



Editorial

La suplementación con vitamina D: un tratamiento con posibles beneficios en el asma



Vitamin D Supplementation: A Treatment With Possible Benefits in Asthma

La suplementación con vitamina D está siendo estudiada en diferentes afecciones como las enfermedades respiratorias debido al hallazgo del receptor de la vitamina D en numerosos tejidos¹. Esta vitamina podría tener efectos potenciadores sobre el sistema inmunitario innato y adaptativo², que explicaría un potencial efecto en la defensa frente a infecciones respiratorias. De hecho, se ha relacionado el déficit de 25-OH-D3 con un aumento del riesgo de infecciones respiratorias³. Por este motivo están surgiendo numerosos estudios sobre la vitamina D y las enfermedades respiratorias.

En la EPOC hay evidencias de que la vitamina D podría ser útil en pacientes con déficit de 25-hidroxivitamina-D inferior a 20–25 ng/ml, reduciendo la tasa de exacerbaciones moderadas y graves⁴. Esta vitamina podría proteger contra las infecciones respiratorias agudas, con mayor protección en pacientes con déficit sérico inferior a 25 ng/ml⁵. Sin embargo, en tuberculosis, a pesar de que se han identificado varios polimorfismos del receptor de la vitamina D que influirían en el riesgo de desarrollarla, así como en la respuesta al tratamiento, no existen datos consistentes sobre influencia en el curso de la enfermedad⁶. Por otro lado, no existen evidencias en fibrosis quística y hay datos controvertidos en cáncer de pulmón.

Los beneficios de la vitamina D en asma son un tema controvertido desde hace años, con múltiples estudios que analizan distintas variables clínicas y una alta variabilidad en la metodología dificultando la elaboración de metaanálisis.

Existen varios mecanismos por los que la vitamina D podría tener acciones en el asma. Puede actuar sobre la inmunidad innata, modulando la producción de distintas citoquinas proinflamatorias y aumentando la producción de péptidos antimicrobianos; y sobre la inmunidad adaptativa, mediante el efecto directo sobre las células T, influyendo en la respuesta Th2, reduciendo la producción de IgE y aumentando la síntesis de IL-10, así como reduciendo los niveles de IL-17 en pacientes con asma grave⁷. La vitamina D también puede mejorar las acciones de las células T reguladoras, mejorar la respuesta a los corticoides restaurando la inducción de IL-10 en asmáticos y disminuir la masa de músculo liso de las vías respiratorias. Todo esto puede aconsejar que podría ser beneficiosa en asmáticos.

Un estudio transversal publicado en 2013 por Korn et al.⁸ puso de manifiesto que el déficit de vitamina D era común en los asmáticos (67%). Además, mostró que cuanto menores eran los

niveles de 25-hidroxi-D3, peor era la gravedad del asma (intermitente: $31,1 \pm 13,0$ ng/ml, leve: $27,3 \pm 11,9$ ng/ml, moderada: $26,5 \pm 12,0$ ng/ml, grave: $24,0 \pm 11,8$ ng/ml; $p = 0,046$), y lo mismo ocurría con el control (controlado: $29,5 \pm 12,5$ ng/ml, parcialmente controlado $25,9 \pm 10,8$ ng/ml, no controlado: $24,2 \pm 11,8$ ng/ml; $p = 0,030$). La frecuencia del déficit de vitamina D fue significativamente mayor en asma grave o no controlada y se asoció con FEV1 más bajo, niveles más altos de FENO, IMC más alto y eosinofilia en esputo. Esto respaldaría la hipótesis de que mejorar el estado subóptimo de vitamina D podría ser eficaz en la prevención y tratamiento del asma.

Existen varios ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que han intentado demostrar los beneficios de la vitamina D en asma con resultados contradictorios.

En ECA realizados en niños, ninguno seleccionó exclusivamente pacientes asmáticos con déficit sérico de 25-OH-D3. No se observaron diferencias en control del asma, pero sí efectos beneficiosos en reducción de las crisis. Un metaanálisis que incluyó 3 ECA realizados en la edad pediátrica mostró el efecto protector de la vitamina D en la reducción de crisis (RR = 0,41; 0,27–0,63; $p < 0,001$)⁹. No obstante, pensamos que los resultados obtenidos podrían haber sido mejores si todos los pacientes incluidos hubieran tenido déficit de vitamina D. Además, un metaanálisis que incluía 2 ECA en los que se administraba vitamina D en embarazadas mostró una reducción del 25% en el riesgo de desarrollar asma o sibilantes recurrentes en los primeros 3 años de vida de los niños¹⁰.

En adultos, se han publicado múltiples ECA sin uniformidad en las metodologías y distintas variables principales. En 2014, el ensayo VIDA¹¹ analizó el tratamiento con vitamina D en pacientes con asma sintomático y déficit vitamínico. Su variable principal fue la tasa de fracaso terapéutico y la tasa de exacerbaciones sin encontrar diferencias, pero observando una reducción del 25% en las dosis de corticoides inhalados. En este mismo año, Arshi et al. publicaron otro ECA¹² en el que se incluyeron pacientes asmáticos con y sin déficit sérico de vitamina D. La variable principal fue el efecto de la vitamina D en la función pulmonar, concluyendo que podría mejorar la respuesta a los corticoides inhalados. En 2015, de Groot et al. publicaron un ECA¹³ en el que se incluyeron pacientes asmáticos con déficit sérico de 25-OH-D3 inferior a 40 ng/ml y su variable principal fue la eosinofilia en esputo inducido, observando una reducción en el grupo tratado con vitamina

D y concluyendo que esta podría ser un tratamiento coadyuvante a los corticoides inhalados en el subgrupo de pacientes con asma eosinofílica. Un metaanálisis de 2019¹⁴ concluyó que la vitamina D podría disminuir la tasa anual de exacerbaciones en pacientes con déficit vitamínico, sin hallar diferencias significativas en control, determinación de FeNO, IL-10, ni en efectos adversos.

En 2020 nuestro grupo de investigación¹⁵ publicó el ensayo ACVID en el que los asmáticos incluidos presentaban déficit sérico de vitamina D inferior a 30 ng/ml. Se observó una mejoría clínica y estadísticamente significativa del control del asma medido con ACT y de la calidad de vida medida con MiniAQLQ asociadas a la vitamina D.

Todos los estudios realizados hasta la actualidad son muy dispares en su metodología y en las variables de estudio, lo que ha dificultado la extracción de evidencias fuertes y fiables, que nos permitan tener claro si la vitamina D es beneficiosa en los pacientes asmáticos. Son necesarios más estudios, estandarizados, multicéntricos y con objetivos claros para poder determinar el valor real de la vitamina D, tanto en asma como en el resto de las enfermedades respiratorias.

Bibliografía

1. Wang Y, Zhu J, DeLuca HF. Where is the vitamin D receptor? *Arch Biochem Biophys.* 2012;523:123–33.
2. García de Tena J, El Hachem Debek A, Hernandez Gutierrez C, Izquierdo Alonso JL. The role of vitamin D in chronic obstructive pulmonary disease, asthma and other respiratory diseases. *Arch Bronconeumol.* 2014;50:179–84.
3. 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;169:384–90.
4. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, Mathysen C, Rafiq R, de Jongh RT, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax.* 2019;74:337–45.
5. Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: Individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess.* 2019;23:1–44.
6. Lewis SJ, Baker I, Davey Smith G. Meta-analysis of vitamin D receptor polymorphisms and pulmonary tuberculosis risk. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9:1174–7.
7. Nanzer AM, Chambers ES, Ryanna K, Richards DF, Black C, Timms PM, et al. Enhanced production of IL-17A in patients with severe asthma is inhibited by 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 in a glucocorticoid-independent fashion. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132, 297.e3-304.e3.
8. Korn S, Hubner M, Jung M, Blettner M, Buhl R. Severe and uncontrolled adult asthma is associated with vitamin D insufficiency and deficiency. *Respir Res.* 2013;14:25.
9. Pojsupap S, Iliriani K, Sampaio TZ, O'Hearn K, Kovesi T, Menon K, et al. Efficacy of high-dose vitamin D in pediatric asthma: A systematic review and meta-analysis. *J Asthma.* 2015;52:382–90.
10. Wolsk HM, Chawes BL, Litonjua AA, Hollis BW, Waage J, Stokholm J, et al. Prenatal vitamin D supplementation reduces risk of asthma/recurrent wheeze in early childhood: A combined analysis of two randomized controlled trials. *PLoS One.* 2017;12:e0186657.
11. Castro M, King TS, Kunselman SJ, Cabana MD, Denlinger L, Holguin F, et al. Effect of vitamin D3 on asthma treatment failures in adults with symptomatic asthma and lower vitamin D levels: The VIDA randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:2083–91.
12. Arshi S, Fallahpour M, Nabavi M, Bemanian MH, Javad-Mousavi SA, Nojomi M, et al. The effects of vitamin D supplementation on airway functions in mild to moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113:404–9.
13. de Groot JC, van Roon EN, Storm H, Veeger NJ, Zwinderman AH, Hiemstra PS, et al. Vitamin D reduces eosinophilic airway inflammation in nonatopic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135, 670.e3-675.e3.
14. Wang M, Liu M, Wang C, Xiao Y, An T, Zou M, et al. Association between vitamin D status and asthma control: A meta-analysis of randomized trials. *Respir Med.* 2019;150:85–94.
15. Andujar-Espinosa R, Salinero-Gonzalez L, Illan-Gomez F, Castilla-Martinez M, Hu-Yang C, Ruiz-Lopez FJ. Effect of vitamin D supplementation on asthma control in patients with vitamin D deficiency: the ACVID randomised clinical trial. *Thorax.* 2020. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-213936>.

Rubén Andújar-Espinosa^{a,b,*} y Lourdes Salinero-González^c

^a Servicio de Neumología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^b Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia, Murcia, España

^c Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Reina Sofía, Murcia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rubemed@hotmail.com (R. Andújar-Espinosa).