HIPOVITAMINOSIS D Y MALNUTRICIÓN POR EXCESO EN NIÑOS ASMÁTICOS HOSPITALIZADOS

HYPOVITAMINOSIS D AND MALNUTRITION BY EXCESS IN HOSPITALIZED ASTHMATIC CHILDREN

Dra. María Elena Herrera G.^{1,3}, Ana María Herrera G.², Antonio Rojas C.³, Mariela Muñoz P.³, María Jesús Clavero⁴

1.- Pediatra Magister en Nutrición Infantil.

2.- Pediatra Broncopulmonar Clínica Santa María, Universidad de Los Andes.

3.- Pediatra Hospital Clínico Universidad de Chile, Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Norte Universidad de Chile.

4.- Interna de Medicina Universidad de Los Andes.

INTRODUCCIÓN

El asma bronquial es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia, siendo la prevalencia en niños chilenos de 6 a 7 años de 17,9% y en niños de 13 a 14 años de 15,5% (1). Un estudio reciente en adolescentes de Santiago, muestra una prevalencia de asma de 13,8% (2). En los últimos años la tasa de hospitalización por asma en niños se ha duplicado en nuestro país, siendo el 2014 de 7,8 por 10.000 habitantes (3). Diversos factores se han relacionado con el mayor riesgo de hospitalización por asma en niños como: menor nivel socioeconómico, malnutrición por exceso e hipovitaminosis D (concentración de VitD < 30 ng/ml) (4-6). Ésta es una vitamina liposoluble, fundamental para el metabolismo del calcio y del fósforo, que proviene principalmente de la producción endógena generada a partir de la acción de la luz ultravioleta tipo B sobre un precursor cutáneo. La relación entre el asma bronquial y la hipovitaminosis D, se viene estudiando hace ya varios años. En la actualidad se sabe que la vitD ejerce un importante rol inmunomodulador en distintas patologías como el asma bronquial, donde se ha observado una asociación inversa entre niveles de vitD y asma (7). En un estudio realizado en Estados Unidos en niños afroamericanos con asma persistente se observó que la gran mayoría de ellos presentaba hipovitaminosis D, y en otro se evidenció que a mayor concentración sérica de vitD se reducía el riesgo de hospitalización por asma (8,9). Se ha establecido además que la vitD tiene un efecto pleiotrópico sobre la salud pulmonar, modulando la respuesta inmune innata y adaptativa, logrando una disminución de las infecciones respiratorias y de la inflamación de la vía aérea (10). En nuestro medio existe escasa información acerca de los niveles de vitD en niños con asma. Es por este motivo que el objetivo principal del presente estudio fue describir la concentración de vitD en niños hospitalizados por crisis de asma y determinar su asociación con el nivel de control del asma

RESUMEN

La tasa de hospitalización por crisis de asma en niños chilenos se ha duplicado en los últimos años. Diversos estudios muestran una asociación entre hipovitaminosis D y crisis de asma. El objetivo principal del presente estudio fue describir la prevalencia de déficit e insuficiencia de vitamina D (vitD) en escolares asmáticos hospitalizados por crisis de asma y evaluar su estado nutricional. Metodología: Estudio analítico, transversal, que incluyó a todos los pacientes de 5 años o más que se hospitalizaron por crisis de asma durante un año calendario en el Servicio de Pediatría del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Se aplicó una encuesta que incluyó datos sociodemográficos y clínicos, se evaluó el nivel de control del asma mediante el cuestionario Asthma Control Test (ACT), se determinó el estado nutricional y se midió la concentración de vitD. Resultados: Se observó que 6 de cada 10 pacientes presentaba déficit o insuficiencia de vitD (22,8 ng/ml $\pm$ 10,5), encontrándose una asociación positiva entre concentración de vitD y ACT. La malnutrición por exceso estaba presente en casi la mitad de los pacientes. Aquellos pacientes que se hospitalizaron por más de 3 días tenían una concentración sérica de vitD significativamente menor. Conclusiones: La hipovitaminosis D afectó a la mayoría de los niños hospitalizados por crisis de asma. Se encontró una asociación significativa entre concentración de vitD con días de hospitalización y control de la enfermedad medido por ACT.

Palabras claves: Asma, hospitalización, vitamina D, malnutrición por exceso, pediatría.

ABSTRACT

Asthma hospitalization rates in Chilean children has doubled in recent years. Multiple studies show an association between hypovitaminosis D and asthma attacks. Objectives: To determine the prevalence of vitamin D (vitD) deficiency and insufficiency in asthmatic school age children hospitalized for asthma crisis and to evaluate their nutritional status. Methods: Cross-sectional, analytical study that included patients 5 years of age or older hospitalized for asthma attacks during one calendar year, in the Pediatric Service of the University of Chile Clinical Hospital. A survey was conducted that included sociodemographic and clinical data, the level of asthma control was evaluated using the Asthma Control Test questionnaire (ACT), the nutritional status was determined and the concentration of vitD was measured. Results: 6 out of 10 patients had either Vit D deficiency or insufficiency (22,8 ng/ml $\pm$ 10,5), showing a positive association between vitD concentration and ACT. Malnutrition due to excess was present in almost half of the patients. Children hospitalized for more than 3 days had a significantly lower vitD serum concentration. Conclusions: Most of the patients had hypovitaminosis D. An association was found between vitD concentration and hospital stay and between vitD concentration and asthma control, measured by ACT.

Keywords: Asthma, hospitalization, vitamin D, malnutrition by excess, pediatrics.

y días de hospitalización, evaluando además el estado nutricional y sus repercusiones. El objetivo secundario fue caracterizar a este grupo de pacientes desde el punto de vista clínico y demográfico.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio analítico, transversal que incluyó a todos los pacientes de 5 a 15 años que se

hospitalizaron en forma consecutiva por crisis de asma en el Servicio de Pediatría del Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH), entre Agosto de 2015 y Agosto de 2016. La crisis de asma fue definida como un episodio agudo

Autor para correspondencia:

Dra. María Elena Herrera G.
mariaelenaherrera@msn.com

de dificultad respiratoria, sibilancias, opresión torácica o una combinación de estos síntomas que requirió del uso de broncodilatadores y corticoides sistémicos.

Los sujetos fueron enrolados en las primeras 72 h desde su ingreso, luego de la firma del consentimiento y/o asentimiento informado, según si los pacientes eran mayores o menores de 12 años. A los pacientes que aceptaron participar se les aplicó una encuesta que incluyó: datos sociodemográficos, presencia de comorbilidades, exposición a tabaquismo de segunda mano, número de crisis, consultas a servicio de urgencia y hospitalizaciones en los últimos 12 meses. Se midió el nivel de control del asma mediante el cuestionario Asthma Control Test (ACT), definiéndose como mal control un puntaje ≤ 19 (11). En base al tratamiento de mantención recibido por el paciente al momento de la hospitalización, se clasificó el asma en leve, moderado o severo (12). Se midió el nivel de adherencia al tratamiento de mantención por el reporte espontáneo de los padres, considerándose como buena adherencia cuando era utilizado al menos el 75% de lo indicado.

Se evaluó el estado nutricional en todos los niños, definiéndose malnutrición por exceso un Índice de Masa Corporal (IMC) mayor a 1 desviación standard (DS) (13). Se midió la concentración de vitD dentro de las primeras 72 h del ingreso utilizando la técnica de eletroquimioluminiscencia (14).

Previo al alta se extrajeron algunos datos de interés directamente de la ficha clínica como: número de días de hospitalización, uso de oxígeno adicional, fracción inspirada de oxígeno (FiO₂), uso de cánula nasal de alto flujo (CNAF) y necesidad de traslado a Unidad de Paciente Crítico (UPC). La asociación entre variables cuantitativas se valoró ocupando T test, y entre variables categóricas mediante chi². Se consideró significativo un valor $p < 0,05$. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico Universidad de Chile. Los datos fueron analizados mediante el software estadístico Stata 14.

RESULTADOS

Durante el período de estudio se hospitalizaron 34 pacientes con crisis de asma, de los cuales 5 no pudieron ser enrolados por falta de consentimiento informado de los padres. La edad promedio fue de 7,3 años $\pm 2,25$, sin diferencias según sexo. Casi la mitad de los pacientes presentaba malnutrición por exceso, constatándose obesidad en el 17% de ellos, sin diferencias en el control del asma mediado por ACT, según presencia de sobrepeso y

obesidad (Tabla 1 y 2). 7 de cada 10 pacientes tenían diagnóstico establecido de asma bronquial previo a su ingreso y estaban recibiendo tratamiento de mantención. Según la intensidad del tratamiento recibido al momento de la hospitalización observamos que 7 de cada 10 niños estaban catalogados como asma leve, observándose un mal control en gran parte de la muestra (Tabla 2). Más de la mitad de los pacientes estaban expuestos al humo de cigarrillo y la gran mayoría de ellos tenían concomitantemente el diagnóstico de rinitis alérgica. La concentración sérica de vitD en los niños mostró una distribución normal, con un promedio de 22,8 $\pm 10,5$ (insuficiencia) y 6 de cada 10 pacientes presentó hipovitamina-

sis D, sin diferencias según estado nutricional ($p > 0,05$) (Tabla 2). La concentración promedio de vitD fue significativamente menor en aquellos niños con un ACT menor o igual a 19 en comparación con los que tenían ACT mayor de 19 ($p < 0,05$) (Tabla 3 y Fig 1). El promedio de días de hospitalización fue de 2,8 $\pm 1,2$ y de días con oxigenoterapia de 2,3 $\pm 1,3$. La FiO₂ máxima requerida fue de 0,4% $\pm 0,2$ y 1/3 de los pacientes necesitaron FiO₂ > 35 %. En el 28% de los niños se constató insuficiencia respiratoria moderada a severa y necesitaron del uso de cánula nasal de alto flujo (CNAF). Se observó que aquellos pacientes que estaban hospitalizados por más de 3 días presentaban concentraciones de vitD significativamente menores.

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas generales de los pacientes.

Total de pacientes	29
Sexo masculino n (%)	16 (55)
Edad en años, promedio $\pm$ SD	7,3 $\pm$ 2,25
Malnutrición por exceso n (%)	14 (48)
Estado nutricional	
Eutrofia n(%)	15 (52)
Sobrepeso n (%)	9 (31)
Obesidad n (%)	5 (17)
Concentración de vitD ng/ml, promedio $\pm$ SD	22,8 $\pm$ 10,5
Puntaje ACT promedio $\pm$ SD	16,7 $\pm$ 3,7
Días de hospitalización promedio $\pm$ SD	2,8 $\pm$ 1,2

ATC: Asthma Control Test

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes según estado nutricional.

	Grupo total	Obesidad y sobrepeso	Eutrofia	p
N total	29	14	15	
Subdiagnóstico N (%)	9 (31)	5 (35,7)	4 (26,6)	$>0,05$
Severidad del asma				
Leve n (%)	20 (69)	11 (78,5)	9 (60)	$>0,05$
Moderado n (%)	7 (24)	3 (21,5)	4 (26,6)	
Severo n (%)	2 (7)		2 (13,3)	
ACT promedio $\pm$ SD	16,7 $\pm$ 3,7	15,5 $\pm$ 0,8	17,8 $\pm$ 1	$>0,05$
Mal control (ACT ≤ 19) n (%)	23 (79)	13 (93)	10 (66,6)	$>0,05$
Rinitis alérgica N (%)	22 (76)	10 (71,4)	12 (80)	$>0,05$
Tabaquismo intradomiciliario n (%)	17 (58)	7 (50)	10 (66,6)	$>0,05$
Vitamina D ng/ml	22,8 $\pm$ 10,5	20,3 $\pm$ 2,5	25,1 $\pm$ 2,9	$>0,05$
Hipovitaminosis D n (%)	18 (62)	11 (78,5)	7 (46,6)	$>0,05$
Días de hospitalización	2,8 $\pm$ 1,26	3 $\pm$ 1,3	2,8 $\pm$ 1,2	$>0,05$
FiO ₂ máx promedio $\pm$ SD	0,4 $\pm$ 0,2	0,37 $\pm$ 0,15	0,42 $\pm$ 0,24	$>0,05$
FiO ₂ > 35 % n (%)	9 (31)	4 (28,5)	5 (33,3)	$>0,05$
c-NAF n (%)	8 (28)	3 (21,4)	5 (33,3)	$>0,05$

$p > 0,05$: no significativo, ACT: Asthma Control Test, c-NAF: cánula nasal de alto flujo

No hubo relación entre los niveles de vitD con la FiO2 máxima requerida ni con el uso de CNAF (Tabla 4).

DISCUSIÓN

En el último tiempo se ha estimado que aproximadamente 30% y 60% de los niños y adultos a nivel mundial, tienen deficiencia (<20 ng/ml) o insuficiencia (<30 ng/ml) de vitD respectivamente (15). En nuestro país existen escasos datos acerca de los niveles de vitD en población pediátrica sana. En Coyhaique se observó que 67% de los niños presentaban niveles bajos, en rango de deficiencia (16).

La vitD no solo es importante para el adecuado metabolismo calcio-fósforo sino que además se ha visto que cumple importantes funciones como inmunomodulador y su déficit se ha relacionado a distintas enfer-

medades incluidas el asma bronquial. En el presente estudio se describe por primera vez los niveles de vitD en niños chilenos hospitalizados por crisis de asma, constatándose que una gran parte de ellos presentan déficit o insuficiencia de vitD. El porcentaje de hipovitaminosis D encontrado fue similar al descrito en niños con asma que se controlaban ambulatoriamente en Tailandia, a pesar de la menor latitud (15° Norte) en comparación con Santiago de Chile (33° Sur). Los pacientes con déficit de vitD disponían de menor tiempo de actividad física al aire libre en comparación a sus pares con concentraciones normales de vitD (17). Al revisar la literatura notamos que diversas investigaciones demuestran una relación entre hipovitaminosis D y mayor frecuencia de las crisis de asma. En un estudio de corte transversal realizado en 616 niños asmáticos en Costa Rica se demostró que niveles bajos de vitD se aso-

ciaban a un aumento de las hospitalizaciones, uso de corticoides inhalados e hiperreactividad bronquial (18). Por otro lado, por cada unidad de incremento en la concentración de vitD se redujo el riesgo de hospitalización en el año previo (OR de 0,05 ;95% CI 0,004-0,71, $p=0,03$). En un ensayo clínico que incluyó a 1024 niños asmáticos en Estados Unidos, se observó que 35% del grupo total y 39% de los sujetos que se hospitalizaban o consultaban al servicio de urgencias por crisis asmática presentaban hipovitaminosis D, determinando la insuficiencia de vitD mayor riesgo de crisis (OR:1,5 , 95% CI 1,1-1,9) (19).

La suplementación con vitD puede reducir el riesgo de crisis graves, como fue demostrado en un metaanálisis (20). Resultados similares se observaron en una revisión sistemática donde la suplementación de vitD en altas dosis previno las exacerbaciones del asma (OR 0,41, 95% CI 0,27-0,63 $p<0,05$) (21).

La relación entre crisis de asma e hipovitaminosis D podría deberse a que ésta causa una menor circulación de péptidos con actividad antimicrobiana, lo que determina un aumento de la susceptibilidad para adquirir infecciones bacterianas y virales, lo que podría gatillar mayor frecuencia de exacerbaciones (22, 23). Este efecto se vería potenciado por la mayor sensibilización alérgica ya que el déficit de vitD causaría un incremento en la respuesta de tipo Th2, aumentando el efecto de las Interleucinas 5 y 13 (24, 25). En un meta-análisis realizado por Jolliffe se observa que la suplementación de vitD tiene un efecto positivo para prevenir las crisis de asma que requieren de corticoides sistémicos. Este efecto sólo es significativo en aquellos pacientes con concentraciones de vitD menores de 10 mg/dl (26). Por otro lado en un estudio randomizado, placebo controlado, se demostró que la suplementación con vitD no tenía un efecto protector de las crisis de asma en niños con hipovitaminosis D (<30 ng/ml) (27).

En nuestro estudio encontramos una asociación significativa entre el mal control de la enfermedad medido por ACT e hipovitaminosis D. Este hallazgo concuerda con lo encontrado por Bugadze, quien en un ensayo clínico encuentra mayor porcentaje de déficit de vitD en niños con asma no controlado (95% IC ; OR :1,35 1,14-1,58) (28). En el estudio anterior además se observa una correlación significativa entre función pulmonar medida por PEF o VEF1 y la concentración de VitD ($p<0,05$) (26). Lewis también demuestra una asociación positiva entre la concentración de vitD en niños asmáticos y el nivel de control del asma medido por ACT (Pearson $r:0,3$, $p<0,03$), sugiriendo un efecto positivo de la suplementación de esta

Tabla 3. Relación entre Control del Asma (ACT) y concentración de vitD.

	Buen control(ACT>19)	Mal control(ACT≤19)	p
Concentración de Vit D ng/ml promedio±SD	27,5 ± 1,5	21,6 ± 2,3	<0,05

Tabla 4. Criterios de severidad de hospitalización según niveles de vitamina D.

	Vitamina D ng/ml	p
> 3 días de hospitalización(si/no)	16,3/25,3	<0,05
FiO2 > 35% (si/no)	22,7/22,8	>0,05

Figura 1. Concentración de vitD según ACT previo y según días de hospitalización(T-test).

vitamina en el manejo del asma (29). La frecuencia de malnutrición por exceso encontrada en nuestros pacientes (48%) alcanza un valor semejante al observado en escolares chilenos sanos. Según datos del Ministerio de Salud en niños de 1° básico, el sobrepeso y la obesidad alcanzan una frecuencia de 49 a 52% (30). En un estudio realizado en niños asmáticos hospitalizados se demostró una prevalencia de malnutrición por exceso de 33 %, destacando el frecuente subdiagnóstico y la falta de tratamiento de esta condición (31). No encontramos asociación entre el estado nutricional y nivel de control del asma, probablemente debido a que la muestra fue pequeña. Sin embargo, Tashiro demostró que el sobrepeso y la obesidad se asocian no solo con el aumento de la prevalencia e incidencia de asma sino que también con el riesgo de crisis. Esto se explicaría por un aumento en la inflamación sistémica, deficiencia de vitD y alteración en el microbioma intestinal presente en niños con malnutrición por exceso (32).

Tampoco detectamos asociación entre estado nutricional medido por IMC y concentración de vitD, probablemente debido al pequeño número de pacientes reclutados, sin embargo otros autores verifican menores niveles de vitD en niños con malnutrición por exceso (9). Se ha observado que la disponibilidad de vitD disminuye a medida que aumenta el IMC, debido a que la vitD queda almacenada en el tejido adiposo y a su vez la hipovitaminosis D estimula la adipogénesis (33, 34).

En nuestros pacientes encontramos una asociación inversa entre concentración de vitD y días de hospitalización. En concordancia con este resultado, observamos en otro estudio que tanto el déficit como la insuficiencia de vitD se asociaron significativamente con la severidad de la hospitalización reflejada en la necesidad del uso de drogas vasoactivas, fluidoterapia y días de hospitalización (35). Esta mayor gravedad observada, pudiera estar dada por una desregulación inmunológica e inflamatoria en aquellos niños asmáticos que presentan déficit o insuficiencia de vitD.

Una fortaleza de este estudio es reportar por primera vez en nuestro medio la concentración de vitD existente en niños con asma que se hospitalizan. Las limitantes fueron el escaso número de pacientes con crisis severa, debido a que nuestro hospital no cuenta con UPC, y la falta de un grupo control. Existen escasos estudios donde se evalúa la relación entre concentración sérica de vitD y la hospitalización en niños asmáticos. Por lo anterior se necesitan estudios con mayor número de pacientes y con grupo control para poder determinar si existe o no correlación entre hipovitaminosis D con

crisis severas y hospitalizaciones por asma en niños y determinar además si existen concentraciones de vitD asociadas con mayor riesgo de exacerbaciones.

CONCLUSIONES

Encontramos que 6 de cada 10 niños asmáticos que se hospitalizan presentan hipovitaminosis D, y que ésta se asocia significativamente con un peor control previo de la enfermedad medido por ACT y con mayor número de días de hospitalización.

Declaración de conflicto de interés: los autores declaran no presentar conflicto de interés.

Revisores de este artículo

Dr. Selim Abara
Profesor Adjunto,
Universidad de Chile

Dra. Viviana Lezana
Profesora Adjunta,
Universidad de Valparaíso

Fecha de recepción: enero 2021

Fecha de publicación: junio 2021

REFERENCIAS

- Mallol J, Aguirre V, Aguilar P, Calvo M, Amarales L, Arellano P et al. Cambio en la prevalencia de asma en escolares chilenos entre 1994 y 2002. *Rev Méd Chile* 2007; 135(5): 580-586. DOI: 10.4067/s0034-98872007000500005
- Mallol J, Aguirre V, Mallol-Simmonds M, Matamala-Bezmalinovic A, Calderón-Rodríguez L, Osses-Vergara F. Changes in the prevalence of asthma and related risk factors in adolescents: Three surveys between 1994 and 2015. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019 Jul-Aug;47(4):313-321. doi: 10.1016/j.aller.
- Herrera AM, Cavada Ch G, Mañalich M J. Hospitalizaciones por asma infantil en Chile: 2001-2014 [Pediatric asthma hospitalization in Chile: 2001-2014]. *Rev Chil Pediatr*. 2017;88(5):602-607. Spanish. doi: 10.4067/S0370-41062017000500005. PMID: 29546944.
- Souza ECO, Santos ESD, Rosa AM, Botelho C. Socioeconomic factors and risk for hospitalisation due to asthma in children in the municipalities of Mato Grosso State, Brazil. *Cien Saude Colet*. 2018;23(8):2523-2532. doi: 10.1590/1413-81232018238.18692016. PMID: 30137122.
- Rastogi D, Holguin F. Metabolic Dysregulation, Systemic Inflammation, and Pediatric Obesity-related Asthma. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(Supplement_5):S363-S367. doi: 10.1513/AnnalsATS.201703-231AW. PMID: 29161075; PMCID: PMC5711274.
- Saggese G, Vierucci F, Boot AM, Czech-Kowalska J, Weber G, Camargo CA et al. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Eur J Pediatr*. 2015;174(5):565-76. doi: 10.1007/s00403-015-2524-6. Epub 2015 Apr 2. PMID: 25833762.
- Herrera AM. Vitamina D y asma: artículo de revisión. *Rev Chil Enf Respir* 2013; 29: 149-154.
- Freishtat RJ, Iqbal SF, Pillai DK, Klein CJ, Ryan LM, Benton AS et al. High prevalence of vitamin D deficiency among inner-city African American youth with asthma in Washington, DC. *J Pediatr*. 2010 Jun;156(6):948-952. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.12.033. Epub 2010 Mar 16. PMID: 20236657; PMCID: PMC3328513.
- Brehm JM, Celedón JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Forno E et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 May 1;179(9):765-71. doi: 10.1164/rccm.200808-1361OC. Epub 2009 Jan 29. PMID: 19179486; PMCID: PMC2675563.
- 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 May;127(5):1294-6. doi: 10.1016/j.jaci.2010.12.016. Epub 2011 Feb 18. PMID: 21315433.
- GINA 2020 (cited 2020 July 03) available from https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final_-_wms.pdf
- Pérez-Yarza EG, Castro-Rodríguez JA, Villa Asensi JR, Garde Garde J, Hidalgo Bernejo FJ. Validación de la versión en español de la prueba de control del asma infantil (ACT) para su uso en España [Validation of a Spanish version of the Childhood Asthma Control Test (Sc-ACT) for use in Spain]. *An Pediatr (Barc)*. 2015 Aug;83(2):94-103. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2015.05.006. PMID: 25555366.
- Norma para la evaluación nutricional de niños, niñas y adolescentes de 5 a 19 años de edad. Ministerio de Salud 2016 (cited 2020 July 03). Available from <https://www.previenesalud.cl/assets/PDF/normas/2016-norma-evaluacion-nutricional.pdf>
- Batista MC, Menegat FD, Ferreira CES, Faulhaber ACL, Campos DAL, Manguera CLP. Analytical and clinical validation of the new Roche Elecsys Vitamin D Total II assay.

- Clin Chem Lab Med. 2018 Nov 27;56(12):e298-e301. doi: 10.1515/ccbm-2018-0406. PMID: 29886453.
15. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Jun;18(2):153-165. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1. PMID: 28516265.
 16. Le Roy C, Reyes M, González, Pérez-Bravo F, Castillo-Durán C. Estado nutricional de vitamina D en pre escolares chilenos de zonas australes [Vitamin D nutrition in Chilean pre-school children living in extreme latitudes]. *Rev Med Chil*. 2013 Apr;141(4):435-41. Spanish. doi: 10.4067/S0034-98872013000400003. PMID: 23900363.
 17. Krotrakulchai W, Praikanahok J, Visitsunthorn N, Vichayanond P, Manonukul K, Pratumvinit B et al. The effect of vitamin d status on pediatric asthma at a university hospital, Thailand. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2013 Sep;5(5):289-94. doi: 10.4168/aa.2013.5.5.289. Epub 2013 Aug 12. PMID: 24003385; PMCID: PMC3756175.
 18. Brehm JM, Celedón JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Forno E et al Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 May 1;179(9):765-71. doi: 10.1164/rccm.200808-1361OC. Epub 2009 Jan 29. PMID: 19179486; PMCID: PMC2675563.
 19. Brehm JM, Schuermann B, Fuhlbrigge AL, Hollis BW, Strunk RC, Zeiger RS et al Childhood Asthma Management Program Research Group. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jul;126(1):52-8.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2010.03.043. Epub 2010 Jun 9. PMID: 20538327; PMCID: PMC2902692.
 20. Martineau AR, Cates CJ, Urashima M, Jensen M, Griffiths AP, Nurmatov U et al Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Sep 5;9(9):CD011511. doi: 10.1002/14651858.CD011511.pub2. PMID: 27595415; PMCID: PMC6457769.
 21. Pojsupap S, Iliriani K, Sampaio TZ, O'Hearn K, Kovesi T, Menon K et al Efficacy of high-dose vitamin D in pediatric asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma*. 2015 May;52(4):382-90. doi: 10.3109/02770903.2014.980509. Epub 2014 Nov 21. PMID: 25365192.
 22. Kusel MM, Keadze T, Johnston SL, Holt PG, Sly PD. Frequent respiratory illnesses in infancy and atopy are risk factors for persistent asthma and wheeze. *Eur Respir J*. 2012 Apr;39(4):876-82. doi: 10.1183/09031936.00193310. Epub 2011 Sep 15. PMID: 21920891.
 23. Hollams EM, Teo SM, Kusel M, Holt BJ, Holt KE, Inouye M et al. Vitamin D over the first decade and susceptibility to childhood allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Feb;139(2):472-481.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.032. Epub 2016 Oct 7. PMID: 27726947.
 24. Urry Z, Chambers ES, Xystrakis E, Dimeloe S, Richards DF, Gabryšová L et al. The role of 1α,25-dihydroxyvitamin D3 and cytokines in the promotion of distinct Foxp3+ and IL-10+ CD4+ T cells. *Eur J Immunol*. 2012; 42(10): 2697-708. doi: 10.1002/eji.201242370. Epub 2012 Aug 20. PMID: 22903229; PMCID: PMC3471131.
 25. Han YY, Forno E, Boutaoui N, Canino G, Celedón JC. Vitamin D insufficiency, T(H)2 cytokines, and allergy markers in Puerto Rican children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(4): 497-498.e1. doi:10.1016/j.anai.2018.06.004. Epub 2018 Jun 15. PMID: 29909056; PMCID: PMC6245947.
 26. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, Griffiths CJ, Camargo CA Jr, Kerley CP et al. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2017 Nov;5(11):881-890. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30306-5. Epub 2017 Oct 3. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2018 Jun;6(6):e27. PMID: 28986128; PMCID: PMC5693329.
 27. Forno E, Bacharier LB, Phipatanakul W, Guilbert TW, Cabana MD, Ross K et al. Effect of Vitamin D3 Supplementation on Severe Asthma Exacerbations in Children With Asthma and Low Vitamin D Levels: The VDKA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Aug 25;324(8):752-760. doi: 10.1001/jama.2020.12384. PMID: 32840597; PMCID: PMC7448830.
 28. Bugadze L, Manjavidze N, Jorjoliani L. Asthma control status and lung function in relation to vitamin d level in children with bronchial asthma. *Georgian med News*. 2018;(283):115-118. PMID: 30516505.
 29. Lewis E, Fernandez C, Nella A, Hopp R, Gallagher JC, Casale TB. Relationship of 25-hydroxyvitamin D and asthma control in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012; 108(4):281-2. doi: 10.1016/j.anai.2012.01.003. PMID: 22469451.
 30. JUNAEB 2018. Mapa Nutricional 2018 (cited 2020 July 03). Available from https://www.junaeb.cl/wp-content/uploads/2013/03/MapaNutricional2018_Junaeb_21.02.pdf
 31. Borgmeyer A, Ercole PM, Niesen A, Strunk RC. Lack of Recognition, Diagnosis, and Treatment of Overweight/Obesity in Children Hospitalized for Asthma. *Hosp Pediatr*. 2016; 6(11): 667-676. doi: 10.1542/hpeds.2015-0242. Epub 2016 Oct 12. PMID: 27733428.
 32. Tashiro H, Shore SA. Obesity and severe asthma. *Allergol Int*. 2019 ;68(2):135-142. doi: 10.1016/j.alit.2018.10.004. Epub 2018 Dec 1. PMID: 30509734; PMCID: PMC6540088.
 33. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(3):690-3. doi: 10.1093/ajcn/72.3.690. Erratum in: *Am J Clin Nutr*. 2003 May;77(5):1342. PMID: 10966885.
 34. Kong J, Li YC. Molecular mechanism of 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibition of adipogenesis in 3T3-L1 cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;290(5):E916-24. doi: 10.1152/ajpendo.00410.2005. Epub 2005 Dec 20. PMID: 16368784.
 35. Bustos B R, Rodríguez-Núñez I, Peña Zavala R, Soto Germani G. Déficit de vitamina D en niños ingresados en cuidados intensivos [Vitamin D deficiency in children admitted to the paediatric intensive care unit]. *Rev Chil Pediatr*. 2016; 87(6):480-486. Spanish. doi: 10.1016/j.rchipe.2016.05.008. Epub 2016 Jul 2. PMID: 27381433.