

Vitamina D y su papel en el sistema inmune

Dr. Emmanuel Ramírez Sánchez,* Dr. Álvaro Pedroza Meléndez**

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 con 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 clave: Vitamina D, sistema inmune, 1,25-dihidroxitamina D₃, colecalciferol, atopia, autoinmunidad.

ABSTRACT

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

Key words: Vitamin D, immune system, 1,25-dihydroxyvitamin D₃, cholecalciferol, atopy, autoimmunity.

INTRODUCCIÓN

DEFINICIÓN

La vitamina D está 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 dispensables, refiriéndose este término 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

* Alergólogo e Inmunólogo Clínico Pediatra en la Clínica Inmuno-Alergia, Cancún.

** Médico adscrito al Servicio de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría, México.

Lo anterior dicho de forma simple se deberá entender ahora con su verdadera complejidad, ya que el hecho de poder sintetizar la 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 sí.

Con referencia a la 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 esteroideas y los ácidos 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 sólo 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 está 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 está en los rangos de 290 a 315 nm, que generan conversión fotolítica del 7-deshidrocolesterol a previtamina D₃, la cual es seguida por isomerización térmica no enzimática a vitamina D₃.

Holick et al. demostraron 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 citocro-

mo P450, que favorece la conversión de vitamina D₃ a 25-hidroxivitamina D₃.

Christakos et al. observó 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 extrarrenales 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

FISIOLOGÍA

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 al 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.⁵

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.⁶

ACCIONES GENÓMICAS DE LA 1,25-DIHIIDROXIVITAMINA 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.⁷

O sea 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 D_3 se relaciona también con un gran número de genes que son influenciados por su efecto. Se ha postulado que la 1,25 dihidroxivitamina D_3 tiene la participación en la regulación de aproximadamente el 3% de todos los genes conocidos hasta el momento.⁸

ACCIONES NO GENÓMICAS O RÁPIDAS DE LA 1,25-DIHDROXIVITAMINA D_3

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.⁹

Gracias a la inducción de la producción de segundos mensajeros o a las aperturas de canales iónicos, se logra tener efectos en múltiples tipos celulares, que explican la diversidad de funciones de esta hormona.⁸

Las acciones no clásicas de la vitamina D_3 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 D_3 en solo un tejido puede involucrar una o más de estas categorías, esta diferenciación sólo se hace con fines pedagógicos.⁵

FISIOPATOLOGÍA INMUNE

La vitamina D_3 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-dihidroxivitamina D_3 .

EFFECTOS DE LA 1,25-DIHDROXIVITAMINA D_3 EN LA INMUNIDAD INNATA

Cuando los macrófagos son activados vía receptores tipo Toll (TLRs), el citocromo CYP27B1 es inducido, así es-

tas células producen 1,25-dihidroxivitamina D_3 de acuerdo con sus necesidades, si existe o no existe la disponibilidad del sustrato. Lo que apoya la asociación entre los TLRs y la vitamina D_3 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) D_3 a su forma activa 1,25(OH) $_2D_3$, 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) $_2D_3$, mediado por el receptor de vitamina D o VDR.¹⁰

O sea que para que el gen de la catelicidina (LL-37) se active, requiere de vitamina D_3 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.¹¹

Se dice que la vitamina D_3 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.¹²

Por lo que la deficiencia de vitamina D_3 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 alfa-hidroxilasa, por lo que pueden tener producción local de 1,25 dihidroxivitamina D_3 con efecto autocrino o paracrino.¹³

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 D_3 , con factor de necrosis tisular alfa (TNF-alfa) y lipopolisacáridos, revelaros 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 lipopolisacáridos y se complementa con vitamina D_3 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-6.¹⁴

Además se demostró que los macrófagos humanos son capaces de sintetizar 1,25-dihidroxivitamina D_3 cuando se estimula con interferón-gamma, así la activa-

ción de la vitamina D por la alfa-hidroxilasa, junto con la expresión del receptor VDR, demuestra la acción autocrina de esta célula.¹⁵

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 coestimuladoras.¹⁶

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 alfa-hidroxilasa y la disminución simultánea de la expresión de VDR. Y este cambio de ambiente molecular 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 DC 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 DC induzcan activación y diferenciación de las células T, mientras que por otro lado, evita más diferenciación de DC, y por lo tanto una activación excesiva de células T.¹⁷

Las DC 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 predominantes 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-dihidroxivitamina D₃ localmente y esto influye en la expresión de VDR en los células T, hacia la inducción de tolerancia inmunológica.¹⁵

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-dihidroxivitamina D₃, y además las cé-

lulas 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-alfa por las células Th1. Y de hecho, los efectos antiproliferativos de la vitamina D podrían explicarse, al menos en parte, por la disminución en la producción de IL-2, y se rescata mediante la adición de IL-2 exógena.¹⁸

La vitamina D también afecta a la diferenciación de las células Th, como se mostró en un modelo murino, en los que la exposición a 1,25-dihidroxivitamina 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 distintas, tales como IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, mientras que la secreción de citocinas Th1 están disminuidas.¹⁹

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 con células Th1, así como, IL-6 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.²⁰

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 citosinas por parte de las células T reguladoras, sin afectar la capacidad del hospedero de combatir las infecciones virales o bacterianas.²¹

Los efectos de la 1,25-dihidroxivitamina D₃ sobre los linfocitos, son más 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.²²

La psoriasis es una enfermedad crónica, generalizada, con lesiones eritematoescamosas 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 maxacalcitol ha tenido probada eficacia en el tratamiento de esta enfermedad.²³

La esclerosis múltiple, enfermedad autoinmune mediada por células T CD4+ que genera un incremento de

la citosinas inflamatorias en el sistema nervioso central, degeneración de los axones, y pérdida de oligodendrocitos y desmielinización, se ha relacionado con la deficiencia de vitamina D₃,²⁴ ya que no se inhibe la transcripción génica que hace que proliferen estas células T CD4+ autorreactivas y se beneficie la activación para la síntesis de citocinas proinflamatorias, y la disminución de células T reguladoras, beneficiando la respuesta autoinmune a nivel del SNC, perpetuando el autodaño.^{25,26} 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.^{27,28}

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-dihidroxivitamina D₃ y de inmunoglobulina E total, encontrando menores niveles de 1,25-dihidroxivitamina 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-dihidroxivitamina D₃.²⁹

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 cinco 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.²⁸

FORMA DE OBTENCIÓN

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, como lo menciona el *cuadro I*.

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 depósito 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 más

Cuadro I. Fuentes naturales de vitamina D (1 UI = 25 ng).³⁰

Fuente	Contenido de vitamina D
Salmón	
Fresco silvestre 100 g	600-1,000 UI
Fresco de cría 100 g	100-250 UI
Enlatado 100 g	300-600 UI
Sardina enlatada 100 g	300 UI
Atún enlatado 100 g	230 UI
Aceite de hígado de bacalao 5 mL	400-1,000 UI
Yema de huevo	20 UI
Champiñones frescos	100 UI
Champiñones secos	1,600 UI
Leche fortificada 240 mL	100 UI
Leche fórmula infantil 240 mL	100 UI
Jugo de naranja fortificado 240 mL	100 UI
Yogurt fortificado 240 mL	100 UI

adecuada es exponer brazos y piernas por 5 a 30 minutos entre las 10:00 y las 15:00 dos veces por semana.³¹

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.³²

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 22 UI/L, en madres con niveles normales de vitamina D₃. Asumiendo que el consumo sea de 750 mL por día, y alimentándose exclusivamente al seno materno, sin exposición al sol, lo que sólo se logre dar son de 11 a 38 UI por día, muy por debajo de lo recomendado como ingesta diaria de 200 UI/d.³³

CAUSAS DE SU DEFICIENCIA

La definición de deficiencia de vitamina D₃ se define con la medición de la 25-hidroxivitamina D₃, que responde por los depósitos y estado de suplencia y se clasifica su deficiencia como se refiere en el *cuadro II*. La medición de 1,25-dihidroxivitamina 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 alfa-hidroxilasa que promueve la conversión

Cuadro II. Estado de la vitamina D en relación con los niveles de 25-hidroxivitamina D.³³

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

de 25-hidroxivitamina D₃ a 1,25-dihidroxivitamina D₃. Como la 25-hidroxivitamina D₃ es mucho más alta que la 1,25-dihidroxivitamina D₃ (ng/mL versus pg/mL), dada la conversión aumentada inducida por la PTH elevada, la 1,25-dihidroxivitamina D₃ podría ser normal aun en el escenario de la deficiencia de vitamina D.

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 ha observado en los niños con piel oscura, dietas vegetarianas estrictas, dietas de moda, lactancia intensa y exclusiva por varios meses, prematuridad 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 alfa-hidroxilasa generada por la hiperfosfatemia, y en los grados más avanzados de insuficiencia renal hay una incapacidad de sostener niveles adecuados de 1,25-dihidroxivitamina D₃, cursando con hipocalcemia, hiperparatiroidismo secundario y enfermedad ósea de origen renal.³¹

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 oscura, o que vivan en latitudes altas y con más meses de invierno. Al saber que sólo son algunos los alimentos que la contienen, la posibilidad de su consumo se ve limitado a las dietas que sí usan de manera más habitual el consumo de pescados.³³

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 bebé.

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 nacidos prematuros sin hemorragia intraventricular que fueron el 67%, por lo que la deficiencia fue asociada con el incremento del riesgo de hemorragia intraventricular.³⁴

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 más frecuentemente observada, después de resecciones intestinales o gástricas, con insuficiencia pancreática, como en la fibrosis quística, enfermedad de Crohn y hepatopatías colestásicas. Y también la malabsorción relacionada con la ingesta crónica de anticomerciales, antifúngicos, antimicótico, antirretrovirales, colestiramina y esteroides.^{33,35}

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 D₃.³⁶

CAUSAS HEREDITARIAS DE RAQUITISMO

A causa de mutaciones en el gen de la enzima 1 alfa-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 fosfatúria, disminución de la absorción intestinal del fósforo, hipofosfatemia y disminución de la actividad de la 1 alfa-hidroxilasa, re-

sultando en niveles bajos de 1,25-dihidroxitamina D_3 . Y el raquitismo hipofosfatémico ligado al X, por mutación del gen PHEX que producen niveles elevados de FGF-23, con disminución de la actividad de la 1 alfa-hidroxilasa con niveles bajos de vitamina D_3 .³¹

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. Pérdida urinaria observada en el síndrome nefrótico debido a la unión de la 25-hidroxitamina D_3 a la proteína transportadora, y su pérdida sustancial de esta unión en la orina.³¹

DOSIS RECOMENDADAS

En las Guías de la Academia Americana de Pediatría del 2003, se mencionaba que los requerimientos diarios de vitamina D_3 eran de 200 UI/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 D_3 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 D_3 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.³⁷

La Academia Europea de Pediatría en el 2017 hace las siguientes recomendaciones para los niños y adolescentes. La ingesta de la vitamina D_3 en niños y adolescentes sin factores de riesgo para la deficiencia de la vitamina D_3 será de: 400 UI/día durante el primer año de vida, 600 UI/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 1,000 UI/día en los menores de un año, 2,000 UI/día en las edades entre los 1-10 años y de 4,000 UI/día de los 11 a los 17 años.³⁵

Sadat-Ali y cols. observaron que en el tratamiento de pacientes adultos que presentaban deficiencia de vitamina D_3 (13.16 \pm 3.3 ng/mL) con dosis de 2,000 UI/día

no eran suficientes para mantener los niveles de vitamina D_3 en rangos normales, definidos como 30 ng/mL. Con dosis se que mantuvieron diariamente por tres meses.³⁰ 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 tres veces lo que un individuo normal necesitaría.³⁸

DOSIS EN LA ENFERMEDAD

Se ha observado que los requerimientos actuales de vitamina D_3 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.

La deficiencia de vitamina D_3 es muy común en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, y se ha demostrado que la administración de la vitamina D_3 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.³⁹

Las estrategias para la deficiencia de la vitamina D_3 , son las siguientes: en menores de un año, son 2,000 UI/día por seis semanas, o 50,000 UI/semana por seis semanas y medir si los niveles logrados fueron a más de 30 ng/mL, continuando con terapia de mantenimiento de 400-1,000 UI por día. En las edades de 1-18 años, 2,000 UI/día por seis semanas, o 50,000 UI/semana por seis semanas hasta lograr niveles por encima de 30 ng/mL y continuar con terapia de mantenimiento de 600-1,000 UI por día. En mayores de 18 años, son 50,000 UI/semana por ocho semanas o 6,000 UI/día por ocho 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 D_3 , la dosis necesaria es de dos a tres veces la recomendada, o al menos 6,000-10,000 UI/día, hasta lograr niveles arriba de 30 ng/mL y continuar terapia de mantenimiento de 3,000-6,000 UI/día.^{40,41}

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 enferme-

dad. 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.

BIBLIOGRAFÍA

- Kaufer-Horwitz M, Pérez-Lizaur AB, Arroyo P. *Nutriología médica*. Capítulo 3. 4a edición. Ed. Panamericana; 2015. pp. 40-60.
- Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB, Holick SA, Potts JT Jr, Anderson RR et al. Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences. *Science*. 1980; 210 (4466): 203-205.
- Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010; 39 (2): 243-253.
- Morris HA, Anderson PH. Autocrine and paracrine actions of vitamin D. *Clin Biochem Rev*. 2010; 31 (1): 129-138.
- Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94 (1): 26-34.
- 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 (2): 491S-499S.
- Pike JW, Meyer MB. The vitamin D receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010; 39 (2): 255-269.
- Mizwicki MT, Norma 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.
- Trochoutsou AI, Kloukina V, Samitas K, Xanthou G. Vitamin-D in the immune system: genomic and non-genomic actions. *Mini Rev Med Chem*. 2015; 15 (11): 953-963.
- 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.
- Castrillo RL, Palma RA, Padilla DC. Péptidos antimicrobianos: antibióticos naturales de la piel. *Dermatología Rev Mex*. 2007; 51 (2): 57-67.
- Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *FASEB J*. 2005; 19 (9): 1067-1077.
- Bouvard B, Annweiler C, Sallé A, Beauchet O, Chappard D, Audran M et al. Extraskelletal effects of vitamin D: facts, uncertainties, and controversies. *Joint Bone Spine*. 2011; 78 (1): 10-16.
- Zhang Y, Leung DY, Richers BN, Liu Y, Remigio LK, Riches DW et al. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *J Immunol*. 2012; 188 (5): 2127-2135.
- Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010; 39 (2): 365-379.
- Takeda M, Yamashita T, Sasaki N, Nakajima K, Kita T, Shinohara M et al. 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 (12): 2495-2503.
- 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 (1-2): 31-38.
- 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.
- Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol*. 2001; 167 (9): 4974-4980.
- 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 (1): 23-33.
- Cantorna MT, Hulet DA, Redaelli C, Brandt CR, Humpal-Winter J, Sollinger HW et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 prolongs graft survival without compromising host resistance to infection or bone mineral density. *Transplantation*. 1998; 66 (7): 828-831.
- Merrill SJ, Minucci SB. Thyroid Autoimmunity: an interplay of factors. *Vitam Horm*. 2018; 106: 129-145.
- Bagot M, Charue D, Lescs MC, Pamphile RP, Revuz J. Immunosuppressive effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and its analogue calcipotriol on epidermal cells. *Br J Dermatol*. 1994; 130 (4): 424-431.
- Khosravi-Largani M, Pourvali-Talatappeh P, Roustae AM, Karimi-Kivi M, Noroozi E, Mahjoob A et al. A review on potential roles of vitamins in incidence, progression, and improvement of multiple sclerosis. *eNeurologicalSci*. 2018; 10: 37-44.
- Vasquez AD. La vitamina D y su importancia en la salud humana. *Medicina*. 2013; 35 (3): 214-226.
- Zuluaga ENA, Alfaro VJM, Balthazar GV, Jiménez BKE, Campuzano MG. Vitamina D: nuevos paradigmas. *Medicina & Laboratorio*. 2011; 17 (05-06): 211-246.
- Correale J, Ysraelit MC, Gaitán MI. Efectos inmunomoduladores de la vitamina d en esclerosis múltiple. *Neurología Argentina*. 2009; 1 (2): 82-94.
- Paul G, Brehm JM, Alcorn JF, Holguín F, Aujla SJ, Celedón JC. Vitamin D and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185 (2): 124-132.
- Demir MG. Comparison of 1α-25-dihydroxyvitamin D₃ and IgE levels between allergic rhinitis patients and healthy people. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2018; 22 (4): 428-431.
- Sadat-Ali M, Al-Anii FM, Al-Turki HA, AlBadran AA, AlShammari SM. Maintenance dose of vitamin d: how much is enough? *J Bone Metab*. 2018; 25 (3): 161-164.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357 (3): 266-281.
- Diehl JW, Chiu MW. Effects of ambient sunlight and photoprotection on vitamin D status. *Dermatol Ther*. 2010; 23 (1): 48-60.
- Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008; 122 (2): 398-417.
- Boskabadi H, Zakerihamidi M, Faramarzi R. The vitamin D level in umbilical cord blood in premature infants with or without intra-ventricular hemorrhage: A cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*. 2018; 16 (7): 429-434.

35. Grossman Z, Hadjipanayis A, Stiris T, Del Torso S, Mercier JC, Valiulis A et al. Vitamin D in European children-statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *Eur J Pediatr*. 2017; 176 (6): 829-831.
36. Ongaratto R, Rosa KMD, Eloi JC, Epifanio M, Marostica P, Pinto LA. Association between hypovitaminosis D and frequency of pulmonary exacerbations in children and adolescents with cystic fibrosis. *Einstein (Sao Paulo)*. 2018; 16 (1): eAO4143.
37. Weiler H, Fitzpatrick-Wong S, Veitch R, Kovacs H, Schellenberg J, McCloy U et al. Vitamin D deficiency and whole-body and femur bone mass relative to weight in healthy newborns. *CMAJ*. 2005; 172 (6): 757-761.
38. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96 (7): 1911-1930.
39. Farraye FA, Nimitphong H, Stucchi A, Dendrinis K, Boulanger AB, Vijjeswarapu A et al. Use of a novel vitamin D bioavailability test demonstrates that vitamin D absorption is decreased in patients with quiescent Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17 (10): 2116-2121.
40. Pramyothin P, Holick MF. Vitamin D supplementation: guidelines and evidence for subclinical deficiency. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012; 28 (2): 139-150.
41. Mendoza-Zubieta V, Reza-Albarrán AA. Vitamina D: Más allá del tratamiento de las enfermedades óseas. *Rev Endocrinol Nutr*. 2009; 17 (1): 4-6.

Dirección para correspondencia:
Dr. Emmanuel Ramírez Sánchez
Clínica Inmuno-Alergia, Cancún
Av. Nichupte M 2 L 22 PH 18a
supermanzana 19. CP 77505.
E-mail: holcanpek@outlook.com