VITAMINA D Y ASMA

VITAMIN D AND ASTHMA

Dr. Selim Abara.

Profesor Adjunto de Pediatría Universidad de Chile

Unidad Broncopulmonar, Hospital Dr. Exequiel González Cortés

Centro de Enfermedades Respiratorias del Niño, Clínica Las Condes

ABSTRACT

The main source of Vitamin D is the bioconversion of 7-dehydrocholesterol to cholecalciferol, however, the level of sun exposition has been drastically reduced during the last decades, so it is not unusual to find a high deficit of Vitamin D in the population. There is evidence to suggest that the deficit of Vitamin D is associated with a worse evolution of asthma and a greater risk of serious exacerbations. Possibly prenatal Vitamin D supplementation to pregnant mothers reduces the risk of wheezing and asthma in the offspring, and supplementation to asthmatic children could improve the evolution of the disease.

Key words: Vitamin D, childhood asthma, wheezing, asthma severity, prenatal supplementation, post natal supplementation.

RESUMEN

La principal fuente de Vitamina D es la bioconversión del 7-dehidrocolesterol a colecalciferol, sin embargo, el nivel de exposición solar se ha reducido drásticamente durante las últimas décadas, por lo que no es extraño encontrar un déficit elevado de Vitamina D en la población. Existe evidencia que sugiere que el déficit de Vitamina D se asocia a peor evolución del asma y mayor riesgo de exacerbaciones graves. Posiblemente la suplementación prenatal de Vitamina D a madres embarazadas reduzca el riesgo de sibilancias y asma en los hijos que nacerán, y la suplementación a niños asmáticos podría mejorar la evolución de la enfermedad.

Palabras claves: Vitamina D, asma infantil, sibilancias, severidad del asma, suplementación prenatal, suplementación post natal.

INTRODUCCIÓN

Desde hace unos diez años ha habido un interés creciente en la relación de los niveles de Vitamina D (VD) con las sibilancias recurrentes, el asma (1), la alergia (2), la inflamación (3) y la inmunidad (4,5). En revisiones recientes acerca del tratamiento del paciente asmático, ya se menciona el déficit de VD como uno de los factores a controlar para un óptimo manejo

de la enfermedad (6,7,8).

La VD existe bajo la forma de VD2 o ergocalciferol, presente en las plantas y suplementos de fortificación, y VD3 o colecalciferol, cuya principal fuente es la bioconversión cutánea del 7 -dehidrocolesterol a colecalciferol, la que ocurre en presencia de la luz solar. También existen fuentes animales como pescados grasos (atún, salmón y caballa) e hígado de res, además de los suplementos que poseen algunas leches descremadas, mantequillas, productos de programa de alimentación complementaria y cereales. Fuentes menores de VD son el queso, yemas de huevos y champiñones. La VD sufre una primera hidroxilación hepática (25-OH-VD) y una segunda hidroxilación enzimática a nivel renal y en varios otros tejidos (1,25-(OH)2-VD) (Fig 1) (9)

Correspondencia:

Dr. Selim Abara E.

Centro Respiratorio Infantil Clínica Las Condes

Cerro Litoria 12257, Las Condes, Santiago

569-97793665

sgabarae@gmail.com

Figura 1. Metabolismo y fuentes de Vitamina D. **Tabla 1.** Efectos extra-esqueléticos de la Vitamina D y las consecuencias de su déficit.

Mecanismo de acción	Efecto	Riesgo del déficit de VD
Regula diferenciación y crecimiento celular, promueve las uniones intercelulares y reduce angiogénesis	Antineoplásico	Cáncer Colo-rectal, de mama, de próstata y otros
Receptor de VD presente en mayoría de células del sistema inmune, reduciendo su actividad y producción de auto-anticuerpos	Inmunomodulador	Diabetes tipo I, Esclerosis múltiple, Artritis Reumatoide, Tiroiditis autoinmune, Enf. de Crohn, Enf. de Parkinson
Facilita señalización de receptores tipo Toll-Like, estimulando síntesis de Catelicidina y otros péptidos antiinfecciosos	Promueve Inmunidad Innata	Infecciones virales y bacterianas
Inhibe citoquinas proinflamatorias, estimula IL-10 antiinflamatoria y reduce estrés oxidativo	Antiinflamatorio	Asma, peor seguimiento de asmáticos, mayor resistencia a corticoides, mayor gravedad de infecciones virales
Inhibe proliferación de células de músculo liso vascular, inhibe hipertrofia de células miocárdicas, protege endotelio	Protección cardiovascular	Infarto agudo al miocardio Accidentes vasculares
Reduce la producción de Renina	Regula presión arterial	Hipertensión arterial
Mejora función de células beta en páncreas Mejora sensibilidad a Insulina y absorción de glucosa en tejidos periféricos	Regula metabolismo	Síndrome metabólico

VD: vitamina D, Enf: enfermedad

ROL MULTIFACÉTICO DE LA VITAMINA D

En la actualidad, la VD no es considerada tan solo un tipo de nutriente, sino más bien una hormona. El rol clásico que se le conoce es su participación en el metabolismo y homeostasis de calcio y por ende en la salud ósea. Sin embargo, también participa en la expresión de cientos de genes (9,10) y su déficit influye en la génesis o evolución de muchas enfermedades (Tabla 1):

- Regula la diferenciación y crecimiento celular y en este ámbito se ha establecido una relación entre el déficit de VD y diferentes tipos de cáncer (11).

- Es un potente modulador de la respuesta inmune, puesto que existen receptores de VD en distintos tipos celulares, como células T regulatorias, presentadoras de antígenos, células dendríticas y en macrófagos, actuando como verdaderos receptores nucleares de hormonas esteroideas y regulando la transcripción de genes asociados a respuesta inflamatoria e inmunomodulación (12,13). Esto explica la relación entre el déficit de VD y Diabetes Mellitus tipo I, Esclerosis múltiple, Artritis reumatoide, Lupus Eritematoso y Enfermedad de Parkinson (14), entre otras, y la mayor gravedad que puede alcanzar una infección viral frente a un déficit de VD (15,16).

- Facilita la señalización de receptores Toll-like, estimulando la síntesis de péptido anti-infeccioso humano Catelicidina, que se escinde y da origen al péptido catiónico activo LL-37 que participa en la inmunidad innata del aparato respiratorio y también de otros sitios como la piel (17).

- En la vía aérea, la VD inhibe citoquinas pro-inflamatorias, con efecto sobre Linfocitos T CD4, IL-2, IL-17, quemoquinas inducidas por Gamma Interferón, factor de necrosis tumoral y macrófagos y estimula la acción de linfocitos T reguladores aumentando secreción de IL-10 con potente efecto antiinflamatorio (18,19). Por otra parte, la VD disminuye el estrés oxidativo y la producción de especies reactivas de O₂ (20), lo que explica que su déficit se asocie a peor seguimiento de los asmáticos y mayor resistencia a los corticoides inhalados en estos pacientes.

Pfeffer, en un estudio in vitro de células de epitelio bronquial de voluntarios sanos y asmáticos (21) estimuló estas células con material particulado en presencia o no de 1,25-(OH)₂-VD, observando la producción de citoquinas pro-inflamatorias después de 24 horas de cultivo celular. La expresión de 510 genes estaba involucrada y en 49 de ellos, la presencia de VD reguló su expresión, suprimiendo IL6, la quemoquina CXCL-10 e IL24, tanto en sanos como en asmáticos y redujo el estrés oxidativo al promover la vía antioxidante del gen G6PD, que a su vez reduce la síntesis de 8-Isoprostano.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA HIPOVITAMINOSIS D

Existe una alta prevalencia de déficit de VD en el mundo. Una revisión sistemática de Hilger (22) que incluyó a 195 estados de 44 países, con 168.000 individuos encontró un déficit, definido como valores de 25-OH-VD < 20 ng/ml, en 37,3% y valores insuficientes (< 30 ng/ml) en 88,1%. En nuestro país, una encuesta nacional de salud realizada en 2016-2017 demostró déficit severo en 13% de mujeres de 15-49 años y

niveles insuficientes en 84% (23). Brinkmann (24) estudió 108 niños de Punta Arenas (39% eutróficos, 46% con sobrepeso y 15% obesos), encontrando 62% con déficit severo (< 12 ng/ml). Le-Roy en 60 prescolares reportó déficit en el 66% (25). No existen datos de la situación de la VD en la población infantil del resto del país.

ESTUDIOS QUE RELACIONAN DÉFICIT DE VITAMINA D Y ASMA

Desde el 2009 en adelante hay muchas publicaciones que relacionan el déficit de VD con mayor prevalencia de asma, peor control de la enfermedad, mayor riesgo de hospitalización, menor función pulmonar y mayores requerimientos de corticoides inhalados. A su vez, se reporta que la suplementación de VD3 al tratamiento habitual del asma, lograría reducir exacerbaciones (26)

Somashekar (27) en un estudio de prevalencia, de 88 niños de 5-13 años, 44 asmáticos y 44 sanos pareados por edad y sexo, demostró que los niveles medios de VD en asmáticos eran inferiores, comparados con los niños sanos (12,88 +/- 1,79 versus 16,49 +/- 1,13, p=0,02), que el tiempo de exposición al sol en asmáticos era inferior que en niños sanos (p=0,00) y que la presencia de déficit (<15 ng/ml) fue de 68,2% en asmáticos y de 16% en controles. Los asmáticos con déficit de VD presentaban peor función pulmonar que los asmáticos sin déficit.

Recientemente, Han (28), en un estudio transversal encontró que en asmáticos con bajos niveles de VD, expuestos a hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), la presencia de metabolitos de HAP se asoció a una menor función pulmonar, lo que no ocurrió en el grupo de asmáticos con niveles normales de VD.

Cabe preguntarse si el déficit de VD influye en el control del asma. Kaaviyaa (29) investigó 50 niños asmáticos, con asma moderada persistente o tratamiento preventivo por más de 2 meses, midió niveles de VD y categorizó el grado de control de asma según GINA. 93% de niños con control pobre o parcial de su asma tenían déficit de VD, comparado con 18% de déficit en grupo bien controlado. Havan (30) estudió 72 niños asmáticos con síntomas persistentes, encontrando menores niveles de VD en el grupo de asmáticos, comparado con un grupo control (p=0,004) y en los asmáticos no controlados observó una mayor tasa de déficit de VD (< 15 ng/ml) y menor tasa de niveles normales de VD (> 20 ng/ml), comparado con los asmáticos bien controlados (p=0,007). Sin embargo, Kavitha (31), en 105 niños asmáticos no encontró correlación entre niveles de VD y grado de control de asma.

Otro aspecto interesante a evaluar es si el suplemento de VD logra reducir las exacerbaciones asmáticas. Al respecto, una revisión Cochrane de ensayos doble ciego, randomizados, placebo-controlados (32) evaluó el efecto de aportar VD en adultos (n=658) y niños (n=435) con asma leve y moderada, concluyendo que el aporte de VD redujo el riesgo de ataque de asma con necesidad de corticoides sistémicos (CS) de 0,44 ataques/persona/año a 0,28 ataques/persona/año (RR 0,63, 95% IC: 0,45-0,88) y redujo el riesgo de ataques de asma con necesidad de atención de urgencia, hospitalización o ambas, de 6% a 3% aproximadamente (OR 0,39; 95% IC 0,19-0,78). No se

demostró efecto en la función pulmonar o en el grado de control del asma. Jolliffe, en otra revisión sistemática y meta-análisis (33) seleccionó 7 estudios con 955 participantes (290 menores de 16 años y 665 mayores de 15 años). La administración de VD2 ó VD3 se había realizado en bolos (100.000 UI cada 2 meses), o bien en forma mixta (bolo 100.000 UI + 400-4.000 UI 1 vez al día), durante 15 semanas a 1 año. El objetivo primario de la investigación fue "exacerbaciones asmáticas con uso de CS". Se concluyó: reducción de exacerbaciones asmáticas con necesidad de CS de 0,43 eventos/persona/año a 0,3 eventos/persona/año ($p=0,03$); en análisis de subgrupo, solo se observó reducción de esa tasa en subgrupo con niveles previos más bajos de VD (<10 ng/ml), no así en pacientes con niveles >10 ng/ml. Cabe destacar que, en este mismo estudio, en el grupo de <16 años, los cambios no alcanzaron significación estadística.

También resulta de sumo interés observar la relación entre los niveles de VD en la madre embarazada, el eventual suplemento con VD y el riesgo futuro de asma del que está por nacer. Parr investigó una cohorte de madres Noruegas (34) ($n=61.676$) y a sus hijos a la edad de 7 años. Realizó encuesta nutricional para Vitamina A y VD a las 20 semanas de gestación. El quintil más alto de ingesta de VD presentó menor riesgo de asma en sus hijos (3,9%), comparado con el quintil más bajo (4,4%) ($RR=0,81$; 95% $IC=0,67-0,97$). Estos resultados fueron independientes de la ingesta de VD en el lactante a los 6 meses y el estudio no consideró la exposición al sol. Devereaux, en el estudio de cohorte "Seaton" (35) estudió 2.000 embarazadas, aplicó cuestionario de nutrición para ingesta de nutrientes durante los últimos 3 meses ("Cuestionario Escocés de Grupo Colaborativo") a las 32 semanas de gestación, junto a evaluación clínica y datos de la ficha clínica y realizó seguimiento de sus hijos a los 1,2,5,10 y 15 años. Una menor ingesta de VD en las madres se asoció con mayor riesgo de sibilancias o de asma a todas esas edades, excepto a los 15 años, edad en la cual no logró demostrar tal asociación.

Surge entonces la pregunta de si el suplemento prenatal de VD podría reducir el riesgo de desarrollar asma en el niño que nacerá. Shen trató de responder esa pregunta mediante una revisión sistemática y meta-análisis (36). Seleccionó 3 estudios randomizados, controlados y 33 estudios de cohorte. En el primer caso, el suplemento de VD en el embarazo no tuvo efecto en la prevalencia de sibilancias o asma en los hijos a los 3 años. En el segundo tipo de estudios, los datos agrupados de la cohorte sugieren que el aporte de VD prenatal podría reducir el riesgo de presentar asma a los 5 años en los hijos. Wolsk en un meta-análisis que incluye 2 estudios (37) concluye que existe un efecto significativo del mayor aporte de VD a la madre embarazada en reducir riesgo de asma en los hijos a los 3 años, lo que es más evidente con niveles maternos previos mayores de VD. Por último, una revisión sistemática y meta-análisis muy reciente, de Shi (38), que incluye 14 reportes de estudios observacionales con 2073 casos de asma y 1875 casos de sibilancias, entre 23.030 binomios madre-hijo, concluye que el suplemento de VD durante el embarazo, reduce el riesgo de sibilancias en el lactante (OR combinado 0,65; 95% $IC:0,54-0,79$) y reduce el riesgo de asma (OR combinado 0,78; 95% $IC:0,69-0,89$).

CONCLUSIONES

En esta revisión se hace evidente que en la población materno-infantil existe una elevada prevalencia de déficit de VD. Los pacientes con diagnóstico de asma presentan menores niveles de VD y menor exposición al sol que los no asmáticos. Dentro del grupo de niños asmáticos, los niveles más bajos de VD podrían asociarse a menor función pulmonar y menor grado de control de la enfermedad, aunque los datos disponibles no son concluyentes.

El aporte de VD en pacientes asmáticos podría reducir el riesgo de exacerbaciones asmáticas y el suplemento de VD en madres embarazadas, especialmente si presentan niveles previos superiores de VD, podría reducir el riesgo de sibilancias recurrentes y asma en los hijos por nacer.

Si bien no todas las investigaciones son coherentes entre sí y aún existen muchas preguntas sin responder, con la evidencia actual parece razonable evitar que las madres embarazadas cursen con déficit de VD y que en el tratamiento del niño con sibilancias recurrentes o con asma, deba prevenirse el déficit de VD, monitorizar sus niveles y proporcionar el suplemento necesario, especialmente en aquellos con mal control de su enfermedad.

REFERENCIAS

1. Tolppanen AM, Sayers A, Granell R, Fraser WD, Hendersob J et al. Prospective association of 25-hydroxyvitamin d3 and d2 with childhood lung function, asthma, wheezing and flexural dermatitis. *Epidemiology* 2013;24:310-9
2. Litonjua AA. Vitamin D deficiency as a risk factor for childhood allergic disease and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012; 12(2):179-85.
3. Cannell JJ, Grant WB, Holick MF. Vitamin D and inflammation. *Dermatoendocrinol* 2015;29:e983401
4. Lagishetty V, Liu NQ, Hewison M. Vitamin D metabolism and innate immunity. *Mol Cell Endocrinol* 2011;347:97-105
5. Charan J, Goyal JP, Saxena D, Yadav P. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis. *J Pharmacol Pharmacother* 2012;3:300-3
6. Gupta A, Bhat G, Pianosi P What is New in the Management of Childhood Asthma? *Indian J Pediatr* 2018;85:773-81
7. Puranik S, Forno E, Bush A, Celedón JC. Predicting severe asthma exacerbations in children. *Am J Respi Crit Care Med* 2017;195:854-9
8. Litonjua AA. Vitamin D and childhood asthma: causation and contribution to disease activity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019;19:126-31.
9. Valero Zanuy MÁ, Hawkins Carranza F. Metabolismo, Fuentes Endógenas y Exógenas de Vitamina D. *REMO*. 2007;16:63-70
10. Wang TT, Tavera-Mendoza LE, Laperriere D, Libby E, MacLeod NB et al. Large-scale in silico and microarray-based identification of direct 1,25-dihydroxyvitaminD3 target genes. *Mol Endocrinol* 2005;19:2685-95

11. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signaling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2007;7:684-700
12. Cannell JJ, Grant WB, Holick MF. Vitamin D and inflammation. *Dermatoendocrinol* 2015;29:e983401
13. Birona G, Agnello L, Ciaccio M. Vitamin D and immunomodulation: Is it time to change the reference values? *Ann Clin Lab Sci* 2017;47:508-10.
14. Illescas-Montes R, Melguizo-Rodríguez L, Ruiz C, Costela-Ruiz VJ. Vitamin D and autoimmune diseases. *Life Sci* 2019;233:116744. doi:10.1016/j.lfs.2019.116744
15. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients* 2015;7:4240-70
16. Greiller CL, Suri R, Jolliffe DA, Keadze T, Hirsman AG, et al. Vitamin D attenuates rhinovirus induced expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and platelet-activating factor receptor (PAFR) in respiratory epithelial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2019;187:152-59.
17. White JH. Vitamin D as an inducer of cathelicidin antimicrobial peptide expression: past, present and future. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;121:234-8.
18. Hansdottir S, Monick MM, Lohan N, Powers L, Gerke A, et al. Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NF- κ B-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state. *J Immunol* 2010;184:965-74
19. Cantorna MT, Snyder L, Lin YD, Yang L. Vitamin D and 1,25(OH) $_2$ D regulation of T cells. *Nutrients* 2015;7:3011-21.
20. Lan N, Luo G, Yang X, Cheng Y, Zhang Y, et al. 25-Hydroxyvitamin D $_3$ -deficiency enhances oxidative stress and corticosteroid resistance in severe asthma exacerbation. *PLoS One* 2014;9:e111599. doi:10.1371/journal.pone.0111599. eCollection 2014.
21. Pfeffer PE, Lu H, Mann EH, Chen YH, Ho TR, et al. Effects of vitamin D on inflammatory and oxidative stress responses of human bronchial epithelial cells exposed to particulate matter. *PLoS One* 2018;13:e0200040. doi:10.1371.
22. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr* 2014;111:23-45.
23. Minsal. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. Publicación resultados vitamina D.
24. Brinkmann K, Le Roy C, Iñiguez G, Borzutzky A. Deficiencia severa de vitamina D en niños de Punta Arenas, Chile: influencia de estado nutricional en la respuesta a suplementación. *Rev Chil Pediatr* 2015;86:182-8
25. Le Roy, Reyes M, González JM, Pérez-Bravo F, Castillo-Durán C. Estado nutricional de vitamina D en pre escolares chilenos de zonas australes. *Rev Méd Chil* 2013;141:435-41
26. Ali NS, Nanji K. A review on the role of vitamin D in Asthma. *Cureus* 2017;9:e1288. doi:10.7759.
27. Somashekar AR, Prithvi AB, Gowd MN. Vitamin D levels in children with bronchial asthma. *J Clin Diagn Res* 2014;8:PC04-7. doi:10.7860/JCDR/2014/10387.5055
28. Han YY, Rosser F, Forno E, Celedón JC. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons, vitamin D and lung function in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2018;53:1362-68
29. Kaaviyaa AT, Krishna V, Arunprasath TS, Ramanan PV. Vitamin D deficiency as a factor influencing asthma control in children. *Indian Pediatr* 2018;55:969-71
30. Havan M, Razi CH, Bulus AD, Köksal AO, Andiran N. Effects of 25 hydroxy vitamin D levels on the severity and asthma control in school age asthma patients. *Arch Argent Pediatr* 2017;115:336-42
31. Kavitha TK, Gupta N, Kabra SK, Lodha R. Association of serum vitamin D levels with level of control of childhood asthma. *Indian Pediatr* 2017;54:29-32
32. Martineau AR, Cates CJ, Urashima M, Jensen M, Griffiths AP, et al. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CDO 11511. doi:10.1002/14651858.CDO11511.pub2
33. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RC, Griffiths CJ, Camargo CA Jr, et al. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2017;5:881-90
34. Parr CL, Magnus MC, Karistad Ø, Holvik K, Lund-Bliv NA, et al. Vitamin A and D intake in pregnancy, infant supplementation, and asthma development: the Norwegian mother and child cohort. *Am J Clin Nutr* 2018;107:789-98.
35. Devereux G, Craig L, Seaton A, Turner S. Maternal vitamin D and E intakes in pregnancy and asthma to age 15 years: A cohort study. *Pediatr Pulmonol* 2019;54:11-9
36. Shen SY, Xiao WQ, Lu JH, Yuan MY, He JR, et al. Early life vitamin D status and asthma and wheeze: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2018;18:120. doi:10.1186/s12890-018-0679-4.
37. Wolsk HM, Chawes BL, Litonjua AA, Hollis BW, Waage J, et al. Prenatal vitamin D supplementation reduces risk of asthma/recurrent wheeze in early childhood: A combined analysis of two randomized controlled trials. *PLoS One* 2017;12:e0186657. doi:10.1371/journal.pone.0186657
38. Shi D, Wang D, Meng Y, Chen J, Mu G, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and risk of asthma and wheeze in children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;7:1-7