

# ¿Hay una asociación entre deficiencia de vitamina D y riesgo de bronquiolitis y asma bronquial en la infancia? Una revisión crítica

Is there a relation between vitamin D deficiency and an increased risk for bronchiolitis and bronchial asthma in childhood? A critical revision

Francisco Prado<sup>1,2</sup>, Aline Jorquera<sup>1</sup>, Carlos Castillo-Durán<sup>1</sup>

## Resumen

*Se revisa críticamente la información científica relacionada con deficiencia de vitamina D (DVD) y riesgo de infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) o asma bronquial en niños. Las IRAB, en especial por virus respiratorio sincicial (VRS) están asociadas a una alta carga de enfermedad. Al no contar aún con una vacuna para ellas, las medidas preventivas y de sostén son las más importantes. El DVD es prevalente en todos los ambientes geográficos, con consecuencias ligadas al metabolismo de calcio y óseo, pero también alteraciones de la inmunidad. Hay evidencia inicial de una asociación entre DVD y mayor riesgo de IRAB, especialmente durante los primeros meses de vida; alelos de algunos polimorfismos del receptor de vitamina D podrían asociarse a un mayor riesgo de IRAB. Este escenario cosmopolita, justifica estudiar el impacto de medidas de suplementación de VD adaptadas a las realidades locales, a la madre durante el embarazo y/o al niño en los primeros meses de vida, que impacten sobre el riesgo de presentar IRAB y asma.*

**Palabras clave:** DEFICIENCIA DE VITAMINA D  
INFECCIONES DEL SISTEMA  
RESPIRATORIO  
ASMA  
BRONQUIOLITIS  
NIÑO

## Summary

*We critically review the information about vitamin D deficiency (VDD) and risk of lower respiratory infections and asthma in children. Acute lower respiratory infections (ALRI), particularly those due to respiratory syncytial virus (RSV) are associated with a high burden of disease. In the absence of a vaccine for them, prevention and support during illness are important measures to reduce the risk of acquiring the condition or decreasing its severity. VDD has been described as prevalent in all geographical environments; its consequences are linked to calcium and bone metabolism, but also to impaired immunity. Recent evidence of an association between VDD and increased risk of ALRI, especially during the first few months of life has been demonstrated; alleles of some polymorphism of vitamin D receptor may be involved in an increased risk of LRTI. It is justified to study the impact of measures of vitamin D supplementation adapted to local environments, including the appropriate doses to the mother during pregnancy and/or to the child in the first months of life, on the risk of ALRI, or asthma in later ages.*

**Key words:** VITAMIN D DEFICIENCY  
RESPIRATORY TRACT INFECTIONS  
ASTHMA  
BRONCHIOLITIS  
CHILD

1. Depto. Pediatría. Facultad de Medicina. Campus Centro. Universidad de Chile.

2. Servicio de Pediatría. Clínica las Lilas, Santiago, Chile.

Depto. Pediatría. Facultad de Medicina Campus Centro. Universidad de Chile.

Fecha recibido: 10 de febrero de 2015.

Fecha aprobado: 25 de mayo de 2015.

## Introducción

Las IRAB, especialmente bronquiolitis y neumonía por VRS, son una alta carga sanitaria, relacionadas a costos directos e indirectos por hospitalizaciones y uso de recursos en la atención primaria y secundaria de salud. Lo mismo sucede en el caso del asma bronquial, cuya prevalencia epidémica ha tenido una fuerte explosión en países desarrollados y en vías de desarrollo. Desde la década de 1980 se incorporó la vitamina D (VD) como parte de las recomendaciones nutricionales en el primer año de vida, indicándose la suplementación de 400 U/día<sup>(1)</sup>. Estudios más recientes han sugerido aumentar la dosis profiláctica de vitamina D en torno a 100.000 U por una o dos veces durante el primer año de vida, o en otras edades, reconociendo que la deficiencia de vitamina D (DVD) se relaciona con la baja exposición al sol, por vivir en zonas de latitudes extremas, o permanencia elevada al interior de las viviendas<sup>(2)</sup>. La DVD ha tomado un gran auge en las últimas 2 décadas al descubrirse un rol modulador en la inmunidad y su vínculo con infecciones, enfermedades autoinmunes y cánceres<sup>(3)</sup>. Una nueva perspectiva se agregó al conocer el rol del receptor nuclear de VD, ampliamente distribuido a través de diversos órganos y tejidos del ser humano y posteriormente la existencia de múltiples polimorfismos. Se ha visto que algunas variantes alélicas parecen tener mayor relación con el riesgo de algunas de las condiciones clínicas mencionadas previamente<sup>(4)</sup>.

Las concentraciones séricas de VD en sangre de cordón han mostrado ser un buen indicador de estado nutricional de VD durante el embarazo la cual jugaría un rol importante en el estado nutricional del hijo en los primeros meses de vida<sup>(5)</sup>. El consenso actual para definir el estado nutricional de VD es que las concentraciones de 25 OH vitamina D son las más representativas. Con las técnicas actuales de radioinmunoensayo y teniendo como variables de resultado los estudios relacionados al metabolismo óseo, de calcio y las infecciones agudas, se ha definido como deficiencia a concentraciones < a 20 µg/mL (50 nmol/L), insuficiencia entre 20 y 30 µg/mL (50-75 nmol/L) y normalidad por sobre 30 µg/mL. No se conoce aún si al considerar la frecuencia de las variantes alélicas de algunos de los polimorfismos del receptor de VD en diversas etnias, se pudiera llegar a variantes en estos puntos de corte. En Chile, hay escasa información acerca de la prevalencia de DVD durante el embarazo o el primer año de vida. Un estudio en preescolares de zonas australes mostraba una prevalencia > 60%<sup>(6)</sup>. Otros estudios en escolares han mostrado una prevalencia en torno a un 18%<sup>(7)</sup>.

Esta revisión busca actualizar la evidencia que relacione la DVD con la severidad de IRAB, inducida preferentemente por VRS; se analiza también si la DVD en la infancia puede asociarse con mayor riesgo de asma de

inicio temprano. Del mismo modo se efectúa una revisión de la evidencia que sustenta un posible rol de la prevención del DVD en atenuar la carga sanitaria por estas enfermedades respiratorias.

## Material y métodos

Se revisaron artículos publicados durante el periodo 2000–2014 que tuviesen resumen en inglés y/o en español utilizando como motores de búsqueda PUBMED y SCIELO. Se utilizaron como claves: bronquiolitis + VD; IRAB o lower respiratory tract infection (LTRI) y/o bronquiolitis VRS + VD; asma + VD y sibilancias post virales o reactiva airway disease (RAD) + VD. Se seleccionaron y agruparon los artículos según buscaran asociación, siendo la variable independiente DVD, polimorfismo de su receptor (VDR) o transportador y las variables dependientes: severidad de bronquiolitis, frecuencia de síntomas respiratorios posbronquiolitis, prevalencia/severidad asma, síntomas respiratorios relacionados y/o otros biomarcadores de asma (función pulmonar, recuento de IgE, óxido nítrico exhalado). La misma selección y agrupación se realizó para aquellos estudios de intervención, considerando la suplementación de VD, independiente de la dosis o de la obtención de concentraciones plasmáticas basales, en casos y controles. Se privilegió para el análisis: a) estudios epidemiológicos; b) de laboratorio con adecuada precisión de materiales y métodos; c) índice de impacto ISI; d) de intervención fase III o IV; e) metaanálisis; f) estudios nacionales y/o en población latinoamericana. Los resultados de esta búsqueda se muestran en las tablas resúmenes, especificando la calidad de los trabajos, la magnitud de la asociación o el efecto, en aquellos trabajos con intervenciones preventivas, a través del OR y su intervalo de confianza.

## Resultados

Existe una alta frecuencia de DVD en niños, incluso en sangre de cordón en diversos ambientes geográficos, lo que constituye un problema de salud pública en sí mismo. Por otro lado el análisis de los estudios fase 2 de prevalencia de atopía, rinitis y asma, muestran un aumento en la prevalencia a nivel mundial de estas condiciones, encontrando que múltiples factores ecológicos y la exposición a nuevos estilos de vida parecen contribuir a generar nuevos riesgos, dentro de ellos la DVD.

### Bronquiolitis por VRS y deficiencia de vitamina D

La tabla 1 muestra los estudios de asociación entre DVD como variable independiente y bronquiolitis por VRS o infecciones respiratorias agudas. En ella se resu-

**Tabla 1.** Estudios de asociación entre vitamina D y riesgo de infección respiratoria aguda baja por VRS.

Autor, año	N. sujetos	Edad	Resultados
Shin. 2013, Corea	525	Recién nacidos	Niños con 25(OH)D <25 nmol/L, con > probabilidad de rinofaringitis aguda (p=0,0004), sin diferencias en bronquiolitis. Análisis multivariado ajustado mostró a RN con 25(OH)VD <25 nmol/L más propensos a desarrollar rinofaringitis aguda primeros 6 meses (OR:5,34; IC95%: 1,97–14,50).
Belderbos. 2011, Holanda	156	Recién nacidos	Niños < 1 año con IRAB por VRS(+), mostraron menor concentración de 25(OH)VD cordón (65 nmol/L vs 84 nmol/L, P=0,009). RN con 25(OH)VD < 50nmol/L presentaron mayor riesgo de IRAB VRS (+) el 1 <sup>er</sup> año que los con 25(OH)VD >75nmol/L (RR: 6,2; IC 95%: 1,6 – 24,9).
McNally. 2009, Canadá	IRAB197 Controles 92	< 5 años	Sin diferencias en concentración de VD3 entre grupo IRAB y control. Sin embargo, los que ingresaron a UCI presentaron VD3 más bajos que controles y los ingresados a sala básica (p=0,001).
De Roth. 2009, Canadá	IRAB (n=121)	1–25 meses	Sin diferencias significativas en déficit de VD3 entre grupo IRAB y control.
Camargo. 2011, N. Zelanda	(n = 922)	Recién nacidos	25 (OH)VD < 25 nmol/L riesgo 2 veces mayor de infección respiratoria comparado con aquellos con 25 (OH)VD >75 nmol/L (OR 2,04; IC95%:1,13- 3,67).
Luczyn´ska. 2013, Alemania	(n=777)	Recién nacidos	25 (OH)VD < 25 nmol/L mayor riesgo de presentar IRAB que aquellos con niveles > 25 nmol/L (RR 1,32; IC 95%: 1,00-1,73).

men los resultados de seis estudios que cumplieron con los criterios metodológicos, publicados en los últimos 5 años<sup>(7-11)</sup>. Cuatro analizan el riesgo de infecciones respiratorias y DVD en lactantes luego de realizar medición de ésta en sangre de cordón al nacer. Uno de ellos identificó un significativo mayor riesgo de rinofaringitis a los 6 meses de vida en aquellos RN con 25(OH)D sérica < 25 nmol/L, aun cuando no hubo igual riesgo de presentar bronquiolitis por VRS<sup>(7)</sup>. En otro estudio con un diseño similar<sup>(8)</sup> se identificó como un significativo mayor riesgo de presentar bronquiolitis VRS dentro del primer año de vida, a las concentraciones en sangre de cordón < 50 nmol/L, riesgo que se evidenció también en el estudio realizado por Camargo y colaboradores<sup>(11)</sup> y por Luczyn´ska y colaboradores<sup>(12)</sup>. En dos estudios realizados en preescolares y lactantes no se encontró asociación entre las concentraciones séricas de VD en los pacientes ingresados por IRAB versus el grupo control<sup>(9,10)</sup>. Sin embargo, en uno de ellos hubo diferencias significativas en el grupo de lactantes con IRAB grave que requirió internación en unidad de cuidados intensivos<sup>(9)</sup>.

#### Bronquiolitis y suplementación de vitamina D

Sólo un artículo analiza el impacto de la suplementación de vitamina D 100.000 UI administrada de forma

trimestral en el primer año de la vida en niños<sup>(13)</sup> sin encontrar diferencias significativas en el grupo intervenido en incidencia, hospitalización y letalidad por IRAB.

#### Asma y déficit de vitamina D

Los estudios de asociación entre DVD y asma se presentan en la tabla 2. Se resumen los resultados de 12 estudios que cumplieron con los criterios metodológicos publicados en los últimos cinco años (2010-2014); dos de ellos en niños de Perú y Puerto Rico<sup>(14,15)</sup>. Siete estudios demostraron una ocurrencia elevada de déficit y/o insuficiencia de VD en recién nacidos, como también en escolares asmáticos<sup>(16-20)</sup>. No fue demostrada la relación con asma en edad escolar en el seguimiento de estos recién nacidos hasta los 5 y 7 años de edad. De los estudios en los que se evaluó función pulmonar, sólo dos mostraron una correlación positiva y con significancia estadística entre concentraciones de VD y porcentaje de FEV1 predicho<sup>(19,20)</sup>. No hubo asociación entre concentraciones séricas de VD y sensibilización alérgica como eczema, rinitis o atopia<sup>(16)</sup>. Sin embargo, el estudio de Baiz y colaboradores<sup>(17)</sup> encontró una asociación inversa entre las concentraciones de VD en sangre de cordón, sibilancias transitorias tempranas y dermatitis atópica en edad preescolar, sin mostrar una asociación significativa con asma y rinitis alérgica a los 5

**Tabla 2.** Estudios de asociación entre vitamina D y riesgo de asma en niños

Autor /año	Sujetos n=	Edad	Resultados
Chawes. 2014, Dinamarca	257	0-7 a.	Déficit VD sangre cordón: Mayor riesgo síntomas respiratorios (RR 2,65; IC 95%: 1,02- 6,86) (p=0,04), no asociado con asma a los 7 años.
Chieh. 2014 Taiwan	1315	5-18 a	Déficit VD sin asociación con asma, rinitis, eczema, atopia.
Beigelman. 2014, EE.UU.	264	11-32 meses	Niños con déficit VD vs sin déficit: mayor necesidad de corticoide oral (1,46 vs 0,93 exacerbaciones/niño-año; RR: 1,56; IC 95%: 1,03-2,37) (p=0,035).
Checkley. 2014, Perú	1134	13- 15 a.	Niños con déficit VD mayor riesgo de asma vs aquellos con VD normal (OR 4,7; IC 95% 1,2 -5,8).
Gergen. 2013, EE.UU.	NHANES 6487;ACE 226	12 – 20	NHANES, sin asociación VD-asma. ACE: VD >20 ng/dL mayor tasa hospitalización (OR: 13,4; IC95% 1,6-110,2)
Baiz. 2013, Francia	239	Rec. nac.	Asociación inversa VD en sangre de cordón y sibilancias transitorias tempranas; OR 0,77; p=0,01. Sin asociación VD sangre cordón con asma a 5 años
Brehm. 2012, Puerto Rico	Asma 287 Control 273	6-14 a	Asma c/déficit VD mayor hospitalización (OR 2,6; IC95%: 1,5-4,7), mayor necesidad corticoides inhalados (OR 3,3; IC95%:1,8-6,1).Asociación entre déficit VD y exacerbación asma fue mayor en no atópicos (OR 6,2; IC95%: 2,0-21,6)
Bener. 2012, Qatar	Asma 483 Control 483	< 16 a	Déficit VD fue mayor en asmáticos v/s grupo control (p<0,001). Predictores de asma: Déficit VD (OR 4,84, IC95% 2,41-8,63) y menor tiempo al aire libre (OR 3,13; IC95%: 1,50-5,75)
Chinellato. 2010, Italia	Asma 75	5-11 a	Niveles VD mas altos en grupo control vs control parcial (p=0,034). Niveles VD asociado con porcentaje predicho FVC(r=0,25; IC95%:0,12-0,49).
Searing. 2010 EE.UU.	Asma 100	0-18 a	Correlación niveles VD y % FEV1 predicho (r=0,34; p=0,004). Asociación entre niveles bajos VD y corticoides inhalados, corticoides orales, B-agonistas
Brehm. 2010, EE.UU.	Asma 1024		Nivel insuficiente VD, mayor riesgo hospitalización o visitas a urgencia (OR1,5; IC 95% 1,1-1,9)
Gupta. 2011, UK	Asma res. 36; Asma mod.26; Control 24	6 – 16	Correlación (+) VD y % predicho FEV1; r=0,43, p<0,001. Asociación (+) niveles VD y test control asma (r=0,6;p<0,001).Nivel bajo VD > exacerbación asma 6 meses previos (r=- 0,6; p<0,001).

años de edad. Dos estudios en escolares < 16 años demuestran que DVD moderado y severo fue significativamente más alto en grupo de asmáticos comparado con el grupo control<sup>(14,21)</sup>.

#### DVD y severidad del asma

Cuatro estudios han investigado la asociación entre DVD y severidad del asma del escolar y adolescente. Utilizando como variable dependiente el número de exacerbaciones severas con necesidad de hospitalización<sup>(15,22,23)</sup> o uso de corticoide oral<sup>(19,20,24)</sup>. Dos de ellos encontraron mayor requerimiento de corticoides inhalados<sup>(15,19)</sup> y uno de ellos mostró que no hubo relación

con la evaluación de la función pulmonar y concentraciones de IgE total, siendo más intensa la asociación entre DVD y exacerbaciones en los escolares no atópicos. En dos estudios se evaluó la percepción de control de asma, mostrando una asociación positiva con concentraciones de VD<sup>(20,21)</sup>.

#### Suplementación de vitamina D y asma

Sólo un estudio controlado doble ciego en escolares de 5 a 13 años de edad<sup>(25)</sup> demostró que la suplementación de VD 60.000 U mensuales por 6 meses en niños asmáticos, llevaba a una mejoría en la severidad del asma, con disminución en el uso de corticoides y disminución

**Tabla 3.** Estudios de efecto de la suplementación con vitamina D sobre prevalencia o severidad del asma en niños

Autor/año	Sujetos	Edad	Intervención	Resultados
Bar Joseph. 2014, Israel	VD 20 Placebo 19	6-18 años	Niños con test metacolina (+) y ↓ VD: 6 sem. VD 14.000 U/sem. vs placebo	Grupo estudio vs placebo: sin cambios significativos en PC20 - FEV <sub>1</sub> ni en mediadores inflamatorios aire exhalado.
Yadav. 2014, India	VD 50 Placebo 50	5-13 años	Grupo estudio vitamina D 60.000 UI v.o. al mes por 6 meses, vs placebo	Grupo estudio vs placebo: Menor severidad asma a 6 meses (p=0,016) Menos episodios exacerbación (p= 0,011) Menor dosis de corticoides a 6 meses (p=0,013). Menos visitas a Urgencia (p=0,015)
Majak. 2011, Polonia	VD 24 Placebo 24	5- 18 años	Budesonida 800 µg/día. + VD 500 UI/día vs placebo por 6 meses.	Menos exacerbaciones de asma grupo estudio vs placebo (4% vs 11%; p=0,029). Mayor riesgo exacerbación asma en niños con menores niveles VD (OR 8,6; IC 95%: 2,1-34,6). Mejoría en score ATAQ y FEV1 en ambos grupos a 6 meses

de las exacerbaciones severas. En otro estudio en que se demostró aumento significativo de las concentraciones séricas de VD en el grupo intervenido, no hubo cambios significativos en la función pulmonar, hiperreactividad bronquial o biomarcadores de inflamación<sup>(26)</sup>. En un tercer estudio<sup>(27)</sup>, si bien hubo una disminución de exacerbaciones en el grupo suplementado, la evaluación de función pulmonar y el score clínico fueron similares a los 6 meses.

Dos estudios han analizado la relación entre polimorfismos del receptor de VD y bronquiolitis; uno encontró una mayor asociación con los polimorfismos rs10735810 y JUN rs11688. Sólo uno de ellos mostraba un mayor riesgo de bronquiolitis grave por VRS, definida esta como la que requiere hospitalización<sup>(28,29)</sup>. Un artículo se refiere a la relación con el riesgo de asma en escolares y preescolares, encontrando diferencias significativas para polimorfismos específicos<sup>(30-32)</sup>.

## Conclusiones

Existe poca evidencia del riesgo de DVD e IRAB-VRS. También se ha descrito para polimorfismos de su receptor, riesgo que es compartido para bronquiolitis y asma. El riesgo de severidad y control del asma es mejor reconocido, pese a no haber una relación clara con biomarcadores de inflamación y función pulmonar. Existe un umbral de riesgo dicotómico en los niveles plasmáticos < 20 ng/ml. Sin embargo, no se ha identificado riesgo lineal y si este corte es aplicable a nuestras poblaciones. El único factor de riesgo ambiental es la exposición al aire libre, el humo del tabaco se identificó como factor de riesgo en un análisis multivariado. Existe escasa in-

formación en que la suplementación con VD impacte favorablemente en estos desenlaces. La prevención secundaria podría ser efectiva en niños asmáticos, pero en bronquiolitis se requieren más estudios de suplementación. No se conoce aún la dosis óptima de VD necesaria para hacer efectivas estas intervenciones, por cuanto tiempo y su perfil de seguridad.

## Referencias bibliográficas

- Castillo Durán C, Balboa PC, Torrejón CS, Bascuñán K, Uauy R. Nuevas Guías de alimentación del niño menor de 2 años. *Rev Chil Pediatr* 2013; 84(5):565-72.
- Zeghoud F, Ben-Mekhbi H, Djeghri N, Garabédian M. Vitamin D prophylaxis during infancy: comparison of the long-term effects of three intermittent doses (15, 5, or 2.5 mg) on 25-hydroxyvitamin D concentrations. *Am J Clin Nutr* 1994; 60(3):393-6.
- Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(1):26-34.
- McGrath JJ, Saha S, Burne TH, Eyles DW. A systematic review of the association between common single nucleotide polymorphisms and 25-hydroxyvitamin D concentrations. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121(1-2):471-7.
- Grant CC, Stewart AW, Scragg R, Milne T, Rowden J, Ekeroma A, et al. Vitamin D during pregnancy and infancy and infant serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Pediatrics* 2014; 133(1):e143-53.
- Le Roy C, Reyes M, González JM, Pérez Bravo F, Castillo Durán C. Estado nutricional de vitamina D en preescolares chilenos de zonas australes. *Rev Med Chile* 2013; 141(4):435-41.
- Shin YH, Yu J, Kim KW, Ahn K, Hong SA, Lee E, et al; COCOA Study Group. Association between cord blood 25-hydroxyvitamin D concentrations and respiratory tract infections in the first 6 months of age in a Korean population: a

- birth cohort study (COCOA). *Korean J Pediatr* 2013; 56(10):439-45.
8. **Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, Lentjes E, Bloemen EM, Kimpfen JL, et al.** Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics* 2011; 127(6):e1513-20.
  9. **McNally JD, Leis K, Matheson LA, Karuananyake C, Sankaran K, Rosenberg AM.** Vitamin D deficiency in young children with severe acute lower respiratory infection. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44(10):981-8.
  10. **Roth DE, Shah R, Black RE, Baqui AH.** Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh. *Acta Paediatr* 2010; 99(3):389-93.
  11. **Camargo CA Jr, Ingham T, Wickens K, Thadhani R, Silvers KM, Epton MJ, et al; New Zealand Asthma and Allergy Cohort Study Group.** Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics* 2011; 127(1):e180-7.
  12. **Łuczynska A, Logan C, Nieters A, Elgizouli M, Schöttker B, Brenner H, et al.** Cord blood 25(OH)D levels and the subsequent risk of lower respiratory tract infections in early childhood: the Ulm birth cohort. *Eur J Epidemiol* 2014; 29(8):585-94.
  13. **Manaseki-Holland S, Maroof Z, Bruce J, Mughal MZ, Masher MI, Bhutta ZA, et al.** Effect on the incidence of pneumonia of vitamin D supplementation by quarterly bolus dose to infants in Kabul: a randomized controlled superiority trial. *Lancet* 2012; 379(9824):1419-27.
  14. **Checkley W, Robinson CL, Baumann LM, Hansel NN, Romero KM, Pollard SL, et al; PURA Study Investigators.** 25-hydroxy vitamin D levels are associated with childhood asthma in a population-based study in Peru. *Clin Exp Allergy* 2015; 45(1):273-82.
  15. **Brehm JM, Acosta-Pérez E, Klei L, Roeder K, Barmada M, Boutaoui N, et al.** Vitamin D insufficiency and severe asthma exacerbations in Puerto Rican children. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(2):140-6.
  16. **Chawes BL, Bønnelykke K, Jensen PF, Schoos AM, Heikendorff L, Bisgaard H.** Cord blood 25(OH)-vitamin D deficiency and childhood asthma, allergy and eczema: the COPSAC2000 birth cohort study. *PLoS One* 2014; 9(6):e99856.
  17. **Baiz N, Dargent-Molina P, Wark JD, Souberbielle JC, Annesi-Maesano I; EDEN Mother-Child Cohort Study Group.** Cord serum 25-hydroxyvitamin D and risk of early childhood transient wheezing and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(1):147-53.
  18. **Chinellato I, Piazza M, Sandri M, Peroni D, Piacentini G, Boner AL.** Vitamin D serum levels and markers of asthma control in Italian children. *J Pediatr* 2011; 158(3):437-41.
  19. **Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, Hauk PJ, Goleva E, Leung DY.** Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(5):995-1000.
  20. **Gupta A, Sjoukes A, Richards D, Banya W, Hawrylowicz C, Bush A, et al.** Relationship between serum vitamin D, disease severity, and airway remodeling in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(12):1342-9.
  21. **Bener A, Ehlayel MS, Tulic MK, Hamid Q.** Vitamin D deficiency as a strong predictor of asthma in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 157(2):168-75.
  22. **Gergen PJ, Teach SJ, Mitchell HE, Freishtat RF, Calatroni A, Matsui E, et al.** Lack of a relation between serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and asthma in adolescents. *Am J Clin Nutr* 2013; 97(6):1228-34.
  23. **Brehm JM, Schuemann 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; 126(1):52-8.e5.
  24. **Beigelman A, Zeiger RS, Mauger D, Strunk RC, Jackson DJ, Martinez FD, et al; Childhood Asthma Research and Education (CARE) Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute.** The association between vitamin D status and the rate of exacerbations requiring oral corticosteroids in preschool children with recurrent wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(5):1489-92.
  25. **Yadav M, Mittal K.** Effect of vitamin D supplementation on moderate to severe bronchial asthma. *Indian J Pediatr* 2014; 81(7):650-4.
  26. **Bar Yoseph R, Livnat G, Schnapp Z, Hakim F, Dabbah H, Goldbart A, et al.** The effect of vitamin D on airway reactivity and inflammation in asthmatic children: a double-blind placebo-controlled trial. *Pediatr Pulmonol* 2015; 50(8):747-53.
  27. **Majak P, Olszowiec-Chlebna M, Smejda K, Stelmach I.** Vitamin D supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(5):1294-6.
  28. **Roth DE, Jones AB, Prosser C, Robinson JL, Vohra S.** Vitamin D receptor polymorphisms and the risk of acute lower respiratory tract infection in early childhood. *J Infect Dis* 2008; 197(5):676-80.
  29. **Kresfelder TL, Janssen R, Bont L, Pretorius M, Venter M.** Confirmation of an association between single nucleotide polymorphisms in the VDR gene with respiratory syncytial virus related disease in South African children. *J Med Virol* 2011; 83(10):1834-40.
  30. **Maalmi H, Sassi FH, Berraies A, Ammar J, Hamzaoui K, Hamzaoui A.** Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to asthma in Tunisian children: a case control study. *Hum Immunol* 2013; 74(2):234-40.
  31. **Mallol J, Aguirre V, Aguilar P, Calvo M, Amarales L, Arellano P, et al.** Cambios en la prevalencia de asma en escolares chilenos entre 1994 y 2002. *Rev Méd Chile* 2007; 135(5): 580-6.
  32. **Rosser FJ, Forno E, Cooper PJ, Celedón JC.** Asthma in Hispanics: an 8-year update. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(11):1316-27.

**Correspondencia:** Dr. Francisco Prado.  
Correo electrónico: francisco.prado@clls.cl