



BENEFICIOS DE LA VITAMINA D

El rol de la **vitamina D** y sus efectos no clásicos.



BENEFICIOS DE LA VITAMINA D

El rol de la vitamina D y sus efectos no clásicos.

INTRODUCCIÓN

Durante décadas, la vitamina D ha sido conocida por su papel en la homeostasis ósea al regular el metabolismo del calcio y el fósforo.¹ Sin embargo, en los últimos años, el descubrimiento que receptores de vitamina D (VDR) y enzimas reguladoras de la vitamina son expresados en múltiples tipos de células, evidenciaron roles de la vitamina D mucho más amplios del originalmente aceptado.^{1,2}

Aproximadamente el 3% del genoma humano (más de 200 genes) está regulado por la vitamina D. Muchos de esos genes están involucrados en vías no calcémicas. Estos llamados “efectos no clásicos” de la vitamina D incluyen aumento de la producción de insulina, disminución de la síntesis de renina y mayor fuerza del músculo esquelético, pero también numerosos efectos inmunomoduladores que controlan la activación inmune por un lado y mejoran la defensa contra las infecciones, por otro.^{2,3}

Con la creciente apreciación de estos efectos no clásicos de la vitamina D y su importancia para la salud humana, la alta prevalencia de hipovitaminosis D a nivel mundial se ha vuelto un tema cada vez más relevante. Actualmente, la hipovitaminosis D se asocia con mayor riesgo de múltiples patologías, enfermedades metabólicas y cardiovasculares, así como trastornos inmunes como las enfermedades autoinmunes y altas tasas de infecciones.¹

Teniendo en cuenta las acciones pleiotrópicas de la vitamina D, existe plausibilidad biológica de un papel patogénico potencial del déficit de esta vitamina en el desarrollo de diversas enfermedades respiratorias. Sin embargo, los numerosos estudios epidemiológicos que hallaron asociación entre los niveles bajos de vitamina D y riesgo aumentado de desarrollar varias enfermedades respiratorias, o de que su pronóstico sea peor, no permiten demostrar causalidad.⁴

FISIOLOGÍA DE LA VITAMINA D

La forma más importante de vitamina D (colecalfiferol o vitamina D_3) se sintetiza en la piel a partir del 7-deshidrocolesterol, además de encontrarse en determinados alimentos. La vitamina D que se obtiene a partir de la síntesis cutánea o la dieta es biológicamente inactiva. Para su activación se requiere una primera hidroxilación hepática, con transformación en 25-hidroxivitamina D_3 ($25[OH]D_3$).^{1,4}

La $25(OH)D_3$ requiere una segunda hidroxilación, fundamentalmente en el riñón, para ejercer sus efectos biológicos. La producción renal de $1,25(OH)_2D_3$, se regula estrechamente mediante la hormona paratiroidea (PTH) y las concentraciones séricas de calcio y fósforo. La unión de la $1,25(OH)_2D_3$ a su receptor situado en el núcleo celular, presente fundamentalmente en intestino delgado, riñón y hueso, entre otros tejidos, estimula la absorción intestinal de calcio y fósforo de la dieta.^{1,4}

REQUERIMIENTOS DE VITAMINA D - NIVELES ÓPTIMOS

La $25(OH)D_3$ es el metabolito de la vitamina D que se utiliza para medir y evaluar el estado de la vitamina D de un paciente.¹

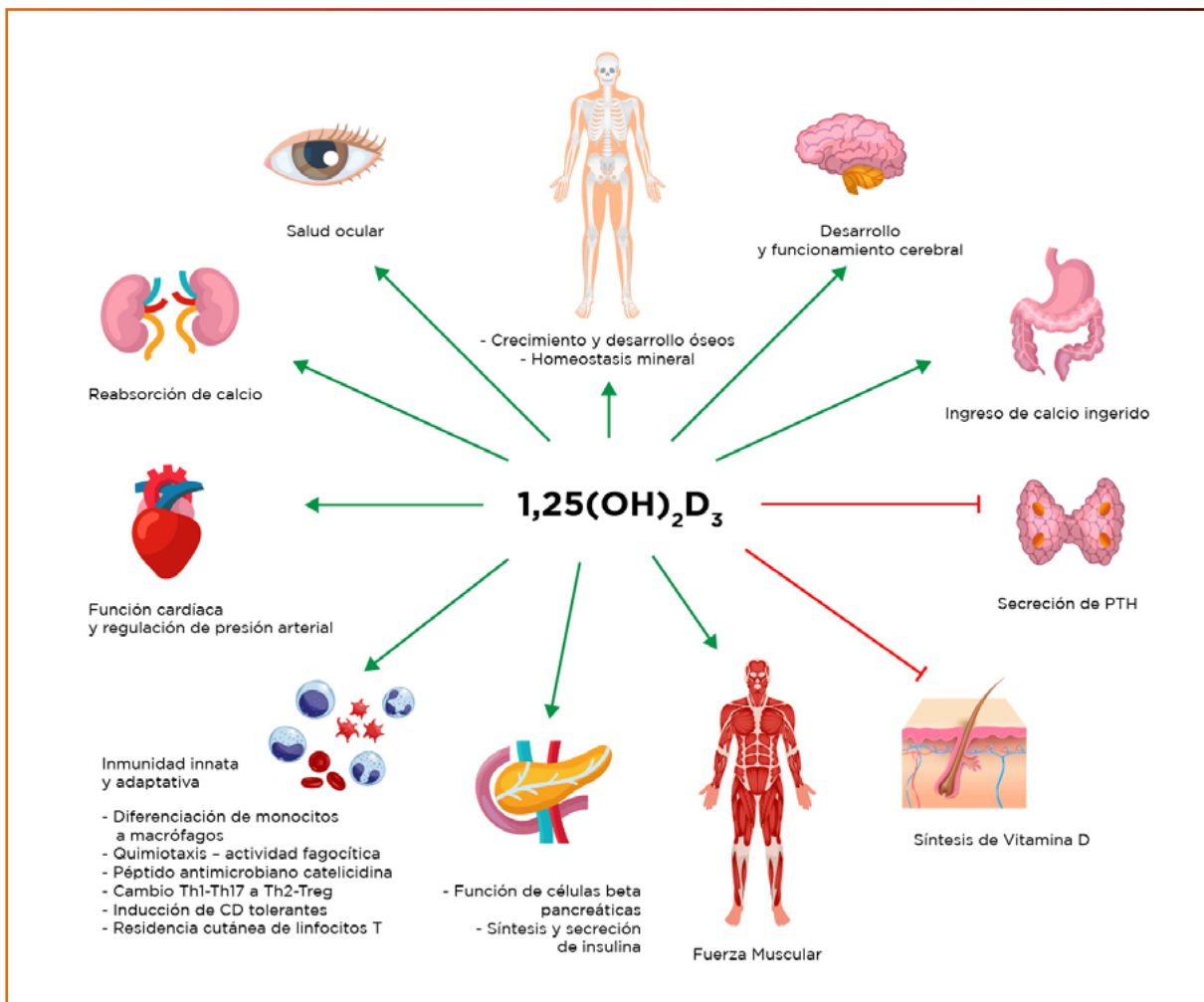
En la actualidad existe un intenso debate sobre cuáles son los niveles óptimos de vitamina D y la definición de su deficiencia. De todos modos, muchos autores coinciden en definir la deficiencia de vitamina D con niveles de $25(OH)D_3$ por debajo de los 20 ng/mL;^{4,5} la insuficiencia de vitamina D se define por los niveles de $25(OH)D_3$ entre 21-29 ng/mL y los niveles óptimos son aquellos que se encuentran por encima de 30 ng/mL, siendo entre 40-60 ng/mL el rango preferido. La intoxicación por vitamina D generalmente no ocurre sino con niveles de $25(OH)D_3$ mayores a 150 ng/mL.^{5,6}

Cabe aclarar que la intoxicación por vitamina D es extremadamente infrecuente, pero puede ser causada por ingesta de dosis excesivamente altas. Dosis mayores a 50.000 UI por día aumentan los niveles de $25(OH)D_3$ a más de 150 ng/mL y se asocian con hipercalcemia e hiperfosfatemia. Dosis de 10.000 UI por día durante hasta 5 meses, no han causado toxicidad.⁶



EFECTOS NO CLÁSICOS DE LA VITAMINA D

El hecho de que la unión de la vitamina D a su receptor específico regule la transcripción de cerca de 200 genes implicados en la regulación del crecimiento y la maduración celulares, la inhibición del eje renina-angiotensina y la angiogénesis, la secreción de insulina y la sensibilidad a la misma, ha dado lugar a la hipótesis de que existe un potencial papel etiopatogénico en diversas enfermedades extraóseas. En este sentido, se han descrito asociaciones epidemiológicas entre el déficit de vitamina D y determinadas neoplasias, diabetes, enfermedades autoinmunes y cardiovasculares, entre otras. Existe abundante evidencia que apoya el papel de la vitamina D sobre el sistema inmunitario, lo cual, a su vez, condicionaría un posible efecto en el desarrollo de enfermedades respiratorias.⁴



CD: células dendríticas; **PTH:** hormona paratiroidea. Basado en *Curr Opin Pharmacol.* 2010; 10: 482-96.¹



Como hemos mencionado anteriormente, los receptores de vitamina D no solo están presentes en tejidos como hueso, piel, intestino y riñones; sino también en órganos como el cerebro, ojos, corazón, páncreas, células inmunitarias, músculo, tejido adiposo, tiroides, paratiroides y glándulas suprarrenales. Debemos destacar que muchos de estos tejidos no clásicos también expresan enzimas activadoras de vitamina D, permitiendo que se produzcan estas acciones no clásicas a través de la activación local de vitamina D.¹

También es importante señalar que casi todas las células mediadoras de la respuesta inmunitaria innata y adaptativa, incluyendo linfocitos CD₄ y CD₈ activados, linfocitos B, neutrófilos y células presentadoras de antígeno como macrófagos y células dendríticas, presentan receptores de vitamina D, que actuarían como un potente inmunomodulador, lo que justifica una menor respuesta inmunitaria innata de monocitos y macrófagos con niveles de 25(OH)D₃ <20 ng/mL.^{1,6,7} En línea con estos datos, se ha observado una asociación epidemiológica entre el déficit de vitamina D y un aumento del riesgo de determinadas infecciones respiratorias.^{1,7,8}

PATOLOGÍAS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS Y VITAMINA D

Las infecciones agudas del tracto respiratorio son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial y son responsables del 10% de las visitas ambulatorias y de urgencias en EEUU.⁸

Si bien es cierto que la deficiencia de vitamina D es altamente prevalente en las enfermedades de vías respiratorias, la pregunta sigue siendo si es una consecuencia más que una causa directa de la enfermedad. Una forma de explorar esta pregunta es evaluar si la deficiencia de vitamina D aumenta el riesgo de una enfermedad incidente, mediante un diseño de seguimiento prospectivo.⁹

Dados los posibles efectos inmunomoduladores de la vitamina D y el importante porcentaje de pacientes con patologías respiratorias y deficiencia severa de vitamina D, múltiples estudios han probado el efecto de la suplementación sobre resultados clínicos.⁹

Un metaanálisis reciente demostró que los niveles de vitamina D son significativamente más bajos en pacientes con tuberculosis (TB) en comparación con los controles. Alrededor del 70 al 90% de los pacientes con TB tienen niveles de 25(OH)D₃ por debajo de 20 ng/mL.⁹

Janssens y colaboradores, demostraron que los pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) tenían niveles de 25(OH)D₃ significativamente más bajos en comparación con los fumadores sanos y que la deficiencia de vitamina D se correlacionaba con la gravedad de la enfermedad.² Si bien el 31% de los fumadores sanos tenían deficiencia de vitamina D, este porcentaje aumentó gradualmente hasta el 60% en la etapa 3 de la EPOC según la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva (GOLD), incluso hasta el 77% en la etapa más grave de la enfermedad.⁹

En un ensayo clínico se evaluó el efecto del aporte de dosis altas de vitamina D sobre la incidencia de exacerbaciones de la EPOC. Análisis *post hoc* de dicho trabajo hallaron reducción de las exacerbaciones en un 43% y aumento de la capacidad fagocítica de los monocitos, en los pacientes con déficit grave de 25(OH)D₃ (<10 ng/mL). También se informó mejoría de la fuerza muscular inspiratoria y del consumo de oxígeno.⁴

Además, se dispone de evidencia sobre la posible participación de la vitamina D en la aparición y el curso del asma. Los niños asmáticos muestran mayor prevalencia de déficit de vitamina D que los controles. El déficit de vitamina D se asocia con mayor probabilidad de presentar exacerbaciones graves en el asma persistente leve a moderada. También se asocia con reducción de la función pulmonar, mayor reactividad bronquial al ejercicio y requerimiento aumentado de corticoesteroides inhalatorios. Los niveles altos de vitamina D se asocian con mejor función pulmonar y respuesta a la medicación, y con menos hiperreactividad bronquial.⁴

A pesar de haberse observado una asociación entre los niveles de vitamina D e incidencia de infección de vías altas en el estudio NHANES III, especialmente en pacientes con diagnóstico de EPOC y/o asma, un reciente estudio concluyó que la administración de suplementos de vitamina D₃ no reduce la incidencia de infecciones respiratorias de vías altas. Sin embargo, cabe aclarar que la inclusión en este ensayo de pacientes que no presentaban deficiencia basal de vitamina D, pudo haber atenuado el efecto de la suplementación.⁴

Mecanismos de acción de la vitamina D:⁴

En pacientes con déficit de vitamina D se halló menor respuesta inmunitaria de los monocitos y macrófagos. Estos últimos, activados por la vitamina D, serían responsables de neutralizar los microorganismos implicados en infecciones de las vías aéreas y promoverían la modulación de la respuesta inmunitaria adaptativa.

Se ha planteado que la mayor susceptibilidad a las infecciones respiratorias en pacientes con déficit de vitamina D, favorece la inflamación crónica de las vías aéreas. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ es un potente inhibidor de las células dendríticas, reduce la expresión de moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad y de coestimulación, disminuyendo la producción de citocinas proinflamatorias.

La vitamina D también tiene efectos sobre el músculo liso de las vías aéreas y el remodelado pulmonar, mediados por sus acciones sobre la proliferación de fibroblastos, la síntesis de colágeno y la regulación de los niveles de metaloproteinasas de la matriz. En etapas avanzadas de la EPOC, la debilidad de los músculos respiratorios podría, en parte, deberse a la deficiencia de vitamina D.

CONCLUSIONES

Durante décadas la vitamina D ha sido conocida por su papel en la homeostasis ósea al regular el metabolismo del calcio y el fósforo. No obstante, con el descubrimiento de los receptores de vitamina D y la metabolización de la vitamina en tejidos extrarrenales, nuestro conocimiento del papel de la vitamina D ha evolucionado notablemente.¹

Las funciones de la vitamina D han sido redescubiertas como un modulador del crecimiento, estado de diferenciación y función de una variedad de células, incluidas las células del sistema inmune. La vitamina D ha demostrado múltiples efectos dirigidos tanto al sistema inmune innato, así como también al adaptativo. Las células inmunes no son solo objetivos para la vitamina D activa, sino que también son capaces de activarla de manera local, lo que demuestra el importante papel de esta hormona en el sistema inmune.¹

Desde esta perspectiva, los datos vinculados con la carga de la deficiencia de vitamina D a nivel mundial son altamente preocupantes. Mantener al sistema inmunológico dentro de un estado saludable normal reduce la incidencia de patologías y/o disminuye la gravedad o la duración de los síntomas.¹⁰

Sabemos que la suplementación de vitamina D es segura y, por otra parte, se ha obtenido evidencia de que la corrección del déficit de vitamina D se asocia con beneficios en la función pulmonar y la respuesta clínica, en ciertos pacientes con, por ejemplo, EPOC o asma.⁸ Además, en base a sus múltiples funciones biológicas y la evidencia de metaanálisis recientes, así como de ciertos estudios observacionales, la vitamina D puede tener un papel en la prevención de infecciones en las vías aéreas.^{1,2,8}

Bibliografía

1. Baeke F, Takiishi T, Korf H, et al. *Vitamin D: modulator of the immune system. Curr Opin Pharmacol.* 2010; 10: 482-96.
2. Janssens W, Lehouck A, Carremans C, et al. *Pulmonary perspective vitamin D beyond bones in COPD: time to act. Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 179: 630-6.
3. Hughes DA, Norton R. *Vitamin D and respiratory health. Clinical Exp Immunol.* 2009; 158: 20-5.
4. García de Tena J, El Hachem Debek A, Hernández Gutiérrez C, Izquierdo Alonso JL. *The role of vitamin D in chronic obstructive pulmonary disease, asthma and other respiratory diseases. Arch Bronconeumol.* 2014; 50: 179-84.
5. Wacker M, Holick MF. *Vitamin D—Effects on skeletal and extraskelatal health and the need for supplementation. Nutrients* 2013; 5: 111-48.
6. Holick MF. *Vitamin D Deficiency. N Engl J Med.* 2007; 357: 266-81.
7. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. *Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. Science* 2006; 311: 1770-3.
8. Martineau AR, Jolliffe. *Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. BMJ* 2017; 356: i6583.
9. Mathysen C, Gayan Ramirez G, Bouillon R, Janssens W. *Vitamin D supplementation in respiratory diseases: evidence from randomized controlled trials. Pol Arch Intern Med.* 2017; 127: 775-84.
10. Rondanelli M, Miccono A, Lamburghini S, et al. *Self-care for common colds: the pivotal role of vitamin D, vitamin C, zinc, and Echinacea in three main immune interactive clusters (physical barriers, innate and adaptive immunity) involved during an episode of common colds—practical advice on dosages and on the time to take these nutrients/botanicals in order to prevent or treat common colds. Evid Based Complement Alternat Med.* 2018: 5813095. doi: 10.1155/2018/5813095.