la falta de evidencias, no se ha podido establecer las recomendaciones para la ingesta diaria de vitamina D. Incluso a pesar de un suplemento de 400 UI/día, los niños con deficiencia de vitamina D pueden continuar con la misma incluso requerir de dosis mayores para poder conseguir niveles normales. Esta revisión del Hospital Infantil de México hace la recomendación de que es necesario la realización de estudios prospectivos en donde se establezca la relación entre deficiencia sérica de vitamina D y los niveles óptimos de suplementación (26).

IV. ANTECEDENTES

Estudios in vitro, y resultados de estudios epidemiológicos han arrojado evidencia sugerente pero no concluyente de una relación causal directa entre la deficiencia de vitamina D y Asma. Muy pocos estudios han investigado de forma dirigida la asociación entre los niveles de vitamina D y asma en la población en general, y es menos robusta aún la investigación realizada en este campo en pacientes pediátricos.

En el 2010, Brehm y colaboradores reportaron una prevalencia del 35% de niveles séricos de vitamina D menores a 30 ng/ml en una muestra de 1,024 niños con asma moderada persistente; así mismo se asoció con un mayor riesgo de requerir hospitalizaciones o ingresos a urgencias en esta población (27).

En el 2011, Majak y colaboradores, se estudió el suplemento con vitamina D como medida de control de asma y el riesgo de infecciones respiratorias agudas, en este estudio, los pacientes que recibieron 500 UI de colecalciferol al día durante 6 meses

presentaron un menor riesgo de exacerbación del asma desencadenada por una infección del tracto respiratorio con un valor de P significativo de 0.009; en este estudio se incluyeron 48 pacientes con un periodo de seguimiento de 6 meses, fue un estudio aleatorizado doble ciego donde se dividieron 2 grupos de 24 pacientes cada uno, en donde a un grupo se le administró Budesonida 800 µg junto con un placebo de vitamina D y al segundo grupo Budesonida 800 µg junto con 500 UI de vitamina D (odds ratio, 1.5; 95% CI, 1.1-1.9; P 5 .01) (28).

En el 2015, en un estudio realizado por López y colaboradores en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, se realizó un metaanálisis en donde se recabó la información disponible en México sobre la deficiencia de vitamina D. Se describió que en el 2008, un estudio multicéntrico realizado en 4 centro de la Ciudad de México se reportó una media global de niveles de vitamina D de 30 +/- 10 ng/dl, de estos el 25% de niños presentó deficiencia y el 63% insuficiencia, así mismo se encontró que en otra investigación realizada en población mexicana en el 2011, se encontró una prevalencia de deficiencia de vitamina D en el 10%, insuficiencia en el 60% y suficiencia en el 30% (26).

En 2017, Ying et. Al, utilizó la base de datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de los Estados Unidos (NHANES por sus siglas en inglés) para realizar un análisis de pacientes con y sin asma, y la relación que estos mantenían con las concentraciones de vitamina D. Este estudio incluyó a más de 10,000 niños y a más de 24,000 adultos de diversas razas y grupos étnicos. Después del análisis multivariado ajustado por diversos factores que pudieran influir en las variables de estudio, se encontró incremento de riesgo de padecer asma y asma descontrolada, así como un valor menor de FEV1 y FVC en aquellos individuos con niveles disminuidos de vitamina D (29).

Ese mismo año, en nuestro país, se realizó un estudio que evaluó el estatus de niveles de vitamina D en pacientes adultos con diagnóstico de asma en habitantes de Jalisco, y mostró que menos del 5% de los pacientes estudiados contaban con niveles suficientes de vitamina D, mientras que mostraron deficiencia e insuficiencia el 71% y 25% por ciento respectivamente. Un subanálisis de este trabajo mostró

que valor de vitamina D guardó una correlación negativa con el FEV1 predicho de forma significativa (30).

No obstante, también existe evidencia que contradice a estos hallazgos, por ejemplo, en 2018, se publicaron los resultados del estudio HUNT, una cohorte prospectiva realizada en Noruega, con un seguimiento por 11 años, que analizó a pacientes adultos con asma controlada al inicio del estudio que posteriormente presentaron asma descontrolada, y la asociación de riesgo de descontrol de la enfermedad con niveles insuficientes y deficientes de vitamina D, así como con la influencia de la suplementación con vitamina D en este desenlace, sin embargo, los resultados de este estudio, no se encontró ninguna asociación entre estas variables y el descontrol de asma en adultos (23), por otro lado, un año más tarde, un metaanálisis realizado por Liu Et al en 2019, que incluyó 10 estudios en adultos, que relacionaban los niveles de vitamina D con FEV1 y FEV1% expuso que aquellos pacientes con niveles más bajos de vitamina D tenían también peores parámetros en estas pruebas de función pulmonar (20).

El panorama es similar en la investigación realizada a este respecto en pacientes pediátricos. Por ejemplo, en 2016, un estudio casos y controles que analizó 106 niños (53 sanos y 53 con asma) encontró que la deficiencia de vitamina D confería un riesgo de 6.3 veces mayor para padecer asma, respecto a un estatus de vitamina D normal, sin embargo, en este mismo estudio, no se encontró relación alguna entre los niveles de vitamina D y el grado de control de asma (31).

Un año después, en 2017, en Turquía, Havan M, et. Al, otro estudio de casos y controles realizado con pacientes con asma (n=72) y sujetos sanos (n=66) de entre 6 y 18 años, en el cual se midió y comparó las concentraciones de vitamina D entre ambos grupos, se observó un valor de vitamina D significativamente mayor en el grupo de referencia. En este mismo estudio se realizó, sobre el estatus de concentración de vitamina D un análisis de correlación con la gravedad y control del asma, mostrando niveles significativamente menores aquellos pacientes con peor control y mayor severidad de la enfermedad (9).

Asimismo, en 2018, un grupo de trabajo en la India describió la frecuencia de deficiencia, insuficiencia y suficiencia de vitamina D en 50 niños con asma en distintos grados de control mostrando un número de casos notablemente mayor con estatus deficiente en los pacientes con asma mal controlada comparados con aquellos con un mejor control (22).

Finalmente destacó un estudio realizado en 2019, por Ozturk et. Al, un trabajo transversal en el que comparó los niveles de vitamina D en pacientes pediátricos con asma (N=77) y niños sanos (N=43), encontrando que el grupo de pacientes con la enfermedad tenía un promedio significativamente menor de niveles vitamina D (12.1 ng/ml vs 19.8 ng/ml) y una frecuencia significativamente mayor de pacientes con insuficiencia y deficiencia respecto al grupo control. En un subanálisis de este mismo trabajo, se encontró una correlación entre los niveles de vitamina D, y FEV1 y FVC, sin embargo, sin mostrar asociación con el grado de control, ni en el tipo de fármacos utilizados para el control de la misma (32).

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad, el tratamiento del asma de difícil control representa un desafío para el Neumólogo pediatra, por lo que la investigación de otros potenciales blancos terapéuticos no debe de abandonarse. Como se expuso en apartados anteriores, la vitamina D cumple diversas funciones en la regulación de las actividades del sistema inmune en vías relacionadas directamente con la patogénesis del asma, por ejemplo, la inhibición de la secreción IL-2, INF γ de los linfocitos Th1 y la IL-4 de los linfocitos Th2, y que, por otro lado, también se ha demostrado que hace sinergia con la actividad inflamatoria de los corticoesteroides. Es por ello por lo que nuestro grupo de trabajo realiza la siguiente pregunta de investigación:

VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de deficiencia de vitamina D en pacientes con asma de la consulta externa de Neumología Pediátrica en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente?

VII. HIPOTÉISIS

Al ser un estudio transversal descriptivo, no requiere hipótesis de trabajo.

VIII. JUSTIFICACIÓN

El asma es la enfermedad respiratoria crónica más frecuente en la edad pediátrica. Su incidencia ha aumentado a lo largo de los años, que se atribuye a un mejor diagnóstico de la enfermedad. Es la enfermedad que causa la mayor morbilidad en la infancia, así como un importante motivo de discapacidad y afectación en la calidad de vida. Los trastornos en la concentración de Vitamina D también son un problema de salud pública, y estos a su vez, se han asociado fuertemente con la aparición de diversas enfermedades crónicas. El estudio de las relaciones entre niveles de vitamina D y la patogenia e historia natural del asma ha ido creciendo a lo largo de las últimas dos décadas, y hoy en día, diversas publicaciones han demostrado la alta prevalencia de esta deficiencia vitamínica en población con asma. Sin embargo, la mayoría de estos estudios se han realizado en adultos, y en población de otras latitudes que, a diferencia de la población infantil mexicana, no comparten factores determinantes en las concentraciones de vitamina D con otros grupos poblacionales como lo son la dieta, el foto-tipo de piel, la exposición solar, entre otros. Así pues, definir la prevalencia de hipovitaminosis D en nuestra población, ayudará a abrir nuevas líneas de investigación, generando hipótesis, contribuyendo al marco inicial a partir del cual se puedan realizar otros estudios que puedan confirmar la asociación y la forma que interactúan estas dos enfermedades.

En la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, se cuenta con los recursos necesarios para el desarrollo de dicho estudio, se cuenta con el recurso de parte del laboratorio de dicha institución para la medición de los niveles de vitamina D en suero, ya que se encuentran disponibles dentro del catálogo del laboratorio y se contemplan dentro del presupuesto del año 2021, así mismo se cuenta con el personal de laboratorio y médico incluyendo al tesista. La investigación se apega al reglamento del instituto, y a las consideraciones éticas como se describirá más adelante.

Finalmente, tras reflexionar acerca de los puntos débiles del presente proyecto, están aquellos que son inherentes al diseño metodológico del estudio, pues al no contemplar el estudio de sujetos sanos o con otras enfermedades alérgicas, no podrá constatarse la prevalencia de hipovitaminosis D entre pacientes de distintas poblaciones, lo que mitigará la relevancia clínica de cualquier resultado que se obtenga. Otra debilidad, radica en la imposibilidad de realizar mediciones seriadas de valores de vitamina D, pues como se ha mencionado en párrafos anteriores, existen factores ambientales incontrolables que modifican la concentración de vitamina D en la población en general, como son las variaciones estacionales y el grado de foto exposición, cobrando este último mayor relevancia pues el tiempo en que se realizará el estudio corresponde al de la contingencia sanitaria por COVID 19, que ha impedido las clases presenciales, ha limitado las actividades al aire libre y por lo tanto es esperado un descenso generalizado en los niveles de vitamina D en la población general.

IX. OBJETIVOS

Objetivo General

Conocer la prevalencia de deficiencia de vitamina D en pacientes con asma de la consulta externa de Neumología Pediátrica en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente.

Objetivos Específicos

Determinar la prevalencia de deficiencia de vitamina D en pacientes con asma controlada, parcialmente controlada y no controlada, de la consulta externa de Neumología Pediátrica en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente.

Describir las características sociodemográficas de los pacientes, tanto con deficiencia de vitamina D, como con suficiencia de vitamina D, en los pacientes con asma de la consulta externa de Neumología Pediátrica en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente.

X. MATERIAL Y MÉTODOS

a) Tipo y diseño del Estudio

Transversal descriptivo

b) Universo de Estudio

Pacientes con diagnóstico de asma de la consulta externa de Neumología pediátrica del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente.

c) Temporalidad

Periodo comprendido entre agosto de 2021 a febrero de 2022.

d) Cálculo muestral

Para estimar el tamaño de muestra de una prevalencia o proporción de un evento o característica, se identifican componentes, iniciando por la medida de resumen (p_0), que corresponde la proporción esperada y la precisión de esta (d), que equivale a la mitad de la amplitud del intervalo de confianza. Por lo tanto, se utilizó la fórmula de tamaño de muestra despejando la fórmula de la precisión que a su vez proviene de la estimación de la desviación estándar de una proporción. De acuerdo con el estudio de Bedolla-Barajas y colaboradores, se encontró una prevalencia de deficiencia de vitamina D del 71%, con la siguiente fórmula (33):

$$n = \frac{Z_{\alpha} \times p_0 \times q_0}{d^2}$$

En donde:

Z_{α} = 3.8416 (nivel de confianza del 95%)

p_0 = 0.71 (prevalencia esperada del 71%)

q_0 = 0.29 (complemento de la prevalencia)

d^2 = 0.022 (corresponde a una precisión del 15%)

n = 36 pacientes, más considerar un 20% de pérdidas, la muestra total sería de 43 pacientes.

e) Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes cuyos tutores legales autoricen y firmen consentimiento informado para participación en el estudio.
- Pacientes con diagnóstico de asma, entre 6 a 17 años con 11 meses de edad que asistan a la consulta externa de Neumología pediátrica.
- Niños que cuenten con espirometría con criterios de aceptabilidad y repetibilidad.

Criterios de exclusión

- Pacientes con defectos congénitos en el metabolismo de la vitamina D.
- Pacientes con enfermedad renal crónica.
- Pacientes con enfermedades hepáticas.
- Pacientes con enfermedades neoplásicas.
- Pacientes con otras enfermedades pulmonares crónicas.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca.

- Pacientes con de síndrome de mala absorción de cualquier etiología.
- Pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.
- Pacientes con alteración en el estado nutricional.
- Pacientes con uso crónico de fármacos anticonvulsivos.
- Pacientes con uso crónico de esteroides orales.
- Pacientes que tutores legales retiren su participación del estudio.
- Muestras sanguíneas inadecuadas para el estudio.
- Pacientes con enfermedad confirmada por COVID 19.
- Muestra de sangre insuficiente o inadecuada para su análisis.
- Expediente clínico con información incompleta acerca de las variables clínicas o bioquímicas requeridas para el estudio.

f) Cuadro de operacionalización de las variables

Variables	Tipo de variable	Escala	Unidad de medición	Definición operacional	Medición estadística
Edad	Cuantitativa	Continua	Años	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo	Promedio y desviación estándar
Sexo	Cualitativa	Nominal	Masculino/femenino	Condición orgánica biológica y fisiológica que distingue a hombres de mujeres	Porcentaje y frecuencia
Peso	Cuantitativa	Continua	Kg	Medida resultante de la acción que ejerce la gravedad terrestre sobre un cuerpo	Promedio y desviación estándar
Asma controlada	Cualitativa	Nominal	Sí/No	Ausencia síntomas de la enfermedad, exacerbaciones, necesidad de empleo de medicamentos de rescate, restricción en la actividad física, función pulmonar normal.	Porcentaje y frecuencia
Asma parcialmente controlada	Cualitativa	Nominal	Sí/No	Existencia de síntomas de la enfermedad, o necesidad de empleo de medicamentos de rescate >2 veces por semana, o restricción en la actividad física o disminución de la función pulmonar >80% del valor predicho, o la presencia de exacerbaciones de la enfermedad por lo menos 1 vez al año.	Porcentaje y frecuencia
Asma no controlada	Cualitativa	Nominal	Sí/No	Existencia de síntomas recurrentes de la enfermedad y necesidad de empleo de medicamentos de rescate >3 veces por semana, restricción en la actividad física, disminución de la función pulmonar >80% del valor predicho y la presencia de	Porcentaje y frecuencia

				exacerbaciones de la enfermedad recurrentes	
Uso de Corticoesteroides	Cualitativa	Nominal	Sí/No	Grupo de fármacos sintéticos análogos al cortisol utilizados principalmente para el tratamiento de enfermedades con un sustrato inflamatorio.	Porcentaje y frecuencia.
FEV1	Cuantitativa	Continua	Porcentaje	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo medido por espirometría.	Promedio y desviación estándar.
FVC	Cuantitativa	Continua	Porcentaje	Capacidad vital forzada medida por espirometría.	Promedio y desviación estándar.
FEV1/FVC	Cuantitativa	Continua	Porcentaje	Es la relación entre FEV1 y la FVC.	Promedio y desviación estándar.
Niveles de Vitamina D	Cuantitativa	Continua	ng/dl	Prohormona con múltiples efectos en diferentes tipos de tejidos y en diversos procesos fisiológicos.	Promedio y desviación estándar.
Suficiencia de vitamina D	Cualitativa	Ordinal	ng/dl	Niveles de vitamina D 21-100 ng/dl	Porcentaje, frecuencia.
Deficiencia de vitamina D	Cualitativa	Ordinal	ng/dl	Niveles de vitamina D 16-20 ng/dl	Porcentaje y frecuencia
Insuficiencia de vitamina D	Cualitativa	Ordinal	ng/dl	Niveles de vitamina D 15 ng/dl o menor	Porcentaje y frecuencia
Inmunoterapia	Cualitativa	Nominal	Sí/No	Terapia que consiste en la administración de extractos alergénicos en pacientes con enfermedad alérgica para alcanzar la tolerancia clínica a los alérgenos causantes de la enfermedad.	Porcentaje y frecuencia.
Terapia biológica	Cualitativa	Nominal	Sí/no	Tipo de tratamiento que está dirigido a una molécula específica que es crítica para el desarrollo de una enfermedad	Porcentaje y frecuencia
IMC	Cuantitativa	Continua	Kg/m2	Razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo.	Promedio, desviación estándar
Fototipo de piel	Cualitativa	Ordinal	Clasificación Fitzpatrick grados I, II, III, IV, V, VI	Es la capacidad de la piel para asimilar la radiación solar. Su clasificación es visual y oscila entre I y VI según la escala Fitzpatrick	Porcentaje

g) Desarrollo del estudio

Previa Autorización del protocolo, a través de muestreo no probabilístico se seleccionaron pacientes que acudieron a la consulta externa del servicio de Neumología pediátrica con el diagnóstico de asma, se aplicaron los criterios de inclusión y de no inclusión y de no haber impedimento se incluyó al paciente en el estudio. Posteriormente, de acuerdo a las buenas prácticas clínicas, se les explicó a los tutores legales de los pacientes y al menor de edad, de manera detallada el consentimiento informado en lenguaje sencillo, mencionando los beneficios de conocer los niveles de vitamina D y los posibles riesgos que se pudieran presentar

en el momento de la obtención de la muestra de sangre al paciente, posteriormente se solicitó la autorización y firma del consentimiento informado para la realización de este protocolo así como la firma de 2 testigos y del investigador responsable, a cada participante se le asignó un número de participante, mismo que se colocó al inicio del consentimiento informado, con el cual el investigador responsable llevó el control de los participantes. Se procedió al llenado de la hoja de recolección de datos con información demográfica y antropométrica del paciente y al finalizar la consulta, se otorgó una solicitud de laboratorio para la medición de vitamina D en sangre por el laboratorio de ordinario de esta unidad, se recabaron los resultados directamente desde el laboratorio de este hospital en la siguiente consulta del paciente con fecha programada dentro de 2 meses. El paciente junto con tutores legales acudió con cita programada al laboratorio de ordinario en un periodo aproximado de 1 mes previo a la siguiente consulta en el servicio de Neumología pediátrica. Se les tomó muestra de sangre al paciente por parte del personal del laboratorio con volumen aproximado de 3-5 ml. Una vez recolectada la muestra se etiquetó la misma con nombre y número de seguridad social del paciente, así como fecha de la toma y se trasladó la misma para ser procesada por medio del laboratorio externo DIAGNOMOL. Las muestras se procesaron por método de inmunoensayo enzimático (ELISA) con un equipo Cobas 6000 Hitachi (Roche-Suiza). Al recabar resultados de niveles de vitamina D por parte del tesista e investigador responsable se procedió al llenado de base de datos y análisis estadístico.

h) Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva: para variables cualitativas se utilizaron frecuencias y porcentajes y para las variables cuantitativas, de acuerdo con la distribución de datos, con media y desviación estándar o mediana y rangos, para lo que se utilizaron las pruebas de Kolmogorov-smirnov y prueba de Levene. Se utilizó el programa Excel de Windows 2019 para la captura de datos y el programa SPSS versión 26.00 para realizar el análisis estadístico.

XI. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Esta investigación se apegó a las normas nacionales e internacionales: Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud (RLGSMIS 2014), Guías de las Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización y en las Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud de los seres humanos. Se solicitará aprobación de los Comités de Investigación y de Ética número 1302, para llevar a cabo esta investigación. Esto de acuerdo con lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud de México del 2014, el presente proyecto con aplicación de los siguientes artículos de acuerdo al RLGSMIS: de acuerdo al TÍTULO SEGUNDO, CAPÍTULO I “De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos”, artículo 13 (en donde se hace referencia que se debe prevalecer el criterio de respeto y dignidad con protección de derechos y bienestar del sujeto de estudio), artículo 14, que describe las bases en las que se debe desarrollar las investigaciones realizadas en seres humanos (secciones I, III, IV, V, VI, VII, VIII), artículo 16, donde se hace hincapié en el respeto a la privacidad del individuo sujeto de investigación, y citando el grado de riesgo de la investigación descritos en el artículo 17, éste estudio se categoriza como “Investigación con riesgo mínimo”, ya que se requiere la extracción menor o igual al 2% del volumen de sangre circundante del paciente pediátrico. De acuerdo con el RLGSMIS, éste estudio requiere carta de consentimiento informado, misma que se basará en los artículos 20, que describe al consentimiento informado como el acuerdo por escrito, mediante el cual el sujeto de investigación o representante legal autorizan la participación con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos y riesgos que conlleva la misma, se le otorgará a cada participante un número de participante al inicio del consentimiento informado y se omitirán nombre y número de seguridad social; 21, que describe los aspectos que deben incluir la explicación formal que se explica en el consentimiento informado, la justificación, objetivos, procedimientos que vayan a llevarse a cabo, riesgos, beneficios, procedimientos alternativos, libertad de retirar el consentimiento en cualquier momento, el compromiso para otorgar información actualizada, disponibilidad de tratamiento médico y si pudieran existir gastos

adicionales en el estudio y 22, en donde se describe que el consentimiento deberá formularse por escrito con los siguientes requisitos: deberá ser elaborado por el investigador principal, deberá ser evaluado y revisado por el comité de Ética correspondiente, deberá indicar nombres y direcciones de dos testigos y su relación con la investigación, deberá ser firmado por dos testigos y por el sujeto de investigación o representante legal según sea el caso y se deberá extender por duplicado; el consentimiento será escrito en prosa, en primera persona y de forma clara y legible tanto por el padre como por el paciente en el caso necesario, mismo que será firmado por el representante legal del menor de edad, y se obtendrá el asentimiento del menor. El CAPÍTULO III se trata de la Investigación en menores de edad o incapaces, en este estudio se aplicarán los artículos 34, que describe en disposiciones generales, que toda investigación realizada en menores de edad deberá cumplir con todas las especificaciones incluidas en todo el capítulo, excepto en mayores de 16 años de edad o emancipados; 35, en donde se describe que cuando se realiza una investigación en menores de edad, se deberá asegurar que previamente se hayan hecho estudios semejantes en personas de mayor edad y animales inmaduros, excepto cuando se trate de estudiar condiciones propias de la edad neonatal o padecimientos específicos de ciertas edades; 36, en donde se describe que en la realización de investigaciones realizadas en menores de edad se deberá obtener por escrito el consentimiento informado de quienes ejerzan la patria protestada o la representación legal del menor de edad, así mismo en aquellos pacientes mayores de 7 años de edad se deberá obtener el asentimiento informado; 38, en donde se describe que una investigación clasificada de riesgo con probabilidad de beneficio para el menor será admisible cuando el riesgo se justifique por la importancia del beneficio que recibirá el menor y el beneficio sea igual o mayor a otras alternativas ya establecidas para su diagnóstico y tratamiento. Además, serán tomados en cuenta los estatutos del código de ética de Helsinki el cual se actualizo en el año 2013 en Fortaleza, Brasil. En cuanto a los desechos y material de laboratorio se manejará con apego a la Norma Oficial Mexicana 087 para el manejo y desecho de Residuos Biológicos Peligrosos Infecciosos (RPBI). Los investigadores garantizarán la confidencialidad de la información, la información que

sea recabada en la hoja de recolección de datos, posterior a vaciar la información en la base de datos en computadora, se resguardarán en una carpeta confidencial, la información en computadora sólo tendrá acceso el tesista, la Médico Residente Rocío Carolina Valencia Díaz, el investigador principal, el doctor Ambrocio Aguilar Aranda y el investigador asociado, el doctor Roberto Hernández Raygoza, con contraseña de seguridad correspondiente, la información se guardará 1 año posterior a la aceptación de la tesis y su presentación, posteriormente será eliminada a computadora y en físico con fines de confidencialidad para los sujetos de estudio.

XII. RECURSOS

El Hospital de Pediatría de la Unidad Médica de Alta Especialidad de Occidente cuenta con un servicio de consulta externa de Neumología pediátrica en donde se lleva el control de asma en el paciente pediátrico en donde se va a realizar el estudio. La medición de niveles de vitamina D en suero se realizará con recursos propios del hospital por lo que el presente estudio no requiere financiamiento externo. Como recursos humanos se contará con la participación de personal de laboratorio para toma y procesamiento de muestras, y de la interpretación y reporte de los resultados. La Tesista será la encargada del llenado de la hoja de recolección de datos y del registro de estos últimos en la base datos. El análisis estadístico se realizará con el apoyo del investigador responsable de este proyecto.

Materiales

Laboratorio externo DIAGNOMOL. Las muestras se procesaron por método de inmunoensayo enzimático (ELISA) con un equipo Cobas 6000 Hitachi (Roche-Suiza). Nombre de reactivo: kit ELISA para vitamina D3 Cloud-Clone Corp. Material para flebotomía (guantes de látex, agujas estériles para recolección de muestra, tubo para recolección de muestra de polipropileno sin anticoagulante para la determinación de niveles de vitamina D, torundas alcoholadas, grasas estériles).

Material para redacción y análisis de datos (computadora, hojas de recolección de datos, pluma).

Humanos

Personal del laboratorio

Investigador principal, asesores y tesista.

Tecnológicos

Computadora del tesista

Equipo de laboratorio del laboratorio externo Cobas 6000 Hitachi (Roche-Suiza).

Financieros

La medición de niveles de vitamina D en suero se realizará con recursos propios del hospital por lo que el presente estudio no requiere financiamiento externo.

XIII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Mayo- Julio 2020	Agosto 2020- marzo 2021	Abril-Julio 2021	Julio- septiembre 2021	Septiembre- diciembre 2021	Diciembre 2021-enero 2022	Febrero 2022
Planeación	X	X					
Diseño y elaboración		X	X				
Autorización				X	X		
Ejecución				x	X	X	X
Análisis						X	X
Redacción						X	X
Entrega							X
Presentación							X

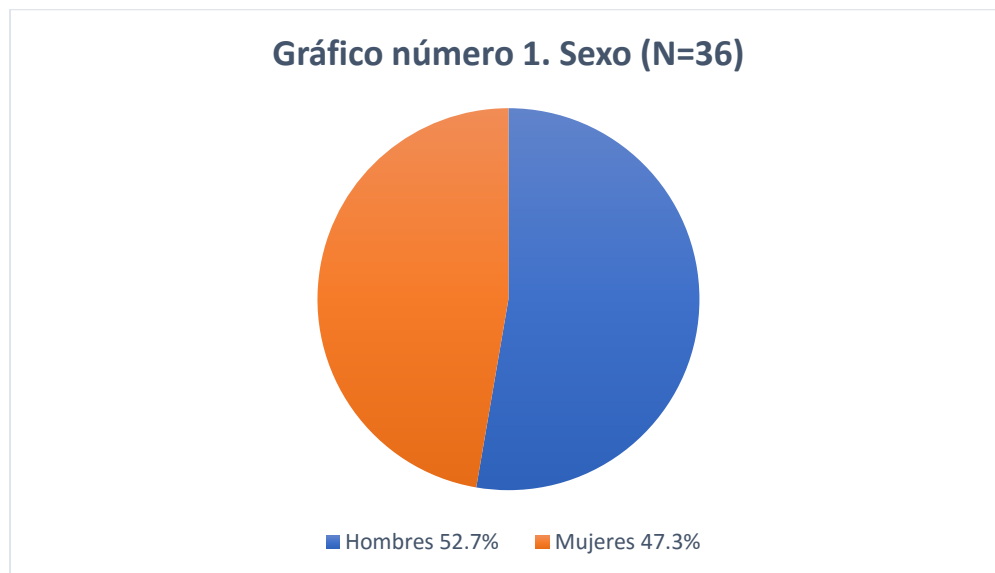
XIV. RESULTADOS

Resultados sociodemográficos. Durante el periodo comprendido entre septiembre a octubre de 2021, se revisaron un total de 44 expedientes de pacientes que se pertenecientes a la consulta externa del servicio de Neumología pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente, de los cuales 8 se descartaron por no cumplir criterios de inclusión del estudio, aceptando 36, siendo esta la muestra total del estudio.

En la distribución de sexo, 19 fueron hombres que corresponden al 52.7% y 17 mujeres que corresponde al 47.3%, datos que se representan en la tabla número 1 y gráfico número 1.

Tabla número 1. Sexo (N=36)

	Frecuencia	Porcentaje
Hombre	19	52.7
Mujer	17	47.3
Total	36	100.0

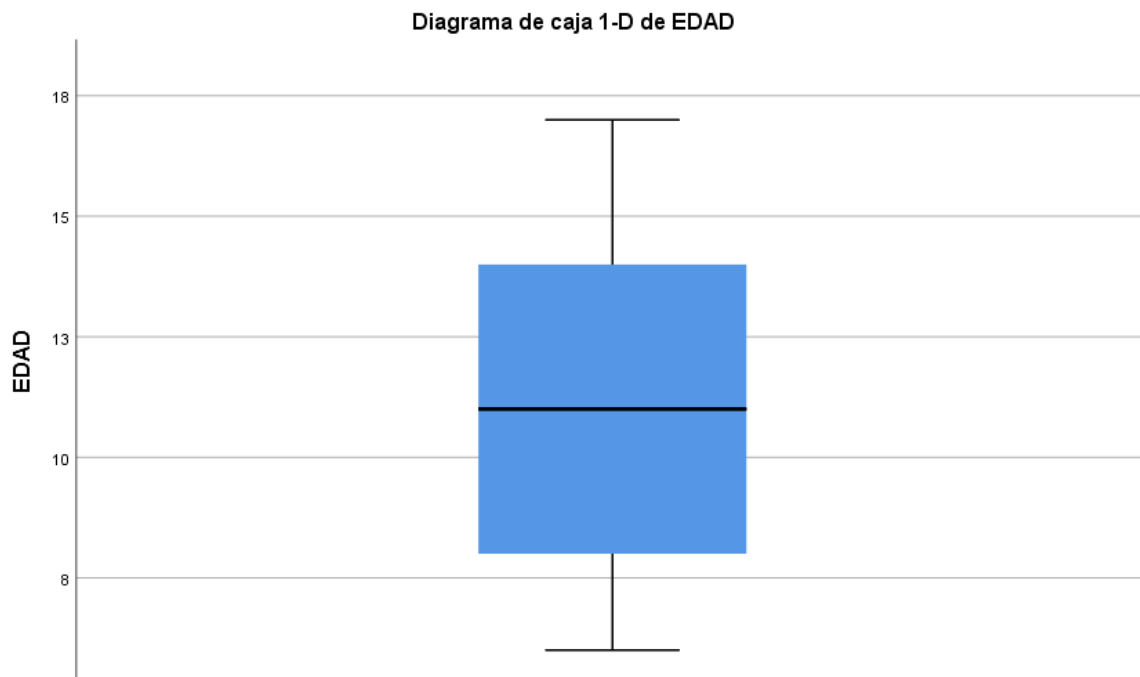


En cuanto a la edad de los pacientes, la mediana fue de 11 años, con un rango entre 6 a 17 años. Esto se representa en la tabla y gráfico número 2.

Tabla número 2. Edad (N=36)

	Edad
Mediana	11
Edad máxima	17
Edad mínima	6

Gráfico número 2. Edad (N=36)



Las características antropométricas de la población estudiada arrojó una media de peso de 38.3 kg (desviación estándar de 18.3 kg) y una talla media de 1.3 m (desviación estándar 0.2 m). Estos datos se representan en la tabla y gráfico número 3 respectivamente.

Tabla número 3. Peso y talla (N=36)

	Peso	Talla
Media	38.3	1.3
Desviación estándar	18.3	0.2

Gráfico número 3. Peso (N=36)

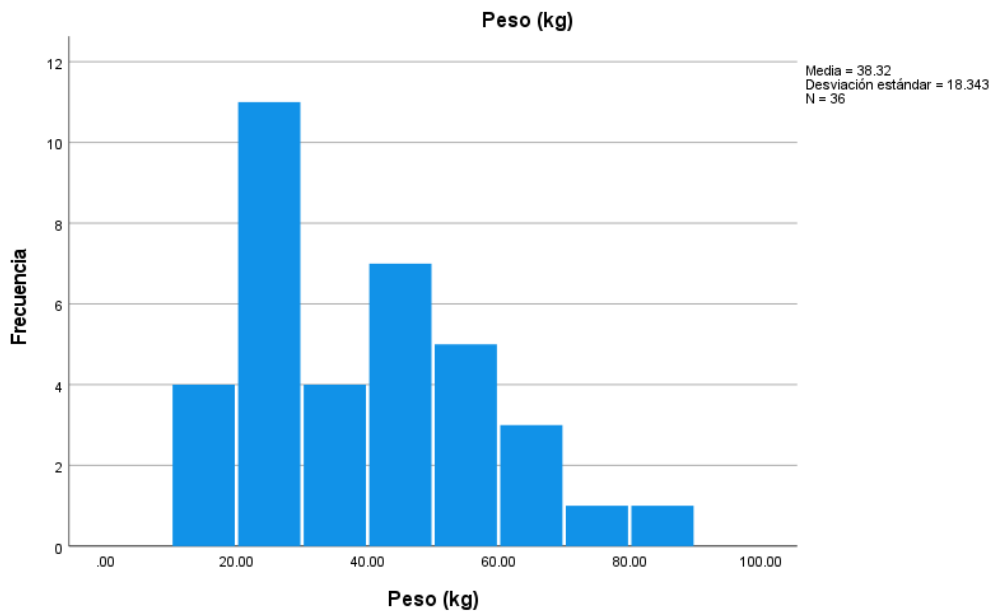
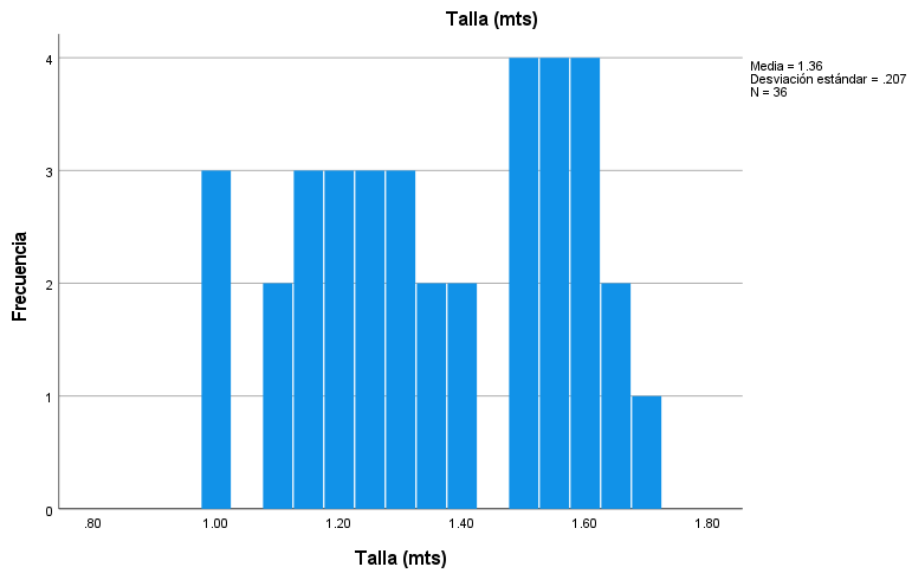


Gráfico número 3.1. Talla (N=36)

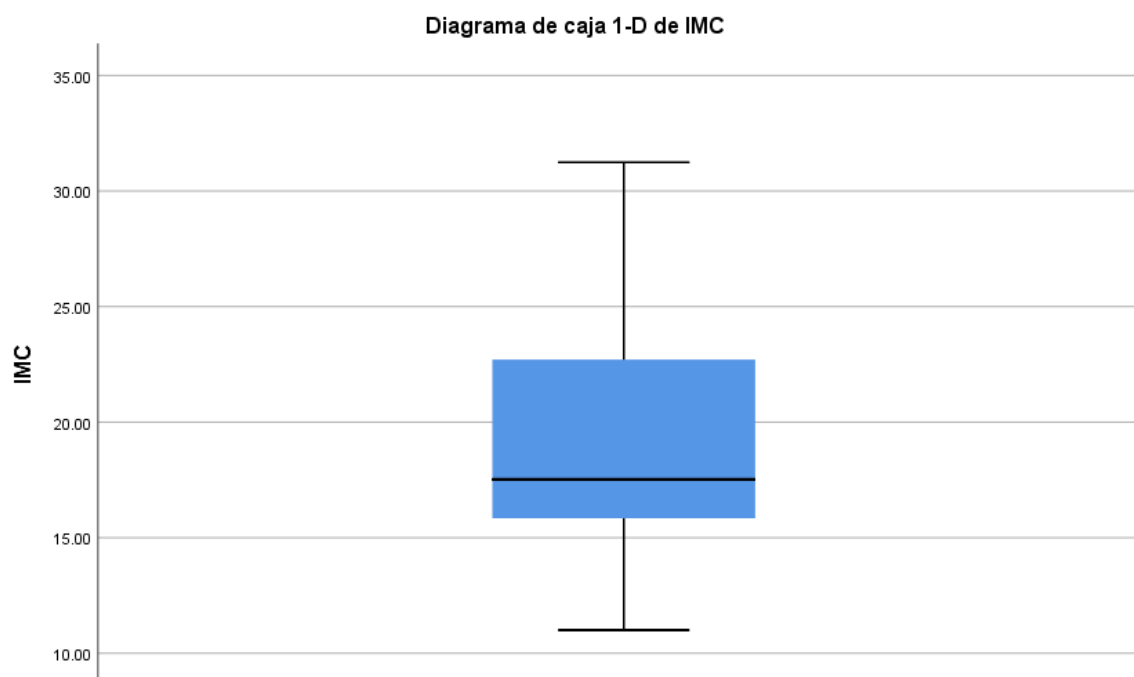


El índice de masa corporal mostró una mediana fue de 17.5 kg/m² con un rango de 11 kg/m² hasta 31.5 kg/m² como se muestra en la tabla y gráfico número 4.

Tabla número 4. IMC (N=36)

	IMC
Mediana	17.5
IMC máxima	31.5
IMC mínima	11

Gráfico número 4. IMC (N=36)



Variables espirométricas.

El FEV1 arrojó una media de 85.7% (DE 11.3%), y la relación FEV1/FVC una media de 88.7 (DE 9.6). Estos resultados se muestran en la tabla 5 y gráficos 5 y 5.1 respectivamente.

Tabla número 5. FEV1 y relación FEV1/FVC (N=36)

	FEV1	FEV1/FVC
Media	85.7	88.7
Desviación estándar	11.3	9.6

Gráfico número 5. FEV1 (N=36)

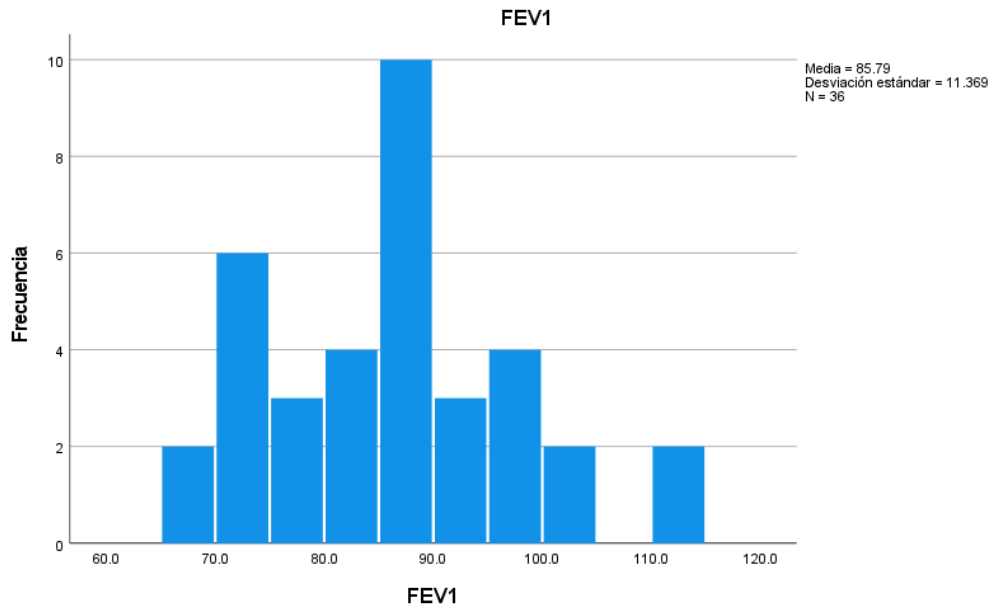
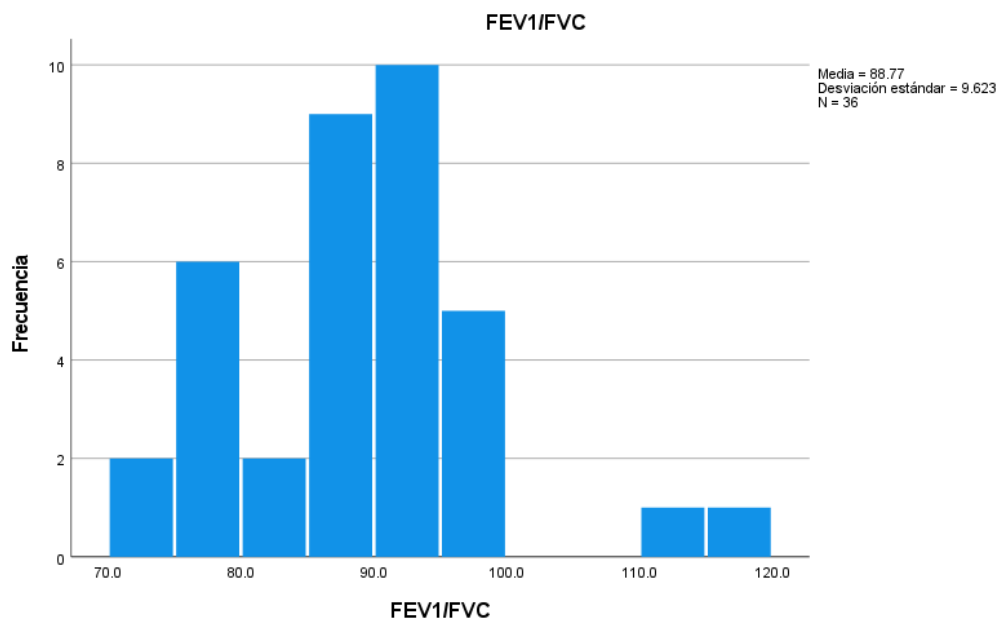


Gráfico número 5.1. Relación FEV1/FVC (N=36)

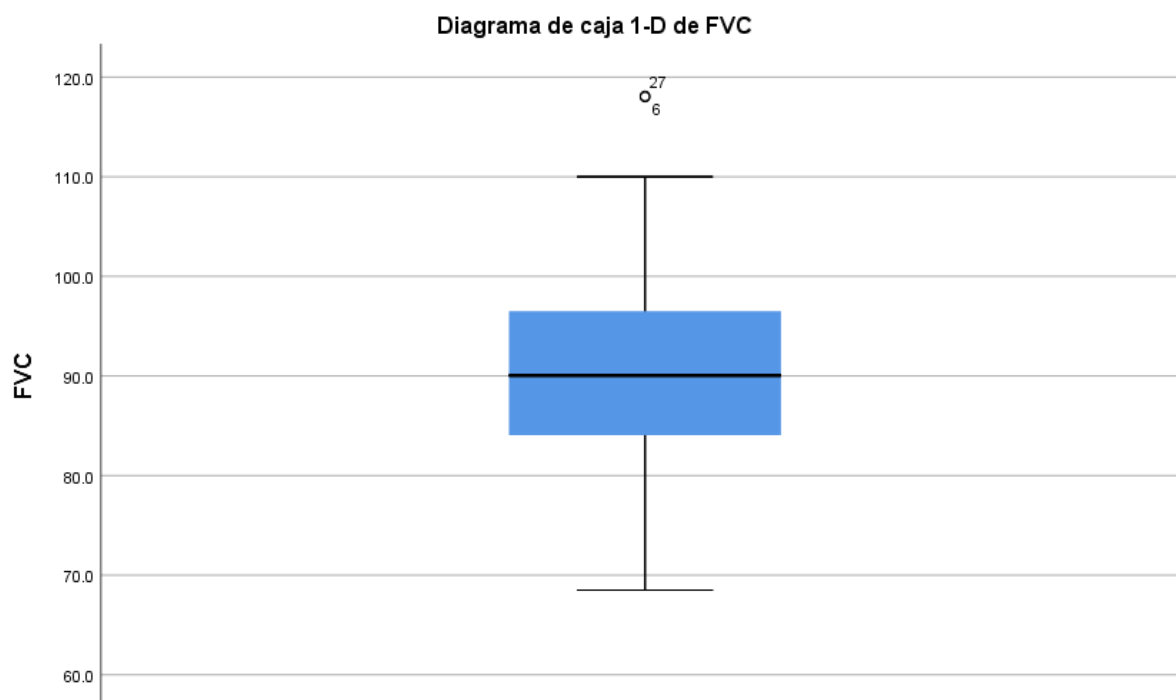


La capacidad vital forzada de nuestra población estudiada (FVC) presentó una mediana de 90%, con un rango entre 68 hasta 118%. Datos que se esquematizan en la tabla y gráfico número 6.

Tabla número 6. FVC (N=36)

	FVC
Mediana	90.0
FVC máxima	118
FVC mínima	68

Gráfico número 6. FVC (N=36)

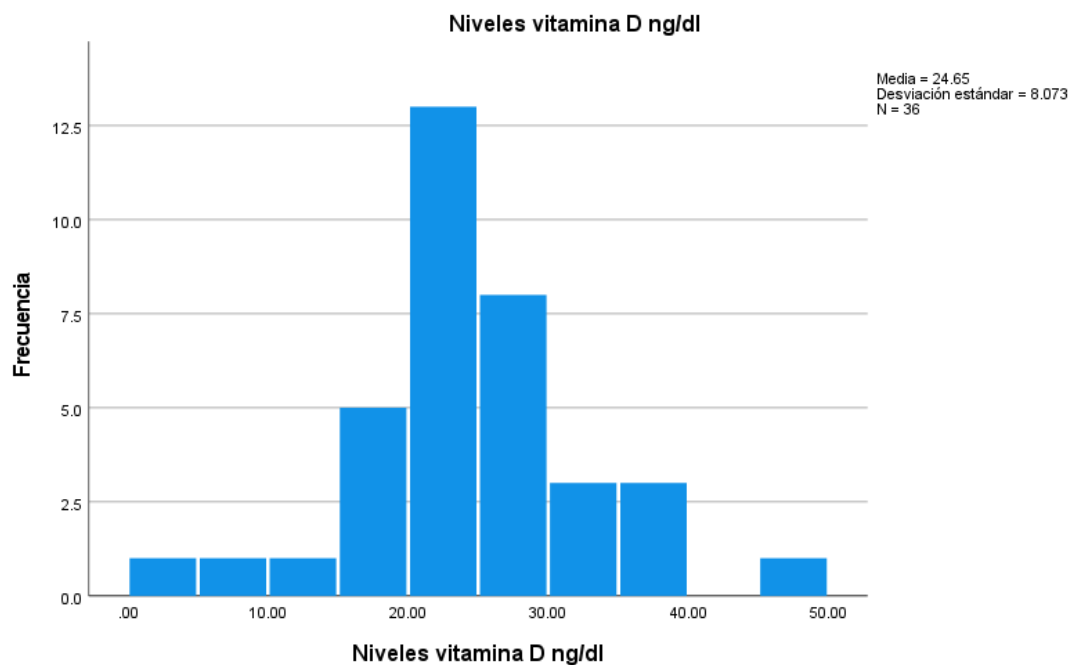


Variables bioquímicas. En este estudio se realizó la determinación bioquímica de los niveles séricos de vitamina D. Estos resultados mostraron una distribución normal en los pacientes, teniendo así una media de 24.6 ng/dl con una desviación estándar de 8.0 ng/ml. Estos resultados se muestran en la tabla y gráfico número 7.

Tabla número 7. Niveles séricos de vitamina D (N=36)

	Niveles de vitamina D
Media	24.6
Desviación estándar	8.0

Gráfico número 7. Niveles séricos de vitamina D (N=36)

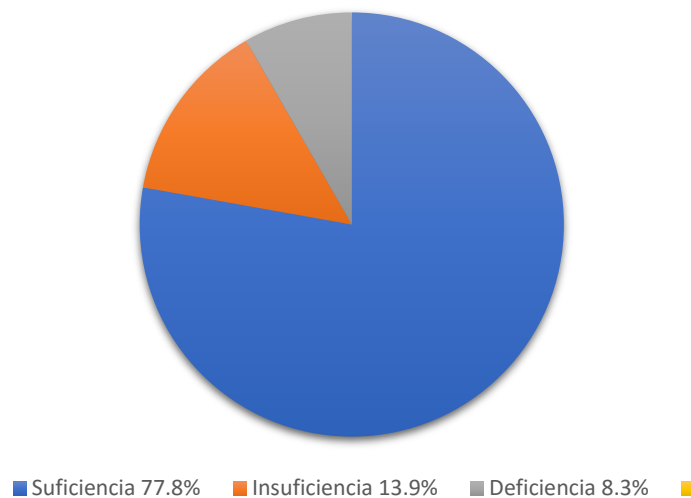


En cuanto a la clasificación de suficiencia de vitamina D en los pacientes basada en la Academia Americana de Pediatría, encontramos que 28 pacientes entraron en la clasificación de suficiencia, que corresponde a un 77.8%, 5 pacientes en la de insuficiencia, que corresponde al 13.9% y 3 pacientes en deficiencia, que corresponde al 8.3% restante. Estos resultados se presentan en la tabla y gráfico número 8 respectivamente.

Tabla número 8. Clasificación niveles vitamina D (N=36)

	Frecuencia	Porcentaje
Suficiencia	28	77.8%
Insuficiencia	5	13.9%
Deficiencia	3	8.3%
Total	36	100%

**Gráfico número 8. Clasificación niveles vitamina D
(N=36)**

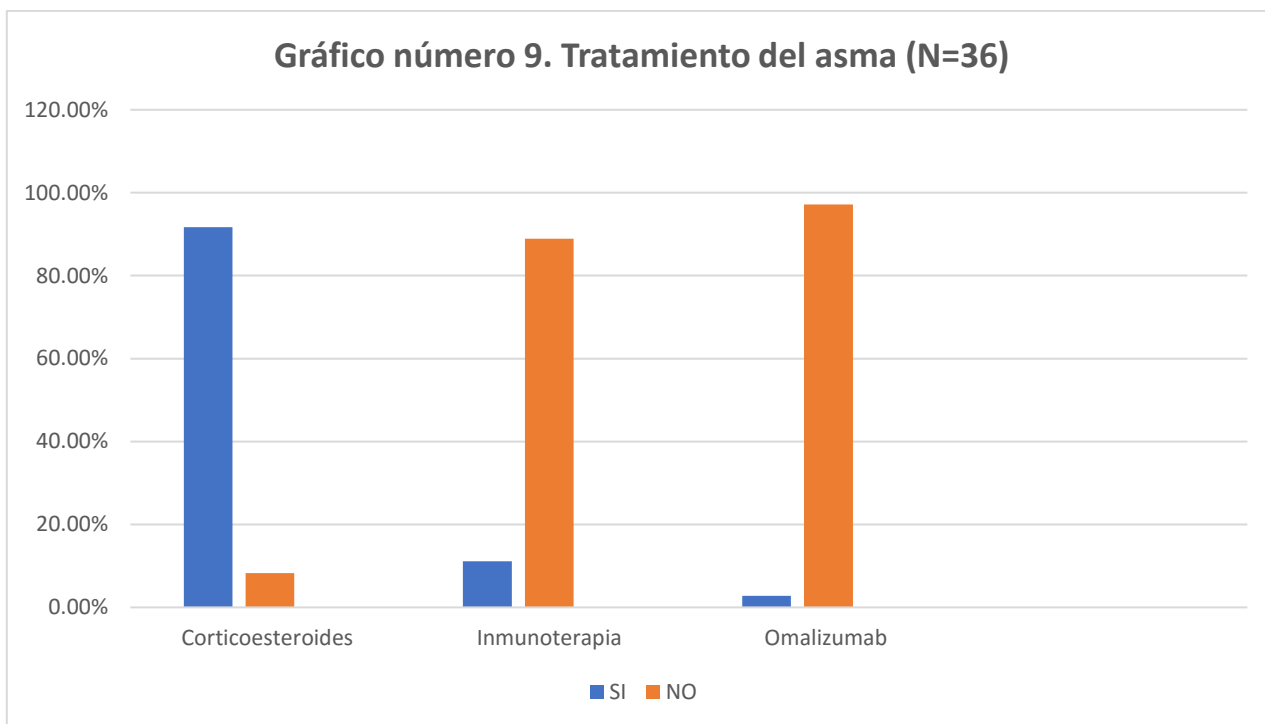


De los 28 pacientes con suficiencia de vitamina D, 16 pacientes (57.1%) se encontraban con asma controlada, 10 pacientes (35.5%) con asma parcialmente controlada y 2 pacientes (7.1%) con asma no controlada. Los 5 pacientes con insuficiencia, 4 pacientes (80%) se clasificaron como asma controlada y 1 paciente (20%) con asma parcialmente controlada. Y del grupo de los 3 pacientes con deficiencia de vitamina D, 2 pacientes (66.6%) se encontraban con asma controlada y 1 paciente (33.3%) con asma parcialmente controlada.

Tratamiento del asma. Para este estudio, se tomó en cuenta como parte del tratamiento del asma, si los pacientes se encontraban bajo el uso de corticoesteroides inhalados, inmunoterapia y uso de anticuerpos monoclonales, en este caso el Omalizumab y todas como variables cualitativas por lo que se calculó la frecuencia y porcentajes de cada una. En cuanto al uso de corticoesteroides inhalados, encontramos 33 pacientes bajo su uso, que corresponde al 91.7%. Respecto a la inmunoterapia, 32 pacientes (88.9%) no se encontraban bajo este tratamiento. Finalmente, solo 1 paciente recibió tratamiento con Omalizumab, que representa el 2.8% de la muestra estudiada. Estos resultados se muestran en la tabla y gráficos número 9.

Tabla número 9. Tratamiento del asma (N=36)

	Corticoesteroides		Inmunoterapia		Omalizumab	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO
Frecuencia	33	3	4	32	1	35
Porcentaje	91.7%	8.3%	11.1%	88.9%	2.8%	97.2%
Total	36	100%	36	100%	36	100%

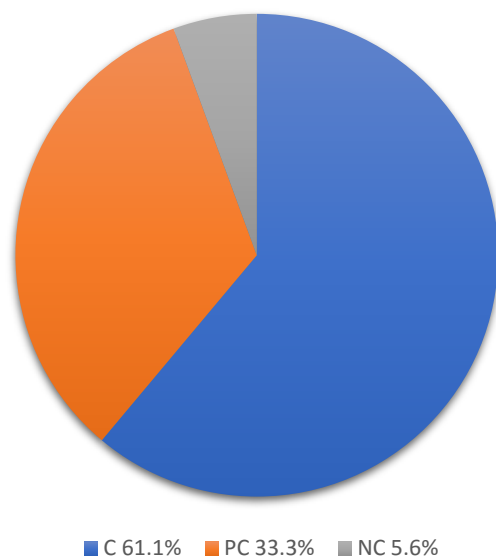


Control de la enfermedad. Se observó que 22 pacientes (61.1%) se encontraban controlados, 12 pacientes (33.3%) parcialmente controlados, y 2 pacientes (5.6%) no controlados. Estos datos se representan en la tabla y gráfico 10.

Tabla número 10. Clasificación del control de la enfermedad (N=36)

	Frecuencia	Porcentaje
Controlada	22	61.1%
Parcialmente controlada	12	33.3%
No controlada	2	5.6%
Total	36	100%

Gráfico número 10. Control del asma (N=36)

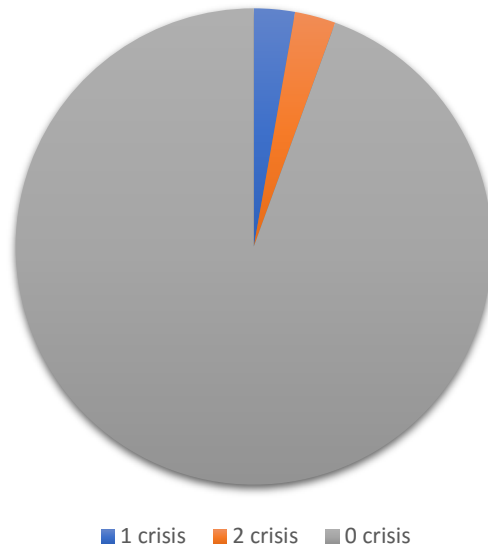


Número de crisis asmáticas por año. En el último año, solo dos pacientes presentaron crisis asmáticas, un paciente presentó una crisis, y el segundo presentó dos crisis. Estos datos se muestran en la tabla y gráfico número 11.

Tabla número 11. Crisis de asma al año (N=36)

	Crisis por año	0	1	2
Mediana	0	-	-	-
Máximo de crisis	2	-	-	-
Mínimo de crisis	0	-	-	-
Total		34	1	1

Gráfico número 11. Crisis de asma al año (N=36)

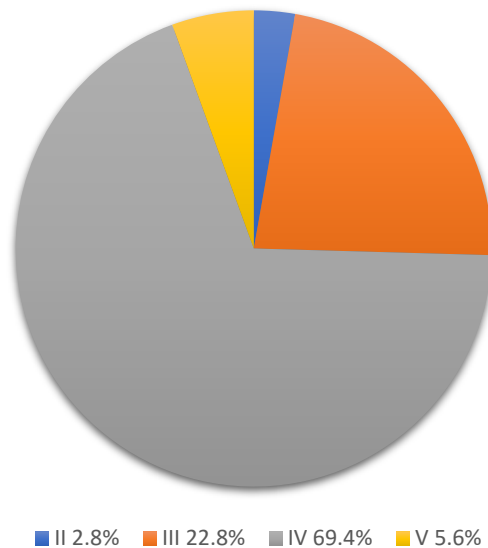


Escala de Fitzpatrick. La clasificación visual numérica del fototipo de piel de Fitzpatrick. Encontramos que 1 paciente se clasificó con el fototipo II (2.8%), 8 pacientes con el fototipo III (22.8%), 25 pacientes con el fototipo IV (69.4%) y 2 pacientes con el fototipo V (5.6%). Estos datos se esquematizan en la tabla y gráfico número 12.

Tabla número 12. Escala de Fitzpatrick (N=36)

	Frecuencia	Porcentaje
Fototipo II	1	2.8%
Fototipo III	8	22.8%
Fototipo IV	25	69.4%
Fototipo V	2	5.6%
Total	36	100%

Gráfico número 12. Escala de Fitzpatrick (N=36)



XV. DISCUSIÓN

La información existente de la prevalencia de la deficiencia de vitamina D en niños en Latinoamérica es muy limitada. A nuestro conocimiento, solo un estudio realizado en 2009 en Costa Rica en 616 niños en el rango de edad entre 6 a 14 años mostró una prevalencia similar a la reportada en nuestro trabajo, con 21 pacientes (3.4%) en el rango de deficiencia y 152 (24.6%) en insuficiencia. No existen otros estudios a este respecto en el resto de Latinoamérica (34)

Sin embargo, los estudios realizados en este tema son escasos a lo largo del globo, y muestran resultados muy disímiles entre ellos. Por ejemplo, en un estudio realizado en Rusia en una población infantil proveniente de distintas zonas urbanas cercanas a Moscú, con una edad de media de 12.5 años (12.12 ± 2.8), comparó el nivel de vitamina D en una muestra de pacientes sanos contra otra de pacientes con asma, encontró una gran diferencia entre ambos grupos, con una prevalencia de deficiencia del 74% en los niños con asma vs 54% en los niños sanos. Sin embargo, cabe destacar que, en un subanálisis, se encontró una fuerte influencia del lugar de residencia sobre los niveles de vitamina D (38).

En otro estudio de casos y controles realizado en Irán, que buscaba establecer una asociación entre el valor de Vitamina D, asma y la severidad de esta, encontró que el grupo de casos con 260 niños con asma estudiados 18% (49) padecía deficiencia, y 40.4% (105) insuficiencia, y una asociación inversamente proporcional con el seroestatus de vitamina D y la severidad (35).

En otro estudio de casos y controles realizado en Qatar que incluyó 1096 niños (483 niños en cada grupo) mostró que la mayoría de los niños con asma sufrían de algún trastorno de la concentración de la vitamina D (41.8% con insuficiencia y 26% con deficiencia), comparado con los niños sanos (25.1% con insuficiencia y 11% con deficiencia), diferencia que fue estadísticamente significativa. (36).

En estados Unidos, un gran estudio transversal extraído de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES por sus siglas en inglés), analizó los niveles de vitamina D de 1,192 niños (352 con ascendencia mexicana) con edades entre los 6 y los 17 años y que padecían Asma. Entre estos, 68% tenían algún grado de hipovitaminosis D, sin embargo, 94% de estos pacientes con hipovitaminosis era de raza negra (29).

En nuestro país, no existe un estudio previo que describa la frecuencia de las alteraciones de la vitamina D en niños con asma. Solo podemos aproximarnos a esta descripción a través del estudio realizado en niños sanos de CDMX por López y colaboradores, donde solo 30% de los niños de la población tamizada mostraba valores suficientes de vitamina D (60% con insuficiencia y 10% con deficiencia) lo cual contrasta notablemente con lo reportado en nuestro estudio (26).

Finalmente, En un metaanálisis realizado en 2017, que incluyó 23 estudios observacionales (transversales, casos y controles, cohortes) con un total de 13,160 niños y adolescentes analizados reportó una gran heterogeneidad entre las prevalencias de deficiencia e insuficiencia de vitamina D con rangos entre 3.4% y 77.4% y 4.1% y 85.8% respectivamente. (37).

La notable distinción de la prevalencia de insuficiencia y deficiencia en niños con asma entre distintas regiones del mundo puede explicarse tanto por las diferencias

de latitud (nivel de exposición solar) como por las diferencias culturales (dieta con distintos aportes de vitamina D) y étnicas (grado de pigmentación en la piel) (12). Incluso, las distintas regiones de nuestro país no escapan a estas diferencias (grado de polución, diferencias ambientales que determinan distinto grado de exposición solar por actividades al aire libre y diferencias entre el número de prendas utilizadas para cubrir la piel, grado de desigualdad económica y pobreza alimentaria en distintas zonas mexicanas, etcétera).

Reconocemos las limitaciones de nuestro estudio que puede impactar en la interpretación de nuestros resultados. Primero, la naturaleza transversal de nuestro estudio no nos permite sacar conclusiones más profundas entre las posibles conexiones entre los niveles de vitamina D, el asma, y sus expresiones clínicas. Segundo, las variables no medidas como lo son el aporte de vitamina D y de otros nutrientes en la dieta, horas de actividades al aire libre, grado de actividad física, variaciones estacionales, polución. Finalmente, si bien no se encontró incremento en la prevalencia de deficiencia o insuficiencia en nuestra muestra comparada con la población en general, es necesario poner en perspectiva que los puntos de cortes para categorizar los niveles de vitamina D fueron validados al estudiar esta vitamina con la salud ósea y tal vez explorar el problema desde un punto de vista no categórico, si no continuo permita observar resultados que se aproximen más a la relación que guarda la vitamina D y asma.

XVI. CONCLUSIONES

1. No se encontró un incremento en la prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D en comparación con la reportada en la población general de otros estudios.
2. Estos hallazgos contradicen el grueso de la literatura realizada en otras latitudes, donde la mayoría de los estudios indican una frecuencia incrementada de las alteraciones de la vitamina D en esta población.
3. A nuestro conocimiento, este es el primer estudio que describe la frecuencia de las alteraciones de vitamina D en niños con asma en nuestro país.
4. Es necesario realizar más estudios de prevalencia de hipovitaminosis D en niños con asma y con otras enfermedades alérgicas en nuestra, que permitan identificar patrones y asociaciones que generen hipótesis y conduzcan a investigaciones que revelen el verdadero papel que juega la vitamina D en asma en el paciente pediátrico en nuestra población.

XVII. BIBLIOGRAFIA Y REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Larenas-Linnemann D, Salas-Hernández J, Vázquez-García JC, Ortiz-Aldana FI, Fernández-Vega M, Del Río-Navarro BE, et al. Guía Mexicana del Asma: GUIMA 2017. *Revista Alergia México*. 2017;64: s11–128.
2. Initiative G. GLOBAL STRATEGY FOR Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2021;
3. On B, Global THE, For S. POCKET GUIDE FOR ASTHMA MANAGEMENT Updated 2020. 2020;
4. Plaza V, Alobid I, Alvarez C, Blanco M, Ferreira J, García G, et al. Guía española para el manejo del asma (GEMA) versión 5.1. Aspectos destacados y controversias. *Arch Bronconeumol [Internet]*. 2021; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2021.05.010>
5. Javier Álvarez Gutiérrez F. Enfermedades FDE. Fenotipos asmáticos. Identificación y manejo. *Med Clin (Barc)*. 2002;118(10):399.
6. Litonjua AA. Vitamin D deficiency as a risk factor for childhood allergic disease and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(2):179–85
7. Ortega VE, Peters SP, Denlinger LC, Wenzel SE, Smith LJ. ASTHMA TREATMENT FAILURES in the VIDA Trial. 2019;121(4):444–50.
8. Tordera MP. Vitamina d para el asma . Más cerca de la respuesta. *Arch Bronconeumol*.2018;11(1):55–63.
9. Havan M, Razi CH, Bulus AD. Efectos de la concentración de 25-hidroxi vitamina D sobre la gravedad y el control del asma en pacientes asmáticos en edad escolar. 2017;115(4):336–42.
10. Abara S. VITAMINA D Y ASMA. *Neumol Pediatr*. 2019;14(4):205–9.
11. Sassi F, Tamone C, Amelio PD. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. 2018;25:1–14.

12. Hollams EM. Vitamin D and atopy and asthma phenotypes in children. 2012;12(3):228–34.
13. Del Carmen Ochoa Correa E. PREVALENCIA DE DEFICIENCIA DE 25 HIDROXIVITAMINA D EN NEONATOS DE TÉRMINO SANOS. Universidad autónoma de nuevo león facultad de medicina. 2017;
14. Wandalsen GF. Vitamin D and asthma: a relationship to be clarified. Rev Paul Pediatr. 2018;7–8.
15. Foong RE, Zosky GR. Vitamin D deficiency and the lung: disease initiator or disease modifier? Nutrients. 2013;5(8):2880–900.
16. Hall SC, Agrawal DK. Vitamin D and bronchial asthma: An overview of data from the past 5 years. Clin Ther. 2017;39(5):917–29.
17. Poon AH, Mahboub B, Hamid Q. Vitamin D deficiency and severe asthma. Pharmacol Ther. 2013;140(2):148–55.
18. Fares MM, Alkhaled LH, Mroueh SM, Akl EA. Vitamin D supplementation in children with asthma: a systematic review and meta-analysis. BMC Res Notes. 2015;8(1):23.
19. Martineau AR, Cates CJ, Urashima M, Jensen M, Griffiths AP, Nurmatov U, et al. Vitamin D for the management of asthma. Cochrane Libr [Internet]. 2016; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd011511.pub2>
20. Liu J, Dong Y-Q, Yin J, Yao J, Shen J, Sheng G-J, et al. Meta-analysis of vitamin D and lung function in patients with asthma. Respir Res [Internet]. 2019;20(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-019-1072-4>
21. Souto Filho JTD, de Andrade AS, Ribeiro FM, Alves P de AS, Simonini VRF. Impact of vitamin D deficiency on increased blood eosinophil counts. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2018;11(1):25–9
22. Kaaviyaa AT, Krishna V, Arunprasath TS, Ramanan PV. Vitamin D deficiency as a factor influencing asthma control in children. Indian Pediatr.

2018;55(11):969–71

23. Camargo CA, Mai X. Serum 25-hydroxyvitamin D, vitamin D supplement and asthma control: The HUNT study. *Respir Med* [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.01.017>
24. Comberiati P, Tsabouri S, Piacentini GL, Moser S, Minniti F, Peroni DG. Is vitamin D deficiency correlated with childhood wheezing and asthma? *Front Biosci (Elite Ed)*. 2014; 6:31–9
25. Huang H, Porpodis K, Zarogoulidis P, Domvri K, Giouleka P, Papaiwannou A, et al. Vitamin D in asthma and future perspectives. *Drug Des Devel Ther*. 2013; 7:1003–13.
26. López-González D, Méndez-Sánchez L, Guagnelli MÁ, Clark P. Deficiencia de vitamina D en la edad pediátrica. Una oportunidad de prevención. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2015;72(4):225–34.
27. Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, Hollis BW, Strunk RC, Zeiger RS, et al. Asthma and lower airway disease Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study Study population. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 126(1):52–58.e5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.03.043>
28. Majak P, Olszowiec-Chlebna M, Smejda K, Stelmach I. Vitamin D supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(5):1294–6.
29. Han Y-Y, Forno E, Celedón JC. Vitamin D insufficiency and asthma in a US nationwide study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):790-796.e1.
30. Bedolla-barajas M, López-hernández JC, García-padilla LF, Morales-romero J, Velarde-rivera FA, Robles-figueroa M. Prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency in Mexican adults with allergic asthma Prevalencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D en adultos mexicanos con asma alérgica *Resumen Abreviaturas y siglas*.

2017;64(2):178–87.

31. Esfandiar N, Alaei F, Fallah S, Babaie D, Sedghi N. Vitamin D deficiency and its impact on asthma severity in asthmatic children. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2016;5–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13052-016-0300-5>
32. Ozturk Thomas G, Tutar E, Tokuc G, Oktem S. 25-hydroxy vitamin D levels in pediatric asthma patients and its link with asthma severity. *Cureus*. 2019;11(3):e4302.
33. Ordóñez Ordóñez LE, Angulo Martínez ES. Cálculo del tamaño de la muestra: un paso importante en el diseño investigativo. *Acta otorrinolaringol cir cabeza cuello*. 2018;37(4):243–7. Bibliography
34. Soto-quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Brehm JM, Celedo JC, Forno E, et al. Serum Vitamin D Levels and Markers of Severity of Childhood Asthma in Costa Rica. 2009; 179:765–71.
35. Sharif A, Kashani HH, Sharif MR. Association of 25 - hydroxy vitamin D with asthma and its severity in children : a case – control study. *Clin Mol Allergy* [Internet]. 2020;1–6. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12948-020-00122-9>
36. Bener A, Ehlayel S, Tulic MK. Vitamin D Deficiency as a Strong Predictor of Asthma in Children. 2012;168–75.
37. Jat KR, Khairwa A. Vitamin D and asthma in children : A systematic review and meta - analysis of observational studies. 2017;355–63.
38. Kondratyeva, E. Prevalence of vitamin D deficiency in children with asthma. Multicenter study. *European Respiratory Journal* 2020; 56: Suppl. 64, 672.

XVIII. ANEXOS

1) Anexo 1. Hoja de recolección de datos

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
**Nombre estudio: PREVALENCIA DE DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN
SUERO EN PACIENTES CON ASMA DE LA CONSULTA EXTERNA DE
NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO
MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE**

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha:

Número de FOLIO identificación: _____

Fototipo Fitzpatrick: _____

Fecha de nacimiento: _____

Edad actual: _____ **Peso actual:** _____ **Talla:** _____ **IMC:** _____

1. Clasificación control del asma:

Controlada

Parcialmente controlada

No controlada

2. Paciente se encuentra con inmunoterapia: SI NO

3. Paciente se encuentra en tratamiento con Omalizumab: SI NO

4. Paciente se encuentra bajo tratamiento con corticoesteroides: SI NO

5. Número de crisis asmáticas en el último año:

6. Presencia de síntomas diurnos: <2 veces por semana > 2 veces por semana

7. Presencia de síntomas nocturnos: SI NO

8. Número de veces uso SABA rescate en el último mes: <2 veces por semana > 2 veces por semana

9. Hay limitación en la actividad física: SI NO

10. Escala de Fitzpatrick:

Parámetros espirométricos

PARÁMETRO	FECHA TOMA	RESULTADO
FEV1		
FVC		
FEV/FEVc		

Parámetros de laboratorio medidos

PARÁMETRO	FECHA TOMA	RESULTADO
Vitamina D en suero		

2) Anexo 2. Consentimiento informado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(MENOR DE EDAD)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio: “PREVALENCIA DE DEFICIENCIA DE VITAMINA D
EN SUERO EN PACIENTES CON ASMA DE LA CONSULTA EXTERNA
DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE”

Guadalajara, Jalisco a _____ de _____ del 2021

Registro SIRELSIS: _____

Justificación y objetivo del estudio: Los médicos me explicaron que el asma es la enfermedad respiratoria crónica más frecuente en la edad pediátrica; también que la presentación de esta enfermedad ha aumentado a lo largo de los años, que se atribuye a un mejor diagnóstico de la enfermedad. Es la enfermedad que causa la mayor tasa de complicaciones respiratorias en la infancia, así como un importante motivo de discapacidad y afectación en la calidad de vida de los niños. También me explicaron que el asma que es difícil de controlar se considera como un factor que influye en un mayor número de ingresos de niños a hospitales, limitación de actividad física de los niños, sobrecarga emocional y económica para nosotros los padres y niños, en países desarrollados y en vías de desarrollo. Además, se me explicó que, a lo largo de los años, se ha buscado la relación entre la deficiencia de vitamina D y el descontrol de esta enfermedad, sin contar con un estudio que haga esta correlación en población mexicana. En la actualidad, no se cuenta con un programa o protocolo estandarizado para la suplementación con vitamina D a los niños como parte del tratamiento de asma de difícil control, por lo que, en

conclusión, se me explicó que es de gran relevancia determinar si los bajos niveles de vitamina D se relacionan con el asma de difícil control en nuestra población.

Procedimiento: Se me explicó, que, a través de una punción a una vena de mi hijo, tomarán 3 ml de sangre, que es una cantidad similar a una cucharada de café al momento que mi hijo cumpla con las características del estudio (que cuente con el diagnóstico de asma, se tomarán los niveles de vitamina D en el organismo de mismo para poder así determinar cómo se encuentra el estado de esta vitamina). Sólo se realizará la toma de una muestra, únicamente serán utilizadas para este estudio y después serán desechadas de acuerdo con las normas del hospital.

Posibles riesgos y molestias: La toma de muestra podría ocasionar un poco de dolor en mi hijo, un pequeño sangrado o morete en el sitio de la punción.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: Se me explicó que al conocer lo niveles de vitamina D, los doctores e investigadores podrán hacer una relación entre el grado de control de la enfermedad (ósea que tan controlada se encuentra el asma de mi hijo) y los niveles de esta vitamina en el cuerpo de mi hijo, para poder determinar si la poca vitamina D se relaciona con más síntomas y mal control, lo que en un futuro podrá ayudar a recomendar la suplementación de esta vitamina como parte del manejo del asma de los niños.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: Se me explicó que recibiré información por parte del equipo de investigación sobre los resultados obtenidos, así como las implicaciones que esto pudiera tener en la salud de mi hijo (a) y así mismo que recibiré de manera oportuna las posibilidades de tratamiento en caso necesario.

Privacidad y confidencialidad: Se me explicó que los resultados serán confidenciales guardando la privacidad de todos los datos recolectados de mi hijo durante y posterior a la realización del estudio y en caso de publicar los resultados

de este estudio se comprometen a no identificar a mi hijo o cualquiera de los demás participantes, se le asignará a mi hijo un número de participante para reconocer su resultado, así como mantener la confidencialidad y respeto en todo momento. Los resultados podrían ser publicados en revistas internacionales, nacionales o presentados en foros, respetando en todo momento la información y confidencialidad de mi hijo. Se me explicó que la base de datos se va a eliminar al cabo de un año y sólo los investigadores encargados del estudio podrán tener acceso a ella.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica): En este caso, como el objetivo de este estudio es la búsqueda de los niveles de la vitamina D en la sangre de mi hijo, se podrá determinar si es necesario suplementar de esta vitamina a mi hijo.

Beneficios al término del estudio: Con la participación de mi hijo (a) en el estudio, así como con los resultados que se obtengan, se va a poder brindar apoyo en información a especialistas sobre los beneficios de la suplementación de la vitamina D para mejorar el control del de la enfermedad de mi hijo (a), el asma.

MANIFIESTO QUE LA PARTICIPACIÓN DE MI HIJO EN ESTE ESTUDIO ES VOLUNTARIA Y SIN NINGUNA PRESIÓN Y QUE EN CUALQUIER MOMENTO QUE YO DECIDA PODRÉ CANCELAR LA PARTICIPACIÓN DE MI HIJO. DOY FE, DE QUE A MI HIJO SE LE HA EXPLICADO EN QUE CONSISTE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO HASTA SU TOTAL ENTENDIMIENTO Y ESTÁ DEACUERDO EN PARTICIPAR EN EL:

ACEPTO QUE SE INCLUYA A MI HIJO (A) EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

NO ACEPTO QUE MI HIJO (A) PARTICIPE EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Nombre, firma y teléfono del tutor legal

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, teléfono, relación y firma

Nombre, dirección, teléfono, relación y firma

Nombre y firma de asentimiento del menor de edad

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador responsable: Dr. Ambrocio Aguilar Aranda, UMAE HP CMNO, médico con especialidad en neumología pediátrica, con teléfono: 0443331561895 y correo electrónico: draguilaraneumo@hotmail.com. Colaboradores: Dr. Roberto Hernández Raygoza, UMAE HP CMNO con Teléfono: 0443314424587 y correo electrónico robertodr24@hotmail.com. Dra. Rocío Carolina Valencia Díaz, Médico Residente en la especialidad de Pediatría, con teléfono 0443334436041 y correo electrónico: carovd92@gmail.com

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación 1302 del IMSS: Avenida Belisario Domínguez No. 735, Colonia Independencia, Guadalajara, Jalisco, CO 44340, Teléfono (33) 36 68 30 00 extensión 32696 y 32697. Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

NÚMERO DE IDENTIFICACIÓN DE PARTICIPANTE: _____

3) Anexo 3. Carta de confidencialidad

Guadalajara, Jalisco a _____

El C. Ambrocio Aguilar Aranda del proyecto titulado "PREVALENCIA DE DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN SUERO EN PACIENTES CON ASMA DE LA CONSULTA EXTERNA DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE", con domicilio ubicado en Av. Belisario Domínguez No. 735, Colonia Independencia, C. P 44340, Guadalajara, Jalisco; a Mayo del 2021, me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorandos, archivos físicos y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la evaluación de los protocolos de investigación, a que tenga acceso en mi carácter investigador responsable, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en el ejercicio de mis funciones como investigador responsable.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se estará acorde a la sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Estado de Jalisco, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Acepto

Nombre y Firma



Dr. Ambrocio Aguilar Aranda

Neumólogo Pediatra

Matrícula: 991410690

COPE: 4584385