

Efectos de la concentración de 25-hidroxi vitamina D sobre la gravedad y el control del asma en pacientes asmáticos en edad escolar

Effects of 25 hydroxy vitamin D levels on the severity and asthma control in school age asthma patients

Dra. Merve Havan^a, Prof. Asoc. Dr. Cem H. Razi^b, Dra. Ayse D. Bulus^c,
Dr. Ali O. Köksal^a y Prof. Asoc. Dra. Nesibe Andiran^c

RESUMEN

Objetivo. Determinar la concentración de vitamina D en pacientes de entre 6 y 18 años de edad sometidos a un seguimiento por asma y la relación entre la concentración de vitamina D y el control y la gravedad del asma.

Materiales y métodos. Se inscribió en el estudio a pacientes con asma y voluntarios sanos de entre 6 y 18 años de edad, asignados al grupo de pacientes y al grupo de referencia, respectivamente. Se registraron las características demográficas y los hallazgos clínicos de los pacientes, y se les realizó una prueba funcional respiratoria. Se estimaron el índice de masa corporal (IMC) y la concentración de 25-hidroxi vitamina D (25(OH)D), calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, inmunoglobulina E total y eosinófilos de todos los pacientes. La gravedad del asma y las condiciones de control se determinaron según los criterios de la Iniciativa Global para el Asma (*Global Initiative for Asthma*, GINA).

Resultados. Se incluyó a 72 pacientes con asma y a 66 niños sanos. En comparación con el grupo de referencia, en el grupo de pacientes se detectó una menor concentración de vitamina D. En 38 (52,8%) niños del grupo de pacientes con asma se observó deficiencia de vitamina D; en este grupo, el control del asma era deficiente y la gravedad, significativamente mayor. No se observó una correlación significativa entre la concentración de vitamina D y el sexo, la obesidad, las pruebas funcionales respiratorias, las pruebas cutáneas, la concentración sérica de eosinófilos e inmunoglobulina E (IgE) total.

Conclusión. La deficiencia y la insuficiencia de vitamina D fueron más frecuentes en los niños con asma, en comparación con los niños del grupo de referencia. Una menor concentración de vitamina D se asocia con un control deficiente del asma y una mayor gravedad de esta.

Palabras clave: asma, vitamina D, control del asma, gravedad del asma, niños.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.336>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.336>

a. Departamento de
Pediatria.

b. Departamento
de Alergia e
Inmunología
Pediátricas.

c. Departamento de
Endocrinología
Pediátrica.

Hospital de Formación
e Investigación de
Keçiören, Ankara,
Turquía.

Correspondencia:
Dr. Ali O. Köksal:
koksals6623@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 4-7-2016
Aceptado: 23-1-2017

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad crónica e inflamatoria del aparato respiratorio acompañada de hipersensibilidad de las vías respiratorias, sibilancias recurrentes, disnea y tos.¹ En los últimos 20 a 30 años, con el pico significativo del asma, el índice de niños y adolescentes con diagnóstico clínico de asma aumentó del 9% al 17%.² Los resultados del Estudio Internacional de Asma y Alergias en la Niñez (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*, ISAAC), llevado a cabo con la misma metodología en 56 países, demostró que la frecuencia del asma varía entre el 1,6% y el 36,8%.³

La deficiencia de vitamina D es un problema médico frecuente que afecta a aproximadamente un millón de niños y adolescentes en todo el mundo.⁴ Según los datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (*National Health and Nutrition Examination Survey*, NHANES), solamente un cuarto de los adolescentes y adultos de los Estados Unidos tienen una concentración adecuada de vitamina D.⁵ Además de los efectos sobre el metabolismo del calcio y el desarrollo óseo, se cree que la vitamina D también regula intensamente el sistema inmunitario y tiene una función potencial en varias enfermedades alérgicas.⁶ El hecho de que haya receptores de vitamina D (RVD) en todas las células (cerebro, corazón, estómago, páncreas, pezones, gónadas, linfocitos T y B, monocitos, pulmones, etc.) excepto en los huesos indica que la vitamina D participa

Cómo citar: Havan M, Razi CH, Bulus AD, et al. Efectos de la concentración de 25-hidroxi vitamina D sobre la gravedad y el control del asma en pacientes asmáticos en edad escolar. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):336-342.

en la función tisular y podría estar asociada con diversas enfermedades.⁷

Las infecciones virales son el principal factor de riesgo conocido en la aparición de una crisis asmática. Durante una infección viral, la vitamina D es responsable de la producción de catelicidina, un polipéptido antimicrobiano. Según las investigaciones, los suplementos de vitamina D reducen las infecciones de las vías respiratorias altas de forma significativa.^{8,9} La vitamina D regula la respuesta inflamatoria al inhibir la secreción de los mediadores, tales como la interleucina 2 (IL-2) y el interferón γ (IFN- γ) de los linfocitos T cooperadores 1 y la interleucina 4 (IL-4) de los linfocitos T cooperadores 2.¹⁰

El efecto de la vitamina D sobre el proceso inflamatorio también afecta la respuesta al tratamiento corticoesteroideo, relevante en el tratamiento del asma.¹¹

El objetivo de este estudio fue determinar si los pacientes de entre 6 y 18 años de edad sometidos a un seguimiento por asma presentaban deficiencia de vitamina D e investigar la relación entre la concentración de vitamina D y el control y la gravedad del asma.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño: ensayo transversal.

El grupo del estudio estuvo conformado por pacientes con asma acompañada de tos y sibilancias persistentes ingresados en el Departamento de Alergia Pediátrica del Hospital de Formación e Investigación de Keçiören entre abril y junio de 2014. Los criterios de inclusión eran tener entre 6 y 18 años de edad y tener diagnóstico actual de asma. El criterio de exclusión era tener una enfermedad crónica que no fuera asma (fibrosis quística, displasia broncopulmonar). El grupo de referencia estuvo conformado por niños sin antecedentes de enfermedad crónica, enfermedad de las vías respiratorias bajas ni sibilancias y de la misma edad y sexo que el grupo del estudio ingresados en el Departamento de Pediatría para un control de rutina.

Se administró una encuesta detallada en la que se incluían características demográficas, mediciones antropométricas, tratamiento previo con vitamina D, duración y propiedades de los síntomas del asma, situación actual de atopía, fármacos administrados para el tratamiento del asma, control del asma y gravedad en los últimos tres meses, crisis asmáticas en el año previo y todas las enfermedades diagnosticadas por un

médico; además se hizo una exploración física.

Se registraron la edad, el peso y la estatura de todos los pacientes. Se calculó el índice de masa corporal (IMC) con la fórmula peso (kg)/estatura (m²) y se evaluó el percentilo del IMC según los estándares de Neyzi.¹² A todos los pacientes se les realizó una prueba funcional respiratoria (PFR). La PFR se midió con un espirómetro electrónico (calibrado) en la Policlínica de Alergia Pediátrica de acuerdo con los criterios de la Sociedad Torácica Estadounidense (*American Thoracic Society*, ATS).¹³ Un miembro del personal de enfermería de alergia pediátrica midió el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) y la capacidad vital forzada (CVF) con gafas nasales. Se confirmó que los pacientes no hubieran usado broncodilatadores en las 6 horas previas al procedimiento. Se registraron las pruebas cutáneas y la situación de atopía de los pacientes sometidos a un seguimiento por asma.

También se registraron la gravedad de las crisis asmáticas y el tipo de control. La gravedad de las crisis asmáticas se clasificó en intermitente, leve persistente, moderada persistente y grave persistente con base en los síntomas y hallazgos especificados en los criterios de la Iniciativa Global para el Asma (*Global Initiative for Asthma*, GINA).¹

Según estos criterios, se clasificó el tipo de control del asma en tres grupos: adecuadamente controlada, parcialmente controlada y no controlada, según la frecuencia de los síntomas, la restricción de la actividad, los despertares nocturnos, el uso de agonistas β_2 , los valores de la PFR (flujo espiratorio máximo [FEM], VEF1) y el conteo de crisis asmáticas en el año previo.¹

Además, se obtuvieron muestras de sangre venosa periférica de todos los pacientes para determinar los parámetros séricos de calcio (Ca), fósforo (P) y fosfatasa alcalina (FA) que pueden afectar la 25-hidroxi vitamina D (25(OH) D), un hemograma completo (porcentaje de eosinófilos), la inmunoglobulina E (IgE) total y la concentración de vitamina D. Se transfirieron 2 mililitros de sangre venosa de los pacientes a 2 tubos de ensayo con EDTA; uno se usó para el hemograma fotométrico realizado con un equipo LH 780 de Beckman. Un conteo de eosinófilos por encima de 400 células/mm³ se consideró eosinofilia. Dos mililitros de sangre se transfirieron directamente a tubos de ensayo para bioquímica para la determinación de Ca, P, FA e IgE en suero. Las muestras de sangre transferidas a tubos de ensayo para bioquímica

se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 10 minutos. Una vez coaguladas, se centrifugaron a 4500 rpm durante 5 minutos. Luego se congelaron a -80°C hasta el análisis de todas las muestras de suero. Antes del análisis, se dejaron reposar las muestras de un día para el otro a -20°C y luego se las descongeló a $+4^{\circ}\text{C}$.

A partir de las muestras, se midieron el Ca, el P y la FA con un método fotométrico con un equipo AU 680 de Beckman, mientras que la IgE total se midió con un método nefelométrico con un equipo Immage 800 de Beckman Coulter. Una concentración de IgE sérica por encima de 180 UI/ml se consideró elevada.

Se determinó la concentración sérica de vitamina D mediante la 25(OH)D. La 25(OH)D es la forma circulatoria más importante, tiene una vida media de 2 a 3 semanas e indica tanto la ingesta exógena de vitamina D como la producción endógena.¹⁴ El nivel circulatorio de la forma biológicamente activa 1,25-dihidróxi colecalciferol es una milésima de 25(OH)D y

tiene una vida media breve (de 4 a 6 horas), lo que no permite hacer mediciones. Se colocaron 2 mililitros de sangre venosa recolectada para la medición de vitamina D en tubos de ensayo con EDTA y se determinó la concentración de 25(OH)D con un equipo Liaison de DiaSorin mediante un ensayo inmunométrico por quimioluminiscencia. Una concentración sérica de 25(OH)D por debajo de 15 ng/ml se consideró deficiencia de vitamina D; entre 15 y 20 ng/ml, insuficiencia de vitamina D; por encima de 20 ng/ml, normal; y por encima de 150 ng/ml, intoxicación por vitamina D.¹⁴

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Universitario y de Investigación de Keçiören (núm.: B.10.4.İSM.4.06.68.49). Se obtuvo el consentimiento informado de los padres de todos los participantes.

Análisis estadístico

El análisis de los datos se hizo con el programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) para el paquete Windows 15 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.). Las estadísticas de identificación de las variables con distribución normal se expresan como media \pm desviación estándar; las variables sin distribución normal, como mediana (mín.-máx.); y las variables nominales, como cantidad de casos y porcentajes.

En el caso de dos grupos, se analizó la significación de la diferencia entre los porcentajes de los grupos con la prueba t de Student, y la significación de la diferencia entre las medianas, con la prueba U de Mann Whitney Test. En el caso de más de dos grupos, se analizó la significación de la diferencia entre los porcentajes de los grupos con el análisis de la varianza (ANOVA), y la significación de la diferencia entre las medianas, con la prueba de Kruskal Wallis. Las variables nominales se evaluaron con la prueba de χ^2 de Pearson o la prueba exacta de Fisher. Un resultado de $p < 0,05$ se consideró significativo en términos estadísticos.

TABLA 1. Características demográficas del grupo de pacientes y el grupo de referencia

| | Grupo de pacientes con asma n= 72 | Grupo de referencia n= 66 | p |
|--------------------------|--------------------------------------|------------------------------|--------------|
| Sexo n, (%) | | | |
| Femenino | 38 (52,8) | 36 (54,5) | |
| Masculino | 34 (47,2) | 30 (45,5) | 0,830 |
| Edad* | 10,28 \pm 2,70 | 10,81 \pm 2,69 | 0,198 |
| IMC (kg/m ²) | 18,92 | 19,07 | 0,460 |
| IMC n, (%) | | | |
| > percentilo 95 | 8 (53,3) | 7 (46,7) | |
| Percentilo 85-95 | 3 (25) | 9 (75) | 0,200 |
| Percentilo 5-85 | 58 (54,2) | 49 (45,8) | |
| < percentilo 5 | 3 (52,2) | 1 (1,5) | |
| IgE total* | 178 \pm 269,6 | 41,1 \pm 76,85 | 0,000 |
| Eosinófilos* | 224,2 \pm 170,9 | 152,1 \pm 171,3 | 0,003 |
| Ca* | 9,81 \pm 0,38 | 9,81 \pm 0,38 | 0,061 |
| P* | 4,35 \pm 0,544 | 4,2 \pm 0,62 | 0,551 |
| FA* | 204 \pm 84,9 | 198 \pm 69,8 | 0,946 |
| VEF1* | 84,84 \pm 12,25 | 96,15 \pm 9,82 | 0,000 |
| VEF1/CVF* | 110,22 \pm 5,69 | 112,77 \pm 5,010 | 0,001 |

*media \pm DE.

TABLA 2. Evaluación del grupo de pacientes y el grupo de referencia con base en la concentración de vitamina D

| | Grupo de pacientes con asma n= 72 | Grupo de referencia n= 66 | p |
|--|--------------------------------------|------------------------------|--------------|
| Concentración de vitamina D (ng/ml)* | 14,44 \pm 6,203 | 17,85 \pm 6,67 | 0,004 |
| Concentración de vitamina D n, (%) | | | |
| Concentración normal de vitamina D (>20 ng/ml) | 14 (19,4) | 23 (34,8) | 0,041 |
| Insuficiencia/deficiencia de vitamina D (\leq 20 ng/ml) | 58 (80,6) | 43 (65,2) | |

*media \pm DE.

RESULTADOS

Se inscribió en el estudio a 72 pacientes con asma y a 66 niños sanos en el grupo de pacientes y el grupo de referencia, respectivamente. La mediana de la edad de los niños con asma y de los controles sanos era $10,28 \pm 2,70$ años y $10,81 \pm 2,69$ años, respectivamente ($p = 0,198$) (Tabla 1). El sexo, la edad, la estatura, el peso y el IMC eran similares entre ambos grupos (Tabla 1).

En la Tabla 1, se presentan las mediciones de IgE total, Ca, P, FA, eosinófilos en suero, VEF1 y relación VEF1/CVF de los pacientes con asma y los participantes del grupo de referencia.

La prueba cutánea resultó positiva en 27 (37,5%) y negativa en 45 (62,5%) pacientes sometidos a seguimiento por asma.

En la Tabla 2, se presentan los datos relacionados con la concentración de vitamina D de los pacientes con asma y los participantes del grupo de referencia. Se observó una diferencia significativa en la concentración sérica de vitamina D entre ambos grupos. En un análisis detallado de los grupos del

estudio se observó que 38 (52,8%) pacientes del grupo con asma y 24 (38,4%) participantes del grupo de referencia tenían deficiencia de vitamina D. Además, 20 (27,8%) pacientes del grupo con asma y 19 (28,8%) participantes del grupo de referencia tenían insuficiencia de vitamina D.

No se observaron diferencias significativas en la concentración de vitamina D entre ambos grupos en función del sexo. La concentración sérica media de vitamina D en el grupo de pacientes con asma fue $14,20 \pm 6,74$ ng/ml en las niñas y $14,70 \pm 5,63$ ng/ml en los varones ($p = 0,062$). Sin embargo, en el grupo de referencia, no se observaron diferencias significativas en la concentración sérica media de vitamina D entre las niñas ($16,10 \pm 6,55$ ng/ml) y los niños ($19,96 \pm 6,28$ ng/ml) ($p = 0,026$). Al clasificar a los grupos en términos de deficiencia de vitamina D según la media de la edad de los participantes, no se hallaron diferencias significativas ($p = 0,152$). No se estableció una correlación entre los grupos en relación con la concentración de vitamina D y

TABLA 3. Sobre la base de la deficiencia de vitamina D, evaluación detallada del grupo de pacientes en relación con la gravedad y el control del asma

| | Deficiencia de vitamina D (<15 ng/ml) | Insuficiencia de vitamina D (15-20 ng/ml) | Concentración normal de vitamina D (>20 ng/ml) | <i>p</i> |
|--------------------------------|---|--|--|--------------|
| Gravedad del asma n (%) | | | | |
| Asma intermitente | 16 (44,4) | 8 (22,2) | 12 (33,3) | 0,012 |
| Asma leve persistente | 22 (61,1) | 12 (33,3) | 2 (5,6) | |
| Control del asma (%) | | | | |
| Adecuadamente controlada | 9 (36) | 6 (24) | 10 (40) | 0,007 |
| Parcialmente controlada | 23 (65,7) | 8 (22,9) | 4 (11,4) | |
| No controlada | 6 (50) | 6 (50) | 0 (0) | |

TABLA 4. Correlación entre la concentración de vitamina D y las principales variables de los pacientes

| | Deficiencia de de vitamina D (<15 ng/ml) | | Insuficiencia de vitamina D (15-20 ng/ml) | | Concentración normal de vitamina D (>20 ng/ml) | |
|--------------------------|---|----------|---|----------|---|----------|
| | <i>p</i> | <i>r</i> | <i>p</i> | <i>r</i> | <i>p</i> | <i>r</i> |
| Sexo | 0,820 | 0,130 | 0,699 | 0,243 | 0,377 | 0,187 |
| Edad | 0,389 | 0,114 | 0,343 | 0,331 | 0,519 | 0,100 |
| IMC | 0,924 | 0,228 | 0,551 | 0,149 | 0,874 | 0,056 |
| IgE total | 0,324 | -0,650 | 0,265 | -0,598 | 0,493 | 0,185 |
| Eosinófilos | 0,307 | -0,743 | 0,298 | -0,412 | 0,264 | 0,192 |
| VEF1 | 0,471 | 0,122 | 0,172 | 0,136 | 0,507 | 0,167 |
| VEF1/CVF | 0,190 | 0,633 | 0,104 | 0,136 | 0,228 | 0,549 |
| Gravedad del asma | | | | | | |
| Asma intermitente | 0,078 | -0,576 | 0,123 | -0,654 | 0,094 | 0,732 |
| Asma leve persistente | 0,015 | -0,634 | 0,093 | -0,745 | 0,132 | 0,672 |
| Control del asma | | | | | | |
| Adecuadamente controlada | 0,436 | -0,134 | 0,157 | -0,402 | 0,284 | 0,094 |
| Parcialmente controlada | 0,076 | -0,094 | 0,108 | -0,603 | 0,704 | -0,132 |
| No controlada | 0,011 | -0,671 | 0,031 | -0,517 | 0,107 | 0,343 |

la IgE total y el conteo de eosinófilos ($p > 0,05$). No se detectó una asociación significativa entre la deficiencia de vitamina D y el VEF1 y la relación VEF1/CVF en ningún participante del grupo de pacientes ni del grupo de referencia.

Se halló una diferencia significativa entre la gravedad del asma y la deficiencia de vitamina D ($p = 0,003$). A partir de la exploración de los pacientes sometidos a un seguimiento por asma para establecer si existía una correlación entre la deficiencia de vitamina D y el control del asma, se detectó una diferencia significativa entre la deficiencia de vitamina D y el control del asma ($p = 0,004$). El análisis detallado del grupo de pacientes con asma para establecer la gravedad y el control del asma en función de la deficiencia de vitamina D también mostró una diferencia significativa (Tabla 3).

Asimismo, se intentó determinar la relación entre la concentración de vitamina D y la edad, el sexo, el IMC, la IgE total, los eosinófilos, el VEF1, la relación VEF1/CVF, la gravedad y el control del asma (Tabla 4). No se observó una correlación entre la concentración de vitamina D y la edad, el sexo, el IMC, la IgE total, los eosinófilos, el VEF1 ni la relación VEF1/CVF. Se halló una correlación negativa y significativa entre la deficiencia de vitamina D y el asma leve persistente, el asma no controlada y el asma parcialmente controlada (Tabla 4).

DISCUSIÓN

La prevalencia del asma y la deficiencia de vitamina D se han incrementado en todo el mundo. Un conjunto de evidencia cada vez mayor respalda los efectos pleotrópicos de la vitamina D sobre diversos trastornos crónicos, incluidos aquellos asociados con la función reguladora inmunitaria.¹⁴ Se ha demostrado que la deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo en el desarrollo de enfermedades crónicas graves en cuya patogenia intervienen mecanismos inflamatorios.¹⁵ En nuestro estudio, se planificó investigar el efecto de la concentración sérica de vitamina D y la deficiencia de vitamina D sobre el desarrollo, la gravedad y el control del asma.

La concentración de vitamina D se ve especialmente afectada por los cambios estacionales. En el estudio llevado a cabo por Freishtat y col. en pacientes afroamericanos asmáticos, se demostró que la concentración de vitamina D era estadística y significativamente inferior durante los meses del invierno en comparación con los meses del verano.¹⁶ Por lo

tanto, nuestro estudio se llevó a cabo durante los meses del invierno.

Se ha demostrado que la concentración de vitamina D es estadística y significativamente inferior en los niños asmáticos en comparación con los niños sanos en estudios realizados en países mediterráneos, como Italia, Chipre y Turquía, así como en países de Medio Oriente, como Irán y Qatar.^{7,15,16} En nuestro estudio, la concentración sérica promedio de vitamina D en el grupo de pacientes con asma fue significativamente inferior en comparación con el grupo de referencia ($p < 0,004$). Al comparar el grupo de pacientes con asma y el grupo de referencia en función de la deficiencia de vitamina D y la concentración normal de vitamina D, se observó que la cantidad de casos con una concentración disminuida de vitamina D era significativamente mayor que en el grupo de referencia ($p < 0,041$).

En los estudios epidemiológicos, se halló que la mayor cantidad de vitamina D recibida por las madres durante el embarazo estaba asociada con una disminución del riesgo de crisis de sibilancias recurrentes a los 3 años de edad.¹⁷ Devereux y col. informaron que una disminución de la ingesta de vitamina D durante el embarazo conducía a una respuesta significativamente menor a los broncodilatadores.¹⁸ En un estudio llevado a cabo en Nueva Zelanda, se demostró que una menor concentración de 25(OH)D en la sangre del cordón umbilical aumentaba las infecciones respiratorias y las sibilancias durante la niñez.¹⁹ Un factor limitante de estos estudios fue que no se determinó con precisión la cantidad de ingesta de vitamina D con los alimentos y en forma de suplementos.

En estudios recientes, se investigó el efecto de la vitamina D sobre la función pulmonar.^{20,21} En un estudio realizado en América del Norte en 1024 niños con asma, se estableció una correlación positiva entre la deficiencia de vitamina D y la reducción del VEF1.²¹ Searing y col. hallaron una correlación positiva entre una concentración baja de vitamina D y el VEF1 y la relación VEF1/CVF.²² Tras estandarizar los datos conforme a la edad, el sexo, la raza, el IMC y los antecedentes de tabaquismo, la revisión de los datos del estudio NHANNES III llevado a cabo en los Estados Unidos por Black y col., se detectó una asociación potente entre la concentración de vitamina D y el VEF1 y la CVF.²¹ En un estudio transversal realizado en Italia en pacientes asmáticos, se observó una relación significativa

entre la reducción de la concentración de vitamina D y una baja CVF; sin embargo, no se detectó una asociación estadísticamente significativa entre el VEF1 y la relación VEF1/CVF.²³ En nuestro estudio, no se halló una relación estadística entre la deficiencia de vitamina D y el VEF1 y la relación VEF1/CVF.

El efecto de la vitamina D sobre el control y la gravedad del asma se describe como una mayor respuesta a los corticoesteroides y un menor riesgo de exacerbación del asma. Los corticoesteroides inhalados son medicamentos que se usan con una respuesta adecuada en el tratamiento del asma que reducen los síntomas y las exacerbaciones graves del asma, mejoran la función respiratoria y aumentan la calidad de vida de los pacientes con asma.¹¹

En la población general, en los estudios de la asociación entre la vitamina D y el asma hasta la actualidad, se observó una relación inversa entre la concentración suficiente de vitamina D y el uso de medicamentos para el asma y los indicadores de gravedad del asma, tales como la exacerbación y la hospitalización en los niños con asma.^{16,24}

En un estudio realizado por Searing y col. en 100 niños con asma, se encontró una asociación entre una concentración baja de vitamina D y el uso de corticoesteroides en dosis altas y resultados bajos en las pruebas funcionales respiratorias.²² En el mismo estudio, cuando se administró dexametasona y vitamina D de manera concomitante, la concentración de ARNm de MPK-1 e IL-10 aumentó significativamente más que en los pacientes que recibieron dexametasona sola.

En nuestro estudio, 36 pacientes tenían asma intermitente y 36, asma leve persistente. Dado que la cantidad de pacientes con asma moderada o grave persistente que asistieron al Departamento de Alergia Pediátrica era baja, no se incluyó a estos pacientes en el estudio. En 24 (66,7%) de los 36 pacientes con asma intermitente y en 34 (94,4%) de los 36 con asma leve persistente, se detectó deficiencia de vitamina D (< 20 ng/ml) ($p= 0,003$). La comparación de los pacientes en función de la concentración de vitamina D y la cantidad de crisis asmáticas demostró que los pacientes con una concentración baja de vitamina D tuvieron más crisis durante el año previo ($p= 0,048$, $r= -0,234$).

En nuestro estudio, no se halló una diferencia significativa entre la prueba cutánea y la concentración de 25(OH)D ($p= 0,360$). Estos resultados son similares a los hallazgos del estudio de Tamašauskienė y col.²⁵

En nuestro estudio, se encontró una correlación entre la deficiencia de vitamina D y la concentración sérica de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina, aunque no fue estadísticamente significativa.

Este estudio presenta ciertas limitaciones. En primer lugar, el tamaño de la muestra es relativamente pequeño, lo que reduce la potencia del estudio. Las asociaciones estadísticamente insignificantes podrían cobrar significación en estudios futuros con tamaños de muestras más grandes. El estudio se llevó a cabo en un solo centro y no fue posible evaluar con precisión otros factores que afectan la concentración de vitamina D (alimentación, efectos del sol y estilo de vestimenta). Se desconocía la concentración de vitamina D de la madre durante el embarazo, no se utilizaron encuestas sobre la frecuencia alimentaria, no se investigaron las variantes genéticas de los RVD en las muestras de sangre y no se realizó un seguimiento estacional de los pacientes. Hasta donde sabemos, este estudio es el primero diseñado para controlar la concentración de vitamina D y la gravedad y el control del asma en pacientes en edad escolar de Turquía.

Debido al tamaño pequeño de las muestras de los ensayos incluidos en los análisis agrupados, las estimaciones del efecto son poco precisas, y esto no nos permitió realizar análisis de sensibilidad. Asimismo, dado que se cree que la vitamina D optimiza la respuesta a los corticoesteroides y tiene una función en la regulación del sistema inmunitario, hubiera sido relevante realizar análisis de subgrupos en los ensayos en los que se administró vitamina D como adyuvante para mejorar la eficacia clínica de otras formas de tratamiento del asma. Sin embargo, en nuestro estudio no fue posible hacer estos análisis, y la estimación del efecto obtenida de los ensayos combinados, ya sea que hubieran usado vitamina D sola o como adyuvante (con corticoesteroides o inmunoterapia) podría enmascarar este efecto de interacción biológica. Ya que no existen suficientes ensayos para realizar comparaciones directas de intervenciones similares sobre variables estandarizadas y clínicamente relevantes, se vio limitada nuestra capacidad para detectar un efecto causal de una intervención específica.

A modo de conclusión, la deficiencia y la insuficiencia de vitamina D fueron más frecuentes en los niños con asma, en comparación con los niños del grupo de referencia. Por lo tanto, se sugiere que una menor concentración de vitamina D se asocia con un control deficiente del asma y una mayor gravedad de esta. ■

REFERENCIAS

1. Horak F, Doberer D, Eber E, et al. Diagnosis and management of asthma - Statement on the 2015 GINA Guidelines. *Wien Klin Wochenschr* 2016;128(15-16):541-54.
2. Önes U, Akçay A, Tamay Z, et al. Rising trend of asthma prevalence among Turkish schoolchildren (ISAAC phases I and III). *Allergy* 2006;61(12):1448-53.
3. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998;12(2):315-35.
4. Holick MF. Vitamin D deficiency in 2010: health benefits of vitamin D and sunlight: a D-bate. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7(2):73-5.
5. Hypponen E, Power C. Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors. *Am J Clin Nutr* 2007;85(3):860-8.
6. Brown SD, Calvert HH, Fitzpatrick AM. Vitamin D and asthma. *Dermatoendocrinol* 2012;4(2):137-45.
7. Litonjua AA. Childhood asthma may be a consequence of vitamin D deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9(3):202-7.
8. Asilsoy S. Vitamin D and allergic diseases. *Asthma Allergy Immunol* 2011;9:1-7.
9. Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J Clin Invest* 2006;116(1):146-55.
10. Della Giustina A, Landi M, Bellini F, et al. Vitamin D, allergies and asthma: focus on pediatric patients. *World Allergy Organ J* 2014;7(1):27.
11. National Heart, Lung and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program, Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma: Full Report 2007. Bethesda: National Institutes of Health; 2007.
12. Neyzi O, Günöz H, Furman A, et al. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51(1):1-14.
13. Giner J. The American Thoracic Society / European Respiratory Society acceptability criteria for spirometry: asking too much or not enough?--Reply. *Respir Care* 2015;60(5):e114.
14. Turkeli A, Ayaz O, Uncu A, et al. Effects of vitamin D levels on asthma control and severity in pre-school children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20(1):26-36.
15. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, et al. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ* 2014;348:g2035.
16. Doğru M, Kırmızıbekmez H, Yesiltepe Mutlu RG, et al. Clinical effects of vitamin D in children with asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;164(4):319-25.
17. Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, et al. Effect of prenatal supplementation with vitamin D on asthma or recurrent wheezing in offspring by age 3 years: the VDAART randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315(4):362-70.
18. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr* 2007;85(3):853-9.
19. Camargo CA Jr, Ingham T, Wickens K, et al. Vitamin D status of newborns in New Zealand. *Br J Nutr* 2010;104(7):1051-7.
20. Gazibara T, den Dekker HT, de Jongste JC, et al. Associations of maternal and fetal 25-hydroxy vitamin D levels with childhood lung function and asthma: the Generation R Study. *Clin Exp Allergy* 2016;46(2):337-46.
21. Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, et al. Serum Vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma and Management Program study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(1):52-8.
22. Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, et al. Decreased serum Vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(5):995-1000.
23. Burns JS, Dockery DW, Neas LM, et al. Low dietary nutrient intakes and respiratory health in adolescents. *Chest* 2007;132(1):238-45.
24. Brehm JM, Acosta-Pérez E, Klei L, et al. Vitamin D insufficiency and severe asthma exacerbations in Puerto Rican children. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186(2):140-6.
25. Tamašauskienė L, Gasiūnienė E, Lavinskienė S, et al. Evaluation of vitamin D levels in allergic and non-allergic asthma. *Medicina (Kaunas)* 2015;51(6):321-7.