

Papel de la vitamina D en la infección con *Mycobacterium tuberculosis*: Evidencias en torno a su papel protector

Fernando Hernández Sánchez, ✉ María Teresa Herrera Barrios, Martha Torres Rojas

Departamento de Microbiología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

Trabajo recibido: 20-VIII-2010; aceptado: 14-IX-2011

RESUMEN. Cada vez existe un número mayor de evidencias experimentales que resaltan la relación entre la vitamina D (vitD) y la tuberculosis (TB). Tales evidencias incluyen: mayor tendencia a desarrollar la enfermedad en las personas con deficiencias en las concentraciones séricas de vitD, asociación entre algunas variantes polimórficas del receptor de vitD con la susceptibilidad de desarrollar TB, y los efectos de vitD sobre la inmunidad innata. En este texto se presentan los aspectos más relevantes de la relación de la vitD con la TB, enfatizando los aspectos moleculares en los que se apoya su posible aplicación en el tratamiento de la enfermedad.

Palabras clave: Vitamina D, tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, VDR, respuesta inmune, suplementación, LL-37.

ABSTRACT. Several lines of experimental evidence support a close relationship between Vitamin D (vitD) and tuberculosis susceptibility. People with low vitD serum concentration have an increased risk of tuberculosis progression, and some genetic variations in the receptor for vitD are associated with higher infection rates. Moreover the vitD improves the innate immune response. This review stands out the importance of the vitD-tuberculosis relationship, and describes its major topics with an emphasis on the molecular aspects which sustain the potential use of vitamin D on the disease treatment.

Key words: Vitamin D, tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, VDR, supplementation, LL-37.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es un problema de salud pública a nivel global. De acuerdo al reporte de la Organización Mundial de la Salud del 2008, casi un tercio de la población del planeta podría estar infectada con *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), el agente causal de la enfermedad.¹ A la fecha, las herramientas disponibles para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la TB no han permitido el control de la enfermedad.² Entre los problemas asociados a su erradicación destacan: la falta de sensibilidad de los métodos bacteriológicos, el crecimiento lento de la micobacteria, la pobre eficacia de la vacuna BCG, el incremento de cepas farmacorresistentes y la falta de desarrollo de nuevos fármacos.³ Con respecto a este último punto, el uso de la vitamina D (vitD) como potenciador del sistema inmune representa una posible estrategia de combate a la TB, mediante su uso como complemento al tratamiento farmacológico. Ya se han llevado a cabo estudios sobre la asociación entre la TB y los niveles séricos de vitD, indicando que la deficiencia en vitD propicia el desarrollo de la enfermedad. Esto es particularmente importante, dado que la TB es

una enfermedad multifactorial,⁴ y entre las poblaciones vulnerables a desarrollarla se encuentran aquéllas con problemas de desnutrición y deficiencia de vitaminas, por lo que fundamentar su aplicación sería relevante. Aunque la deficiencia de vitD no sólo ocurre en las naciones subdesarrolladas, incluso en países con economías fuertes como Estados Unidos, es reconocido que la deficiencia de vitD alcanza a las tres cuartas partes de su población.⁵

En este sentido, se han realizado ensayos de administración de vitD a pacientes con TB con resultados variables que no permiten asegurar todavía un efecto positivo sobre la salud de los pacientes en todos los casos.⁶ Sin embargo, es necesario tomar en cuenta que no sólo los niveles séricos de vitD podrían influir sobre la propensión y desarrollo de la TB, también hay que considerar el efecto de la variabilidad genética entre las poblaciones; en especial, al nivel del receptor de la vitD (VDR), que es el mediador entre la concentración de la molécula y sus efectos celulares.

La presente revisión analiza el efecto de la vitD sobre la respuesta inmune hacia *M. tuberculosis*, intentando asomarse a los elementos que justifican su potencial uso como coadyuvante del tratamiento anti-TB.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/neumologia>

La vitD es un modulador importante de la respuesta inmune en ambos niveles, el innato y el adaptativo.⁷ Con respecto al sistema inmune innato, la vitD promueve la diferenciación de los monocitos hacia macrófagos e incrementa su capacidad fagocítica.⁸ Asimismo, en respuesta a infecciones bacterianas, los macrófagos incrementan la síntesis autocrina de la forma activa de la vitD; con ello, promueven la producción de péptidos antimicrobianos⁹ y estabilizan la activación de genes inducidos por interferón gamma (IFN- γ),¹⁰ dichos genes codifican para efectores inmunes tales como: citocinas, quimiocinas, receptores fagocíticos y moléculas presentadoras de antígenos. Los macrófagos sólo sintetizan la forma activa de la vitD a partir de un precursor sintetizado en la piel o que se adquiere con la dieta, consecuentemente, la deficiencia en los niveles séricos de dicho precursor se asocian con una mayor prevalencia de enfermedades infecciosas en el tracto respiratorio.¹¹

LOS NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D DEPENDEN DE LA DIETA Y DE LA EXPOSICIÓN AL SOL

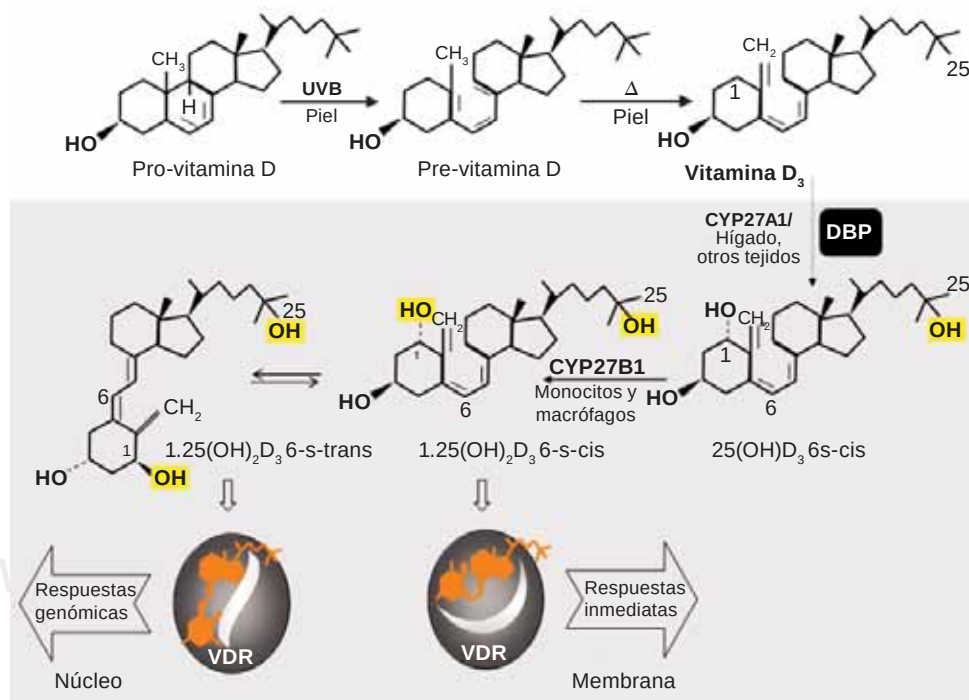
La vitD es una molécula esteroidea y lipofílica derivada del 7-dehidro colesterol (7DC), esta molécula es una pro-hormona que requiere ser modificada para adquirir

su actividad biológica. La síntesis del metabolito activo inicia en la piel con la conversión del 7DC en pre-vitD3, mediante la exposición de la piel a los rayos ultravioleta de longitud de onda intermedia (330 nm, franja UVB del espectro)¹² (figura 1). La pre-vitD3 y sus derivados requieren ser transportados desde su sitio de síntesis o absorción por una proteína acarreadora denominada DBP (o proteína de unión a la vitD).¹³ A continuación, la pre-vitD3 llega al hígado donde ocurre la adición de un grupo hidroxilo en el carbono 25, catalizada por la 25-hidroxilasa CYP27A1,¹⁴ generando un metabolito inactivo o precursor: 25OHD3.

El precursor 25OHD3, unido de nuevo a la DBP, viaja a través de la circulación hacia el riñón, la glándula mamaria, la próstata, el páncreas o las células del sistema inmunológico (monocitos, macrófagos) donde se lleva a cabo la segunda hidroxilación de la molécula en el carbono 1, catalizada por la 1 α -hidroxilasa CYP27B1 generando así, la forma metabólicamente activa de la vitD, la 1,25OHD3 o calcitriol.¹⁵ Usualmente del 50-90% de la vitD en el cuerpo, es generada en la piel mediante la exposición a la luz, mientras que el resto es adquirido con la dieta (leche, huevo, quesos, pescado). Para evaluar el estado nutricional relacionado con la vitD, se cuantifica la concentración sanguínea de la 25OHD3,

Figura 1. Síntesis de la forma activa de la vitamina D.

En la parte superior, en fondo blanco, se muestran las reacciones activadas por la luz solar y abajo con fondo gris, las reacciones que no dependen de la luz. En la piel, la pro-vitamina D3 que proviene del metabolismo del colesterol se convierte en vitamina D3 por acción de la luz ultravioleta desde donde se transporta a otros órganos a través del plasma sanguíneo unida a la DBP (proteína de unión a la vitamina D). La síntesis de la forma activa requiere reacciones de hidroxilación catalizadas por las enzimas CYP27A1 y CYP27B1. La primera reacción ocurre principalmente en el hígado, aunque la enzima CYP27A1 se expresa en diversos tipos celulares, incluyendo células del sistema inmune. Las células y tejidos blancos, entre ellos monocitos y macrófagos, expresan a la enzima CYP27B1 que es responsable de la síntesis de la forma biológicamente activa. Existen dos formas isoméricas que se forman espontáneamente, la 6-s-cis y la 6-s-trans; y ambas, son ligandos del mismo receptor (VDR). El receptor unido al ligando en *cis* promueve las respuestas inmediatas, mientras que el ligando en *trans* se mueve al núcleo y promueve las respuestas genómicas.



pues dada su vida media de aproximadamente dos semanas, es la forma más abundante en el plasma. Se considera insuficiencia a una concentración sérica menor a 50 nmol/L de 25OH3D y deficiencia a una concentración por debajo de los 15 nmol/L, aunque la concentración recomendada es de 70 a 80 nmol/L.¹⁶ Debido a que la mayor cantidad de vitD es obtenida de la síntesis en la piel, la deficiencia en vitD no se debe únicamente a la desnutrición, sino que tiene que ver con condiciones naturales, como la pigmentación de la piel, la latitud en la que se reside; y con las tendencias culturales modificables, como el tipo de ropa (que limita o permite la exposición al sol), el uso de bloqueadores solares o la alimentación (ya que en la obesidad se disminuyen los niveles séricos de 25OHD3 al solubilizarla al interior de los adipocitos).¹⁷

Puesto que la vitD ejerce diferentes funciones en el organismo, como la regulación de la ingesta de calcio y fósforo, el crecimiento, desarrollo y remodelación del tejido óseo o la regulación endocrina de la hormona paratiroidea, la hipovitaminosis, se asocia con un riesgo incrementado a osteoporosis, cáncer, enfermedades autoinmunes, padecimientos cardiovasculares y desórdenes metabólicos.^{16,18,19}

LA VITAMINA D EJERCE SU EFECTO A TRAVÉS DE SU RECEPTOR

Las respuestas fisiológicas mediadas por la vitD (1,25OH2D3) están mediadas por la unión a su receptor, el VDR localizado en el citoplasma de la célula. El VDR es, esencialmente, un factor de transcripción que pertenece a la familia de receptores nucleares de hormonas esteroideas que regulan la transcripción en respuesta a ligandos hidrofóbicos, que se difunden libremente al interior de las células. El VDR posee un dominio de unión al DNA altamente conservado y un dominio de unión al ligando, además de la señal de localización nuclear.²⁰ Una vez unido el VDR a su ligando, el complejo VDR-vitD activa la transcripción por heterodimerización con los receptores retinoides (RXR) y se transloca al núcleo donde se asocia en sitios específicos de reconocimiento del DNA, llamados elementos de respuesta VDR (VDREs), que son secuencias de nucleótidos ubicadas en el promotor de los genes blancos o en las regiones llamadas potenciadores (enhancers), induciendo la síntesis de RNA mensajero y la síntesis de proteínas. El VDR regula una gran cantidad de genes en los mamíferos; en el ratón, se estima que hay al menos 3,000 genes en cuyos promotores existen VDREs; mientras que en el humano son más de 900 los genes regulados por la vitD, entre ellos, están incluidos los genes de la respuesta inmune como la catelicidina.²¹ La figura 1 esquematiza de forma

general, el proceso de síntesis del precursor y las dos formas en que se une a su receptor para modular los efectos inmediatos o transcripcionales.

LA VITAMINA D INDUCE MECANISMOS MICOBACTERICIDAS

El primer estudio que demostró una asociación funcional entre la vitD y la eliminación de la micobacteria es el trabajo realizado por Rook *et ál.*, en 1986 donde observó que la incubación de monocitos humanos con diferentes metabolitos hidroxilados de vitD promueven la maduración celular y la eliminación de *M. tuberculosis*. Este efecto es aumentado por la adición de IFN- γ , que particularmente favorece la actividad de la 1- α hidroxilasa (CYP27B1) involucrada en la conversión de la forma precursora a la forma activa de la vitD.²² Independiente, Crowle *et ál.*, demostraron también que la adición de vitD (1,25OH2D3) a los cultivos de macrófagos humanos infectados con *M. tuberculosis* inhibe el crecimiento de la micobacteria. Asimismo, reportaron que la incubación directa de la micobacteria con la vitD no inhibe su crecimiento, demostrando que la muerte de la bacteria es debida a un efecto indirecto.²³

El efecto indirecto al que nos referimos consiste en la inducción de péptidos antimicrobianos por parte de los macrófagos. Estudios *in vitro* demuestran que la activación del receptor de reconocimiento de patrones, el *Toll like receptor 2* (TLR2) induce la muerte de *M. tuberculosis* asociada a la producción de catelecidina y, que este efecto es dependiente de la vitD.²⁴ Las catelecidinas son componentes esenciales de la respuesta inmune innata de vertebrados, pues además de sus funciones antimicrobianas, modulan la respuesta inflamatoria y la quimioatracción de células inmunes.²⁵ El gen que codifica para la catelecidina humana es el hCAP18/LL37 y su expresión se induce en presencia de lipopolisacárido, interleucina-6 y ácido retinoico.²⁶ La proteína precursora generada por la traducción del RNA mensajero hCAP18, es modificada proteolíticamente por una proteasa de serina para formar un péptido de 37 aminoácidos conocido como LL37 con actividad bactericida.²⁷ Además de su efecto bactericida, se ha observado que LL37 modula la respuesta inmune en otros niveles; por ej., en un modelo de queratinocitos LL37 promueve la expresión de genes involucrados en inflamación como la IL-8²⁸ y en monocitos preestimulados con lipopolisacáridos promueve la expresión de IL-1.²⁹

LL37 juega un papel relevante en la defensa contra la TB; se ha observado que tras la infección con *M. tuberculosis*, los monocitos, los macrófagos alveolares, los macrófagos derivados de monocitos, la línea celular A549 y los neutrófilos expresan LL-37 que se localiza

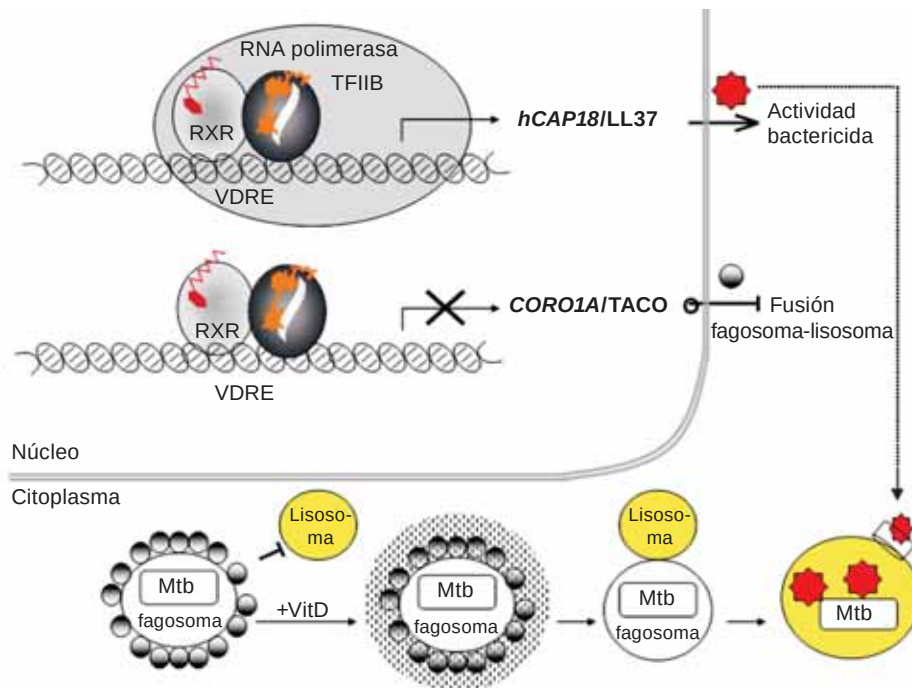
con la micobacteria.³⁰ Su sola localización conjunta basta para indicar un papel activo en la eliminación del patógeno, pues está demostrado que la incubación directa de *M. tuberculosis* con LL-37 promueve la muerte de la micobacteria.³¹ Más aún, estudios en células THP1 infectadas con *M. tuberculosis* demostraron que la estimulación con vitD promueve la actividad bactericida de estas células mediante la síntesis de catelicidina, pues el uso de RNAs de interferencia para bloquear la síntesis de la proteína contrarresta el efecto bactericida de la vitD²⁴ (figura 2).

Pero LL-37 no es el único péptido antimicrobiano generado en presencia de *M. tuberculosis* y cuya síntesis aumenta por la vitD. En monocitos humanos se ha demostrado que la lipoproteína de 19kD, un componente de la pared celular de *M. tuberculosis*, promueve la producción de la β -defensina 4 (DEFB4), este péptido tiene un efecto bactericida directo sobre *M. tuberculosis* demostrado *in vitro*. En la ruta de señalización activada por la lipoproteína de 19kDa participan los receptores TLR2 y TLR1 formando un heterodímero y el mecanismo de señalización depende de la presencia de vitD.³¹ Ambos genes, tanto el que codifica para DEFB4 como el de LL37, son regulados a nivel transcripcional por la vitD.

Aparte de los péptidos antimicrobianos, otro gen que es regulado por la vitD, es CORO1A que codifica para la proteína coronina-1, también conocida como TACO (del inglés *tryptophane aspartate coating protein*).³² Ésta es una proteína asociada al interior de la membrana plasmática y recubre a los fagosomas en las etapas tempranas de la fagocitosis. Conforme la maduración del fagosoma progresa, TACO es eliminada de la membrana fagosomal con la finalidad de facilitar la fusión con los lisosomas en etapas posteriores. Se ha observado que los fagosomas que contienen a las micobacterias vivas retienen a TACO, lo cual retrasa su maduración y limita la actividad lítica y bactericida del fagosoma, con esta estrategia la micobacteria evita su rápida eliminación. El papel central de TACO en el proceso, es comprobado porque en su ausencia todos los fagosomas que contienen bacilos completan su maduración y las bacterias son eliminadas en los lisosomas.³³ La vitD también favorece la eliminación de la micobacteria, como lo demostró un estudio de Anand *et ál.*,³⁴ quienes reportaron que la adición de vitD y de ácido retinoico reprime la expresión de TACO a nivel transcripcional favoreciendo la maduración del fagosoma, y la consecuente eliminación de la micobacteria. El esquema mostrado en la figura 2 resu-

Figura 2. Efectos de la vitamina D sobre la actividad bactericida contra *M. tuberculosis*. Se ilustra el efecto de la vitD sobre la transcripción de dos genes esenciales para la actividad bactericida de los monocitos: *hCAP18/LL37* y *CORO1A/TACO*. El VDR activado forma un heterodímero con el receptor de retinoides (RXR) y se une a los elementos responsivos (VDREs) ubicados en la región reguladora de los genes blancos. En algunos casos, el heterodímero VDR-RXR puede dificultar la llegada del complejo de transcripción (formado por la RNA polimerasa y sus factores asociados) e impedir la síntesis de RNA, como ocurre con el gen *CORO1A*. En otros casos, el heterodímero puede interactuar con elementos del complejo de transcripción, como el factor TFIIB e incrementar la tasa de síntesis del RNA como ocurre con el gen *hCAP*.

El aumento en la concentración de la forma activa de la vitamina D en los monocitos se traduce en el incremento de los niveles del péptido antimicrobiano LL37 y en la disminución de los niveles de la proteína TACO. La presencia de LL37 facilita la muerte de *M. tuberculosis* y la ausencia de TACO favorece la fusión fagosoma-lisosoma con la consecuente degradación del contenido fagosomal, facilitando también la presentación de antígenos.



me los efectos principales de la vitD sobre la actividad bactericida de los macrófagos.

LA DEFICIENCIA DE VITAMINA D SE ASOCIA CON LA PREVALENCIA DE LA TB

Existen trabajos que han buscado la asociación entre los niveles de vitD y el desarrollo de TB en grupos geográfica, étnica y genéticamente distintos. Destacan, entre ellos, los estudios de Sasidharan, 2003,³⁵ y Wilkinson, 2000,³⁶ en muestras de individuos de origen indio; en poblaciones de Pakistán por Talat, 2010;³⁷ en África por Davies, 1987;³⁸ en China por Chan, 1994;³⁹ y en Groenlandia por Nielsen, 2010.⁴⁰ Todos estos trabajos han encontrado una asociación negativa indicativa de un riesgo incrementado a presentar la enfermedad en personas con deficiencia de vitD. Sin embargo, también existen reportes que no muestran una asociación clara entre la deficiencia y la enfermedad. En un intento por esclarecer el problema Nnoaham *et al.*, en 2008⁴¹ realizaron un metaanálisis de siete estudios (incluyendo cuatro de los aquí mencionados) que cumplieron con los criterios de examinar la asociación entre la vitD y la TB; incluir pacientes adultos sin tratamiento para TB pareado con un grupo control; y enfocarse exclusivamente a *M. tuberculosis* y no a otras micobacterias. Los autores reportaron el cálculo de un indicador de la magnitud de la asociación entre las variables estudiadas (effect size), el resultado indicó que si se tomara al azar un individuo con niveles altos de vitD, la probabilidad de que este individuo sea sano es del 70%. Es decir, como resultado del análisis puede afirmarse que la evidencia es suficiente para asegurar una asociación entre la deficiencia en vitD y la TB. Aunque el trabajo de Nielsen en 2010, publicado con posterioridad a la publicación del mencionado metaanálisis reportó que los niveles de 25OHD3 menores a 70 nmol/L aumentan las probabilidades de presentar TB; pero el riesgo vuelve a elevarse cuando los niveles rebasan los 140 nmol/L, indicando que el rango de concentraciones que se asocia con una protección a la enfermedad es limitado y que la hipervitaminosis también representa una condición de riesgo a la TB.

VARIANTES ALÉLICAS DE VDR QUE SE ASOCIAN AL DESARROLLO DE TB

Se han realizado diversos estudios sobre la asociación entre la TB y las variantes polimórficas del VDR. El enfoque de éstos ha consistido en buscar cambios en la secuencia de bases del DNA que modifiquen el sitio de corte de enzimas de restricción, de modo que puedan ser analizados con facilidad en amplios grupos poblacionales. Algunas de estas variantes polimórficas tendrán afectada su acti-

vidad moduladora de la transcripción, p. ej., una variante alélica del VDR que presenta un segundo sitio de inicio de la traducción, por sustitución de un codón ACG por un ATG, genera un polipéptido más corto. La versión corta del VDR tiene una mayor capacidad de activar la expresión de genes, pues interactúa con mayor eficiencia con un elemento de la maquinaria de transcripción, el TFIIB.⁴² La nomenclatura asignada a las variantes alélicas del VDR depende de la enzima cuyo sitio de corte la identifique. Así, tenemos que la enzima Fok1 reconoce la secuencia GGATG, y a la variante alélica que presenta el sitio de corte se le asigna el genotipo «F», mientras que a la que no es cortada se le asigna el genotipo «f». Los otros genotipos también llevan el nombre de la enzima correspondiente, de modo que el genotipo A/a corresponde a variantes en el sitio de corte para Apa1, el genotipo T/t corresponde a Taq1 y el genotipo B/b corresponde a Bms1. Los primeros estudios de asociación entre las variantes alélicas del VDR y la TB fueron realizados en poblaciones de origen asiático y africano con alta incidencia de TB. Un estudio de Wilkinson en 2000,³⁶ realizado en una población de origen indio radicada en Londres demostró una asociación con el desarrollo de la TB activa y la combinación de niveles séricos bajos de 25OHD3 con la presencia del genotipo tt.³⁶ En otro estudio realizado también en poblaciones de origen indio, demostró que los genotipos BB, tt, y el conjunto de alelos (haplotipo) BBAAAt se asocia con un incremento en la expresión del VDR y con un incremento de la actividad fagocítica en macrófagos provenientes de sujetos con tales genotipos y que no desarrollaron TB activa, lo cual contrastó con lo observado para los alelos tt en la población Indinense. En tanto que en África Occidental, otro estudio exploró los polimorfismos FF/ff sin encontrar asociación con los alelos individuales, aunque en los análisis de familias se observaron tendencias a heredar haplotipos, p. ej., la variante F (grande) de Fok1, ligada a la variante b (pequeña) de Bms1.⁴³ Las aparentes discrepancias entre estos estudios motivó un metaanálisis realizado por Lewis en 2005,⁴⁴ en el cual sugirió que la relación entre el riesgo a padecer TB y las variantes polimórficas de VDR carecían de fundamento debido al corto alcance de los estudios realizados para la fecha. En la comparación que hicieron Lewis *et al.*, se analizaron ocho estudios disponibles para el polimorfismo en Taq1 y seis para el polimorfismo en Fok1, observando que los estudios fueron pequeños y muy heterogéneos por ser conducidos en poblaciones que diferían étnica, geográfica y genéticamente. No obstante, estudios más recientes que han extendido la asociación de estos polimorfismos a otras formas de TB como la TB extrapulmonar⁴⁵ o la TB meníngea⁴⁶ ponen en duda tales conclusiones, p. ej., en una población de África del Sur se realizó un análisis de desequilibrio de ligamiento para genes del complejo

principal de histocompatibilidad, así como para variantes alélicas del VDR, encontrando que el haplotipo FbAT para VDR sí se asocia negativamente con el desarrollo de TB ($p < 0.01$ en la prueba secuencial de Bonferroni).⁴⁷ La idea de la existencia de un haplotipo de protección a la TB se ve reforzada por la capacidad de los pacientes africanos con el genotipo FA para responder rápidamente al tratamiento, al mostrar baciloscopías negativas por eliminación de la carga bacteriana en períodos menores de tiempo.⁴⁸ Adicionalmente, en la etnia Han en China fue reportado en 2010 una asociación positiva entre el genotipo homocigoto «ff» y la susceptibilidad a TB pulmonar.⁴⁶ En las poblaciones americanas originales, de conocido origen asiático, también está comprobado la asociación entre la presencia del genotipo (Tt) y el resultado positivo del tratamiento anti-TB en una población peruana,⁴⁹ en tanto que en una población nativa canadiense, una frecuencia alta del alelo «f» se asocia con la susceptibilidad al desarrollo de la enfermedad.⁵⁰ A nivel funcional, las variantes polimórficas están asociadas con la producción de citocinas, como IL-10, IL-12 e IFN- γ . En un estudio que analizó el efecto de los polimorfismos en la región 3' no traducida (3'UTR) del VDR, sobre la producción de citocinas inducidas por antígenos de *M. tuberculosis* en presencia de VitD se observó una producción significativamente más baja de IL-12p40 e IFN- γ en individuos con genotipos GG (posición 1012) o con el haplotipo bbaaTT, acompañado de un incremento en los niveles de IL-10, sugiriendo que determinados haplotipos modulan diferencialmente la respuesta inflamatoria contra *M. tuberculosis*.⁵¹ Todos estos hallazgos apuntan hacia la existencia de alelos que favorecen o protegen contra el desarrollo de la TB, pero no al presentarse de forma individual, sino en conjuntos funcionales. A este respecto, un metaanálisis más reciente que incluyó 23 estudios diferentes no encontró consistencia en los resultados para las diferentes poblaciones, y concluyó que la contribución de la carga genética sólo se explica dentro de un contexto geográfico que considere otros factores como la latitud. Por citar un ejemplo, en este análisis se observa que en las poblaciones asiáticas únicamente el polimorfismo para FokI se asocia claramente con la susceptibilidad a la TB. Sugieren así, que los niveles de vitD que difieren con respecto a la ubicación geográfica ya sea por exposición a la luz solar o por la dieta, pueden favorecer o dificultar el efecto de los polimorfismos, lo cual explicaría la heterogeneidad de los resultados obtenidos a la fecha.⁵²

LA SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D PODRÍA AYUDAR A COMBATIR A LA TB

Existen datos históricos sobre los efectos benéficos de la exposición a la luz solar. Niels Ryberg Finsen, premio

nobel en 1903, realizó algunos ensayos clínicos con exposición a la luz solar para el tratamiento de la TB cutánea. Pronto fue imitado con éxito por August Rollier, quien instauró clínicas de sol en los Alpes suizos para el tratamiento de otros tipos de TB incluyendo la pulmonar.⁶ Estos tratamientos terapéuticos podrían considerarse de modo indirecto como ensayos de suplementación con vitD.

Pero el uso de la vitD como terapia data de los años treinta del siglo pasado con Jacques Charpy, quien suplementó leche con un análogo precursor de vitD en el tratamiento de TB cutánea.⁵³ A partir de este hallazgo, entre los años cuarenta y cincuenta, aparecieron algunos reportes sobre el tratamiento de la TB pulmonar, aunque con distintos niveles de éxito.⁵⁴

En una clínica de Jakarta, Indonesia, se probó la suplementación con vitD y placebo en pacientes con TB, encontrándose una diferencia significativa en la conversión del esputo (la reducción en la carga bacteriana).⁵⁵ Este hallazgo generó una visión optimista respecto al uso potencial de vitD como suplemento en el tratamiento de TB. En 2007, se publicó un reporte especialmente positivo relacionado con la prevención del desarrollo de TB activa en contactos sanos.⁵⁶ En este ensayo se administró una dosis única de 2.5 mg de vitD a personas sanas en contacto con enfermos de TB y, tiempo después, les fue tomada una muestra de sangre venosa, a la cual se le infectó con una cepa de *Mycobacterium bovis* BCG luminiscente. Se hizo uso de la luminiscencia artificial de las bacterias para cuantificar su replicación y observar que la vitD incrementa la capacidad de las células sanguíneas para restringir el crecimiento de micobacterias. Tal capacidad podría estar relacionada con un incremento en los niveles de LL-37, sería lógico suponer que los individuos con niveles elevados de vitD en la circulación presentaran simultáneamente niveles elevados de dicho péptido antimicrobiano. No obstante, un trabajo de Yamshchikov *et ál.*, en 2010, analizó *in vivo* la relación entre los niveles séricos de vitD y de LL-37 en pacientes con TB, no encontraron asociación significativa.⁵⁷

Recientemente, el trabajo llevado a cabo en África con 365 pacientes adultos con TB por Wejse en 2009,⁵⁸ mostró que los efectos benéficos de la suplementación con vitD son claros respecto a la reducción en la severidad clínica de la TB, pero no se observa efecto respecto a la mortalidad; aunque se estima que la dosis aplicada en el estudio pudo estar por debajo del óptimo requerido. Una revisión sistemática de los ensayos de suplementación con vitD en el tratamiento de enfermedades infecciosas incluyendo las bacterianas, las virales y las producidas por helmintos, encontró discrepancias entre los estudios respecto al número de dosis, la concentración usada y

el tiempo de administración, que no permiten revelar todavía una tendencia clara hacia resultados positivos que apoyen la adición a largo plazo de vitD en el alimento de los pacientes.⁵⁹

En un ensayo realizado en Londres, 2011, se aplicaron dosis altas de vitD (2.5 mg) simultáneamente al tratamiento con antibióticos, encontrando que el tratamiento con vitD como coadyuvante sólo tuvo un efecto sobre el tiempo de conversión del esputo en pacientes con la variante polimórfica tt, indicando que los beneficios de suplementación con vitD podrían depender del fondo genético de los individuos.⁶⁰

CONCLUSIONES

La vitD participa en la eliminación de *M. tuberculosis* por parte de los macrófagos a través de mecanismos que incluyen la producción de péptidos antimicrobianos y la correcta eliminación de las bacterias en los lisosomas. Estos mecanismos son independientes de la susceptibilidad o resistencia de los microorganismos a fármacos antimicrobianos. La prevalencia de TB en poblaciones con déficit de vitD, no ha podido establecerse con claridad debido a la complejidad de las variables que se asocian, tanto con dicho déficit, como con la susceptibilidad a la infección y que incluyen de forma importante a la variabilidad genética. El uso de la vitD como suplemento alimenticio en pacientes con TB, simultáneamente al tratamiento con antibióticos es una estrategia que ya ha comenzado a explorarse, y aunque la efectividad total sigue sin conocerse, al menos en algunos fondos genéticos, resulta favorable. La adición de micronutrientes a la dieta conlleva un riesgo asociado de hipervitaminosis, que como fue observado por Nielsen, también se asocia con un incremento en la susceptibilidad a TB. Para la valoración futura de los beneficios que la administración de vitD pueda brindar a los pacientes, será importante conocer qué otras condiciones genéticas, ambientales o patológicas podrían afectar su actividad.

REFERENCIAS

1. *Global tuberculosis control: Surveillance, planning, financing: Who report 2008*. WHO/HTM/TB/2008.393" 2008.
2. Lönnroth K, Castro KG, Chakaya JM, et al. *Tuberculosis control and elimination 2010-50: cure, care, and social development*. Lancet 2010;375:1814-1829.
3. Ma Z, Lienhardt C, McIlleron H, Nunn AJ, Wang X. *Global tuberculosis drug development pipeline: the need and the reality*. Lancet 2010;375:2100-2109.
4. Yong Kim J, Shakow A, Mate K, Vanderwarker C, Gupta R, Farmer P. *Limited good and limited vision: multidrug-resistant tuberculosis and global health policy*. Soc Sci Med 2005;61:847-859.
5. Adams JS, Hewison M. *Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity*. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2008;4:80-90.
6. Martineau AR, Honecker FU, Wilkinson RJ, Griffiths CJ. *Vitamin D in the treatment of pulmonary tuberculosis*. J Steroid Biochem Mol Biol 2007;103:793-798.
7. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. *Vitamin D: modulator of the immune system*. Curr Opin Pharmacol 2010;10:482-496.
8. Xu H, Soruri A, Gieseler RK, Peters JH. *1,25-Dihydroxyvitamin D3 exerts opposing effects to IL-4 on MHC class-II antigen expression, accessory activity, and phagocytosis of human monocytes*. Scand J Immunol 1993;38:535-540.
9. White JH. *Vitamin D as an inducer of cathelicidin antimicrobial peptide expression: past, present and future*. J Steroid Biochem Mol Biol 2010;121:234-238.
10. Vidal M, Ramana CV, Dusso AS. *Stat1-vitamin D receptor interactions antagonize 1,25-dihydroxyvitamin D transcriptional activity and enhance stat1-mediated transcription*. Mol Cell Biol 2002;22:2777-2787.
11. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. *Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey*. Arch Intern Med 2009;169:384-390.
12. MacLaughlin JA, Anderson RR, Holick MF. *Spectral character of sunlight modulates photosynthesis of previtamin D3 and its photoisomers in human skin*. Science 1982;216:1001-1003.
13. Cooke NE, Haddad JG. *Vitamin D binding protein (Gc-globulin)*. Endocr Rev 1989;10:294-307.
14. Shimizu M, Miyamoto Y, Kobayashi E, et al. *Synthesis and biological activities of new 1alpha,25-dihydroxy-19-norvitamin D3 analogs with modifications in both the A-ring and the side chain*. Bioorg Med Chem 2006;14:4277-4294.
15. 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;215:31-38.
16. Peterlik M, Boonen S, Cross HS, Lamberg-Allardt C. *Vitamin D and calcium insufficiency-related chronic diseases: an emerging world-wide public health problem*. Int J Environ Res Public Health 2009;6:2585-2607.
17. Lips P. *Worldwide status of vitamin D nutrition*. J Steroid Biochem Mol Biol 2010;121:297-300.
18. Pilz S, Tomaschitz A, Obermayer-Pietsch B, Dobnig H, Pieber TR. *Epidemiology of vitamin D insufficiency and cancer mortality*. Anticancer Res 2009;29:3699-3704.
19. Judd SE, Tangpricha V. *Vitamin D deficiency and risk for cardiovascular disease*. Am J Med Sci 2009;338:40-44.
20. White JH. *Vitamin D signaling, infectious diseases, and regulation of innate immunity*. Infect Immun 2008;76:3837-3843.
21. Wang TT, Tavera-Mendoza LE, Laperriere D, et al. *Large-scale in silico and microarray-based identification of*

- direct 1,25-dihydroxyvitamin D3 target genes. *Mol Endocrinol* 2005;19:2685-2695.
22. Rook GA, Steele J, Fraher L, et ál. Vitamin D3, gamma interferon, and control of proliferation of *Mycobacterium tuberculosis* by human monocytes. *Immunology* 1986;57:159-163.
 23. Crowle AJ, Ross EJ, May MH. Inhibition by 1,25(OH)₂-vitamin D3 of the multiplication of virulent tubercle bacilli in cultured human macrophages. *Infect Immun* 1987;55:2945-2950.
 24. Liu PT, Stenger S, Tang DH, Modlin RL. Cutting edge: Vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin. *J Immunol* 2007;179:2060-2063.
 25. Alalwani SM, Sierigk J, Herr C, et ál. The antimicrobial peptide LL-37 modulates the inflammatory and host defense response of human neutrophils. *Eur J Immunol* 2010;40:1118-1126.
 26. Wu H, Zhang G, Minton JE, Ross CR, Blecha F. Regulation of cathelicidin gene expression: induction by lipopolysaccharide, interleukin-6, retinoic acid, and *Salmonella enterica* serovar typhimurium infection. *Infect Immun* 2000;68:5552-5558.
 27. Zanetti M. Cathelicidins, multifunctional peptides of the innate immunity. *J Leukoc Biol* 2004;75:39-48.
 28. Braff MH, Hawkins MA, Di Nardo A, et ál. Structure-function relationships among human cathelicidin peptides: dissociation of antimicrobial properties from host immunostimulatory activities. *J Immunol* 2005;174:4271-4278.
 29. Elssner A, Duncan M, Gavrilin M, Wewers MD. A novel P2X7 receptor activator, the human cathelicidin-derived peptide LL37, induces IL-1 beta processing and release. *J Immunol* 2004;172:4987-4994.
 30. Rivas-Santiago B, Hernandez-Pando R, Carranza C, et ál. Expression of cathelicidin LL-37 during *Mycobacterium tuberculosis* infection in human alveolar macrophages, monocytes, neutrophils, and epithelial cells. *Infect Immun* 2008;76:935-941.
 31. Liu PT, Schenk M, Walker VP, et ál. Convergence of IL-1beta and VDR activation pathways in human TLR2/1-induced antimicrobial responses. *PLoS One* 2009;4:e5810.
 32. Anand PK, Kaul D. Vitamin D3-dependent pathway regulates TACO gene transcription. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;310:876-877.
 33. Ferrari G, Langen H, Naito M, Pieters J. A coat protein on phagosomes involved in the intracellular survival of mycobacteria. *Cell* 1999;97:435-447.
 34. Anand PK, Kaul D, Sharma M. Synergistic action of vitamin D and retinoic acid restricts invasion of macrophages by pathogenic mycobacteria. *J Microbiol Immunol Infect* 2008;41:17-25.
 35. Sasidharan PK, Rajeev E, Vijayakumari V. Tuberculosis and vitamin D deficiency. *J Assoc Physicians India* 2002;50:554-558.
 36. Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z, et ál. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study. *Lancet* 2000;355:618-621.
 37. Talat N, Perry S, Parsonnet J, Dawood G, Hussain R. Vitamin D deficiency and tuberculosis progression. *Emerg Infect Dis* 2010;16:853-855.
 38. Davies PD, Church HA, Brown RC, Woodhead JS. Raised serum calcium in tuberculosis patients in Africa. *Eur J Respir Dis* 1987;71:341-344.
 39. Chan TY, Poon P, Pang J, et ál. A study of calcium and vitamin D metabolism in Chinese patients with pulmonary tuberculosis. *J Trop Med Hyg* 1994;97:26-30.
 40. Nielsen NO, Skifte T, Andersson M, et ál. Both high and low serum vitamin D concentrations are associated with tuberculosis: a case-control study in Greenland. *Br J Nutr* 2010;104:1487-1491.
 41. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008;37:113-119.
 42. Jurutka PW, Remus LS, Whitfield GK, et ál. The polymorphic N terminus in human vitamin D receptor isoforms influences transcriptional activity by modulating interaction with transcription factor IIB. *Mol Endocrinol* 2000;14:401-420.
 43. Bornman L, Campbell SJ, Fielding K, et ál. Vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to tuberculosis in West Africa: a case-control and family study. *J Infect Dis* 2004;190:1631-1641.
 44. Lewis SJ, Baker I, Davey SG. Meta-analysis of vitamin D receptor polymorphisms and pulmonary tuberculosis risk. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:1174-1177.
 45. Motsinger-Reif AA, Antas PR, Oki NO, Levy S, Holland SM, Sterling TR. Polymorphisms in IL-1beta, vitamin D receptor Fok1, and Toll-like receptor 2 are associated with extrapulmonary tuberculosis. *BMC Med Genet* 2010;11:37.
 46. Zhang HQ, Deng A, Guo CF, et ál. Association between Fok1 polymorphism in vitamin D receptor gene and susceptibility to spinal tuberculosis in Chinese Han population. *Arch Med Res* 2010;41:46-49.
 47. Lombard Z, Dalton DL, Venter PA, Williams RC, Bornman L. Association of HLA-DR, -DQ, and vitamin D receptor alleles and haplotypes with tuberculosis in the Venda of South Africa. *Hum Immunol* 2006;67:643-654.
 48. Babb C, van der Merwe L, Beyers N, et ál. Vitamin D receptor gene polymorphisms and sputum conversion time in pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis (Edinb)* 2007;87:295-302.
 49. Roth DE, Soto G, Arenas F, et ál. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and response to treatment of pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis* 2004;190:920-927.
 50. Larcombe LA, Orr PH, Lodge AM, et ál. Functional gene polymorphisms in Canadian aboriginal populations with high rates of tuberculosis. *J Infect Dis* 2008;198:1175-1179.
 51. Selvaraj P, Vidyarani M, Alagarasu K, Prabhu Anand S, Narayanan PR. Regulatory role of promoter and 3' UTR variants of vitamin D receptor gene on cytokine response in pulmonary tuberculosis. *J Clin Immunol* 2008;28:306-313.
 52. Gao L, Tao Y, Zhang L, Jin Q. Vitamin D receptor genetic polymorphisms and tuberculosis: updated systematic

- tic review and meta-analysis*. Int J Tuberc Lung Dis 2010;14:15-23.
53. Charpy J. *Vitamin D2 in the treatment of cutaneous tuberculosis*. Br J Dermatol Syph 1948;60:121-127.
54. Trautwein H, Stein E. *Vitamin D2 and pulmonary tuberculosis; effects and therapeutic results*. Beitr Klin Tuberk Spezif Tuberkuloseforsch 1952;107:295-313.
55. Nursyam EW, Amin Z, Rumende CM. *The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculous lesion*. Acta Med Indones 2006;38:3-5.
56. Martineau AR, Wilkinson RJ, Wilkinson KA, et ál. *A single dose of vitamin D enhances immunity to mycobacteria*. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:208-213.
57. Yamshchikov AV, Kurbatova EV, Kumari M, et ál. *Vitamin D status and antimicrobial peptide cathelicidin (LL-37) concentrations in patients with active pulmonary tuberculosis*. Am J Clin Nutr 2010;92:603-611.
58. Wejse C, Gomes VF, Rabna P, et ál. *Vitamin D as supplementary treatment for tuberculosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. Am J Respir Crit Care Med 2009;179:843-850.
59. Yamshchikov AV, Desai NS, Blumberg HM, Ziegler TR, Tangpricha V. *Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: a systematic review of randomized controlled trials*. Endocr Pract 2009;15:438-449.
60. Martineau AR, Timms PM, Bothamley GH, et ál. *High-dose vitamin D(3) during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial*. Lancet 2011;377:242-250.

✉ **Correspondencia:**

Dr. Fernando Hernández Sánchez,
Departamento de Microbiología, Instituto Nacional de
Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.
Calzada de Tlalpan 4502, colonia Sección XVI.
México, D.F., 14080
Correo electrónico: fherndezsnchez@gmail.com

Los autores declaran no tener conflictos de interés