

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA



PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MÉDICO ESPECIALISTA
EN DERMATOLOGÍA

Déficit de vitamina D como factor de riesgo para urticaria crónica

Área de Investigación:

Medicina Humana

Autor:

M.C. JORGE KEVIN ASTO ALTAMIRANO

Asesor:

Guarniz Lozano, Anghella

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-3323-3439>

TRUJILLO – PERÚ

2022

II.- PLAN DE INVESTIGACIÓN

1.- Resumen ejecutivo del proyecto de tesis:

Se evaluará si el déficit de vitamina D es factor de riesgo para urticaria crónica en pacientes atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray; se incluirán a pacientes atendidos en el Servicio de Dermatología del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray de Trujillo durante el periodo 2017 a 2021 por medio de un diseño retrospectivo, analítico, observacional, de casos y controles. En el análisis estadístico de los datos de la investigación, la prueba Chi cuadrado será utilizada para probar asociaciones entre datos bivariados; se realizará el cálculo del Odds ratio de la deficiencia de vitamina D respecto al riesgo de urticaria crónica, así como de su intervalo de confianza al 95%. Con las variables intervinientes se obtendrá el modelo multivariado de regresión logística.

2.- Planteamiento del problema:

La urticaria tiene una alta carga socioeconómica en todo el mundo, la epidemiología mundial de la urticaria y sus tendencias geográficas y temporales no están bien estudiadas; en una revisión sistemática realizada en Reino Unido en donde se analizaron la prevalencia, incidencia, años vividos con discapacidad y duración media de la urticaria en 195 países encontrando que la prevalencia mundial de la urticaria en 2017 fue de 86 millones de personas; las mujeres y niños de 1 a 4 años fueron más comúnmente afectados que los hombres y los adultos, respectivamente; asimismo un menor producto interno bruto per cápita se asoció con una mayor prevalencia e incidencia de urticaria¹.

En Norteamérica se ha encontrado que los niños tienen una mayor morbilidad de la enfermedad que los adultos, y que las mujeres tienen una mayor carga de enfermedad que los hombres, la prevalencia estandarizada por edad, incidencia y tasas de días perdidos de urticaria por 100.000 se ha mantenido sin cambios hasta el 2017, los pacientes pediátricos con urticaria tienen tasas más altas de atención médica para pacientes hospitalizados y ambulatorios en promedio de US\$2,090 más por año en total en comparación con niños sanos².

En una búsqueda sistemática realizada en Asia en una revisión de estudios de base poblacional de diseño transversal o de cohortes, de dieciocho estudios se incluyeron en la evaluación sistemática y 11 en el metaanálisis incluyendo 86 000 000 participantes; en una prevalencia puntual más alta de urticaria crónica (1,4 %, IC del 95 %: 0,5 a 2,9) que los de Europa (0,5 %, 0,2 a 1,0) y América del Norte (0,1 %, 0,1 a 0,1); las mujeres se vieron ligeramente más afectadas que los hombres³.

En el Hospital Víctor Lazarte Echegaray Trujillo durante el periodo Enero a diciembre del 2019 se registraron aproximadamente 456 casos de Urticaria Crónica atendidos en consultorios externos de Dermatología, observando que la frecuencia de déficit de vitamina D en los pacientes en quienes se pudo realizar este dosaje fue de 33%.

Problema:

¿Es el déficit de vitamina D factor de riesgo para urticaria crónica en pacientes atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo durante el periodo 2017 a 2021?

3.- Antecedentes del problema:

Metin N, et al (Turquía, 2021); evaluaron el papel de la deficiencia de vitamina D y la autoinmunidad en la urticaria crónica espontánea, en sesenta pacientes con edades comprendidas entre 18 y 65 años. El grupo de control compuesto 40 individuos sanos que no presentaban episodios de urticaria ni otras enfermedades crónicas. Los niveles de vitamina D <10 ng/ml se observaron con mayor frecuencia en los pacientes con urticaria crónica que en el grupo control ($p=0,002$). En el grupo de pacientes, 19 individuos (32,7%) mostraron severa deficiencia, y 39 individuos (67,24%) presentaron deficiencia de vitamina D. En el grupo de control, los niveles de 25(OH)D eran severamente deficientes en 3 individuos (7,5%) y deficiente en 30 individuos (75%)⁴.

Ozdemir B, et al (España, 2017); evaluaron los niveles séricos de vitamina D en la urticaria aguda, se evaluaron a 30 niños con urticaria aguda y 30 sujetos de control. Las concentraciones de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], un biomarcador del estado de vitamina D, se midieron en suero de pacientes con urticaria aguda y en comparación con el grupo control. No hubo diferencias significativas en las variables basales (edad, sexo, peso) entre los grupos. La deficiencia de vitamina D (<20 ng/ml) fue significativamente mayor en pacientes con urticaria aguda que en los pacientes control. Los niveles séricos de 25(OH)D fueron significativamente más bajos en el grupo de estudio en comparación con los del grupo de control ($13,1 \pm 4,3$ frente a $28,2 \pm 7,4$ ng/mL, $p < 0,05$)⁵.

Ozdemir B, et al (China, 2018); determinaron la relación entre el nivel de vitamina D y la urticaria crónica, así como la eficacia de la suplementación con vitamina D en estudios observacionales y ensayos controlados aleatorios según los datos disponibles sobre el nivel sérico

de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D). En comparación con los controles sanos, el nivel sérico de 25(OH)D fue más bajo en los pacientes con urticaria crónica de todas las edades (diferencia de medias estandarizada = -2,03 ng/mL; intervalo de confianza (IC) del 95 % = -2,52 a -0,78), y predominantemente en los pacientes pediátricos (diferencia de medias estandarizada = -3,03 ng/ml; IC del 95 % = -4,76 a -1,29)⁶.

Woo Y, et al (China, 2017); investigaron la relación entre el estado de la vitamina D y las características clínicas de la urticaria crónica en 72 pacientes con urticaria crónica, 26 con urticaria aguda y 26 con dermatitis atópica, junto con 72 controles sanos, fueron revisados retrospectivamente. Se encontró que el nivel sérico de 25-(OH) D3 era significativamente reducido en pacientes con urticaria crónica en comparación con los de los otros grupos. En particular, la proporción de pacientes con niveles críticamente bajos de vitamina D (<10 ng/ml) fue significativamente mayor en el grupo de urticaria crónica que en los otros grupos. La frecuencia de déficit de vitamina D fue de 49% en el grupo de casos y de 8% en el grupo de controles ($p < 0.05$)⁷.

Tuchinda P, et al (India, 2018); estudiaron la relación entre la vitamina D y la urticaria crónica en términos de niveles séricos de vitamina D y los resultados de la suplementación con vitamina D; a través de una búsqueda bibliográfica; se incluyeron diecisiete estudios elegibles. Catorce (1321 casos de urticaria crónica y 6100 controles). Doce estudios mostraron niveles más bajos de vitamina sérica estadísticamente significativos en pacientes con urticaria respecto a los controles. La deficiencia de vitamina D se notificó con mayor frecuencia en pacientes con urticaria crónica (34,3–89,7 %) que los controles (0,0–68,9 %) en 6 estudios⁸.

4.- Justificación del proyecto:

La urticaria crónica es una patología de etiología incierta y si bien no condiciona un riesgo vital para los pacientes, si es responsable de un importante costo sanitario, deterioro de la calidad de vida y complicaciones en la piel, siendo un trastorno que compromete a un grupo etario de elevada productividad, resulta pertinente identificar aquellos factores de riesgo y comorbilidades relacionadas con su aparición, en este sentido se ha descrito la influencia de los niveles de vitamina D disminuidos como un mecanismo que puede influir en el riesgo de trastornos dermatológicos y específicamente en esta variedad de urticaria, es por ello que consideramos de utilidad corroborar esta asociación y considerando que no existen estudios similares en nuestro entorno sanitario inmediato es que nos proponemos desarrollar este estudio.

Los beneficiarios indirectos de la investigación serán los pacientes con diagnóstico de urticaria crónica en quienes se podrá reconocer un nuevo factor de riesgo relacionado con la aparición de su padecimiento crónico y los beneficiarios directos será el personal sanitario puesto que al evidenciar esta asociación será posible reconocer un nuevo objetivo terapéutico a fin de mejorar la efectividad del abordaje terapéutico ofrecido a estos pacientes.

5.- Objetivos

Objetivo general:

- Determinar si el déficit de vitamina D es factor de riesgo para urticaria crónica en pacientes atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

Objetivos específicos:

- Determinar la frecuencia de déficit de vitamina D en pacientes con urticaria crónica
- Determinar la frecuencia de déficit de vitamina D en pacientes sin urticaria crónica
- Comparar la frecuencia de déficit de vitamina D entre pacientes con o sin urticaria crónica
- Comparar las variables intervinientes entre pacientes con o sin urticaria crónica

6.- Marco teórico:

La urticaria es una condición común que se presenta con ronchas pruriginosas transitorias, angioedema o ambos, a menudo conduce a una calidad de vida reducida y a elevada carga socioeconómica; a pesar de la significativa carga de la enfermedad, la epidemiología mundial de la urticaria no está bien documentado⁸. Es difícil entender la carga mundial de la urticaria a lo largo del tiempo debido a las metodologías inconsistente utilizadas en diferentes estudios; ya que la urticaria tiene una alta carga socioeconómica, la evaluación de la epidemiología de esta condición podría ayudar a dirigir recursos sanitarios para reducir su impacto⁹.

Los médicos consideran que la urticaria es una enfermedad cutánea relativamente común caracterizada por el desarrollo de ronchas (urticaria), y angioedema, o ambos; por el contrario, hay una escasez de estudios para evaluar la prevalencia de la urticaria y, por lo general, no distinguen entre formas agudas y crónicas; datos la urticaria crónica se define como la recurrencia de ronchas, angioedema o ambos durante más de 6 semanas¹⁰.

Actualmente se distingue claramente dos subtipos de urticaria crónica: urticaria crónica espontánea y urticaria inducible: esta última incluye, por ejemplo, urticaria por frío, urticaria colinérgica y dermatografismo sintomático¹¹. La urticaria crónica conlleva una carga sustancial no solo para los pacientes infectados sino también para los sistemas de salud, en la mayoría de los pacientes afecta notablemente la calidad de vida con un impacto significativo en el sueño, desempeño laboral e interacciones sociales, además, los pacientes con urticaria crónica a menudo presentan problemas de salud mental. Los sistemas de salud se enfrentan a altos costos para el manejo de estos pacientes con visitas frecuentes de atención médica, farmacoterapia, ausencias del trabajo, y pérdida de productividad¹².

Anteriormente se pensaba que la urticaria en pacientes pediátricos podría ser aproximadamente una décima parte en adultos, sin embargo, los resultados actuales muestran que la urticaria es más común en niños, especialmente de 1 a 4 años de edad, en comparación con adultos. La mayor morbilidad de la urticaria entre los niños es clínicamente importante, porque esta enfermedad impone una carga notable en los niños, los cuales suelen tener comorbilidades adicionales. La atopia, las condiciones de la tiroides y la infección por *H. pylori* son otras comorbilidades comunes¹³.

La vitamina D es un secoesteroide con un mecanismo bien conocido de acción en la homeostasis mineral y el metabolismo óseo, se ha demostrado que la vitamina D tiene actividad inmunomoduladora potencial, la modulación de varios tipos de las células inmunes por la vitamina D puede tener implicaciones clínicas en la determinación de la susceptibilidad a la enfermedad autoinmune. El papel de la vitamina D en varias enfermedades crónicas como tumores malignos, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes y las

enfermedades alérgicas, incluidas la dermatitis atópica y el asma, ha sido un tema de gran interés¹⁴.

Recientemente, se ha propuesto que la deficiencia de vitamina D puede estar relacionada a muchas enfermedades autoinmunes, al suprimir el fenotipo Th1 y fortalecer el Th2, los estudios demuestran que las células Th1 y Th17 juegan un papel esencial en la patogenia de la urticaria crónica. Aunque muchos expertos consideran ≥ 30 ng/ ml como dosis aceptadas para el desarrollo óseo y la hemostasia mineral, el nivel normal de vitamina D necesario para el metabolismo del sistema inmunológico es aún desconocido¹⁵.

Estudios previos han demostrado que la vitamina D 3 tiene un papel importante en las enfermedades de la piel; por ejemplo, puede modular proteínas estructurales en la capa de la dermis cornificada y afecta a enfermedades relacionadas con trastornos de la barrera cutánea, como la dermatitis atópica¹⁶. La vitamina D mejora el número y la actividad inmunosupresora de las células T reguladoras, también actúa como factor protector en la alergia al inhibir la producción de citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL)-1, IL-6, IL-12 e IFN- γ , alternativamente, mejora la producción de citoquinas tolerogénicas como IL-10 y TGF- β en las células dendríticas, que también afectan la proliferación, supervivencia, diferenciación y función de los mastocitos¹⁷.

7.- Hipótesis

Hipótesis nula:

- El déficit de vitamina D no es factor de riesgo para urticaria crónica en pacientes atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

Hipótesis alterna:

- El déficit de vitamina D es factor de riesgo para urticaria crónica en pacientes atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

8.- Material y metodología:

a. Diseño de Estudio

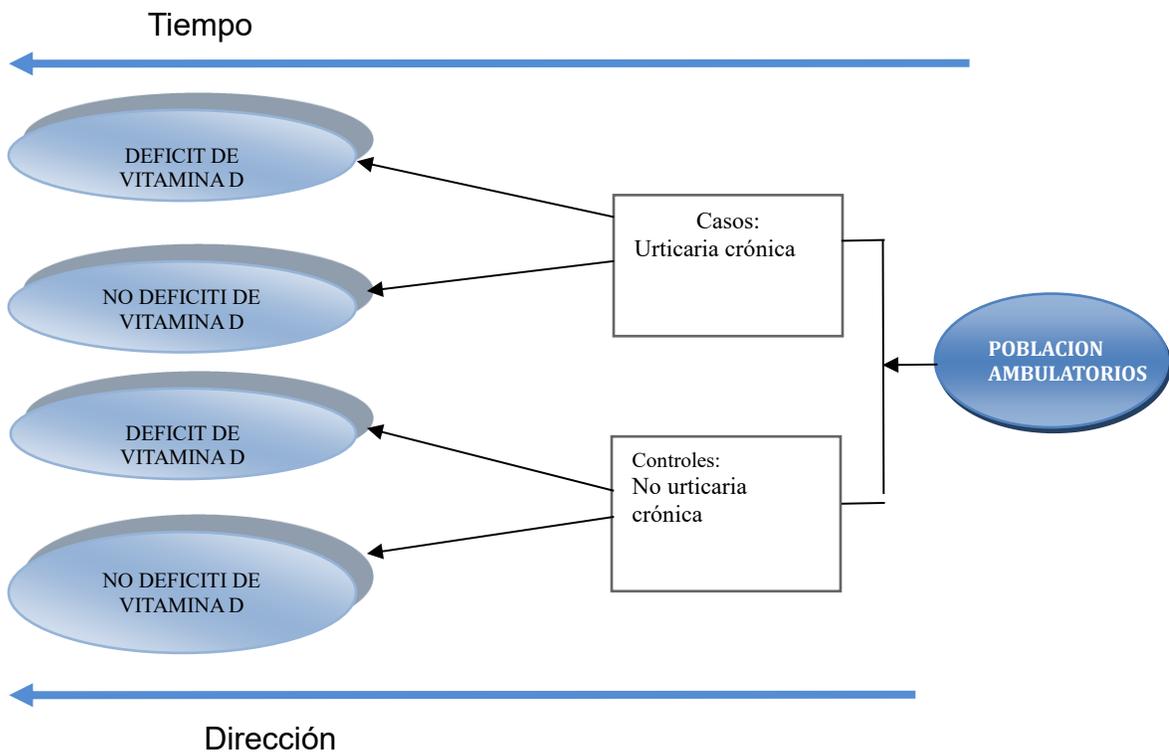
Tipo de estudio:

El estudio será analítico, observacional, retrospectivo, longitudinal.

Diseño Específico:

De casos y controles.

ESQUEMA DEL DISEÑO



b. Población, muestra y muestreo

Poblaciones de Estudio:

Pacientes atendidos en el Servicio de Dermatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo durante el periodo 2017 a 2021.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión (casos):

- Pacientes con urticaria crónica
- Pacientes entre 10 a 25 años
- Pacientes de ambos sexos
- Pacientes con historias clínicas completas

Criterios de inclusión (controles):

- Pacientes sin urticaria crónica
- Pacientes entre 10 a 25 años
- Pacientes de ambos sexos
- Pacientes con historias clínicas completas

Criterios de exclusión:

- Pacientes con psoriasis
- Pacientes usuarios de corticoides
- Pacientes con enfermedad renal crónica
- Pacientes con cirrosis hepática

Muestra:

Unidad de Análisis

- Estará constituido por cada paciente atendido en el Servicio de Dermatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo durante el periodo 2017 a 2021.

Unidad de Muestreo

- Estará constituido por la historia clínica de cada paciente.

Tamaño muestral:

- Formula¹⁸:

$$n = \frac{[Z_{\alpha/2}\sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta}\sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Donde:

$$P: \frac{p_2 + rp_1}{1+r} = \text{promedio ponderado de } p_1 + p_2$$

$$p_1 = 0.49^7.$$

$$p_2 = 0.08^7.$$

r = Razón de número de controles por caso

$$P = 0.23$$

n = Número de casos

Definir

$$Z_{\alpha/2} = 1,96 \text{ para } \alpha = 0.05$$

$$Z_{\beta} = 0,84 \text{ para } \beta = 0.20$$

$$r = 3$$

Reemplazando:

$$n = 23$$

CASOS (Pacientes con urticaria crónica): 23 pacientes.

CONTROLES (Pacientes sin urticaria crónica): 69 pacientes.

c. Definición operacional de variables

Déficit de vitamina D: Corresponde a valores séricos de vitamina D3 por debajo del punto de corte de 10 ng/ml⁶.

Urticaria crónica: se define por la recurrencia de ronchas, angioedema o ambos durante un periodo de más de 6 semanas⁷.

Operacionalización de variables:

VARIABLE INDEPENDIENTE	TIPO	ESCALA	INDICADORES	ÍNDICES
Deficiencia de vitamina D	Cualitativa	Nominal	Concentración de vitamina D < 10ng/ml	Si - No
DEPENDIENTE				
Urticaria crónica	Cualitativa	Nominal	Ronchas, angioedema o ambos	Si – No
INTERVINIENTE				
Edad	Cuantitativa	Discreta	Fecha de nacimiento	Años
Sexo	Cualitativa	Nominal	Fenotipo	Femenino – Masculino
Anemia	Cualitativa	Nominal	Hemoglobina < 11 g/dl	Si – No
Hipotiroidismo	Cualitativa	Nominal	TSH > 0.05 T4 libre < 1 mmol/dl	Si – No
Diabetes	Cualitativa	Nominal	Glucemia >126	Si – No
Obesidad	Cualitativa	Nominal	Índice de masa corporal >30	Si - No

d. Procedimientos y Técnicas:

Ingresarán al estudio los pacientes atendidos en el Servicio de Dermatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo durante el periodo 2017 a 2021; aprobado el proyecto para el acceso a las historias clínicas.

Se obtendrán los números de historias clínicas para luego seleccionar aquellos que cumplan los criterios de selección; a cada caso elegido se designará un control y los datos serán registrados en el protocolo de recolección de datos (Anexo 1). Se revisarán los expedientes clínicos para determinar los niveles de vitamina D de los pacientes, así como de las variables intervinientes consignadas en el presente estudio y se continuara con el llenado de datos en el protocolo.

e. Plan de análisis de datos:

Con los datos registrados se elaborará una base de datos en Excel para su posterior migración al programa SPSS V.26 para el procesamiento correspondiente.

Estadística descriptiva:

Los resultados serán presentados en cuadro bivariantes con número de casos en cifras absolutas y porcentuales.

Estadística analítica:

Se aplicará la prueba Chi Cuadrado, si $P < 0.05$ existirá asociación, se obtendrá el OR puntual e intervalito al 95% de seguridad. Con las variables intervinientes se obtendrá el modelo multivariado de regresión logística.

En el análisis estadístico se hará uso de la prueba Chi Cuadrado (X^2), serán consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse es menor al 5% ($p < 0.05$).

f. Aspectos éticos:

Se tomará en cuenta la declaración de Helsinki II (Numerales: 11, 12, 14, 15,22 y 23)¹⁹ y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA)²⁰.

9.- Cronograma de trabajo:

N	Actividades	Tiempo					
		JUN – NOV 2022					
		1m	2m	3m	4m	5m	6m
1	Elaboración del proyecto.	X					
2	Presentación del proyecto		X				
3	Revisión bibliográfica		X				
5	Trabajo de campo y captación de información			X			
6	Procesamiento de datos.				X		
7	Análisis e interpretación de datos				X		
8	Elaboración del informe					X	X

10.- Presupuesto detallado:

Naturaleza del Gasto	Descripción	Cantidad	Precio Unitario	Precio Total
Bienes				Nuevos Soles
2.3.1.9.1.2	Papel Bond A4	01 millar	0.02	20.00
2.3.1.9.1.2	Lapiceros	5	2.00	10.00
Servicios				
2.3.2.2.2.3	Internet	100	2.00	200.00
2.3.2.4.5.1	Movilidad	200	1.00	200.00
			TOTAL	448.00

11.- Bibliografía

- 1.- Peck G. Global Epidemiology of Urticaria: Increasing Burden among Children, Females and Low-income Regions. *Acta Derm Venereol* 2021; 101: adv00433.
- 2.- Williams P, Kavati A, Pilon D, Xiao Y, Zhdanova M, Balp MM, et al. Health care burden and treatment patterns in commercially insured children with chronic idiopathic/spontaneous urticaria: a real-world study in the United States. *Allergy Asthma Proc* 2018; 39: 201–211
- 3.- Frickle J. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. *Epidemiology and Genetics* 2019; 4(2):12-16.
- 4.- Metin N, Erdem MT. The impact of vitamin D deficiency and autoimmunity on chronic spontaneous urticaria severity. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol* 2021; 55:70-4.
- 5.- Ozdemir B. Serum vitamin D levels decrease in children with acute urticarial. *Allergol Immunopathol (Madr)*.2017;44(6):512---516.
- 6.- Kim M. Vitamin D Status and Efficacy of Vitamin D Supplementation in Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Nutrients* 2018; 8(12); 789.
- 7.- Woo Y. Vitamin D as a Marker for Disease Severity in Chronic Urticaria and Its Possible Role in Pathogenesis. *Ann Dermatol* 2017; 27(4): 423~430.

8.- Tuchinda P. Relationship between vitamin D and chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Clin Transl Allergy* 2018; 8:51.

9.- Dias GA, Pires GV, Valle SO, et al. Impact of chronic urticaria on the quality of life of patients followed up at a university hospital. *A Bras Dermatol*. 2017;91(6):754-759.

10.- Mendelson MH, Bernstein JA, Gabriel S, et al. Patient-reported impact of chronic urticaria compared with psoriasis in the United States. *J Dermatolog Treat*. 2017;28(3):229-236.

11.- Balp MM, Lopes da Silva N, Vietri J, Tian H, Ensina LF. The burden of chronic urticaria from Brazilian patients' perspective. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(4):535-545.

12.- Antia C, Baquerizo K, Korman A, Bernstein JA, Alikhan A. Urticaria: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79: 599–614.

13.- Kudryavtseva A V., Neskorođova KA, Staubach P. Urticaria in children and adolescents: an updated review of the pathogenesis and management. *Pediatr Allergy Immunol* 2019; 30: 17–24.

14.- Tsai TY, Huang YC: Vitamin D deficiency in patients with chronic and acute urticaria: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79:573-5.

15.- Mohamed AA, Hussein MS, Salah EM, et al: Efficacy and safety of active vitamin D supplementation in chronic spontaneous urticaria patients. *J Dermatolog Treat* 2020;1-6.

16.- Rather S, Keen A, Sajad P: Serum Levels of 25-hydroxyvitamin D in chronic urticaria and its association with disease activity: a case control study. Indian Dermatol Online J 2018; 9:170-4.

17.- Magen E, Zueva E, Mishal J, Schlesinger M: The clinical and laboratory characteristics of acute spontaneous urticaria and its progression to chronic spontaneous urticaria. Allergy Asthma Proc 2018; 37:394-9.

18.- García J, Reding A, López J. Cálculo del tamaño de la muestra. RME. 2013; 2 (8): 217-224.

19.- Di M. Declaración de Helsinki, principios y valores bioéticos en juego en la investigación médica con seres humanos. Revista Colombiana de Bioética 2015; 6 (1): 125-145.

20.- Ley general de salud. No. 26842. Concordancias: Decreto Supremo No. 007-98-SA. Perú: 2012.

12. ANEXOS

Déficit de vitamina D como factor de riesgo para urticaria crónica

ANEXO N.º 01

PROTOCOLO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

I. DATOS GENERALES:

Edad: _____

Sexo: _____

Procedencia: _____

Anemia: Si () No ()

Hipotiroidismo: Si () No ()

Diabetes: Si () No ()

Obesidad: Si () No ()

II. EXPOSICION:

Puntaje del índice de severidad quick COVID 19: _____

III. RESULTADO:

Mortalidad: Si () No ()