



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

VITAMINA D Y SU PAPEL EN EL SISTEMA INMUNE

TESIS

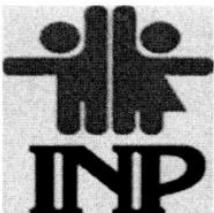
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA
ALERGOLOGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIATRICA

PRESENTA:

DR. EMMANUEL RAMÍREZ SÁNCHEZ

TUTOR:

DR. ÁLVARO PEDROZA MELÉNDEZ



CIUDAD DE MÉXICO

2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

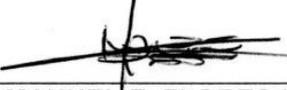
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Vitamina D y su papel en el sistema inmune.



DR. JOSE N REINOS MANZUR

DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL E. FLORES LANDERO

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POS GRADO



DR. JOSE G. HUERTA LOPEZ

PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN ALERGIA E INMUNOLOGIA
CLINICA PEDIATRICA



DR. ALVARO PEDROZA MELENDEZ

TUTOR DE TESIS

VITAMINA D Y SU PAPEL EN EL SISTEMA INMUNE.

INDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	2
OBJETIVOS.....	3
METABOLISMO.....	4
FISIOLOGIA.....	6
FISIOPATOLOGIA INMUNE.....	7
FORMAS DE OBTENCION DE LA VIT D.....	11
CAUSAS DE SU DEFICIENCIA.....	13
DOSIS RECOMENDADAS.....	16
DOSIS EN LA ENFERMEDAD.....	17
DISCUSION.....	17
CONCLUSIONES.....	18
BIBLIOGRAFIA.....	19

VITAMINA D Y SU PAPEL EN EL SISTEMA INMUNE.

RESUMEN

Al ser catalogada como una vitamina y clasificarse como un nutrimento dispensable, se dejó su función por un tiempo limitada al metabolismo óseo y sus enfermedades asociadas a ese nivel, sin embargo con el tiempo fueron describiéndose a principios de este siglo la actividad genómica en la que estaba relacionada la vitamina D, así como los efectos directos y rápidos que causaba a nivel molecular, modificándose respuestas celulares en diferentes ámbitos y en diversos pasos metabólicos, por lo que se observó su efecto como contexto a nivel celular y ahora como causa de enfermedad como tal, por lo que ha motivado su estudio en diferentes enfermedades a diferentes órganos y sistemas, por lo que ahora se hace una revisión de su función sobre la salud y la enfermedad en el Sistema Inmune. Y además describimos lo difícil de obtener de la ingesta diaria, así como describir las dosis más actuales recomendadas en su deficiencia y en la enfermedad.

PALABRAS CLAVES

Vitamina D, Sistema Inmune, 1, 25-Dihidroxitamina D₃, Colecalciferol, Atopia, Autoinmunidad.

ABSTRACT

When cataloged as a vitamin and classified as a dispensable nutrient, its function was left for a limited time to bone metabolism and its associated diseases, however over time the genomic activity was described at the beginning of this century. Vitamin D was related, as well as the direct and rapid effects it caused at the molecular level, modifying cellular responses in different areas and in different metabolic steps, so its effect was observed as a context at the cellular level and now as a cause of illness as such, for what has motivated its study in different diseases to different organs and systems, so now a review of its function on health and disease in the Immune System. And we also describe how difficult it is to obtain daily intake, as well as describing the most current doses recommended in their deficiency and in the disease.

KEYWORDS

Vitamin D, Immune System, 1, 25-Dihydroxyvitamin D₃, Cholecalciferol, Atopy, Autoimmunity.

INTRODUCCION.

En esta última década, la cantidad de artículos publicados sobre la 1,25-dihidroxitamina D₃ ha sido bastante productiva, ya que este micro nutriente se ha considerado como un importante regulador del sistema inmune, y asociándolo con los estados mórbidos, como asma, síndrome metabólico, esclerosis múltiple, la infección y la respuesta al tratamiento de la tuberculosis, cáncer colorectal, cáncer de mama, infecciones respiratorias como neumonía e influenza, por mencionar los más citados.

En general se ha observado que los niveles en los estados mórbidos son muy bajos y más cuando la enfermedad se muestra con mayor actividad o recaída, al contrario de los niveles observados en los casos control, sanos, que se tienen niveles esperados para la población, y aun así también la diferencia se hace notar en la edad, el sexo y hasta en la presencia o no de obesidad.

En el pasado la deficiencia de la 1, 25 dihidroxivitamina D₃ fueron definidas en base a los niveles séricos asociados a osteomalacia y raquitismo, y en base a eso se definía la necesidad de ingesta para prevenir la presencia de esas enfermedades, sin embargo ahora se conoce que se necesitan niveles mucho más elevados de lo considerado anteriormente para mantener el funcionamiento adecuado a nivel celular del sistema inmune.

En esta revisión del tema discutimos los recientes hallazgos, desde los estudios experimentales a los estudios en humanos, de la 1, 25-dihidroxitamina D₃, de forma analítica, en cuanto a su asociación y sus niveles encontrados como anormales, además de como varían las necesidades, y los ajustes que ameritan en caso, por tipo de enfermedad y edad, pues las exigencias como lo demuestran los estudios tienen diferentes necesidades.

OBJETIVO GENERAL

Describir las características bioquímicas de la 1, 25 dihidroxivitamina D₃, cuales son sus niveles séricos en la salud y en la enfermedad, y definir las dosis adecuadas según las necesidades de la misma.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Describir como micro nutriente y su actividad biológica de la 1, 25 dihidroxivitamina D₃.

Conocer cuales son los niveles séricos en los diferentes grupos etarios y en algunos estados mórbidos.

Conocer cuales son la dosis recomendadas en el tipo de enfermedades agudas y crónicas.

DEFINICION.

La vitamina D esta clasificada como un nutrimento y para definirla mejor se emplea el criterio bioquímico, que atiende a la unidad funcional mínima que utiliza la célula en el metabolismo intermedio, colocando en este caso a la vitamina D en los nutrimentos orgánicos, del tipo esteroides, de los que también se le da, la cualidad de ser indispensables, refiriéndose este termino a la capacidad del organismo para sintetizar el nutrimento. Pero esto debe hacer notar que la definición de ser indispensable o dispensable dependerá siempre del organismo que lo utiliza y no del nutrimento propiamente dicho.¹

Lo anterior dicho de forma simple se deberá entender ahora con su verdadera complejidad, ya que el hecho de poder sintetizar vitamina D en la piel, no garantiza al organismo humano tener sus requerimientos o necesidades satisfechas, ya que la variabilidad encontrada se puede notar desde las diferencias etarias, hasta los estados mórbidos en si.

Con referencia a Vitamina D, se dice de dos moléculas de origen diferente, aunque estos esteroides tienen en común ser derivados del ciclo pentano perhidrofenantreno, que no tiene actividad biológica como tal, pero constituye la estructura de la cual se forman los esteroides, las hormonas esteroides y los acidos biliares, los cuales son:

- Ergocalciferol, la cual es formada por la acción de la radiación ultravioleta sobre el ergosterol en el reino vegetal.
- Colecalciferol, formada en la piel de los animales superiores a partir de la absorción de radiación ultravioleta por el 7-deshidrocolesterol.

METABOLISMO

La vitamina D₃ o colecalciferol se obtiene principalmente de dos fuentes básicas: la dieta que llega a ser solo del 10%, y de la producción endógena por conversión fotoquímica a partir de 7-deshidrocolesterol en la epidermis, que es del 90% de su producción, por esta razón es que se consideraba como un nutrimento dispensable, y ahora con los conocimientos actuales sabemos que esto esta muy distante de la realidad y se encuentra relacionada con muchos procesos mórbidos a nivel molecular. Esta síntesis endógena se induce por la exposición de la piel a los rayos ultravioleta B de la luz solar, que esta en los rangos de 290nm a 315 nm, que generan conversión fotolítica del 7-deshidrocolesterol a previtamina D₃, la cual es seguido por isomerización térmica no enzimática a vitamina D₃.

Holick et al. Demostró que la formación de pre-D₃ es relativamente rápida alcanzando su máximo nivel en horas. Además esto está regulado por la intensidad de la radiación ultravioleta B de la luz solar y el nivel de pigmentación de la piel, la melanina en la epidermis al absorber la radiación ultravioleta B, reduce la producción de Vitamina D₃.²

Para ejercer sus efectos fisiológicos, la vitamina D debe convertirse a su forma activa, y para ello es transportada por la proteína de unión a vitamina D, que es una proteína fijadora específica. De esta manera viaja por la circulación sanguínea hasta el hígado, donde sufre un proceso de hidroxilación del carbono 25, conocido como el primer paso de activación metabólica y se lleva a cabo en los hepatocitos por hidroxilación catalizada por varias enzimas hepáticas con función de citocromo P450, que favorece la conversión de vitamina D₃ a 25-hidroxivitamina D₃.

Christakos et al. Observo que la mutación en el citocromo P450, específicamente el CYP2R1 es clave en la hidroxilación, ya que su afectación causa signos clínicos y bioquímicos de deficiencia de Vitamina D.³

La 25-Hidroxivitamina D₃, también referida como calcidiol o hidroxicolecalciferol es la principal forma circulante de vitamina D₃ y por lo tanto es el mejor indicador de los niveles de esta vitamina.

La vitamina 25-hidroxivitamina D₃ es transportada por la proteína de unión a la vitamina D o DBP, hacia el riñón para completar su proceso de activación en el túbulo proximal donde es hidroxilada en el carbono 1 del anillo A para convertirse en la forma hormonalmente activa de la vitamina D₃, que es la 1,25-dihidroxivitamina D₃, la responsable de la mayoría de los efectos biológicos.⁴

Esta reacción de hidroxilación es catalizada por la enzima mitocondrial 1 alfa-hidroxilasa, que se encuentra predominantemente en las células de los túbulos renales, pero también se expresa en sitios extrarenales como la placenta, monocitos, macrófagos, próstata, mama, colon, corazón, pulmón, cerebro, queratinocitos, células beta pancreáticas y células paratiroides. Christakos et al, encontró que las mutaciones en esta enzima producen raquitismo dependiente de vitamina D, a pesar de la adecuada ingesta de 25-hidroxivitamina D₃, lo cual resalta la importancia de su función en la conversión de la vitamina D a su forma activa, la 1,25-dihidroxivitamina D₃.³

FISIOLOGIA

El mecanismo de acción de la forma activa de la vitamina D₃ es similar a las otras hormonas esteroideas y es mediada por la unión a el receptor de la vitamina D (VDR). El VDR es un miembro de la superfamilia de receptores hormonales nucleares, incluyendo receptores para esteroides, hormonas tiroideas y ácido retinoico.⁷

La vitamina D₃ actúa como un mensajero químico y puede inducir respuestas a nivel genómico, regulando la transcripción de genes y no genómico o rápidas, una vez que se unen a VDR, el cual se ha encontrado en más de 30 tejidos.⁸

Acciones genómicas de la 1, 25-dihidroxitamina D₃.

El papel del receptor VDR activado por el ligando es dirigir la maquinaria de transcripción a sitios específicos del genoma, donde estos complejos pueden influir sobre la producción de RNA que codifica para proteínas con gran importancia biológica. De esta manera la vitamina D₃ juega un papel importante en regular funciones clave de las células inmunes del sistema innato y del adaptativo.⁹

Ósea este heterodímero interacciona con secuencias específicas de DNA, llamados elementos de respuesta a la vitamina D o VDREs, que generalmente accionan sobre genes específicos, resultando en la activación o represión de la transcripción. La heterogeneidad de tejidos en los que actúa la 1, 25 dihidroxivitamina D₃ se relaciona también con un gran número de genes que son influenciados por su efecto. Se ha postulado que la 1, 25 dihidroxivitamina D₃ tiene la participación en la regulación de aproximadamente el 3% de todos los genes conocidos hasta el momento.¹⁰

Acciones no genómicas o rápidas de la 1, 25-dihidroxitamina D₃.

Al igual que otras hormonas esteroideas, puede también inducir respuestas rápidas, que ocurren en un tiempo menor al correspondiente a la expresión génica. Por lo tanto, esta rapidez en las respuestas indica que los efectos podrían ser mediados por receptores VDR en la superficie celular, en vez de ser mediados a través de receptores nucleares. Las múltiples respuestas rápidas se traducen en diversos efectos fisiológicos dentro de los que cabe citar eventos como la absorción intestinal rápida de calcio, la secreción de insulina por las células beta pancreáticas, la apertura de los canales de calcio y cloro dependientes de voltaje y la migración rápida de células endoteliales.³⁹

Gracias a la inducción de la producción de segundos mensajeros o la aperturas de canales iónicos, se logra tener efectos en múltiples tipos celulares, que explican la diversidad de funciones de esta hormona.¹⁰

Las acciones no clásicas de la Vitamina D₃ puede ser categorizada dentro de tres efectos en general: regulación de la secreción hormonal, regulación en la función inmune, y regulación en la proliferación y diferenciación celular. Estas categorías son propuestas artificiales, ya que los efectos de la Vitamina D₃ en solo un tejido puede involucrar una o más de estas categorías, esta diferenciación solo se hace con fines pedagógicos.⁷

FISIOPATOLOGIA INMUNE

La vitamina D₃ ha recibido mucha atención en los últimos años a causa de los efectos cruciales en la respuesta inmune, ya sea en la respuesta innata o en la respuesta adaptativa, como lo demuestran diversos estudios in vivo e in vitro, revelando la función de la 1, 25-dihidroxitamina D₃.

EFFECTOS DE LA 1, 25-DIHIIDROXIVITAMINA D₃ EN LA INMUNIDAD INNATA

Cuando los macrófagos son activados vía Receptores tipo Toll (TLRs), el citocromo CYP27B1 es inducido, así estas células producen 1,25-Dihidroxitamina D₃ de acuerdo a sus necesidades, si existe o no existe la disponibilidad del sustrato. Lo que apoya la asociación entre los TLRs y la Vitamina D₃ en la inmunidad innata, y esto sugiere que las diferencias en la biodisponibilidad en la población, contribuyen a la susceptibilidad de infecciones microbianas.

Liu PT et al, describieron que la estimulación de TLR en monocitos humanos induce la enzima que cataliza la conversión de 25(OH)D₃ a su forma activa 1, 25 (OH)₂D₃, y la expresión del receptor de la vitamina D (VDR) y la cascada de activación, que termina en la inducción de catelicidina, un péptido antimicrobiano de la vía microbicida, que es dependiente de la producción endógena y de la concentración de 1,25(OH)₂D₃, mediado por el receptor de vitamina D o VDR.⁵

Ósea que para que el gen de la Catelicidina (LL-37) se active, requiere de vitamina D₃ en su forma activa y su deficiencia explica la mayor susceptibilidad a la tuberculosis. Además de su actividad antimicrobiana, la LL-37 se une y neutraliza a los lipopolisacáridos, y protege contra el choque endotóxico.⁶ Se dice que la vitamina D₃ es un potente inmunomodulador ya que los monocitos y macrófagos son capaces de sintetizar el péptido catelicidina, con capacidad de destruir al *Mycobacterium tuberculosis* y otras bacterias.¹¹

Por lo que la deficiencia de Vitamina D₃ se relaciona con alto riesgo de infecciones, dentro de las que destaca la tuberculosis. Debido todo esto a que tiene múltiples funciones dentro del sistema inmune. Específicamente a través de su función favorece el control de las infecciones, de las enfermedades autoinmunes y el rechazo de trasplantes por ambiente tolerogénico. Estas diversas acciones se explican por los efectos sobre la diferenciación y modulación de la respuesta de los monocitos-macrófagos, las células presentadoras de antígeno, las células dendríticas y los linfocitos. Además estas células expresan 1 alpha-hidroxilasa, por lo que pueden tener producción local de 1, 25 dihidroxivitamina D₃ con efecto autocrino o paracrino.¹²

Los macrófagos peritoneales aislados de ratones deficientes de vitamina D exhiben una reducción de los niveles de IL-1 e IL-6 y disminución de la citotoxicidad en comparación con los controles normales. Además en monocitos-macrófagos estimulados en presencia de vitamina D₃, con factor de necrosis tisular alpha (TNF-alfa) y lipopolisacaridos, revelaron diferentes respuestas en la liberación de IL-1 e IL-6, según el estado de la célula estimulada. En particular cuando se estimulan monocitos-macrófagos humanos con lipopolisacaridos y se complementa con vitamina D₃ se eleva la concentración de MAPK fosfatasa-1 y se disminuye la fosforilación de p28 y por lo tanto la expresión de TNF alfa e IL-6.¹³

Además se demostró que los macrófagos humanos son capaces de sintetizar 1, 25-dihidroxitamina d₃ cuando se estimula con interferon-gamma, así la activación de la vitamina d por la alpha-hidroxilasa, junto con la expresión del receptor VDR, demuestra la acción autocrina de esta célula.¹⁴

El tratamiento de células dendríticas (DCs) con vitamina D se ha mostrado que induce respuesta tolerogénica. Utilizando células de Langerhans, demostraron que la vitamina D₃ suprime las propiedades de célula presentadora de antígeno, y otros estudios han documentado la habilidad de la vitamina D₃ de prevenir que las células dendríticas humanas induzcan maduración y bloquean la interacción con las células T. El mecanismo molecular propuesto en los efectos inmunorreguladores de la vitamina D₃, en la respuesta de las células dendríticas, es la regulación de la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (MHCII), concomitantemente con la disminución de CD40, CD80, CD86 que son moléculas co-estimuladoras.¹⁵

También se ha demostrado que la diferenciación de células dendríticas a su forma madura, se debe al aumento de la expresión de los niveles de 1 alpha-hidroxilasa y la disminución simultánea de la expresión de VDR. Y este cambio de ambiente moléculas es beneficioso, ya que hace que las células dendríticas maduras, sean insensibles a la vitamina D₃ circulante y por lo tanto se asegure la interacción con las células T. Los niveles altos de vitamina D₃ en las DCs maduras afecta la expresión de VDR en las DC inmaduras, inhibiendo su diferenciación. Esto hace evidente la función paracrina de la vitamina D₃ que por un lado promueve que las DCs induzcan activación y diferenciación de las células T, mientras que por otro lado, evita más diferenciación de DCs, y por lo tanto una activación excesiva de células T.¹⁶

Las DCs se pueden dividir en DC mieloides y DC plasmocitoides, estos dos grupos afectan a la célula T de diferente manera y pueden ser complementarias. Las DC mieloides son predominante inmunogénicas, mientras que las DC plasmocitoides promueven la tolerancia inmunológica. Se ha demostrado que la vitamina D₃ inhibe la diferenciación de las células T a través de las DC mieloides. En contraste las DC plasmocitoides ya que ellas producen y secretan 1, 25-dihidroxitamina D₃ localmente y esto influye en la expresión de VDR en las células T, hacia la inducción de tolerancia inmunológica.¹⁴

EFFECTOS DE LA 1, 25-DIHIIDROXIVITAMINA D₃ EN LA INMUNIDAD ADAPTATIVA.

Las células T son los orquestadores de la respuesta inmune, y ellos proveen de los elementos necesarios para que las células B produzcan anticuerpos, y recluten y activen células efectoras de la inmunidad innata, como los granulocitos para que combatan a los microorganismos.

Se conoce que las células T responden de manera endocrina al 1, 25-Dihidroxitamina D₃, y además las células T convierten de forma intracelular a la vitamina D, a su forma activa, y de forma paracrina los macrófagos y/o células dendríticas, inducen respuesta celular de las células T. Específicamente se conoce que la vitamina D₃ suprime la síntesis de IL-2, interferón gamma y Factor de necrosis tumoral-alpha por las células Th1. Y de hecho, los efectos antiproliferativos de la vitamina D podría explicarse, al menos en parte, por la disminución en la producción de IL-2, y se rescata mediante la adición de IL-2 exógena.¹⁷

La vitamina D también afecta a la diferenciación de las células Th, como se muestra en un modelo murino, en los que la exposición a 1,25-Dihidroxitamina D₃ suprime el desarrollo de células Th9 pero no células Th1. En contraste, las células T CD4 + estimuladas con vitamina D₃, secretaron grandes cantidades de citocinas Th2 distintivas, tales como IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, mientras que la secreción de citocinas Th1 están disminuidas.¹⁸

En modelos de ratón con Enfermedad Inflamatoria Intestinal han revelado que la administración de vitamina D₃ in vivo, da como resultado una disminución de la expresión de marcadores asociados a células Th1, así como, IL6 e IL-17 en el colon. Por el contrario, las citocinas derivadas de células Th2, como la IL-4, están aumentadas [89]. Por otra parte, la inducción experimental de la colitis en ratones knockout para VDR, inducen células secretoras de IL-17 / IFN-γ altamente patógenas en el tracto gastrointestinal, que causan exacerbación de la enfermedad.¹⁹

También se ha demostrado que la vitamina D₃ inhibe la secreción de IL-17 por las células T CD4 +, en el sistema nervioso central y periférico. Así se ha observado que con el tratamiento de vitamina D₃ en células T activadas, disminuye la producción de IL-17, INF-gamma e IL-21, y concomitantemente hay un aumento en la liberación de citocinas por parte de las células T reguladoras, sin afectar la capacidad del hospedero de combatir las infecciones virales o bacterianas.²⁰

Los efectos de la 1, 25-dihidroxitamina D₃ sobre los linfocitos, son mas complejos de lo que se ha descrito con anterioridad y que incluye además la inducción de linfocitos T reguladores, que promueven la tolerancia a antígenos y por eso son un elemento clave en combatir las enfermedades autoinmunes y alérgicas.³⁵ Así la deficiencia de vitamina D es frecuente en la población general y en especial en el paciente críticamente enfermo, la que se ha asociado con incrementos en la morbilidad y la mortalidad, con infecciones y días de estancia hospitalaria.³¹

La Psoriasis es una enfermedad crónica, generalizada, con lesiones eritemato-escamosas en piel, donde está involucrada en la patogenia la estimulación exagerada de la respuesta Th17 y Th1, que incrementa la proliferación y disminuye la diferenciación de los queratinocitos en la epidermis. Y el uso de los análogos de la vitamina D₃ de uso cutáneo como el calcipotriol, tacalcitol y maxicalcitol han tenido probada eficacia en el tratamiento de esta enfermedad.²¹

La esclerosis múltiple, enfermedad autoinmune mediada por células T CD4+ que genera un incremento de las citoquinas inflamatorias en el sistema nervioso central, degeneración de los axones, y pérdida de oligodendrocitos y desmielinización, se ha relacionado con la deficiencia de vitamina D₃, ya que no se inhibe la transcripción genética que hace que proliferen estas células T CD4+ autorreactivas y se beneficie la activación para la síntesis de citoquinas proinflamatorias, y la disminución de células T reguladoras, beneficiando la respuesta autoinmune a nivel del SNC, perpetuando el autodaño.^{30, 40} También la vitamina D₃ suprime la secreción de IL-17, induciendo la proliferación de las células T reguladoras, y no favorece la proliferación de las células NK y las células T CD8+, por lo que se observa el papel crucial de la vitamina D₃ en la inflamación autoinmune.^{36, 42}

Demir MG, realizó un estudio en 256 pacientes con rinitis alérgica y pruebas cutáneas positivas y pacientes sanos con pruebas cutáneas negativas, observando los niveles séricos de 1, 25-dihidroxitamina D₃ y de Inmunoglobulina E total, encontrando menores niveles de 1, 25-dihidroxitamina D₃ y niveles elevados de IgE total de forma significativa estadísticamente que en los sujetos control sanos, lo que sugiere este estudio es una correlación muy estrecha de forma inversa entre los niveles de IgE total y los de 1, 25-dihidroxitamina D₃.⁴¹

En un estudio realizado en Nueva Zelanda encontraron que los niveles de Vitamina D₃ en sangre del cordón umbilical fueron asociados inversamente con la presentación de sibilancias en los primeros 5 años de vida. Y en otro estudio australiano encontró relación inversa entre los niveles de vitamina D₃ y la presentación de asma en niños hasta los 14 años. De tal forma que si se observa efecto benéfico de la vitamina D en el asma, ya que favorece la respuesta inmune contra microorganismos que causan exacerbación del asma, aumenta la respuesta a esteroides, favorece la maduración celular a nivel pulmonar y disminuye la respuesta atópica, por lo que la enfermedad asmática se hace menos patente.⁴

FORMA DE OBTENCION

Las fuentes en la dieta de vitamina D comprenden básicamente el pescado, el huevo y los champiñones, así como los alimentos fortificados como los lácteos. El método usado para su cocción puede tener efectos en el contenido de vitamina D. Por ejemplo, en el pescado frito se reduce hasta en el 50% el contenido de vitamina D, mientras que en el pescado cocido se conserva íntegramente la vitamina D.

FUENTES NATURALES DE VITAMINA D (1 UI = 25ng)²⁷

Fuente	Contenido de Vitamina D
Salmon	
Fresco silvestre 100g	600-1000 UI
Fresco de cría 100g	100-250 UI
Enlatado 100g	300-600 UI
Sardina enlatada 100g	300 UI
Atún enlatado 100g	230 UI
Aceite de hígado de bacalao 5ml	400-1000 UI
Yema de huevo	20 UI
Champiñones frescos	100 UI
Champiñones secos	1600 UI
Leche fortificada 240 ml	100 UI
Leche formula infantil 240 ml	100 UI
Jugo de naranja fortificado 240 ml	100 UI
Yogurt fortificado 240 ml	100 UI

La exposición al sol es la mejor estrategia de obtener cantidades adecuada de vitamina D₃ endógena que se almacena en el tejido graso y queda como deposito para los momentos donde hay menor exposición solar, como ocurre en el invierno, en los países que tienen muy marcadas las estaciones del año. En cuanto a la duración de la exposición al sol, se plantea que la opción mas adecuada es exponer brazos y piernas por 5 a 30 minutos entre las 10:00 y las 15:00 dos veces por semana.²²

Dentro de los factores que afectan negativamente la producción endógena de vitamina D, inducida por radiación UVB, y por ende son indicaciones de aumentar el tiempo de exposición solar, se incluye la piel oscura, mayor ángulo en el cenit de los rayos solares, mayor capa de ozono, polución, nubosidad, menor altitud, acortamiento de la duración del día solar en invierno, menor superficie de piel expuesta, uso de protectores solares y mayor edad.²³

Vitamina D y Leche materna.

La vitamina D₃ en la leche materna es insuficiente, por lo que se recomienda el suplemento, en ambos, tanto en la madre como en el lactante. La cantidad en la leche materna es de 22UI/L, en madres con niveles normales de vitamina D₃. Asumiendo que el consumo sea de 750ml por día, y alimentándose exclusivamente al seno materno, sin exposición al sol, lo que solo se logre dar son de 11 a 38 UI por día, muy por debajo de lo recomendado como ingesta diaria de 200UI/d.²⁴

CAUSAS DE SU DEFICIENCIA

La definición de deficiencia de vitamina D₃ se define con la medición de la 25-hidroxitamina D₃, que responde por los depósitos y estado de suplencia. La medición de 1, 25-dihidroxitamina D₃ no da información útil del estado de suficiencia en la circulación de un individuo, puesto que en la deficiencia de la vitamina D se genera elevación de la paratohormona con aumento de la 1 alpha-hidroxilasa que promueve la conversión de 25-hidroxitamina D₃ a 1, 25-dihidroxitamina D₃. Como la 25-hidroxitamina D₃ es mucho mas alta que la 1, 25-dihidroxitamina D₃ (ng/ml versus pg/ml), dada la conversión aumentada inducida por la PTH elevada, la 1, 25-dihidroxitamina D₃ podria ser normal aun en el escenario de la deficiencia de vitamina D.

Estado de la Vitamina D en relación con los niveles de 25-hidroxitamina D²⁴

Deficiencia severa	< 5 ng/ml
Deficiencia	< 15 ng/ml
Insuficiencia	15-20 ng/ml
Suficiencia	20-100 ng/ml
Exceso	>100 ng/ml
Intoxicación	>150 ng/ml

Disminución de la síntesis.

El rol importante de la luz solar en la síntesis cutánea de la vitamina D, fue observado en el norte de Europa y norte de América, al detectarse numerosos casos de deficiencia de vitamina D, e incluso raquitismo. Se a observado en los niños con piel obscura, dietas vegetarianas estrictas, dietas de moda, lactancia intensa y exclusiva por varios meses, prematurez o recién nacidos de madres con deficiencia de vitamina D. Así también el uso excesivo de bloqueadores solares contribuye a la disminución de los niveles de vitamina D.

Existe disminución de la síntesis en la enfermedad renal crónica por encontrar disminución de la actividad de la 1 alpha-hidroxilasa generada por la hiperfosfatemia, y en los grados mas avanzados de insuficiencia renal hay una incapacidad de sostener niveles adecuados de 1, 25-dihidroxitamina D₃, cursando con hipocalcemia, hiperparatiroidismo secundario y enfermedad ósea de origen renal.²²

Disminución de la ingesta de vitamina D.

La limitada ingesta de alimentos fortificados como la leche y los cereales puede resultar en deficiencia de la vitamina D, y particularmente la población de piel obscura, o que vivan en latitudes altas y con mas meses de invierno. Al saber que solo son algunos los alimentos la contienen, la posibilidad de su consumo se ve limitado a las dietas que si usan de manera mas habitual el consumo de pescados.²⁴

Lactantes alimentados exclusivamente al seno materno en madres con deficiencia de vitamina D.

Altos porcentajes de madres de piel oscura se han reportado con niveles muy bajos de vitamina D y también se ha asociado esta deficiencia con retraso en el crecimiento intrauterino, parto prematuro e hipertensión. La disminución observada en la madre, resulta en disminución de transferencia transplacentaria de la vitamina D, y reducidas reservas al nacimiento en el bebe.²⁵

Boskabadi H y cols, observaron que los niveles de 25 hidroxivitamina D₃ en la sangre de cordón umbilical estaba disminuida hasta en 93 % de los pacientes que presentaron prematuridad con peso muy bajo al nacer y hemorragia intraventricular contra los recién nacido prematuros sin hemorragia intraventricular que fueron el 67% por lo que la deficiencia fue asociada con el incremento del riesgo de Hemorragia intraventricular.³⁸

Malabsorción.

La absorción de la vitamina D es dependiente de los quilomicrones, consecuentemente los paciente con deficiencia de absorción de grasas tienen el riesgo de la deficiencia de la vitamina D. Como en los niños con enfermedad celiaca, en la alergia alimentaria, cada vez mas frecuentemente observada, después de resecciones intestinales o gástricas, con insuficiencia pancreática, como en la fibrosis quística, enfermedad de Crohn y hepatopatías colestasicas. Y también la malabsorción relacionada con la ingesta crónica de anticomiciales, antifímicos, antimicótico, antiretrovirales, colestiramina y esteroides.^{24,26}

Ongaratto R y cols, observaron la asociación entre la disminución de la vitamina D y aumento en la frecuencia de exacerbaciones pulmonares en los paciente con fibrosis quística, por lo que proponen como marcador de severidad de la enfermedad los niveles séricos de la 1, 25-dihidroxivitamina D₃.³⁷

Causas hereditarias de raquitismo.

A causa de mutaciones en el gen de la enzima 1 alpha-hidroxilasa se genera los niveles bajos de vitamina D, causando raquitismo dependiente de vitamina D tipo 1, cuando la mutación es en el gen del receptor de la vitamina D, produce resistencia parcial o completa a la vitamina D, observando niveles elevados, llamándola así, raquitismo resistente a vitamina D o tipo 2, En el tipo 3, llamado raquitismo dependiente de vitamina D, es a causa de la sobreproducción de proteínas de unión a los elementos de respuesta a hormona, que impide la acción de la 1, 25-dihidroxivitamina D₃ en el control de la transcripción, causando resistencia en las células blanco y niveles elevados de vitamina D₃. Cuando hay mutación en el gen del FGF-23 que evitan o reducen su fragmentación, se observa el raquitismo hipofosfatemico autosómico dominante, que causa fosfaturia, disminución de la absorción intestinal del fósforo, hipofosfemia y disminución de la actividad de la 1 alpha-hidroxilasa, resultando en niveles bajos de 1, 25-dihidroxivitamina D₃.

Y el raquitismo hipofosfatemico ligado al X, por mutación del gen PHEX que producen niveles elevados de FGF-23, con disminución de la actividad de la 1 alpha-hidroxilasa con niveles bajos de vitamina D₃.²²

Otras causas reportadas como causa de su deficiencia son la obesidad con índice de masa corporal mayor de 30 kg/m² ya que reduce la biodisponibilidad por secuestro de la vitamina D en el tejido graso abundante. Perdida urinaria observada en al síndrome nefrótico debido a la unión de la 25-hidroxitamina D₃ a la proteína transportadora, y su pérdida sustancial de esta unión en la orina.²²

DOSIS RECOMENDADAS

En las Guías de la Academia Americana de Pediatría del 2003, se mencionaba que los requerimientos diarios de vitamina D₃ eran de 200UI/día, y se mencionaba que la recomendación tenía alcance hasta para todas las mujeres y hombres < 50 años, actualmente en desuso. La premisa utilizada para esta recomendación era para mantener niveles séricos mayores de 11 ng/ml, ya que se refería como la cifra deseada para prevenir la presentación de raquitismo. Aun así se demostró que los niveles séricos de 1, 25-dihidroxitamina D₃ en el rango de 10-20 ng/ml, se presenta el raquitismo. Sin embargo ahora sabemos que esa cantidad no es suficiente para las necesidades multisistémicas que ahora entendemos.

Recomendaciones actuales para la ingesta de vitamina D no tiene en cuenta la pigmentación de la piel o los efectos de la geografía. Ahora se recomienda 800 UI / día, por parte de la Sociedad Canadiense de Pediatría, para lactantes amamantados durante el invierno. Ya que observaron una alta prevalencia de déficit de vitamina D₃ en el 46% de las madre y en 36% de los lactantes amamantados. Los requisitos dietéticos para la vitamina D puede ser mayor en las latitudes del norte, especialmente en invierno.²⁵

La Academia Europea de Pediatría en el 2017 hace las siguientes recomendaciones para los niños y adolescentes. La ingesta de la vitamina D₃ en niños y adolescentes sin factores de riesgo para la deficiencia de la vitamina D₃ será de: 400 UI/día durante el primer año de vida, 600UI/día después del primer año de vida y hasta los 18 años. Y también menciona que para todos aquellos que si tienen factores de riesgo las dosis son altas y dependen de cada enfermedad. Y en acuerdo con las autoridades de seguridad alimentaria europea, limitan la ingesta alta segura con 1000UI/día en los menores de un año, 2000UI/día en las edades entre los 1-10 años y de 4000UI/día de los 11 a los 17 años.²⁶

Sadat-Ali y cols. Observaron que en el tratamiento de pacientes adultos que presentaban deficiencia de Vitamina D₃ (13.16 +/- 3.3 ng/ml) con dosis de 2000UI/día no eran suficientes para mantener los niveles de vitamina D₃ en rangos normales, definidos como 30 ng/ml. Con dosis se que mantuvieron diariamente por 3 meses.²⁷ Holick y cols. Recomendaron que la población que supera el índice de masa corporal de 30 Kg/m² la dosis que requiere diariamente se incrementa hasta en 3 veces lo que un individuo normal necesitaría.²⁸

DOSIS EN LA ENFERMEDAD

Se ha observado que los requerimientos actuales de vitamina D₃ están muy por encima de los requerimientos recomendados en la década pasada, de tal manera que se han incrementado la dosis diarias para cada edad, y en caso de la enfermedad las necesidades cambian, por lo que las dosis a usar son mucho más elevadas.³²

La deficiencia de vitamina D₃ es muy común en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, y se ha demostrado que la administración de la vitamina D₃ en estos pacientes en comparación con pacientes sanos, son de una diferencia muy significativa que llega al 30%, lo que representa una necesidad mayor de aporte por dosis, a lo estimado en pacientes sanos.^{33, 34}

Las estrategias para la deficiencia de la Vitamina D₃, son las siguientes: en menores de 1 año, son 2,000UI/día por 6 semanas, o 50,000 UI/semana por 6 semanas y medir si los niveles logrados fueron a más de 30 ng/ml, continuando con terapia de mantenimiento de 400 – 1,000UI por día. En las edades de 1 – 18 años, 2,000UI/día por 6 semanas, o 50,000UI/semana por 6 semanas hasta lograr niveles por encima de 30 ng/ml y continuar con terapia de mantenimiento de 600 – 1,000UI por día. En mayores de 18 años, son 50,000UI/semana por 8 semanas o 6,000UI/día por 8 semanas, hasta alcanzar nivel por arriba de 30 ng/ml, y con terapia de mantenimiento 1,500 – 2,000 UI por día. En obesidad, malabsorción o en pacientes con medicamentos que modifican la absorción de la Vitamina D₃, la dosis necesaria es de 2 a 3 veces la recomendada previamente, o al menos 6,000 – 10,000UI/día, hasta lograr niveles arriba de 30 ng/ml y continuar terapia de mantenimiento de 3,000 – 6,000UI/día.²⁹

DISCUSION.

Esta revisión muestra como los niveles considerados como normales de ingesta diaria para cubrir los requerimientos no son suficientes para mantener las necesidades fisiológicas de todas nuestras células, y no solo el nivel adecuado para no presentar raquitismo u osteomalacia, sino para también entender que la dosis, para salir de la deficiencia de la vitamina D₃, es mucho más elevada de lo considerado, y las necesidades en la obesidad de IMC 30 o más, en nuestra población, se incrementa en 2 o 3 veces las necesidades recomendadas.

Entonces la deficiencia de Vitamina D₃ ha sido más prevalente, de la considerada hasta hace poco, por lo que la conducta terapéutica a la que debemos modificar, considerara dosis más elevadas de las recomendadas y por tiempos más prolongados en base a la evidencia actual.

Lo anterior expuesto hace replantearnos las dosis recomendadas en la salud y en la edad a la que se refiere cada uno de los pacientes, y aun así no siendo planteado de forma exacta aun, es lo referido a la dosis exacta a emplear en alergia o en autoinmunidad.

CONCLUSIONES

Su verdadero valor como nutrimento y como molécula y su relación con la fisiología celular, establece su importancia de su participación en los procesos de defensa a nivel celular por parte de la inmunidad innata y la inmunidad adquirida, y su acción relevante en reconocer lo propio y crear tolerancia inmune, ya sea para lo propio como para lo extraño a nosotros, por lo que el contexto como molécula relacionada con la fisiología de la vida, se ve bastante comprometida en diferentes pasos metabólicos y a su vez también como causa de enfermedad. Definimos de la mejor manera que las creencias anteriores consideradas como ciertas sobre las necesidades de esta molécula, en las necesidades basales en la salud, estaban muy por debajo de las necesidades y que en procesos mórbidos, las exigencias se aumentan en relación con el tipo de afectación fisiopatológica que enfrentemos, por lo que dejamos la evidencia que mejor nos ayuda para hacer uso razonado de la vitamina D como elemento terapéutico.

BIBLIOGRAFIA.

1. Kaufer-Horwitz, Perez-Lizaur, y Arroyo. *Nutriología Medica*. 2015. 4ª Edición. Ed. Panamericana. Capítulo 3. Pp. 40-60.
2. Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB, et al. Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences. *Science*. 1980. 210 (1): 203-205
3. Christakos S Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010; 39 (2): 243-253.
4. Morris HA, Anderson PH. Autocrine and paracrine actions of vitamin D. *Clin Biochem Rev*. 2010; 31 (1): 129-138.
5. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, et al. Toll like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006; 311 (5768): 1770-1773.
6. Castrillo RL, Palma RA, Padilla DC. Peptidos antimicrobianos: antibióticos naturales de la piel. *Dermatología Rev Mex*. 2007;51(2) p: 57-67.
7. Bikle Daniel. Nonclassic actions of Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (1): 26-34.
8. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr*. 2008; 88:491s-499s.
9. Pike JW, Meyer MB. Vitamin D receptor: new paradigm for the regulation of genes expression by 1, 25-dihydroxyvitamin D₃. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010; 39: 255-269.
10. Mizwicki MT, Norman AW. The vitamin D sterol-vitamin D receptor ensemble model offers unique insights into both genomic and rapid-response signaling. *Sci Signal*. 2009; 2 (75):re4.
11. Gombart AF, Borreagaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1, 25-dihydroxyvitamin D₃. *FASEB j* 2005; 19:1067-1077.
12. Bouvard B, Annweiler C, Salle A, et al. Extraskeletal effects of vitamin D: facts, uncertainties, and controversies. *Joint bone spine*. 2011; 78:10-16.
13. Zhang Y, Leung DY, Richers BN, Liu Y, Remigio LK, Riches DW, Goleva E. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *J Immunol* 2012; 188:2127-35.
14. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspective on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010; 39(1): 365-379.
15. Takeda M, Yamashita T, Sasaki N, Nakajima K, Kita T, Shinohara M, Ishida T, Hirata K. Oral administration of an active form of vitamin D3 (calcitriol) decreases atherosclerosis in mice by inducing regulatory T cells and immature dendritic cells with tolerogenic functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30:2495-503.
16. Hewison M, Zehnder D, Chakraverty R, Adams JS. Vitamin D and barrier function: a novel role for extra-renal 1 alpha-hydroxylase. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 215:31-8.

17. Matsui T, Nakao Y, Koizumi T, Nakagawa T, Fujita T. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ regulates proliferation of activated T-lymphocyte subsets. *Life Sci* 1985; 37:95-101.
18. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin d₃ has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 2001; 167:4974-80.
19. Daniel C, Sartory NA, Zahn N, Radeke HH, Stein JM. Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 324:23-33.
20. Cantorna MT, Hullett DA, Redaelli C, Brandt CR, Humpal-Winter J, Sollinger HW, Deluca HF. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ prolongs graft survival without compromising host resistance to infection or bone mineral density. *Transplantation* 1998; 66:828-31.
21. Bagot M, Charue D, Lescs MC et al. Immunosuppressive effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ and its analogue calciprotiol on epidermal cells. *Br j Dermatol* 1994; 130: 424-431.
22. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357: 266-281.
23. Diehl JW, Chiu MW. Effects of ambient sunlight and photoprotection on vitamin D status. *Dermatol Ther*. 2010; 23: 48-60.
24. Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: Review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008; 122 (2): 398-417.
25. Weiler H, Fitzpatrick-Wong S, Veitch R, et al. Vitamin D deficiency and whole-body and femur bone mass relative to weight in healthy newborns. *CMAJ*. 2005;172(6):757-761
26. Grossman Z, Hadjipanayis A, Stiris T, et al. Vitamin D in european children- statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *Eur J Pediatr* 2017; DOI 10.1007/s00431-017-2903-2
27. Sadat-Ali M, Al-Anil F, Al-Turki H, et al. Maintenance dose of vitamin D: How much is enough? *J bone Metab* 2018; 25 (3): 161-164
28. Holick MF, Bincley NC, Bischoff FH. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 1911-1930
29. Pramyothin P, Holick MF. Vitamin D supplementation: guidelines and evidence for subclinical deficiency. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012; 28 (2): 139-150.
30. Vasquez AD. La vitamina D y su importancia en la salud humana. *Medicina*. 2013; 35 (3): 214-226.
31. Carrillo ER, Zarate VV. Vitamina D en el enfermo grave. *Conceptos actuales*. *Med Int Mex* 2012; 28 (3): 262-268.
32. Zuluaga EN, Alfaro VJ, et al. Vitamina D nuevos paradigmas. *Medicina y laboratorio*. 2011; 17 (5-6): 211-246.
33. Farraye FA, Nimitphong H, Stucchi A, et al. Use of a novel vitamin D bioavailability test demonstrates that vitamin D absorption is decreased in patient with quiescent Crohn's disease. *Inflamm bowel Dis*. 2011; 17: 216-2121.
34. Mendoza ZV, Reza AA, Vitamina D: mas alla del tratamiento de las enfermedades oseas. *Rev Endocr y Nutricion* 2009; 17 (1): 4-6

35. Merrill S and Minucci S. Thyroid autoimmunity: an interplay of factors. *Vitamins and Hormones* 2018; 106 (1): 130-145.
36. Correa LJ, Ysra EM y Gaitan M. Efectos inmunomoduladores de la vitamina D en esclerosis múltiple. *Neurologia Argentina* 2009; 1 (2): 82-94.
37. Ongaratto R, Murieli da Rosa K, Eoli JC, et al. Association between hipovitaminosis D and frequency of pulmonary exacerbations in children and adolescents with cystic fibrosis. *Einstein* 2018; 16 (1): 1-6
38. Boskabadi H, Zakerihamidi M and Faramarzi R. The Vitamin D level in umbilical cord blood in premature infant with or without intra-ventricular hemorrhage: A cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed* 2018; 16 (7): 429-434.
39. Trochoutsou AI, Kloukina V, Samitas K, Xanthou G. Vitamin-D in the immune system: genomic and no genomic actions. *Mini rev med chem.* 2015; 15 (11): 953-963.
40. Khosravi ML, Pourvali TP, Rousta AM et al. A review on potential roles of vitamins in incidence, progresión and improvement of multiple sclerosis. *eNeurologicalSci.* 2018; 10(1): 37-44.
41. Demir, MG. Comparison of 1, 25-dihydroxivitamin D₃ and IgE levels between allergic rinitis patiens and healthy people. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2018; 22 (4): 428-431.
42. Paul G, Brehm JM, Alcorn JF, et al Vitamin D y Asthma. *Am j Respir Crit care Med.* 2012; 185 (2): 124-132.