



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
UNIDAD DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO  
DIVISION DE MEDICINA

**EFFECTO DE LA VITAMINA D3 EN LA RESPUESTA CLÍNICA,  
ESPIROMÉTRICA E INMUNOLOGICA DE PACIENTES CON ASMA  
PERSISTENTE  
TESIS**

DE POSGRADO PARA OBTENER EL GRADO DE:  
**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

**DR. VICTOR FERNANDO OLAGUEZ RAMIREZ**

ASESOR DE TESIS:

**DRA. MARIA ISABEL ROJO GUTIERREZ**  
JEFA DEL SERVICIO DE INMUNO ALERGIA DEL HJM

MEXICO D.F.

JULIO 2013

FIRMAS DE AUTORIZACION





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

---

**DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS**

JEFE DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA

---

**DR JOSE MANUEL CONDE MERCADO**

TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO DE MEDICINA INTERNA UNAM

---

**DRA MARIA ISABEL ROJO GUTIERREZ**

ASESOR DE TESIS

**FOLIO DE REGISTRO DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:**

HJM2175/12-R.

## AGRADECIMIENTOS

A mi madre María Carlota por su cariño, comprensión, paciencia, por todo su apoyo a lo largo de este camino y por qué ha sido pilar importante en mi formación.

A mi padre Fernando por su confianza, orientación y por siempre impulsarme a seguir adelante.

A Nelsi por haber llegado a mi vida, por estar siempre a mi lado, ser mi estímulo, por su constante apoyo e interminable paciencia.

A mi familia Paty, Gaby, Leti, Alex y Migue por estar siempre conmigo, por su apoyo incondicional durante todo el camino emprendido hasta este logro.

A mis sobrinos Ángel Eduardo y Arturo Emilio por ser un estímulo para seguir adelante, y que gracias a ellos he podido ser un mejor ser humano.

## **AGRACEDIMIENTOS:**

Al Hospital Juárez de México por permitir mi desarrollo profesional y como ser humano.

Al Dr. José Manuel Conde Mercado por ser mi maestro, claro ejemplo de honestidad y humanismo y por darme la oportunidad de haber vivido esta experiencia.

A la Dra. María Isabel Rojo Gutiérrez por su todo apoyo para realizar este trabajo, por su apego y entrega como médico y como ser humano.

Al Dr. en C. Mario Adán Moreno Eutimio por su apoyo para llevar a cabo este trabajo.

A mis amigos y hermanos del alma Héctor, José Roberto, Rubén por facilitarme y hacer más fácil este largo camino

## Contenido

INTRODUCCION.....	7
PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	16
JUSTIFICACION.....	17
GENERAL:.....	18
ESPECIFICOS:.....	18
HIPOTESIS .....	18
Hipótesis alterna .....	18
Hipótesis nula.....	19
DISEÑO .....	19
UNIVERSO.....	19
MUESTRA .....	19
MATERIAL Y METODOS.....	20
CRITERIOS DE SELECCION .....	20
Criterios de inclusión:.....	20
Criterio de exclusión: .....	20
TECNICAS.....	21
RESULTADOS.....	22
DISCUSION.....	30
CONCLUSIONES.....	33
BIBLIOGRAFIA.....	34
ANEXOS .....	37
GLOSARIO DE TERMINOS .....	39

Figura 1. Respuesta inmune ante un antígeno.....	8
Figura 2 Diferenciación de células T reguladoras.....	9
Figura 3 Diferenciación de TH17 .....	10
Figura 4 Efectos de la vitamina D3.....	12
Figura 5 Distribución por sexo.....	22
Figura 6 Distribución por edades .....	22
Figura 7 Distribución de la severidad del asma.....	23
Figura 8 Control del asma encuesta inicial y final.....	25
Figura 9 Respuesta espirométrica (FVC) .....	26
Figura 10 Respuesta espirométrica del FEV1 .....	26
Figura 11 Respuesta espirométrica (FVC/FEV1).....	27
Figura 12 Reporte de medias de parámetros inmunológicos.....	29

## INTRODUCCION

El asma es un síndrome que incluye diversos fenotipos que comparten manifestaciones clínicas similares pero de etiologías probablemente diferentes. Ello condiciona la propuesta de una definición precisa; las habitualmente utilizadas son meramente descriptivas de sus características clínicas y fisiopatológicas<sup>4, 5</sup>.

Desde un punto de vista pragmático se podría definir como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente<sup>4</sup>.

Los mecanismos asociados al asma son principalmente mediados por IgE en la hipersensibilidad tipo I, pero también factores, epiteliales con mediadores del óxido nítrico, citocinas epiteliales y moléculas de adhesión, y por otro lado factores neurológicos como los asociados a la vía colinérgica y a la vía de los neuropéptidos. Todos estos mecanismos están asociados a la inflamación, el broncoespasmo y por supuesto con la remodelación bronquial<sup>4</sup>.

El patrón de inflamación del asma es similar al de otras enfermedades alérgicas, con activación de mastocitos, aumento del número de eosinófilos activados, linfocitos T cooperadores con perfil de citocinas de predominio Th2 y células natural killer. Las células estructurales de la vía aérea juegan un papel fundamental en la patogenia, no sólo como diana, sino como parte activa en el proceso inflamatorio y de reparación de la vía aérea<sup>2, 3, 4, 5</sup>.

Las interacciones celulares que hacen posible este proceso inflamatorio se realizan a través de mediadores celulares y moléculas con funciones muy variadas. En las enfermedades alérgicas; los Linfocitos T (LT): están elevados en la vía aérea, con un desequilibrio en la relación LTh1/Th2, con predominio del ambiente Th2. Los LT reguladores están disminuidos y los LT NK elevados<sup>2, 6, 8, 9, 11</sup>.



El fenómeno alérgico en general está dirigido por citocinas que son producidas por los TH2, estas citocinas se modifican con el uso de la Inmunoterapia específica; debido a activación de clonas de LT reguladores (CD4+CD25+FOXP3) que producen citocinas que no solo dirigen la respuesta hacia TH1 sino además inducen tolerancia y producción de IgG4 y de IgA<sup>7, 12, 14, 16, 34, 35</sup>.

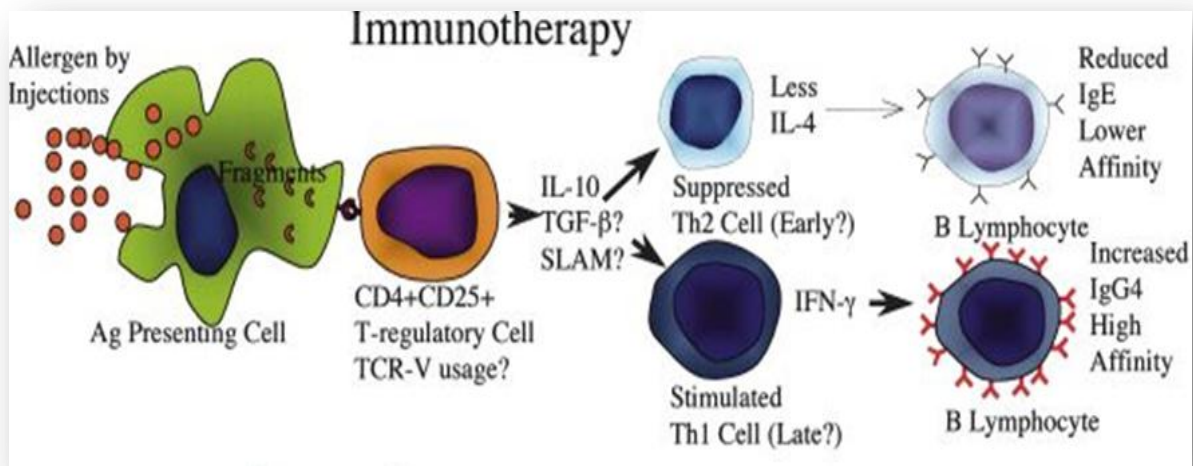


Figura 1. Respuesta inmune ante un antígeno

Representación gráfica de una célula reconociendo a los antígenos y que posteriormente estimulan a los linfocitos T que poseen CD25 o receptor de IL2. Esta célula posterior a la estimulación liberará IL-1, TGF beta y otros factores que permitirán que la población de linfocitos TH1 funcione mejor e inhibiendo a la TH2 que durante los fenómenos alérgicos reduce la actividad de LB y la producción de IgE aumentando a su vez la expresión de IgG4<sup>1, 10, 13</sup>.

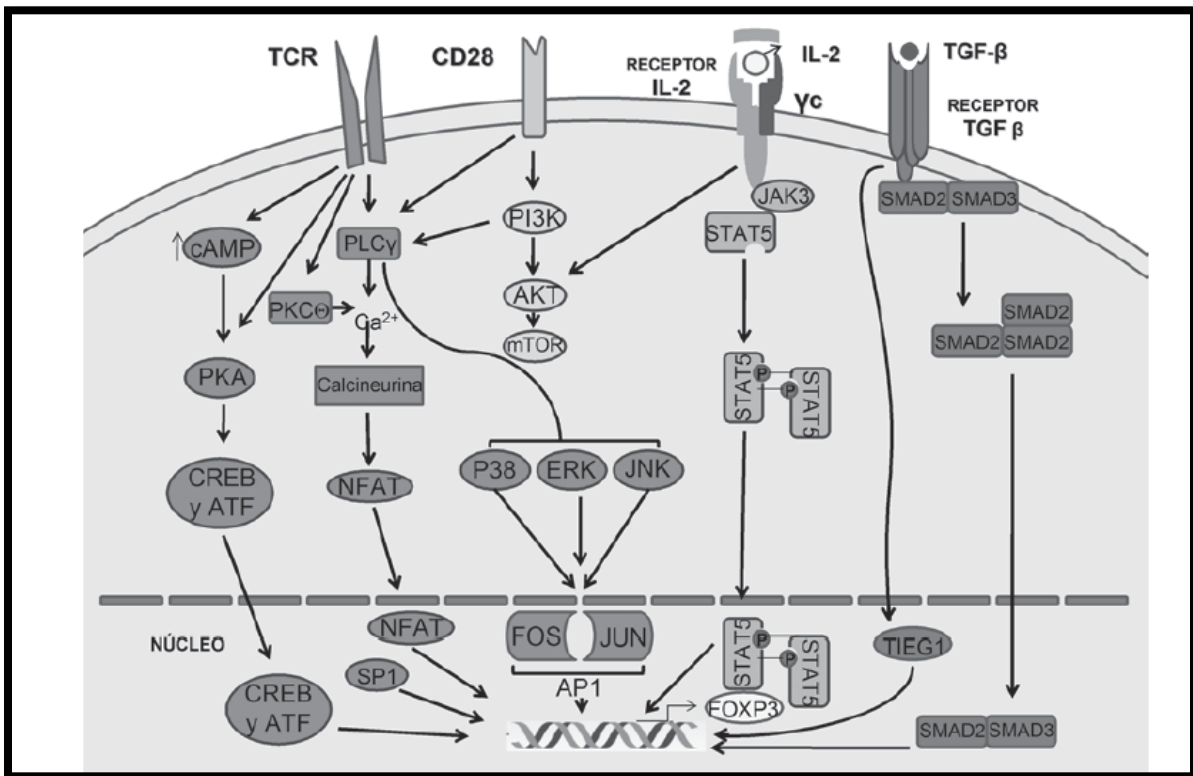
El reconocimiento de subpoblaciones reguladoras como CD4+CD25+FOXP3 nos permite vislumbrar la capacidad de generar respuestas adecuadas con los estímulos adecuado<sup>2,34</sup>.

FOXP3 fue descrito en ratones “escurfi”, los cuales presentan mutaciones espontáneas en el gen denominado Foxp3. Este gen codifica para la proteína escurfina, cuya deficiencia se asociada a trastornos autoinmunes y linfoproliferativos. Existe en los seres humanos un síndrome de inmunodisregulación poliendocrinopatía y endocrinopatía ligada al X llamado IPEX, similar al de los ratones “escurfi”. La manipulación de Foxp3 en modelos

animales, podría facilitar la inducción de tolerancia a aloinjertos y el control de la autoinmunidad.

Foxp3 pertenece a la subfamilia Foxp, que incluye Foxp1, Foxp2, Foxp3 y Foxp4. Foxp1 ha sido implicado como un gen supresor de tumores. El Foxp2 ha sido implicado en trastornos del lenguaje y en el desarrollo neuronal, el Foxp3 en la generación y función de las células reguladoras CD4+CD25+ y Foxp4 se ha asociado al desarrollo de la corteza cerebral anterior en modelos de ratones

El FOX P3 es un factor regulador de la transcripción e incluso ha sido descrito como un gen maestro de la regulación. Ha sido demostrado que por diversas técnicas inmunológicas de tratamiento es posible manipularla expresión de este factor en los linfocitos T <sup>34</sup>.



**Figura 2** Diferenciación de células T reguladoras

*La expresión de Foxp3 es dependiente de la señalización a través del TCR, del CD28 y de receptores de citosinas que comparten la cadena gamma común y el receptor del factor estimulante de crecimiento β (TGF-βR). Sin embargo, la contribución de cada vía de señalización (para inducir o reprimir la activación) en la expresión de FOXP3 puede diferir entre los diferentes tipos de células <sup>34</sup>.*

La interleucina 17A (IL-17A) se descubrió en 1993, y es el miembro prototipo de la subclase más nueva de citocinas. Se ha reconocido como una citocina inflamatoria que ejerce su función principalmente sobre células mieloides y células mesenquimales al inducir la expresión del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), de la IL-6 y de otras quimiocinas, las cuales incrementan la granulopoyesis y reclutan neutrófilos hacia el sitio de infección<sup>35</sup>.

Se encontró que el factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) y la IL-6 en conjunto, desencadenan la producción de IL-17A por células T CD4+, a éste se le denominó como un tercer subgrupo de células T cooperadoras llamadas células Th17

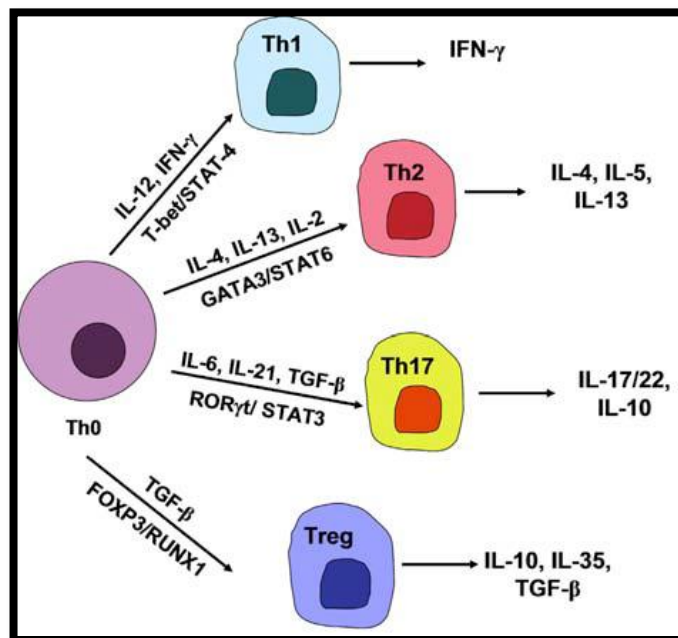


Figura 3 Diferenciación de TH17

Esquema que demuestra la diferenciación de la población Tho en diferentes subpoblaciones como la IL-17<sup>35</sup>.

La IL-17 humana es una glicoproteína homodimérica que consiste de 155 aminoácidos con un peso molecular aproximado de 35 kDa. Ensayos de clonación y análisis de su homóloga han permitido describir 5 citocinas homólogas adicionales denominadas IL-17B a IL-17F las cuales forman homodímeros para poder llevar a cabo sus funciones biológicas<sup>35</sup>.

La forma activa de la vitamina D, 1 $\alpha$ ,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> (1,25 - [OH] 2D<sub>3</sub>), es una hormona que se genera principalmente por una ruta de biosíntesis catalizada por la luz del sol que empieza en la piel. Radiación UVB (longitudes de onda, 270 - 300 nm) es absorbida por las células epidérmicas y dérmicas y divide el anillo B de 7-dehidrocolesterol, que conduce a la producción de pre-vitamina D<sub>3</sub>. Pre-vitamina D<sub>3</sub> entonces se convierte rápidamente a la vitamina D<sub>3</sub>, que deja la piel y entra en el hígado. En el hígado, se convierte en 25 - hidroxivitamina D por las enzimas del citocromo P450 (25 - hidroxilasas). 25-hidroxivitamina D es un metabolito circulante que se convierte en la forma activa, la 1,25 - (OH) 2D<sub>3</sub>, usando la enzima mitocondrial de 25-hidroxivitamina D-1  $\alpha$ -hidroxilasa. La conversión de la 25-hidroxivitamina D a 1,25 - (OH) 2D<sub>3</sub> se pensó originalmente que se produce principalmente en las células renales, pero existe una creciente evidencia de fuentes extrarrenal de 1,25 - (OH) 2D<sub>3</sub> facilitado por células incluyendo macrófagos, células epiteliales, y las células dendríticas, que pueden representar una fuente importante de vitamina D para acciones inmunomoduladoras en los tejidos<sup>13, 15,17</sup>.

1,25 - (OH) 2D<sub>3</sub> se une al receptor de la vitamina D (VDR), un miembro de la superfamilia de receptores nucleares de hormonas, lo que conduce a un cambio conformacional en el VDR que resulta en la unión al receptor retinoico X (RXR) y la formación de un heterodímero. Este heterodímero se transloca al núcleo, donde se puede unir a una respuesta de la vitamina D y promueve la transcripción de vitamina D- como respuesta de los genes. El heterodímero VDR-RXR también se puede unir a un elemento "negativo" respuesta de la vitamina D y prevenir la transcripción de genes, o puede unirse a factores de transcripción presentes en el núcleo y evitar la unión a un promotor de gen diana. VDR es expresado por muchas células del sistema inmunitario, incluyendo células B y T activadas, monocitos, y las células dendríticas. Esto, ha despertado un interés considerable en las propiedades inmunomoduladoras de vitamina D, incluyendo su capacidad para promover la regulación de poblaciones de células T.

Varios estudios han informado las asociaciones de bajo nivel de vitamina D con una pobre función pulmonar y un aumento en la incidencia de infecciones respiratorias, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>17, 18, 21, 23, 25,27</sup>.

La magnitud y la naturaleza de la respuesta de células T, es dependiente del contexto en el que el antígeno se presenta a las células T por las células presentadoras de antígenos. Las células dendríticas, desempeñan un papel central en este proceso y son vistos como un vínculo fundamental entre la inmunidad innata y adaptativa<sup>28, 29,30</sup>.

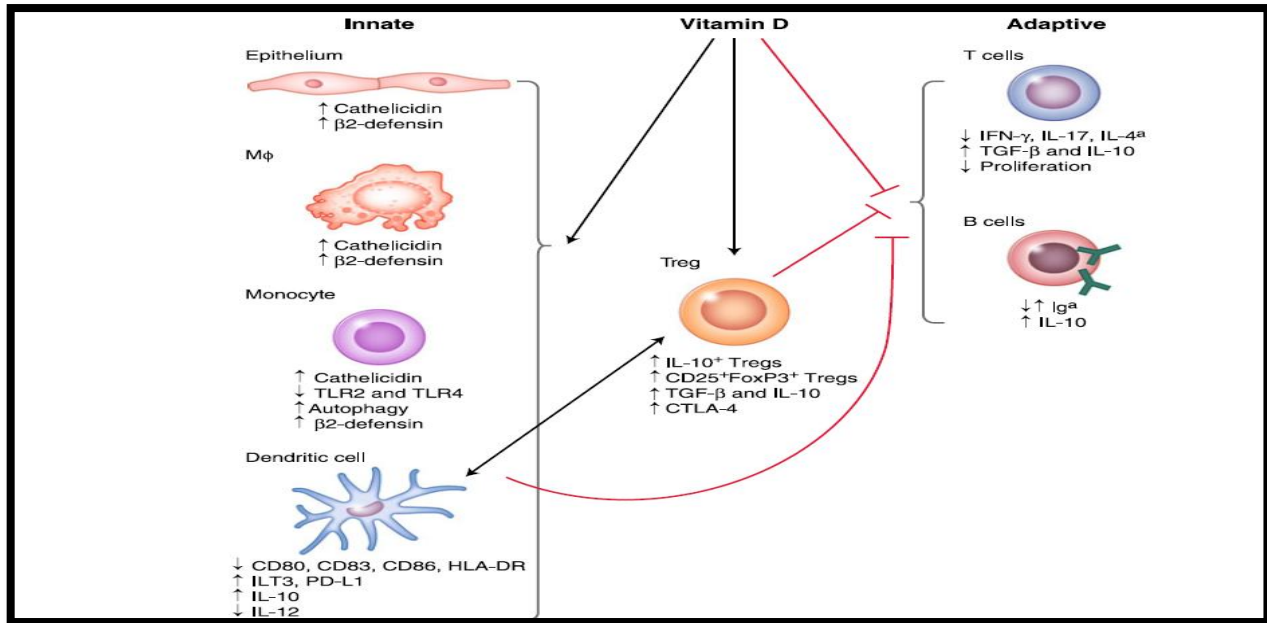


Figura 4 Efectos de la vitamina D3

Los efectos de la vitamina D en las células de la respuesta inmune innata y adaptativa es que probablemente promuevan la tolerancia periférica mientras se mantiene mecanismos inmunes innatos importantes para la defensa contra la infección<sup>1, 2, 6,34, 35</sup>.

1,25 - (OH) 2D3, además, puede actuar directamente sobre las células T para promover un fenotipo de población de células T. En cultivos en masa de células CD4 + humanas CD25-T y de supuestas células T ingenuas, la 1,25 - (OH) 2D3 aumentó la frecuencia de activación inducida FoxP3 + células T, y esta era dependiente de la presencia de IL-2 en cultivo. Estos FoxP3 + Treg expresado niveles elevados de CTLA-4, un receptor inhibitor. También se observó una reducción significativa de las citoquinas pro inflamatorias IFN<sub>γ</sub> y IL 17-también se observó<sup>31, 32</sup>.

Más allá de papel central en la fisiología de calcio y del hueso, el metabolismo de la vitamina D, específicamente la conversión de 25 (OH) D en la forma activa de la vitamina D (1,25 [OH] 2D), tiene efectos sobre las células epiteliales, células T, células B, y las funciones de las células dendríticas, que son importantes para la inmunidad innata y adaptativa<sup>2, 3, 6, 9,31</sup>.

La vitamina D tiene la capacidad de establecer la homeostasis entre las funciones de las células T reguladoras y supresoras y para modular el proceso inflamatorio<sup>2, 3, 6,7</sup>

En un estudio de casos y controles (39 pacientes asmáticos Vs 39 pacientes sanos) que relaciono niveles de vitamina D y respuesta Th1 y Th2 se encontró lo siguiente: El porcentaje de células CD4 + Th1 productoras de IFN $\gamma$  era significativamente mayor en los niños sanos (20,37%  $\pm$  4,4%, rango: 10,5% -27%) que en los pacientes asmáticos (6,62%  $\pm$  3,46%, rango: 2,0% -13,8%, P = 0,0001). Una diferencia significativa se observó en el porcentaje de producción de células CD4 + Th2 IL-4 entre los controles sanos (0,92%  $\pm$  0,59%, rango: 0,33% -1,9%) y los asmáticos (0,617%  $\pm$  0,35%, rango: 0,21% -1,7 %, p = 0,0035). Las relaciones Th1/Th2 de los controles normales fue significativamente mayor (27,26%  $\pm$  14,35%, rango: 9,5% -27,3%) que las de los niños asmáticos (13,48%  $\pm$  8,55%, rango: 2,15% -39,4%, p = 0,0001)<sup>1,2</sup>.

Estudios epidemiológicos y genéticos, así como la investigación con modelos animales sugieren que la vitamina D juega un papel vital y compleja en función del sistema inmunológico y la regulación. La Insuficiencia de vitamina D se ha relacionado con la susceptibilidad a la infección, particularmente infecciones respiratorias, así como para el desarrollo de una variedad de cánceres y enfermedades autoinmunes<sup>5,7</sup>.

El asma es una de las enfermedades más comunes en todo el mundo crónicas y ha estado aumentando en prevalencia a lo largo de las últimas décadas. Su causa exacta se desconoce y probablemente tiene su origen en complejas interacciones entre múltiples factores genéticos y ambientales. Los factores comunes de riesgo para el asma y la deficiencia de vitamina D, como un estilo de vida urbanizada, occidentalizada, la raza / color de la piel más oscura y la obesidad, junto con la evidencia cada vez mayor de los efectos inmunomoduladores de la vitamina D, han dado lugar a un vínculo entre el aumento en la prevalencia de asma y bajos niveles de vitamina D<sup>4,5</sup>.

La vitamina D inhibe la función de los linfocitos T, tanto directa como a través de efectos sobre las células presentadora de antígenos. Tiene potentes efectos antiproliferativos sobre las células T CD4 +. Esencialmente todos los estudios publicados mediante modelos de informe tanto humanos como murinos hay una inhibición de la producción de citoquina asociada a Th1. Más recientemente, la vitamina D se ha descrito que inhibe la producción de IL-17]. IL-17 es una citoquina inflamatoria importante para la defensa contra las bacterias extracelulares, pero también está implicado en enfermedades autoinmunes y alérgicas, incluyendo el asma<sup>2, 6, 7,16</sup>.

Los efectos de la vitamina D en las respuestas Th2 son más complejos. Se conoce que la vitamina D promueve respuestas Th2. Y eleva los niveles de IL-4 e IL-13 por la síntesis de células T

Además, la 1,25-dihidroxitamina D provocó disminución de la proliferación de células tanto Th1 y Th2, así como la baja producción de IFN $\gamma$ , IL-2 e IL-5. En contraste, la producción de IL-4 por las células Th2 se aumentó en 1,25-dihidroxitamina D (5).

Varios laboratorios han descrito la capacidad de la vitamina D para promover las células T reguladoras (T reg.). Las células T reguladoras (T reg.) juegan un papel importante en el control de la respuesta inmune e inhiben las respuestas Th2, así como inflamación de las vías respiratorias y la hiperreactividad<sup>1, 2, 5, 34,35</sup>.

Después de un suplemento de vitamina D al inicio del estudio, los voluntarios fueron evaluados 4 semanas (visita 1) y 8 semanas después del inicio (visita 2). Los autores demostraron que en 46 participantes que completaron el estudio, 25 (OH) D se incrementó de  $23,9 \pm 12,9$  ng / ml al inicio del estudio a  $45,9 \pm 14,0$  ng / ml en la visita 1 y  $58,0 \pm 15,1$  ng / ml en la visita 2. En comparación con los niveles basales de % células reguladoras T ( $4,8 \pm 1,4$ ), la suplementación con vitamina D provocó un aumento significativo% células T reguladoras en visita de estudio 1 y la visita 2 ( $5,8 \pm 1,7$ ,  $P < 0,001$ , y  $5,6 \pm 1,6$ ,  $P < 0,001$ ), respectivamente.

Vitamina D inhibe las respuestas adaptativa Th1 adaptativos, pero tiene efectos variables sobre las respuestas Th2 en humanos. La vitamina D en sangre de cordón

umbilical inhibe el interferon, interleuquina -4 (IL), IL-13, pero aumenta respuestas Th2 en cultivos de células adultas de la sangre periférica<sup>2,3</sup>.

El papel exacto de la vitamina 1,25 (OH) 2D3 en células Th2 no es totalmente conocido. Según Staeva-Vieira y Freedman, la vitamina D inhibe la respuesta de IL-4, mientras que según lo indicado por Penna y Adorini y Canning et al. 1,25 (OH) 2D3 vitamina aumenta la producción de IL-10, por lo tanto, promueve la función de tipo Th2 T cooperadora<sup>18, 25,27</sup>.



## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuál es el efecto de la vitamina D3 en la respuesta clínica, espirométrica e inmunológica de pacientes con asma persistente de la consulta externa de inmunología del HJM un periodo de 12 semanas?

## JUSTIFICACION

Como sabemos las funciones de la Vitamina D en la regulación del calcio y metabolismo del hueso están bien establecidas, sin embargo estudios recientes han publicado nuevas funciones de dicha vitamina, incluso se sabe que la deficiencia de la misma esta vinculada con susceptibilidad a infecciones sobre todo del tracto respiratorio, asi como el desarrollo de enfermedades autoinmunes y cáncer. Por otro parte se ha reportado que el Asma es una de las causas mas comunes de enfermedad crónica a nivel mundial y que esta se ha ido incrementando en las ultimas décadas, actualmente se ha establecido una relación entre vitamina D y asma, es por ello el gran auge que esto ha tenido y se han realizado muchos trabajos en los que se han determinado por ejemplo: relación entre vitamina D y función pulmonar, bajos niveles de vitamina D y asma, vitamina D, función pulmonar y respuesta a esteroides, vitamina D y exacerbaciones en pacientes con asma severa, vitamina D como predictor de asma en niños, el impacto de la deficiencia de vitamina D en células inmunes de pacientes asmáticos, etc.

La evidencia reciente apunta que la vitamina D es un regulador esencial del sistema inmune, sin embargo son muy pocos los estudios que relacionan vitamina D y perfil inmunológico, falta por realizar muchos estudios para lograr un completo entendimiento de esta relación, es por ello que considero de suma relevancia la realización de este protocolo ya que el propósito de este es determinar la variación del perfil inmunológico (Respuesta Th1: IFN gamma, y respuesta Th2: IL-4, respuesta Th 17: Il-17 y FOX P3) en pacientes con asma del HJM tras la administración de Vitamina D y observar al final del estudio la relación entre perfil inmunológico y vitamina D, es decir identificar factores predictivos de respuesta o no a la vitamina D por ejemplo, en que género, edad, etc. se observa mayores índices de respuesta inmunológica si es que estas se presentan, así como evaluar la respuesta clínica y espirometrica.

## OBJETIVOS

### GENERAL:

- Determinar la respuesta clínica de pacientes con asma persistente con la administración de vitamina D3.
- Determinar cambios espirométricos asociados al manejo con Vitamina D3 en pacientes con asma persistente.
- Determinar células reguladoras (CD4-CD25-FOXP3) antes y después e manejo con Vitamina D3 en pacientes con asma persistente.

### ESPECIFICOS:

- Determinar el cambio de Respuesta Th1 - Th2 en pacientes con asma persistente tras la administración de vitamina D3
- Determinar las poblaciones de TH17 en pacientes con asma manejados con Vitamina D3.
- Evaluar tipo de población que presente asma persiste
- Evaluar la frecuencia de sexo y edad para este padecimiento
- Evaluar el estado de regulación de los pacientes con asma

### HIPOTESIS

#### Hipótesis alterna

La vitamina D3 mejora la respuesta clínica, espirométrica e inmunológica de pacientes con asma persistente de la consulta externa de inmunología del HJM un periodo de 12 semanas.

## **Hipótesis nula**

La vitamina D3 no mejora la respuesta clínica, espirométrica e ni la de tipo inmunológica de pacientes con asma persistente de la consulta externa de inmunología del HJM un periodo de 12 semanas

## **DISEÑO**

El estudio se realizó en el periodo comprendido de Mayo 2013 a Julio de 2013 en pacientes con asma persistente del Hospital Juárez de México. Se trata de un estudio prospectivo, observacional, experimental, longitudinal.

## **UNIVERSO**

Se incluyó a todos los pacientes que cumplieron con el diagnostico de asma de acuerdo a la severidad en asma leve, moderado y severo persistente de la consulta externa del servicio de Inmunología del HJM

## **MUESTRA**

Se evaluaron los pacientes que cumplieron con los requisitos para la realización del estudio y que aceptaron participar. Quedando finalmente con 30 pacientes de los cuales uno no se le realizó la espirometría por no tener la capacidad intelectual para entender el procedimiento sin embargo se realizaron el resto de estudios.

## **MATERIAL Y METODOS**

Población de estudio: representa pacientes con diagnóstico de asma persistente del servicio de Inmunología del Hospital Juárez de México evaluados de mayo a julio 2013.

Estimación país: se calcula que el 3.6% de la población nacional tiene asma<sup>4</sup>, de los cuales se dividen en los 31 estados de la república, el DF tiene múltiples centros de atención de este padecimiento, algunos llegan a este centro hospitalario pero a diversos servicios como Medicina Interna, neumología, urgencias, Geriátría, Pediatría Etc. De todos los pacientes que llegan al servicio de alergia de nuestro Hospital se dividen de acuerdo a severidad encontrando que solo 76 pacientes fueron persistentes cumpliendo los criterios de inclusión y no exclusión. El tamaño de la muestra se dejó en 30 pacientes para cumplir la confianza superior al 95%.

## **CRITERIOS DE SELECCION**

### **Criterios de inclusión:**

- 1.-Pacientes con diagnóstico de Asma en base a las recomendaciones del GINA
- 2.- Pacientes con diagnóstico de Asma de la consulta externa del servicio de Inmunología del HJM
- 3.-Pacientes con diagnóstico de asma en rangos de edad de 10 a 40 años
- 4.-Pacientes que acepten participar en este estudio.

### **Criterio de exclusión:**

- 1.- Pacientes que no cuentan con Diagnóstico de asma
- 2.-Pacientes que no son de la consulta externa del servicio de Inmunología del HJM
- 3.- Pacientes que no se encuentren en los rangos de edad

## TECNICAS

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, experimental, longitudinal de Mayo de 2013 a julio de 2013 en el cual se incluyeron a un total de 30 pacientes mayores de 15 años de ambos sexos que tuvieran diagnóstico asignado en el expediente de asma leve, moderada y severa persistente. Se excluyeron pacientes que no contaran con dicho diagnóstico, a pacientes que no fueran de este servicio o de esta unidad, aquellos que no estuvieran de acuerdo en participar en este estudio.

Todos los pacientes contaban con diagnóstico de asma el cual se encuentra asentado en los expedientes de cada uno de ellos ya fuera asma leve, moderada o severa persistente.

Descripción del procedimiento: Este estudio se definió en 3 etapas las cuales se llevaran a cabo de la siguiente manera:

**1ra etapa:** a los 30 pacientes se les realizó de manera basal un cuestionario clínico de control de asma (que consta de 5 preguntas cada uno con 5 respuestas con valor mínimo de 1 y máximo de 5) con punto de corte de 20 puntos o más para decir que el paciente está o no controlado. Durante esta etapa se realizó espirometría basal pre y postbroncodilatador, y finalmente se tomó una muestra de sangre de aproximadamente 4 ml para determinar respuesta Th1 a través de la medición de INF $\gamma$ , Th2 a través de IL4, TH17 a través de IL17 y células reguladoras a través de CD4+ CD25+ FOXP3+.

**2da etapa:** Correspondiente a la semana 6 de tratamiento con vitamina D3 (800 UI cada 24 hrs) se les realizó a los 30 pacientes la toma de una segunda muestra de sangre de 4 ml para evaluar si en esta etapa ya había alguna respuesta Th1 a través de la medición de INF $\gamma$ , Th2 a través de IL4, TH17 a través de IL17 y células reguladoras a través de CD4+ CD25+ FOXP3+.

**3ra etapa:** Corresponde a la semana 12 de tratamiento y con lo cual finalizó este estudio, se llevó a cabo la aplicación del cuestionario de control de asma final, espirometría final y la tercer toma de muestra sanguínea para determinar Th1 a través de la medición de INF $\gamma$ , Th2 a través de IL4, TH17 a través de IL17 y células reguladoras a través de CD4+ CD25+ FOXP3+.

## RESULTADOS

### ANALISIS ESTADISTICO.

Se utilizaron para el análisis de los diferentes resultados, chi cuadrada de Pearson y prueba exacta de Fisher, así como comparación de medias por T de Student, y comparación de medias con ANOVA.

La población final evaluada fue de 30 pacientes los cuales fueron 21 mujeres (70%) y 9 hombres (30%).

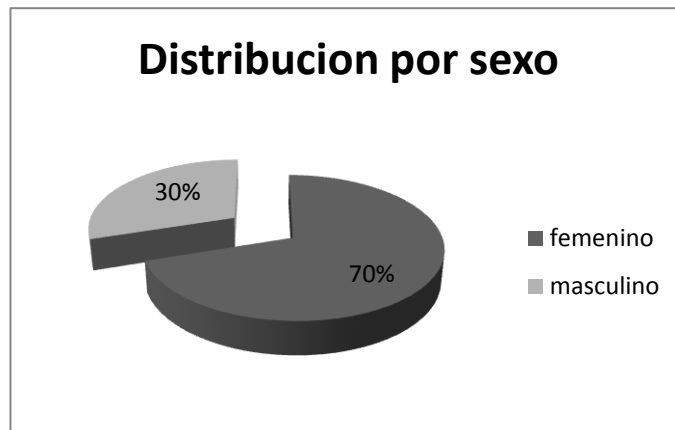


Figura 5 Distribución por sexo.

La población evaluada se presentó con edades de 16 a 61 años con una media de 34.43 una mediana de 32.5 y una moda de 30. Distribuyéndose de la siguiente manera:

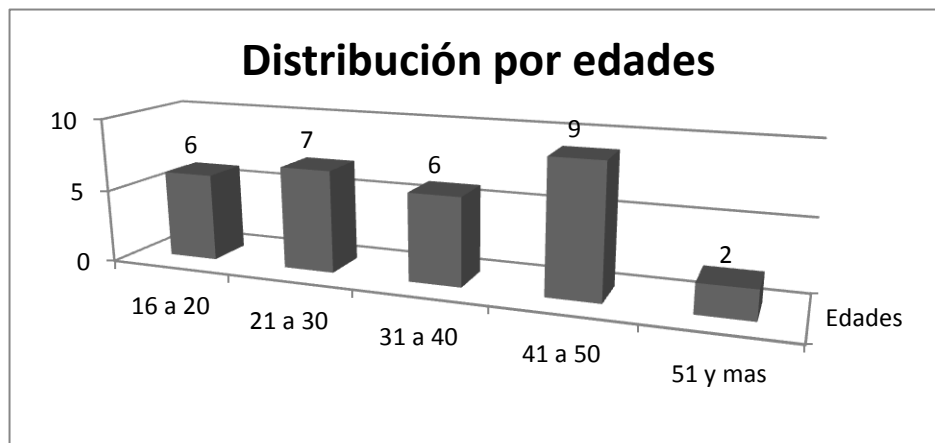


Figura 6 Distribución por edades

VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS:

El peso de los pacientes evaluados fue de 49.8 a 106 Kg con una media de 73.99, mediana de 70.80 y moda de 64. La talla fluctuó entre 1.43 a 1.86 m con una media de 1.62, mediana de 1.62 y moda de 1.65 m. El Índice de masa corporal fue de 20.58 a 39.95 con una media de 28.18, mediana de 26.93 y una moda de 20.58.

Estadísticos				
		peso	talla	IMC
N	Válidos	30	30	30
	Perdidos	0	0	0
Media		73.997	1.6247	28.1817
Mediana		70.800	1.6200	26.9300
Moda		64.0 <sup>a</sup>	1.65	20.58 <sup>a</sup>
Mínimo		49.8	1.43	20.58
Máximo		106.0	1.86	39.95

Tabla 1 variables antropométricas

La severidad del asma de los pacientes evaluados fue la siguiente: asma leve persistente 20 (66.7%), asma moderada persistente 9 (30%) y asma severa persistente 1 (3.3%)



Figura 7 Distribución de la severidad del asma



La mayor parte de la población no reporto comorbilidades 22 (73.3%) pero las comorbilidades no alérgicas asociadas con mayor frecuencia fueron: hipertensión 6 (20%), diabetes mellitus 1(3.3%) y otras 1(3.3%).

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1.00	22	73.3	73.3	73.3
	2.00	6	20.0	20.0	93.3
	4.00	1	3.3	3.3	96.7
	23.00	1	3.3	3.3	100.0
	Total	30	100.0	100.0	

Tabla 2 comorbilidades asociadas.

La encuesta de control de asma (M Thomas et al) evalúa 5 preguntas (4 de ellas se refieren a frecuencia síntomas y uso de medicación de rescate y una de ellas evalúa el control de asma por el propio paciente con un punto de corte de 20 o más puntos para decir que los pacientes están bien controlados. Encontrando que 20 pacientes (66.7) se encontraron descontrolados en el momento de la evaluación inicial y 10 pacientes (33.3%) se encontraron controlados.

Se evaluaron clínicamente los pacientes a través de encuesta de control de asma donde al inicio 20 pacientes 66.6% estaban descontrolados y 10 pacientes (33.3%) controlados. Posterior al manejo se repite la encuesta demostrando que 5 (16.7%) permanecieron descontrolados y 25 (83.3%) se controlaron.

Al evaluar las diferencias entre el resultado de la encuesta inicial contra la final se encontró una mejoría importante con una chi cuadrada de Pearson con valor de  $\chi^2 = 0.83$  y una prueba exacta de Fisher con  $p=0.033$ .

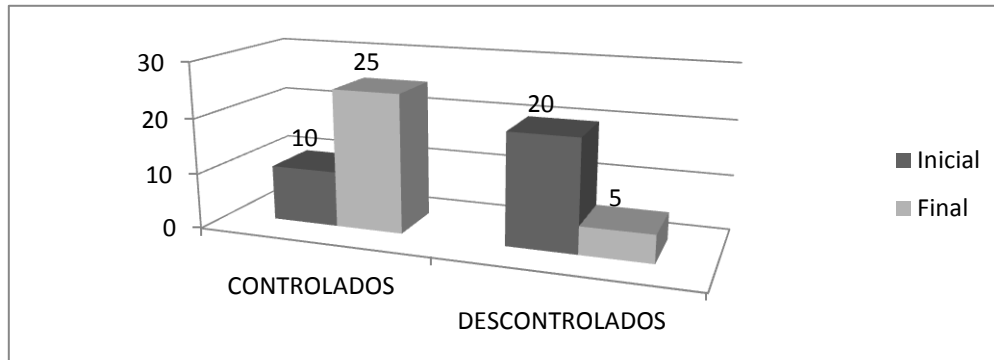


Figura 8 Control del asma encuesta inicial y final

Los reportes de espirometría inicial pre y post broncodilatador se compararon contra los resultados de espirometría final pre y post broncodilatador evaluando los siguientes parámetros FVC, FEV1, FVC/FEV1.

En primer lugar se evalúa la FVC encontrando que en la espirometría inicial prebroncodilatador los valores oscilaron de .31 a 1.19 con una media de .85 y post broncodilatador se encontraron cifras de FVC de .51 a 1.19 con una media de .90. En la espirometría final prebroncodilatador se encontró valores de FVC .57 a 1.16 con una media de .91 y post broncodilatador con valores de FVC de .66 a 1.17 con una media de 0.95. La prueba de comparación de medias por T de student si hay diferencias significativas entre los grupos de FVC inicial contra los del FVC final prebroncodilatador de 0.048 y postbroncodilatador de 0.063.

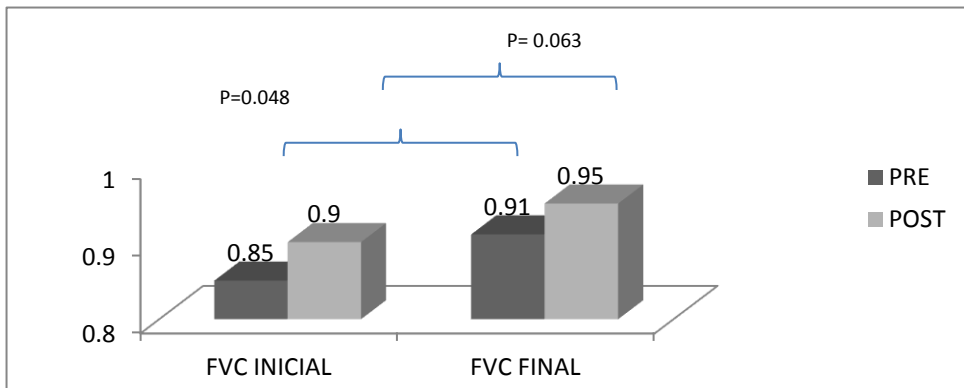


Figura 9 Respuesta espirométrica (FVC)

En segundo lugar se evaluó el FEV1 inicial pre broncodilatador y post broncodilatador y el FEV1 final pre broncodilatador y post broncodilatador encontrado en la espirometria inicial pre broncodilatador valores de FEV1 de .29 a 1.06 con una media de .77 y pos broncodilatador cifras de FEV1 de .58 a 1.12 con una media de .83. En la espirometria final pre broncodilatador se encontraron valores de FEV 1 de .53 a 1.07 con una media de .83 y post broncodilatador cifras de FEV1 de .52 a 1.13 con una media de .88.

La prueba de comparación de medias por T de student si hay diferencias significativas entre los grupos de FEV1 inicial contra los del FEV1 final prebroncodilatador de 0.021 y postbroncodilatador de 0.028.

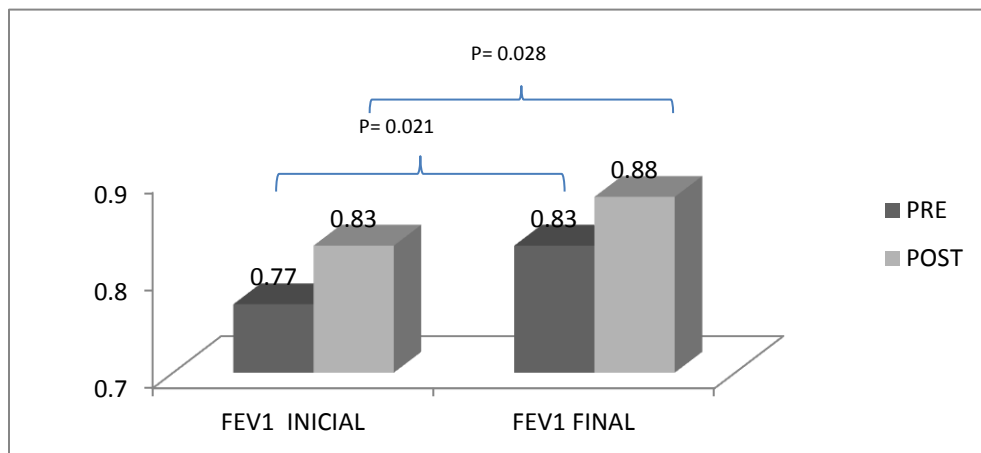


Figura 10 Respuesta espirométrica del FEV1

Por último se evaluó la relación FVC/FEV1 inicial pre y post broncodilatador con la relación final pre y post broncodilatador, encontrando en la espirometria inicial prebroncodilatador una relación FVC/FEV1 con valores de .61 a 1.52 con una media de .92 y post broncodilatador valores de FVC/FEV1 de .60 a 1.33 con una media de .92. En la espirometria final pre broncodilatador los valores de la relación de FVC/FEV1 fueron de .52 a 1.06 con una media de .90 y post broncodilatador cifras de FVC/FEV1 de .54 a 1.08 con una media de .92. La prueba de comparación de medias por T de student si hay diferencias significativas entre los grupos de FVC/FEV1 inicial contra los del FVC/FEV1 final prebroncodilatador de 0.53 y postbroncodilatador de 0.92.

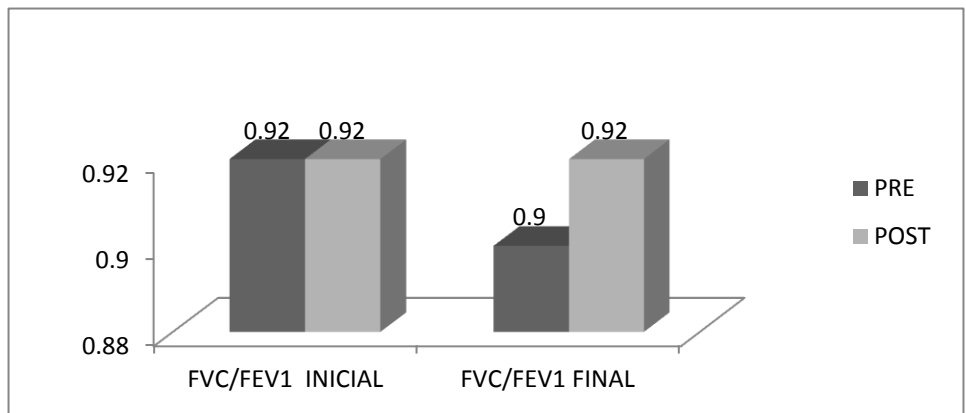


Figura 11 Respuesta espirométrica (FVC/FEV1)

Los datos inmunológicos indirectos de evaluación de TH1, TH2, TH17 Y T reguladoras revelan los siguientes resultados:

Para TH17 medido a través de la producción de IL17:

TH17 al inicio del estudio con una media de 4.43

TH17 a las 6 semanas de manejo con vitamina D3 con media de 5.57

TH17 a las 12 semanas de manejo con vitamina D3 con media de 2.51

TH1 inicial medida a través de la producción de INF  $\gamma$ :

TH1 al inicio del estudio con una media de 1.97

TH1 a las 6 semanas de manejo con vitamina D3 con media de 2.06

TH1 a las 12 semanas de manejo con vitamina D3 con media de 1.79

TH2 inicial medida a través de la producción de IL4:

TH2 al inicio del estudio con una media de 2.18

TH2 a las 6 semanas de manejo con vitamina D3 con media de 2.06

TH2 a las 12 semanas de manejo con vitamina D3 con media de 2.18

TReg inicial medida a través de la producción del marcador CD4, CD25, FOXP3:

Treg al inicio del estudio con una media de 1.99

Treg a las 6 semanas de manejo con vitamina D3 con media de 2.08

Treg a las 12 semanas de manejo con vitamina D3 con media de 1.62

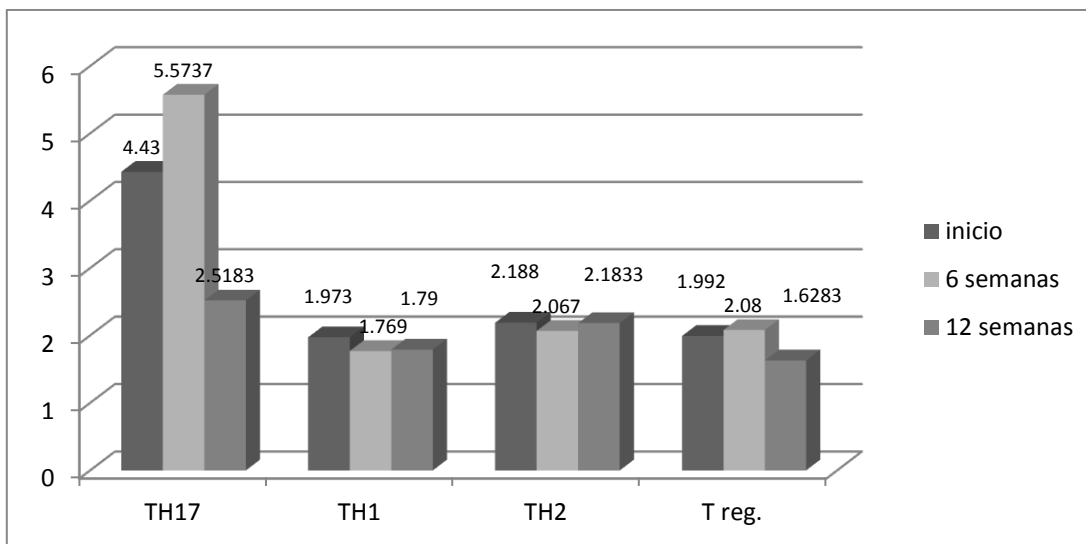


Figura 12 Reporte de medias de parámetros inmunológicos

Las pruebas estadísticas al comparar las medias por grupo por medio de prueba de ANOVA no son significativas:

**ANOVA de un factor**

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
th17m1	Inter-grupos	142.975	2	71.488	.784	.460
	Intra-grupos	7936.633	87	91.226		
	Total	8079.608	89			
th1m1	Inter-grupos	.755	2	.378	.067	.936
	Intra-grupos	492.920	87	5.666		
	Total	493.676	89			
th2m1	Inter-grupos	.282	2	.141	.047	.954
	Intra-grupos	260.450	87	2.994		
	Total	260.732	89			
trm1	Inter-grupos	3.440	2	1.720	1.535	.221
	Intra-grupos	97.454	87	1.120		
	Total	100.894	89			

Tabla 3 Significancias estadísticas por prueba de ANOVA

## DISCUSION

En la revisión y análisis de resultados de este estudio se observa que en el grupo que se estudió predominó el sexo femenino (lo que coincide con los reportes internacionales<sup>3,4</sup>) y el grupo de edad que predominó fue de 41 a 50 años. Donde las variables antropométricas son acordes de acuerdo a la edad y a previos comparativos de nuestra población.

En lo que respecta a la clasificación de la severidad del asma de acuerdo a las guías GEMA 2009 se encontró que la mayoría de los pacientes evaluados presentaban asma leve persistente 20 pacientes (66.7%), que corresponde a la mayoría de la población que acude a nuestra unidad ya sea a valoración inicial o a seguimiento, asma moderada persistente 9 pacientes (30%) y asma severa persistente 1 (3.3%). Esto datos coinciden con los reportes internacionales ya que el porcentaje de pacientes con asma severo es muy bajo, por lo que en nuestro estudio predominaron pacientes con asma leve y moderada persistente.

La mayor parte de la población de nuestro grupo de estudio no reportó comorbilidades 22 pacientes (73.3%) pero las comorbilidades no alérgicas asociadas con mayor frecuencia fueron: hipertensión 6 pacientes (20%), diabetes mellitus 1 paciente (3.3%) y otras 1 paciente (3.3%). Esto es esperado ya que las comorbilidades alérgicas concomitan frecuentemente entre sí, pero las comorbilidades no alérgicas parecen coincidir con lo esperado en la población general.

El primer aspecto y que se englobó dentro de los objetivos a evaluar fue la respuesta clínica al final del estudio a través de la encuesta de control de asma y se encontró que al inicio 20 pacientes (66.6%) estaban descontrolados y 10 pacientes (33.3%) controlados. Posterior al manejo con vitamina D3 y al finalizar nuestro estudio se repitió la encuesta de control de asma demostrando que 5 pacientes (16.7%) permanecieron descontrolados y 25 (83.3%) se controlaron. Al evaluar las diferencias entre el resultado de la encuesta

inicial contra la final se encontró una mejoría importante con una chi cuadrada de Pearson con valor de  $\chi^2 = 0.83$  y una prueba exacta de Fisher con  $p=0.033$ .

Lo anterior demuestra que tras la administración de vitamina D3 el 83% los pacientes se controlaron clínicamente del asma y se ve reflejado por que los pacientes refirieron presentar menos sintomatología, menos exacerbaciones y menor uso de medicación de rescate como se ha reportado en algunos estudios de casos y controles<sup>3</sup>.

Todos los estudios reportados en los cuales se han medido niveles de vitamina D3 en pacientes con asma se han encontrado niveles disminuidos de la misma lo que se correlaciona con mal control del asma. En el caso de nuestro estudio no se realizó medición de niveles de vitamina D3, pero podemos inferir que se encontraban disminuidos esto apoyado en base a la literatura internacional y debido a que en un inicio solo el 10% de los pacientes se reportaron como controlados y al finalizar las 12 semanas de administración de vitamina D3, se observa que 83.3% de los pacientes se reportaron como controlados.

La evaluación espirométrica demostró mejoría de los parámetros de FVC y de FEV1 lo que pone de manifiesto que la vitamina D3 puede en estos casos ser la responsable de dicho cambio. Lo anterior apoyado con los estudios de Peter N Black donde demuestra relación de carencia Vitamina D3 y deterioro de los parámetros FEV1 y FVC, por lo tanto la suplementación de esta vitamina puede participar en la buena respuesta espirométrica.

En relación FVC/FEV1 no se demostró que este parámetro se modificara por la terapia, sin embargo se mantuvieron los valores finales comparados con los iniciales, esto era esperado ya que la relación solo se modificaría si previamente estuviera alterada y recordando que los parámetros más importantes en nuestro estudio fueron la FVC y FEV1 ya que la relación FVC/FEV1 es el resultado de ambas. En los pacientes con asma el parámetro espirométrico que más se utiliza para evaluar severidad de asma es el FEV1 y en este sentido se encontró significancia estadística posterior a la administración de vitamina D3 en nuestros pacientes evaluados. En el estudio reportado por Haifa Maalmi en el cual se evaluó respuesta espirométrica en pacientes con asma únicamente se



encontró mejoría en la capacidad vital forzada no así en el FEV1, en el caso de nuestro estudio se encontró mejoría en ambos parámetros tanto inicial pre y post broncodilatador como final pre y post broncodilatador.

Esta mejoría espirométrica sugiere y apoya a los estudios internacionales que la vitamina D tiene un potencial terapéutico sobre todo en pacientes con asma severo aunado al uso de esteroides para obtener una mejor respuesta clínica.

El tercer objetivo evaluado fue la respuesta inmunológica la cual no presentó modificaciones significativas en la producción de IFN $\gamma$ , IL4, IL17 ni FOXP3.

La hipótesis formulada en nuestro estudio hace mención a evaluar cuál es el efecto de la vitamina D3 en la respuesta inmune y sobre todo se esperaba obtener una respuesta marcada de la población de células T reguladoras, sin embargo esto no se observó, lo que nos hace pensar que para obtener niveles significativos de células reguladoras es probable se requiera más tiempo, así como realizar más estudios con estas mismas características, correlacionar niveles de vitamina D3 al inicio y al final del estudio y poder evaluar así la respuesta inmune. Por otro lado la muestra es pequeña lo que puede crear estas escasas diferencias entre las evaluaciones de células.

Estos hallazgos podrían ser confirmados prospectivamente con la realización de estudios multivariados acerca del uso de la vitamina D3 en pacientes con asma sobre todo con enfoque en el aspecto inmunológico ya que se ha reportado que la vitamina D3 es un importante promotor de células T reguladoras en pacientes con asma.

En el aspecto clínico y espirométrico nuestra investigación apoya a los estudios reportados en los cuales se ha demostrado mejoría en dichos parámetros.

## CONCLUSIONES

Era de suma importancia llevar a cabo este estudio ya que existen pocos registros en la literatura y ninguno realizado en México, en el cual se analicen de manera conjunta la respuesta clínica, espirométrica e inmunológica en pacientes con asma persistente tras la administración de vitamina D3.

En la práctica clínica del servicio de inmunoalergia atiende a una población importante de pacientes con asma persistente, y los resultados obtenidos fueron satisfactorios por lo que será de importancia poder publicar estos resultados ya que en las guías actuales la vitamina D3 aún no tiene un nivel de recomendación como parte del tratamiento en pacientes asmáticos.

Dentro de los resultados de este estudio se corrobora que la población más afectada son mujeres de edad media, en cuanto a la severidad del asma predominó el asma leve persistente, en segundo lugar asma moderada y por último asma severa persistente.

La respuesta clínica que se analizó a través del cuestionario clínico se encontró mejoría notable en el control de los síntomas. Correlacionando de manera indirecta que los pacientes con asma cursan con niveles bajos de vitamina D3 y tras la administración de la misma se observa mejoría clínica traducido en menos exacerbaciones y menor uso de medicación de rescate.

En la respuesta espirométrica se observó mejoría significativa sobre todo en los parámetros de FVC, FEV1 y la relación FVC/FEV1 se mantuvo constante

En la respuesta inmunológica se no observó cambios significativos en las poblaciones TH1-TH2, TH17 y T reg.

Por lo que podemos concluir de manera global que hubo una respuesta estadísticamente significativa tras la administración de vitamina D3 en la respuesta clínica, espirométrica, y no así en la respuesta inmunológica en un periodo de 12 semanas de administración.

## BIBLIOGRAFIA

1. *The impact of vitamin D on regulatory T cells.* . **S.Chambers Emma, M.Hawryloicz Catherine.** 11, 2012, Curr Allergy Asthma , págs. 29-36.
2. *The impact of vitamin D deficiency on immune T cells in asthmatic children: a case-control study.* **Haifa Maalmi, Berraies Anissa.** s.l. : Journal of asthma and Allergy, 2012, Journal of asthma and Allergy, págs. 11-19.
3. *www.gemasma.com.* **2009, Guia española para manejo del asma.**
4. *www.ginasthma.com.* **asthma, Global Burden of asthma.**
5. *Vitamina D the inmune system and asthma.* **lange E. Nancy, Litonjua Augusto.** s.l. : Expert rev clin inmunol, 2009, Vol. 11.
6. *The targets of vitamin D depen on nthe differentiation and activation status of CD4 positive T cells.* **Mahon BD, witkke A, Weaver V, Cantorna MT.** s.l. : Biochem, 2003, Vol. 89 (5).
7. *Regulatory T cells induced by 1 alfa 25- dihydroxyvitamin D3 and micophenolate mofetil treatment mediate transplantation tolerance.* **Gregori S, Casorati M, Amuchastegui S, Smiroldo S, Davalli, Adorini L.** s.l. : Inmunol, 2001, Vol. 168 (4).
8. **Gregori S, Giarratana N, Smiroldo S, Uskokovic M, Adorini L 1&25-dihydroxyvitamin D3 analog enhances regulatory T cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice.** s.l. : Diabetes, 2002, Vol. 21 (5).
9. *Regulatory T cells control the development of allergic disease and asthma.* **Umetsu DT, Akbari O, Dekruyff RH.** s.l. : J. allergy Clin Inmunol, 2003, Vol. 112 (3).
10. *Potential role of interleukin 10 secreting regulatory T cells in allergy and asthma.* **Hawrylowicz CM, O´Garra A.** s.l. : Nat Rev. Inmunol, 2005, Vol. 5 (4).
11. *The Role of vitamin D in regulating Inmune Responses.* **MD2, Elias Toubi MD 1 and Yehuda Shoenfeld.** s.l. : IMAJ, march 2010, Vol. 12.
12. *Vitamin D and asthma .* **Graham Devereux, helen Macdonald,.** s.l. : Amj Respir Crit Care, 2009, Vol. 179.
13. *The commplex Role of Vitamin D in autoimmune diseases* *Scandinavian Journal of Immunology.* **P Szodoray, B Nakken, J Gaal.** 2008, Vol. 68.

14. *Vitamin D deficiency is associated with decreased lung function in chinese adults with asthma.* **Li F, peng M, Jiang, et al.**, s.l. : Respiration , 2011, Vol. 81 (6).
15. *Vitamin D serum levels and markers of asthma control in italian children.* **Chinellato I Piazza M, Sandri M, Peroni D, piacentini G, Boner AL.** s.l. : J Pediatr, 2011, Vol. 158 (3).
16. *Vitamin D deficiency.* **MF, Holick.** s.l. : N Engl J Med, 2007, Vol. 357 (3).
17. *Vitamin effects on the immune system: Vitamins A and D take centre stage.* **UH, Mora JR M Vonn Andrian.** s.l. : Nat rev immunol, 2008, Vol. 8(9).
18. *Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiples health outcomes.* **Bischoff- ferrari HA, Giovannucci E, Willet WC, dietrich T, Dawson-Hughes B. I.** s.l. : Am J Clin Nutr, 2006, Vol. 84 (1).
19. *Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence.* **Cantorna MT, Mahon BD.** s.l. : Exp Biol Med, 2004, Vol. 229 (11).
20. *Human T Lymphocytes are direct targets of 1-25 dihydroxyvitamin D3 in the immune system.* **Baeke F, Korf H, Overbergh L, et al.** s.l. : J Steroid Biochem Mol Biol, 2010, Vols. 121 (1-2).
21. *The vitamin D receptor is required for iNKT cell development.* **Yu S, Cantorna MT.** s.l. : Proc Natl Acad Sci USA, 2008, Vol. 105.
22. *Vitamin D and the immune system.* **Maruotti N, Cantatore FP.** s.l. : J Rheumatol, 2010, Vol. 37 (3).
23. *Regulatory T cells in asthma.* **Lloyd CM, Hawrylowicz CM.** s.l. : Immunity, 2009, Vol. 31(3).
24. *Reversing the defective induction of IL-10 secreting regulatory T cells in glucocorticoid resistant asthma patients.* **Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, et al.** s.l. : J Clin Invest, 2006, Vol. 116 (1).
25. *Vitamin D receptor-deficient mice fail to develop experimental allergic asthma.* **Wittke A, Weaver V, Mahon BD, August A, Cantorna MT.** s.l. : J Immunol, 2004, Vol. 173 (5).
26. *Association of vitamin D receptor genetic variants with susceptibility to asthma and atopy.* **Poon AH, Laprise C, Lemire M, et al.** s.l. : Am J Respir Crit Care Med , 2004, Vol. 170 (9).
27. *Vitamin D controls T cell antigen receptor signalling and activation of human T cells.* **Von Essen MR, Kongsbak M, Schjerling P, Olgard K, Odum N, Geisler C.** s.l. : Nat Immunol., 2010, Vol. 11 (4).

28. *Unexpected actions of vitamin D; new perspectives on the regulation innate and adaptative immunity.* **Adams JS, Hewison M.** s.l. : Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2008, Vol. 4.
29. *serum Vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management program Study.* **Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, et al.** s.l. : J Allergy Clin Immunol, 2010, Vol. 126 (1).
30. *Vitamin D and Immunology of immunology of innate immunity.* **M., Hewison.** s.l. : Mol Cell Endocrinol, 2010, Vol. 321 (2).
31. *Diagnosis and treatment of vitamin D deficiency.* **Canell JJ, Hollis BW, Zasloff m, Heancy RP.** s.l. : Expert Opin Pharmacother, 2008, Vol. 9 (1).
32. *Vitamin D receptor- deficient mice fail to develop experimental allergic asthma.* **Wittke A, Weaver V, Mahon BD, August A, Cantorna MT.** s.l. : J Immunol, 2004, Vol. 173 (5).
33. *La prueba de control de asma como herramienta para predecir el control del asma definido por las directrices de GINA.* **Mike Thomas, Stephen Kay, James Pike.** s.l. : Primary care Respiratory journal, 2009, Vol. 18 (1).
34. *FOX P3: Controlador maestro de la generacion y funcion de las celulas reguladoras naturales.* **Gonzalez Parias Jose Luis, Duque Giraldo Victoria E, Velazquez Lopera Margarita M.** 2010, Vol. 29 (2).
35. *Interleucina 17, Funciones biologicas y su receptor.* **Flores Garcia Yewel, Talama Rohana Patricia.** s.l. : CINVESTAV, 2012, Vol. 31 (1).

## ANEXOS

M Thomas *et al.*

### Apéndices y Tablas y Figuras en Línea

#### Apéndice 1. Prueba de Control del Asma™<sup>®</sup> como se incluyó en la encuesta Respiratoria DSP VI

##### Prueba de Control del Asma™

La siguiente prueba puede ayudar a las personas con asma (12 años o mayores) a evaluar su control del asma. Por favor, enclere en un círculo la calificación adecuada para cada pregunta. Son CINCO preguntas en total. Por favor, responda las preguntas con toda la sinceridad posible.

35a. Durante las últimas 4 semanas, ¿qué tan frecuentemente le impidió el asma llevar a cabo todas sus actividades en el trabajo, la escuela o el hogar?

- 1 Siempre       2 Casi siempre       3 A veces       4 Pocas veces       5 Nunca

35b. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha sentido que le fallaba el aire?

- 1 Más de una vez al día       2 Una vez al día       3 De 3 a 6 veces por semana       4 1 ó 2 veces por semana       5 Nunca

35c. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia lo despertaron por la noche o más temprano de lo habitual por la mañana los síntomas de asma (sibilancia [silbido al respirar], tos, falta de aire, opresión o dolor en el pecho)?

- 1 4 noches o más por semana       2 De 2 a 3 noches por semana       3 Una vez por semana       4 Una o dos veces       5 Nunca

35d. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha utilizado su inhalador de rescate (por ejemplo, salbutamol)?

- 1 3 veces o más al día       2 1 ó 2 veces al día       3 2 ó 3 veces por semana       4 Una vez por semana o menos       5 Nunca

35e. ¿Cómo calificaría el control de su asma durante las últimas 4 semanas?

- 1 Nada controlada       2 Mal controlada       3 Algo controlada       4 Bien controlada       5 Totalmente controlada

## CONSIDERACIONES ETICAS

El estudio que se realizó se consideró de RIESGO MINIMO. Por las siguientes 2 condicionantes:

- 1.-Toma de muestra de sangre total por punción Venosa.
- 2.- Administración de Vitamina D (800 UI cada 24 hrs por 12 semanas)

Propuesta de Control de Riesgo:

Prevención: Uso de técnica estandarizada de punción venosa braquial.

Minimización del Riesgo: Toma de muestra por médico con punzocat desechable.

Identificación Temprana de Evento Adverso: Vigilancia en el consultorio por 10min posterior a la punción. Orientación al paciente y cita abierta a Urgencias en caso de anomalías en la región. Se indicó suspender inmediatamente la administración de vitamina D en caso de presentar algún efecto y reportarlo de inmediato al investigador.

Todos los pacientes que estuvieron de acuerdo en participar en este estudio firmaron carta de Consentimiento Informado como requisito, el cual se anexo al expediente clínico.

## GLOSARIO DE TERMINOS

**SEXO:** Variable biológica y genética que divide a los seres humanos en dos posibilidades solamente: mujer u hombre.

**EDAD:** es un variable que permite hacer mención al tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo.

**PESO:** es la variable que se refiere a la masa que ocupa un sujeto expresado en kilogramos.

**TALLA:** es la variable que expresa la altura de los sujetos expresada en metros.

**IMC:** es la relación entre el peso y la talla considerándose como normal de 18 a 25, de 26 a 30 se considera sobrepeso, 31 a 35 obesidad de primer grado, 36 a 40 obesidad de segundo grado y más de 41 obesidad de tercer grado.

**IL 17:** Citocina que participa en el desarrollo de la autoinmunidad, inflamación e inmunidad tumoral además de participar en la defensa del huésped en defensa de infecciones bacterianas y fungicas.

**IL4:** Citocina que regula múltiples funciones como proliferación, diferenciación y apoptosis, implicada en el desarrollo de enfermedades autoinmunitarias.

**FOXP3:** factor regulador de la transcripción que participa directamente en la función de las células reguladoras T CD4+.

**FVC:** Al volumen de aire (en litros) que se puede sacar de los pulmones totalmente inflados se le denomina capacidad vital forzada.

**FEV1:** Es la cantidad de aire que puede sacar un individuo un segundo después de iniciar la exhalación teniendo los pulmones completamente inflados y haciendo su máximo esfuerzo, expresada en porcentaje.

**FVC/FEV1:** el cociente entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y la capacidad vital forzada (FVC), índice llamado FEV1/FVC. Vimos que normalmente el FEV1 es el 80% de la capacidad vital en personas jóvenes, esto quiere decir que el FEV1/FVC es de 80%.