

Vitamina D: Infecciones, atopia y asma

Dr. Ramiro González V.

Pediatra Neumólogo Clínica Las Condes.

Vitamin D: Infections, atopy and asthma

Data on vitamin D insufficiency are expanding to include evidence on its role in asthma, allergic disorders, and atopic dermatitis, vitamin D is now recognized as an immunomodulator. In addition epidemiologic studies have identified a link between inadequate vitamin D concentrations and infectious disease. Furthermore, their contribution in host defense against infection has been elucidated. Vitamin D plays an important role in innate and adaptive immune response. Several clinical studies exist supporting a relationship between vitamin D status and atopic dermatitis, asthma, asthma exacerbations, pulmonary function. The effect of vitamin D supplementation is still being studied and may be a promise.

Key words: Vitamin D insufficiency, infections, asthma, atopic dermatitis.

RESUMEN

La información sobre la deficiencia de vitamina D y su rol en el asma, desordenes alérgicos y dermatitis atópica, está en aumento. Además estudios epidemiológicos han identificado la relación entre concentraciones inadecuadas de vitamina D y enfermedades infecciosas. Su contribución a la inmunidad ha sido aclarada. La vitamina D juega un importante rol en la inmunidad innata y adaptativa y se le reconoce una acción inmunomoduladora. Varios estudios clínicos confirman que su status se relaciona con Dermatitis Atópica, Asma, exacerbaciones asmáticas y función pulmonar. El efecto de la suplementación con vitamina D esta aun en investigación y constituye una promesa.

Palabras clave: Insuficiencia de vitamina D, infecciones, asma y dermatitis atópica.

INTRODUCCIÓN

En los años 70, era común que durante el mes de marzo (para disminuir las enfermedades del invierno) los niños recibieran un "golpe vitamínico", es decir 600.000 unidades de vitamina D. Esta antigua práctica pareciera tener sustento a la luz de la información publicada en la actualidad, que enfatiza que el rol de la vitamina D como inmunomodulador y anti-infeccioso⁽¹⁾.

Los nuevos estudios sobre el metabolismo de la Vitamina D (25(OH)D) han establecido que niveles plasmáticos entre 15 y 30 ng/ml, si bien no constituyen una deficiencia, representan un estado de insuficiencia, que puede asociarse a múltiples enfermedades. En adultos esto se ha relacionado con TBC, influenza, enfermedades autoinmunes, cáncer (colon, próstata, mamario). En niños se está estudiando los efectos de la insuficiencia de 25(OH)D en la diabetes mellitus tipo 1 y en el riesgo de desarrollar alergia y atopia. Las recomendaciones de no exponerse a la luz solar, la escasa vida al aire libre y a veces el bajo aporte alimentario, han llevado a que un porcentaje importante de la población entre 1 y 18 años presenten niveles insuficientes de esta vitamina⁽²⁾. Estos

antecedentes justifican la preocupación que existen sobre el tema y que analizaremos a continuación.

INSUFICIENCIA DE VITAMINA D Y ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

La relación entre enfermedades respiratorias y la 25(OH)D es conocida desde comienzos del siglo pasado. La neumonía y la TBC eran comunes entre los niños que padecían de raquitismo. Estudios más recientes realizados en países africanos, han mostrado que la mitad los niños que se hospitalizan por infecciones respiratorias bajas tienen raquitismo y que este aumenta en 13 veces el riesgo de tener neumonía. En niños hindúes se encontró que la deficiencia subclínica de 25(OH)D es un factor de riesgo importante para presentar infecciones respiratorias bajas⁽¹⁾.

De gran relevancia son los estudios prospectivos que han encontrado mayor prevalencia de sibilancias recurrentes e infecciones respiratorias bajas en niños con bajos niveles de 25(OH)D en sangre del cordón y entre hijos de madres con baja ingesta de ella durante el embarazo⁽³⁾. También se ha demostrado la asociación de insuficiencia de 25(OH)D y un mayor riesgo de tener coinfección por virus sincial y rinovirus en niños hospitalizados por sibilancias. Estos estudios sugieren que la 25(OH)D tiene un rol en la defensa antiviral especialmente en niños con sibilancias y que podría moderar la frecuencia y severidad de las infecciones respiratorias⁽⁴⁾.

Correspondencia: Dr. Ramiro González V. Pediatra Neumólogo. Clínica Las Condes. E-mail: rgonzalezv@clc.cl

Vitamina D y asma

La evidencia de esta relación proviene de múltiples observaciones. Dos estudios basados en familias demostraron que polimorfismos en el gen del receptor de la 25(OH)D se asociaron con asma en niños y en la edad adulta. Otras investigaciones han encontrado que la deficiencia de 25(OH)D es un factor de riesgo para hospitalizaciones o consultas en urgencia y se correlaciona con tener una función pulmonar disminuida en adolescentes y adultos con asma. Por el contrario asmáticos con elevados niveles de 25(OH)D tuvieron significativamente mejores valores de VEF₁ y CVF.

En el estudio CAMP, uno de los más importantes realizados en asma infantil, se vió que los pacientes con más bajos niveles de 25(OH)D, la probabilidad de tener una exacerbación severa de asma en un período de observación de cuatro meses era mayor⁽⁵⁾. Otro estudio realizado en 616 niños asmáticos en Costa Rica mostró que los niveles elevados de 25(OH)D se correlacionaron con una disminución significativa en el riesgo de hospitalización y a menor uso esteroides⁽⁶⁾. Ensayos clínicos y de laboratorio coinciden en que la 25(OH)D ayudaría a disminuir las dosis de corticoides requeridas para el control del asma⁽⁷⁾. En Europa y Australia también se ha investigado el tema y consistentemente se ha encontrado que la insuficiencia de 25(OH)D es frecuente entre los pacientes asmáticos y que se correlaciona con función pulmonar disminuida, mayor reactividad frente al ejercicio, a menor control del asma, mayores niveles de IgE y más atopía⁽⁸⁻¹⁰⁾.

A pesar de todos los datos existentes sólo hay un reporte sobre el valor del agregado de vitamina D al tratamiento del asma⁽¹¹⁾. En este estudio, a un grupo de pacientes con asma reciente diagnóstico, durante 6 meses se les administró vitamina D3 500 UI/día, más budesonida 800 mgr versus budesonida 800 mgr en el grupo control. Al cabo de ese período ambos grupos no tuvieron diferencias en cuanto a control de síntomas, valores de FENO, y VEF₁, pero el grupo que recibió vitamina D tuvo significativamente menos exacerbaciones de asma. Estas fueron más frecuentes en los pacientes con valores más bajos de 25(OH)D (Figura 1) y según describen los autores fueron precedidas de síntomas de infección respiratoria alta. Un segundo estudio aún en curso, administrando 1.000 UI día, muestra que a los 6 meses los pacientes en los que efectivamente su nivel de 25(OH)D, aumenta sobre el 100% del valor basal, mejoran el control de síntomas y muestran una tendencia a mejorar el VEF₁/CVF.

Estos hallazgos son de suma importancia porque de confirmarse permitirían contar con una nueva herramienta para el control de las exacerbaciones, lo que representa uno de los mayores desafíos en el manejo del asma.

Vitamina D y dermatitis atópica

Se ha demostrado una relación entre los niveles de 25(OH)D y la severidad de la dermatitis atópica⁽¹²⁾. Así mismo el uso tópico de vitamina D3 ha resultado ser útil en psoriasis y prurigo. Los mecanismos por los cuales se producen estos efectos benéficos son múltiples. Entre los más importantes se cuentan promover la proliferación y diferenciación de los keratinocitos, aumentar la síntesis del factor de crecimiento plaquetario y de ese modo promover la cicatrización, disminución de la inflamación por inhibición de citoquinas inflamatorias como la IL-1a, IL-6, RANTES. También es relevante su acción sobre la barrera epidérmica promoviendo la síntesis de las proteínas claves que aseguran su impermeabilidad como la filagrina. Otro efecto destacable de la vitamina D es la inducción de la síntesis de catelicidina, un péptido que ayuda a prevenir infecciones por su actividad antiviral y antibacteriana y que tiene que ver con la activación de la inmunidad innata sobre la cual la 25(OH)D actúa de un modo muy importante⁽²⁾.

Mecanismo de acción de la vitamina D

Una revisión extensa de las múltiples y complejas acciones de la VitD puede encontrarse en las referencias 2 y 13. Sucintamente, el complejo vitamina D que incluye su proteína transportadora, su receptor y las enzimas que la hidroxilan y metabolizan, intervienen en la activación de la inmunidad innata y producción de péptidos antibacterianos y defensas que tienen un importante rol en la defensa en contra de virus y mycobacterios. Polimorfismos en el receptor para Vitamina D se han asociado entre otras patologías a mayor riesgo de tener bronquiolitis severa. La producción de proteínas antimicrobianas es importante en fibrosis quística.

Las células dendríticas, los macrófagos, los linfocitos T y B expresan el receptor de vitamina D. La maduración de las células dendríticas es bloqueada por la 1,25 hidroxivitamina D, también disminuye la proliferación de Th1 y Th2 y síntesis de IL-2, IL-5, y de otra gran cantidad de citoquinas necesarias para la presentación de antígenos a las células T. En general se produce un efecto inmunomodulador y se activarían los linfocitos Treg, lo que favorecería inducir tolerancia. Hay

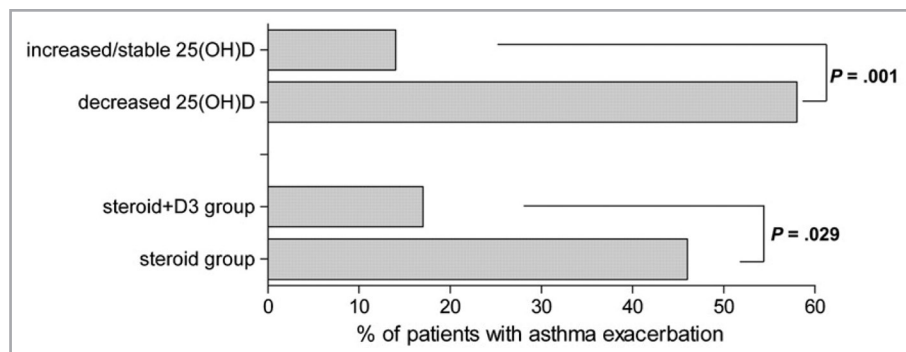


Figura 1. En la parte superior porcentaje de pacientes con exacerbaciones en el grupo en los que el tratamiento con vitamina D3 aumento o mantuvo estables los niveles de 25(OH)D vs grupo con niveles bajos. En la parte inferior % de pacientes con exacerbaciones en el grupo esteroides más vitamina D3 vs grupo sólo esteroides⁽¹¹⁾.

debate acerca de si en dosis farmacológicas produce un cambio de Th1 a Th2, que resultaría útil en las enfermedades autoinmunes. Aún persisten muchos aspectos sin aclarar sobre la acciones de la vitamina D. Esto incluye que niveles son necesarios mantener y cuáles son las son los aportes recomendables. En Europa estos se han aumentado de 200 a 400 UI/día. Finalmente la gran pregunta es cuál es el status nutricional de vitamina D en las madres y niños chilenos, porque a su insuficiencia también se la ha señalado como la responsable de la epidemia de obesidad y asma, dos males muy presentes en nuestro país.

REFERENCIAS

1. Chesney RW. Vitamin D and The Magic Mountain: the anti-infectious role of the vitamin. *J Pediatric* 2010; 156: 698-703.
2. Searing DA. Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010; 30: 397-409.
3. Camargo CA Jr. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics* 2011; 127: e180-7.
4. Kim W. Effect of Vitamin D and Respiratory Virus Infection in Asthma Preschool Children. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127 (2 Suppl): A23.
5. Brehm JM, Schuermann B, Fuhlbrigge AL, Hollis BW, Strunk RC, Zeiger RS, et al. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 52-8.
6. Brehm JM. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 765-71.
7. Searing DA. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 995-1000.
8. Chinellato I. Serum vitamin D levels and exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Eur Respir J* 2011; 37: 1366-70.
9. Chinellato I. Vitamin D serum levels and markers of asthma control in Italian children. *J Pediatr* 2011; 158: 437-41.
10. Hollams EM, Hart PH, Holt BJ, Serralha M, Parsons F, de Klerk NH, Zhang G, Sly PD, Holt PG. Vitamin D and atopy and asthma phenotypes in children: a longitudinal cohort study. *Eur Respir J* 2011; may 12.
11. Paweł Majak, Małgorzata Olszowiec-Chlebna, Katarzyna Smejda, Iwona Stelmach. Vitamin D supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1294-5.
12. Peroni DG. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *Br J Dermatol* 2011; 164: 1078-82.
13. Walker P, Modlin R. The Vitamin D Connection to Pediatric Infections and Immune Function. *Ped Research* 2009; 65: (5 Pt 2): 106R-113R.
14. Ginde AA. Vitamin D in asthma: panacea or true promise? *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 59-60.