



# Los niveles séricos de vitamina D en el paciente asmático: ¿Un factor a tener en cuenta?

## Autores

Rubén Andújar-Espinosa<sup>a</sup>, Lourdes Salinero-González<sup>b</sup>, Fátima Illán-Gómez<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neumología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia, España

<sup>b</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia, España

<sup>c</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia, España

## Correspondencia

Rubén Andújar Espinosa

Servicio de Neumología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Ctra. Madrid-Cartagena, s/n. 30120 El Palmar (Murcia), España

Tel.: 669 500 052

E-mail: [rubemed@hotmail.com](mailto:rubemed@hotmail.com)

## Resumen

En los últimos años se ha relacionado la vitamina D con efectos beneficiosos en numerosas patologías no relacionadas con el metabolismo fosfocálcico, entre ellas algunas enfermedades respiratorias entre las que destaca el asma. Existen varios mecanismos de acción de la vitamina D en el asma que influyen en la inmunidad innata y adaptativa, en la resistencia a los corticoides e incluso en el remodelado de la vía aérea. Algunos estudios han tratado de aportar evidencias clínicas sobre la influencia de la vitamina D sérica en el asma; sin embargo, solo parecen haberse demostrado en la mejora de la función pulmonar, la respuesta a los corticoides y la disminución de las necesidades de corticoides sistémicos durante las crisis. No obstante, los estudios existentes son escasos y con una alta variabilidad en sus diseños, distintos perfiles de paciente, distintos puntos de corte en los niveles séricos de 25-OH-D3 y distintas pautas de suplementación con vitamina D en los diversos ensayos clínicos aleatorizados, lo que no permite la extracción de evidencias sólidas sobre este tema. Por tanto, es necesaria la estandarización en los estudios y la realización de nuevos estudios que permitan dilucidar evidencias sobre la influencia de la vitamina D en el asma.

## Introducción

Clásicamente la vitamina D se ha relacionado con la hipocalcemia acompañada de hiperparatiroidismo secundario, con alteraciones en la mineralización del esqueleto y miopatía proximal como el raquitismo y la osteomalacia<sup>1</sup>. No obstante, en los últimos años se ha descubierto la expresión del receptor de la vitamina D (VDR) en muchos tejidos no relacionados con la regulación del metabolismo fosfocálcico<sup>2</sup>. Ello ha hecho pensar que esta vitamina podría desempeñar otras funciones<sup>3</sup>.

Por ello, se ha estudiado la asociación de la vitamina D con numerosas patologías y se han hallado asociaciones entre dicha

vitamina y determinadas neoplasias y enfermedades cardiovasculares, pulmonares, metabólicas y autoinmunes.

En el caso de las enfermedades respiratorias, se ha descrito que la vitamina D podría tener efectos potenciadores sobre el sistema inmunitario innato y adaptativo<sup>4</sup>, lo que explicaría un potencial efecto en la defensa frente a infecciones respiratorias. De acuerdo con ello, se ha observado una asociación epidemiológica entre el déficit sérico de 25-OH-D3 y el aumento del riesgo de determinadas infecciones respiratorias<sup>5,6</sup>. Por esto, la vitamina D podría proteger frente a infecciones respiratorias que provocarían crisis de asma<sup>7</sup>.

## Mecanismos de acción de la vitamina D en el asma

Existen varios mecanismos por los que la vitamina D podría influir en el asma y que podríamos sintetizar en cinco apartados (Tabla 1).

**Tabla 1. Mecanismos de acción de la vitamina D en el asma**

Sobre la inmunidad innata	Disminuye citoquinas proinflamatorias Aumenta péptidos antimicrobianos
Sobre la inmunidad adaptativa	Inhibe citoquinas asociadas a Th1 Niveles séricos muy elevados o muy bajos de vitamina D disminuyen IgE y aumentan IL-10 Disminuye la respuesta a IL-17
Sobre células T reguladoras	Mejora la acción de células T reguladoras Aumenta IL-10
Sobre respuesta a corticoides	Aumenta IL-10 por acción de dexametasona Inhibe producción de IL-17 por corticoides
Sobre remodelado de la vía aérea	Disminuye la masa de músculo liso de vías respiratorias (ASM)

### INFLUENCIA DE LA VITAMINA D SOBRE LA INMUNIDAD INNATA

Determinados agentes infecciosos y alérgenos pueden estimular los receptores de células presentadoras de antígenos, que a su vez aumentarían la expresión de la enzima CYP27B1 en macrófagos, monocitos y células epiteliales<sup>8,9</sup>. Con ello, aumentaría la forma activa de la vitamina D, la 1,25-OH-D<sub>3</sub>, que, tras su unión a los VDR, provocaría la modulación de distintas citoquinas proinflamatorias y aumentaría la producción de péptidos antimicrobianos, como catelicidina y beta-defensina 2<sup>10-12</sup>.

### INFLUENCIA DE LA VITAMINA D SOBRE LA INMUNIDAD ADAPTATIVA

El tipo de respuesta de las células T está directamente influenciado por las células presentadoras de antígeno, que son a su vez moduladas por la vitamina D. Además, la vitamina D tiene efectos directos sobre las células T: inhibe las citoquinas asociadas al fenotipo Th1 de las células T en estudios *in vitro* y en animales<sup>13</sup> y puede inhibir cómo promover la respuesta Th2 en diferentes modelos animales y de células T humanas *in vitro*<sup>14</sup>.

Hyppönen et al.<sup>15</sup> demostraron que los niveles plasmáticos de 25-OH-D<sub>3</sub> no presentaban una relación lineal con los niveles

séricos de IgE, de forma que los niveles de IgE estaban solo elevados con niveles muy bajos o muy altos de 25-OH-D<sub>3</sub>. *In vitro* se ha observado que el calcitriol reduce la producción de IgE de las células B humanas periféricas y aumenta la síntesis de IL-10 por dichas células<sup>16,17</sup>.

La vitamina D ha demostrado que puede reducir las respuestas de IL-17 tanto en ratones como en humanos con asma grave<sup>18,19</sup>, y esto podría disminuir la neutrofilia presente en algunos pacientes con asma grave<sup>18,20-22</sup> y disminuir la hiperreactividad bronquial, el remodelado, la resistencia a esteroides y la síntesis de citoquinas proinflamatorias<sup>21,23,24</sup>.

### EFFECTOS SOBRE LAS CÉLULAS T REGULADORAS

En pacientes asmáticos se han descrito niveles disminuidos de células T reguladoras<sup>25,26</sup> y niveles más bajos de IL-10 en comparación con sujetos sanos<sup>27,28</sup>. *In vitro* se ha descrito que la vitamina D mejora las acciones de las T reguladoras<sup>29</sup>, entre ellas la promoción de aquellas que sintetizan IL-10.

### EFFECTOS SOBRE LA RESPUESTA A LOS CORTICOIDES

Se ha descrito que las células T CD4+ en sangre periférica de pacientes asmáticos resistentes al tratamiento con corticoides no son capaces de aumentar la secreción de IL-10 *in vitro* cuando los pacientes son tratados con dexametasona, al contrario de lo que ocurre en pacientes con asma que sí responden al tratamiento con corticoides o en sujetos sanos<sup>28</sup>. La suplementación con vitamina D, bien mediante la adición de 1,25-OH-D<sub>3</sub> al cultivo, bien por la suplementación oral de los pacientes asmáticos refractarios a esteroides, permitió restaurar la inducción de IL-10 por la dexametasona<sup>28</sup>.

La dexametasona puede aumentar la producción de IL-17 a partir de células mononucleares de sangre periférica y de células T CD4+ *in vitro*, mostrando una asociación positiva entre la dosis de corticoide inhalado y la síntesis de IL-17. Estos datos sugerirían que los corticoides podrían contribuir a la progresión de la enfermedad en el asma grave por un aumento de la respuesta mediada por IL-17<sup>30</sup>, mientras que la vitamina D ha demostrado inhibir fuertemente la producción de IL-17 inducida por los corticosteroides *in vitro*<sup>18</sup>.

### EFFECTOS SOBRE EL REMODELADO DE LA VÍA AÉREA

El remodelado de las vías respiratorias en el asma provoca la reducción de la función pulmonar de forma irreversible y en general es mal controlado con las terapias actuales<sup>31</sup>. Algunos estudios han observado que la vitamina D se asocia a una reducción de la masa de músculo liso de las vías respiratorias (ASM)<sup>32,33</sup>. Así, existe una relación inversa entre ASM y los niveles séricos de 25-OH-D<sub>3</sub> en pacientes pediátricos con asma<sup>34</sup>, mientras que la adición de derivados de la vitamina D a cultivos de ASM humanos se ha visto que reducía la proliferación de dichas células musculares<sup>35</sup>.

## Relación de la incidencia y prevalencia del asma con los niveles séricos de vitamina D

Mai et al.<sup>36</sup> realizaron un estudio de casos y controles en 25.616 adultos noruegos, de entre 19 y 55 años, a los que se realizaron encuestas sobre la presencia de síntomas relacionados con el asma y se determinaron los niveles séricos de 25-OH-D3 (*the HUNT study*), con el objetivo de determinar la incidencia de nuevos casos de asma y compararlos con los niveles plasmáticos de vitamina D. No encontraron ninguna asociación estadísticamente significativa.

Existen tres estudios en los que se estudió la relación entre los niveles de 25-OH-D3 en plasma y la prevalencia de asma. En el primero por orden cronológico, de 2010, Devereux et al.<sup>37</sup> realizaron un estudio de casos y controles en el Reino Unido, seleccionando a 160 adultos de entre 18 y 50 años, sin encontrar asociación significativa entre los niveles séricos de vitamina D y la prevalencia de asma (*odds ratio* [OR] = 0,98 [0,91-1,06]).

El segundo, en 2011, fue realizado por Carroll et al.<sup>38</sup> y era de tipo transversal, con 340 mujeres estadounidenses a las que se midieron niveles plasmáticos de 25-OH-D3. Los resultados se estratificaron, según el color de la piel, en mujeres de origen africano y de origen no africano, encontrando solo en el grupo de las mujeres de piel blanca una asociación significativa inversa entre los niveles bajos de vitamina D en sangre y una mayor prevalencia de asma (en las cuales un aumento de 14 ng/ml en los niveles de 25-OH-D3 presentaba una OR = 0,54 [0,33-0,86]). No se encontró ninguna asociación en las mujeres de origen africano.

Por último, un estudio transversal realizado en 2014 por Cheng et al.<sup>39</sup>, que incluyó a 15.212 adultos, no encontró asociación entre los niveles plasmáticos de vitamina D y la prevalencia de asma (OR = 1,19 [0,92-1,53]).

## El control y la gravedad del asma y los niveles séricos de vitamina D

En 2010, Sutherland et al.<sup>40</sup> realizaron un estudio transversal en 54 pacientes asmáticos mayores de 18 años, no fumadores, midiendo la relación entre los niveles de vitamina D plasmáticos y los valores obtenidos en las pruebas de función pulmonar. Encontraron una asociación significativa entre mayores niveles séricos de 25-OH-D3 y mejores resultados en las pruebas de función pulmonar, medidas como FEV<sub>1</sub> y con el test de provocación con metacolina. Por cada aumento de 1 ng/ml en los valores de 25-OH-D3 se observó un aumento de 22,7 ml (+/- 9 ml) en los valores de FEV<sub>1</sub> (p = 0,02).

En otro estudio transversal, realizado en 2013 por Korn et al.<sup>41</sup>, se determinaron los valores séricos de vitamina D en 280 pacientes asmáticos alemanes mayores de 18 años y se estratificaron en función del grado de control (en tres subgrupos: bien controlados, parcialmente controlados e incontrolados) y de la gravedad del asma (en cuatro subgrupos: intermitente, persis-

tente leve, persistente moderada y persistente severa) utilizando los criterios de GINA. Los niveles plasmáticos de vitamina D fueron más bajos cuanto mayor era la gravedad del asma y cuanto peor era el grado de control de la enfermedad (OR = 1,9 [1,2-3,2] y 2,1 [1,3-3,5], respectivamente).

En 2014 Samrah et al.<sup>42</sup> realizaron un estudio de casos y controles en mujeres con edades entre 14 y 65 años. Midieron los niveles séricos de las vitaminas A y D en 145 mujeres (68 pacientes asmáticas y 77 sanas). Las pacientes asmáticas fueron estratificadas en función del nivel de control del asma, usando el cuestionario ACT, y en función de las directrices de GINA. No hubo asociación entre los niveles de vitamina A y asma. La prevalencia de déficit de vitamina D fue superior, aunque no estadísticamente significativa, para las mujeres con asma, en comparación con los controles (95,6% vs. 87%; p = 0,07). Entre las pacientes con asma, los niveles plasmáticos de 25-OH-D3 se asociaron inversamente con el número de medicamentos usados para el tratamiento de la enfermedad (r = -0,28; p = 0,02) y directamente con los valores en la puntuación del ACT (r = 0,3; p = 0,012). La media de nivel sérico de 25-OH-D3 fue diferente según el control del asma (p = 0,046); así, los casos con asma bien controlada tuvieron mayores niveles de vitamina D que los casos parcialmente controlados, y estos, a su vez, niveles más altos que los mal controlados.

Arshi et al.<sup>43</sup> realizaron un ensayo clínico aleatorizado (ECA) abierto con 108 pacientes de entre 10 y 50 años y asma persistente de leve a moderada. Todos recibieron tratamiento con corticoides inhalados (ICS) (budesonida), con o sin formoterol en función del grado de control, y posteriormente fueron divididos en dos grupos: el grupo intervención (GI), al que se le administraba vitamina D (una dosis única con 100.000 UI vía IM, seguida de 50.000 UI/semana por vía oral) y el grupo control (GC), al que no se le añadía vitamina D a su tratamiento de base. Se midieron FEV<sub>1</sub> y niveles plasmáticos de 25-OH-D3 previos a la aleatorización y en las semanas 8 y 24 del estudio. Encontraron una mejoría del FEV<sub>1</sub> similar en ambos grupos en la semana 8, mientras que en la semana 24 la mejoría del FEV<sub>1</sub> fue significativamente mayor en el grupo de la vitamina D respecto al que recibió placebo. Los autores concluyeron que la suplementación con vitamina D puede contribuir a mejorar la respuesta a los ICS en el control del asma a largo plazo, precisando al menos 24 semanas de suplementación para poder observar sus efectos inmunológicos.

En otro ECA, realizado en 2015 por De Groot et al.<sup>44</sup>, seleccionaron a 44 pacientes asmáticos no atópicos, con esputo inducido con eosinofilia (> 3%) y/o neutrofilia (> 53%) y niveles séricos de 25-OH-D3 inferiores a 40 ng/ml. Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos: el GI, que recibía vitamina D (dosis única de 400.000 UI) y el GC, que recibía placebo, además de su medicación habitual para el asma. Al inicio del estudio y tras 9 semanas se realizó esputo inducido, pruebas de función pulmonar y cuestionarios AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) y ACQ (Asthma Control Questionnaire). El tratamiento con vitamina D no afectó significativamente al porcentaje total de neutrófilos o eosinófilos entre GI y GC. Sin

embargo, en el grupo de pacientes con niveles más altos de eosinófilos en esputo (> 26%) se observó reducción del porcentaje tras el tratamiento con vitamina D (pasando del 41% al 11,8%) en comparación con el grupo que recibió placebo, cuyo porcentaje aumentó (pasando del 51% al 63%) ( $p = 0,034$ ). El grupo de la vitamina D presentó puntuaciones ligeramente mejores en el ACQ (el GI, de 0,8, y el GC, de 1,1;  $p = 0,08$ ), sin hallar otros resultados estadísticamente significativos.

Los autores concluyeron que la vitamina D podría ser un tratamiento coadyuvante a los ICS, eficaz en el subgrupo de pacientes asmáticos con inflamación eosinofílica grave de las vías respiratorias. Además, se observó una pequeña mejoría en el control del asma en el grupo de pacientes que recibieron vitamina D.

En 2017 se ha publicado un ECA, realizado por Ali et al.<sup>45</sup>, con el objetivo principal de explorar el efecto de la administración de alfa-calcidiol en la función pulmonar de los pacientes asmáticos. Incluyó a 82 pacientes con asma aleatorizados en dos grupos: GI, que recibió alfa-calcidiol durante 4 meses, y GC, que recibió solo el tratamiento para el asma. Se estratificó la aleatorización en función de la gravedad del asma. Se hizo espirometría al inicio y al final del estudio. Se observó un incremento del FEV<sub>1</sub> y de la FVC en los pacientes con asma que recibieron alfa-calcidiol ( $p < 0,001$ ). Además, los pacientes del GI mostraron mejoría en los síntomas del asma ( $p = 0,04$ ). No se encontraron diferencias entre los pacientes con déficit sérico de vitamina D frente a aquellos que no lo presentaban al inicio del estudio dentro del grupo de intervención.

**Tabla 2. Evidencias sobre la vitamina D en la gravedad y control de asma**

Autor	Tipo de estudio	Acciones significativas de la vitamina D
Sutherland et al. <sup>40</sup>	Transversal	Mejoría de función pulmonar.
Korn et al. <sup>41</sup>	Transversal	Menor nivel de vitamina D a mayor gravedad y peor control del asma.
Shaher et al. <sup>42</sup>	Caso-control	Correlación inversa de niveles de vitamina D con número de medicamentos para el asma. Correlación directa de niveles de vitamina D con puntuación de ACT. Mayores niveles de vitamina D en pacientes con mejor control.
Arshi et al. <sup>43</sup>	ECA	La suplementación con vitamina D mejora la respuesta a corticoides. Aumento de FEV <sub>1</sub> .
De Groot et al. <sup>44</sup>	ECA	Reducción de eosinófilos en esputo. Tendencia a mejorar el control.
Ali et al. <sup>45</sup>	ECA	Mejoría de la función pulmonar.

## Crisis de asma y vitamina D

Confino-Cohen et al.<sup>46</sup> publicaron un estudio en 2014 en el que seleccionaron a 21.237 adultos asmáticos de entre 22 y 50 años. Midió los niveles plasmáticos de 25-OH-D3 y el número de crisis asmáticas durante el año previo. Midió también los niveles de 25-OH-D3 en pacientes no asmáticos, hallando una prevalencia similar en ambos grupos. Sin embargo, se encontró una asociación lineal inversa entre la proporción de los asmáticos con exacerbaciones y los niveles plasmáticos de 25-OH-D3 ( $p < 0,0001$ ). La probabilidad de tener una crisis de asma se correlacionó inversamente con los niveles de vitamina D séricos, y permaneció significativa después de tener en cuenta factores de confusión como el IMC.

El estudio VIDA (Vitamin D Add-on Therapy Enhances Corticosteroid Responsiveness in Asthma)<sup>47</sup>, publicado en 2014, fue un ECA que incluyó a 408 pacientes con asma y déficit de vitamina D. Se realizó un período de “blanqueo”, en el que se suspendió el tratamiento previo, y se les administró durante

4 semanas ciclesonida (320 mcg/día) y levalbuterol inhalados, junto con 40 mg/día de prednisona oral en la última semana. Se les asignó aleatoriamente en dos grupos: GI, que recibió vitamina D (100.000 UI iniciales, seguidas de 4.000 UI/día vía oral), y GC, que recibió placebo. El único tratamiento al inicio fue ciclesonida 320 mcg/día inhalada durante 12 semanas, tras las que se reevaluaron. A los pacientes con buen control se les redujo la dosis a la mitad (160 mcg/día) durante 8 semanas. Posteriormente se volvió a reevaluar, y a aquellos que presentaban buen control se les redujo la dosis de nuevo (80 mcg/día) durante otras 8 semanas. Los pacientes eran excluidos del estudio si presentaban dos o más crisis o fracasos terapéuticos.

El objetivo principal fue evaluar la tasa de fracaso terapéutico y de crisis asmáticas, y se obtuvo una pequeña diferencia a favor del grupo de la vitamina D, aunque no fue estadísticamente significativa.

En la semana 12 del estudio se encontró una disminución en la tasa de fracasos terapéuticos (HR 0,6; IC 95%: 0,4-0,9;

p = 0,03) y de crisis (HR 0,5; IC 95%: 0,3-0,8; p = 0,01) en el grupo de la vitamina D con respecto al grupo placebo. Así, se encontró que cada aumento de 10 ng/ml en los niveles plasmáticos de 25-OH-D3 se asociaba con una disminución en la tasa global de fracasos terapéuticos (HR 0,88; IC 95%: 0,78-0,99; p = 0,04) y en la tasa global de crisis (HR 0,8; IC 95%: 0,67-0,96; p = 0,02).

La suplementación permitió una reducción del 25% en la dosis total de ciclesonida en el GI respecto al GC, aunque en cifras absolutas la diferencia total en la dosis acumulada entre ambos grupos fue pequeña (de 15 mcg/día).

Los autores concluyeron que su estudio no había permitido demostrar con evidencia suficiente que la suplementación con vitamina D, en adición a los ICS, permitiera reducir el número de crisis o de fracasos terapéuticos, aunque no descartaron que estudios con mayor tamaño muestral o de mayor duración pudieran aportar resultados más significativos.

Martineau et al.<sup>48</sup> realizaron un ECA en 2015, en el que seleccionaron a 250 pacientes asmáticos de entre 16 y 80 años aleatorizados en dos grupos: al GI se le administraron suplementos de vitamina D (pauta de 120.000 UI dos veces al mes por vía oral durante 3 meses, seguida de una dosis de 120.000 UI v.o. cada 2 meses durante un año), mientras que el GC recibió placebo. El objetivo principal fue investigar las diferencias en cuanto al tiempo transcurrido hasta la primera crisis grave o hasta la primera infección respiratoria de vías altas.

La prevalencia de déficit de vitamina D (< 30 ng/ml) en los pacientes asmáticos fue del 83%. No se obtuvieron diferencias significativas entre GI y GC en cuanto al tiempo transcurrido hasta la aparición de la primera crisis asmática grave o hasta la aparición de la primera infección respiratoria de vías altas, y tampoco hubo diferencias en la tasa total de dichas crisis o infecciones a lo largo de todo el seguimiento. La única diferencia significativa entre ambos grupos, aunque pequeña, fue la mejoría en la calidad de vida, medida por el SGRQ, en el GI

respecto al GC. Los autores concluyeron que la suplementación con bolos de vitamina D no influye en el tiempo hasta la aparición de la primera crisis asmática grave o de la primera infección respiratoria de vías altas, en una población con alta prevalencia de déficit de vitamina D.

Una revisión Cochrane publicada en 2016 por Martineau et al.<sup>49</sup>, con el objetivo de evaluar la eficacia de la administración de vitamina D en la reducción del riesgo de presentar crisis graves de asma, incluyó únicamente dos ensayos realizados en adultos, con un total de 658 pacientes. Se observó que la administración de vitamina D redujo la tasa de crisis de asma que requerían corticoides sistémicos (riesgo relativo [RR] 0,63 [0,45-0,88]) y redujo el riesgo de presentar una crisis que precisara atención en urgencias u hospitalización (OR 0,39 [0,19-0,78]). No se observaron efectos de la vitamina D sobre la función pulmonar ni sobre el control del asma medida mediante el cuestionario ACT. La mayoría de los pacientes incluidos presentaban asma persistente moderada, con una baja representación de asma grave en los estudios.

Jolliffe et al.<sup>50</sup> publicaron en 2017 un metaanálisis cuyo objetivo principal fue investigar el efecto de la suplementación de vitamina D sobre las crisis asmáticas. Incluyeron datos individuales de 955 pacientes que provenían de siete estudios. Se observó que la suplementación con vitamina D redujo la tasa de crisis de asma que precisaban tratamiento con corticoides sistémicos (RR 0,74 [0,56-0,97]; p = 0,03). No se observaron diferencias entre los pacientes tratados con vitamina D frente a placebo en el porcentaje de crisis o en el tiempo hasta la primera crisis. Se realizó un análisis en el subgrupo de pacientes con déficit de vitamina D sérica (< 25 nmol/L) al inicio del estudio, en el que se observó un efecto protector de la suplementación (RR 0,33 [0,11-0,98]; p = 0,046), no observando este efecto en pacientes sin déficit inicial de vitamina D. A pesar de esto, los autores concluyeron que no encontraban una evidencia definitiva de que los efectos fueran diferentes en los subgrupos de pacientes.

**Tabla 3. Evidencias sobre la vitamina D en las crisis de asma**

Autor	Tipo de estudio	Acciones significativas de la vitamina D
Confino-Cohen et al. <sup>46</sup>	Cohortes	Correlación inversa entre niveles de vitamina D y probabilidad de crisis.
Castro et al. <sup>47</sup>	ECA	No evidencia para disminuir crisis o fracaso terapéutico. Permite disminuir dosis de corticoide inhalado.
Martineau et al. <sup>48</sup>	ECA	No influencia en tiempo hasta 1ª crisis grave o 1ª infección de vías altas. Mejora calidad de vida.
Martineau et al. <sup>49</sup>	Metaanálisis	Disminuye tasa de crisis que precisan corticoides sistémicos. Disminuye tasa de crisis que precisa atención en urgencias u hospitalización.
Jolliffe et al. <sup>50</sup>	Metaanálisis	Disminuye tasa de crisis que precisa corticoides sistémicos. No evidencias en porcentaje de crisis o tiempo hasta 1ª crisis.

## Conclusiones

La vitamina D influye sobre la inmunidad innata y adaptativa, sobre la respuesta a los corticoides y sobre la reducción del músculo liso de las vías respiratorias en los pacientes asmáticos. No existe evidencia de relación entre los niveles de vitamina D y la prevalencia o incidencia del asma. La suplementación con vitamina D podría mejorar la función pulmonar y la respuesta a los corticoides y disminuir la necesidad de corticoides sistémicos durante las crisis. No obstante, los estudios existentes son escasos y con alta variabilidad en sus diseños, por lo que serían necesarios nuevos estudios estandarizados para poder extraer evidencias más sólidas.

## Agradecimientos

A los compañeros del Servicio de Neumología del Hospital Virgen de la Arrixaca y a los compañeros de los Servicios de Endocrinología y Nutrición del Hospital Morales Meseguer y del Hospital Virgen de la Arrixaca.

## Bibliografía

1. Shapiro IM, Boyde A. Mineralization of normal and rachitic chick growth cartilage: vascular canals, cartilage calcification and osteogenesis. *Scanning Microsc.* 1987;1:599–606.
2. Wang Y, Zhu J, DeLuca HF. Where is the vitamin D receptor? *Arch Biochem Biophys.* 2012;523:123–33.
3. Ryan JW, Anderson PH, Morris HA. Pleiotropic Activities of Vitamin D Receptors - Adequate Activation for Multiple Health Outcomes. *Clin Biochem Rev.* 2015;36:53–61.
4. García de Tena J, El Hachem Debek A, Hernández Gutiérrez C, Izquierdo Alonso JL. Papel de la vitamina D en enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y otras enfermedades respiratorias. *Arch Bronconeumol.* 2014;50:179–84.
5. 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.
6. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect.* 2006;134:1129–40.
7. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr.* 2010;91:1255–60.
8. Hansdottir S, Monick MM, Hinde SL, Lovan N, Look DC, Hunninghake GW. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense. *J Immunol.* 2008;181:7090–9.
9. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006;311:1770–3.
10. López-García B, Lee PH, Yamasaki K, Gallo RL. Antifungal activity of cathelicidins and their potential role in *Candida albicans* skin infection. *J Invest Dermatol.* 2005;125:108–15.
11. Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the antiviral state. *J Clin Virol.* 2011;50:194–200.
12. Hansdottir S, Monick MM, Lovan N, Powers L, Gerke A, Hunninghake GW. Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NF-kappaB-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state. *J Immunol.* 2010;184:965–74.
13. Cantorna MT. Mechanisms underlying the effect of vitamin D on the immune system. *Proc Nutr Soc.* 2010;69:286–9.
14. Lange NE, Litonjua A, Hawrylowicz CM, Weiss S. Vitamin D, the immune system and asthma. *Expert Rev Clin Immunol.* 2009;5:693–702.
15. Hyppönen E, Berry DJ, Wjst M, Power C. Serum 25-hydroxyvitamin D and IgE - a significant but nonlinear relationship. *Allergy.* 2009;64:613–20.
16. Heine G, Niesner U, Chang HD, Steinmeyer A, Zügel U, Zuberbier T, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) promotes IL-10 production in human B cells. *Eur J Immunol.* 2008;38:2210–8.
17. Hartmann B, Heine G, Babina M, Steinmeyer A, Zügel U, Radbruch A, et al. Targeting the vitamin D receptor inhibits the B cell-dependent allergic immune response. *Allergy.* 2011;66:540–8.
18. 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 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 in a glucocorticoid-independent fashion. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:297–304.
19. Palmer MT, Lee YK, Maynard CL, Oliver JR, Bikle DD, Jetten AM, et al. Lineage-specific effects of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on the development of effector CD4 T cells. *J Biol Chem.* 2011;286:997–1004.
20. Zhao J, Lloyd CM, Noble A. Th17 responses in chronic allergic airway inflammation abrogate regulatory T-cell-mediated tolerance and contribute to airway remodeling. *Mucosal Immunol.* 2013;6:335–46.

21. McKinley L, Alcorn JF, Peterson A, Dupont RB, Kapadia S, Logar A, et al. TH17 cells mediate steroid-resistant airway inflammation and airway hyperresponsiveness in mice. *J Immunol.* 2008;181:4089–97.
22. Agache I, Ciobanu C, Agache C, Anghel M. Increased serum IL-17 is an independent risk factor for severe asthma. *Respir Med.* 2010;104:1131–7.
23. Zijlstra GJ, Ten Hacken NH, Hoffmann RF, Van Oosterhout AJ, Heijink IH. Interleukin-17A induces glucocorticoid insensitivity in human bronchial epithelial cells. *Eur Respir J.* 2012;39:439–45.
24. Wilson RH, Whitehead GS, Nakano H, Free ME, Kolls JK, Cook DN. Allergic sensitization through the airway primes Th17-dependent neutrophilia and airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:720–30.
25. Hawrylowicz CM, O'Garra A. Potential role of interleukin-10-secreting regulatory T cells in allergy and asthma. *Nat Rev Immunol.* 2005;5:271–83.
26. Hartl D, Koller B, Mehlhorn AT, Reinhardt D, Nicolai T, Schendel DJ, et al. Quantitative and functional impairment of pulmonary CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup> regulatory T cells in pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:1258–66.
27. Gupta A, Dimeloe S, Richards DF, Chambers ES, Black C, Urry Z, et al. Defective IL-10 expression and in vitro steroid-induced IL-17A in paediatric severe therapy-resistant asthma. *Thorax.* 2014;69:508–15.
28. Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, Peek E, Urry Z, Richards DF, et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J Clin Invest.* 2006;116:146–55.
29. Chambers ES, Hawrylowicz CM. The impact of vitamin D on regulatory T cells. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011;11:29–36.
30. Pfeffer PE, Mann EH, Hornsby E, Chambers ES, Chen YH, Rice L, et al. Vitamin D influences asthmatic pathology through its action on diverse immunological pathways. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11 Suppl 5:S314–21.
31. Durrani SR, Viswanathan RK, Busse WW. What effect does asthma treatment have on airway remodeling? Current perspectives. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:439–48.
32. Lai G, Wu C, Hong J, Song Y. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) (1,25-(OH)<sub>2</sub>D(3)) attenuates airway remodeling in a murine model of chronic asthma. *J Asthma.* 2013;50:133–40.
33. Banerjee A, Panettieri R Jr. Vitamin D modulates airway smooth muscle function in COPD. *Curr Opin Pharmacol.* 2012;12:266–74.
34. Gupta A, Sjoukes A, Richards D, Banya W, Hawrylowicz C, Bush A, et al. Relationship between serum vitamin D, disease severity, and airway remodeling in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:1342–9.
35. Damera G, Fogle HW, Lim P, Goncharova EA, Zhao H, Banerjee A, et al. Vitamin D inhibits growth of human airway smooth muscle cells through growth factor-induced phosphorylation of retinoblastoma protein and checkpoint kinase 1. *Br J Pharmacol.* 2009;158:1429–41.
36. Mai XM, Langhammer A, Camargo CA Jr, Chen Y. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and incident asthma in adults: the HUNT Study. *Am J Epidemiol.* 2012;176:1169–76.
37. Devereux G, Wilson A, Avenell A, McNeill G, Fraser WD. A case-control study of vitamin D status and asthma in adults. *Allergy.* 2010;65:666–7.
38. Carroll KN, Gebretsadik T, Larkin EK, Dupont WD, Liu Z, Van Driest S, et al. Relationship of maternal vitamin D level with maternal and infant respiratory disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205:215.
39. Cheng HM, Kim S, Park GH, Chang SE, Bang S, Won CH, et al. Low vitamin D levels are associated with atopic dermatitis, but not allergic rhinitis, asthma, or IgE sensitization, in the adult Korean population. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1048–55.
40. Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP, Stevens AD, Leung DY. Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:699–704.
41. Korn S, Hübner 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.
42. Samrah S, Khatib I, Omari M, Khassawneh B, Momany S, Daoud A, et al. Vitamin D deficiency and level of asthma control in women from North of Jordan: a case-control study. *J Asthma.* 2014;51:832–8.
43. 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.
44. 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;135:670–5.
45. Ali AM, Selim S, Abbassi MM, Sabry NA. Effect of alfacalcidol on the pulmonary function of adult asthmatic patients: A randomized trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;118:557–63.

46. Confino-Cohen R, Brufman I, Goldberg A, Feldman BS. Vitamin D, asthma prevalence and asthma exacerbations: a large adult population-based study. *Allergy*. 2014;69:1673–80.
47. Castro M, King TS, Kunselman SJ, Cabana MD, Denlinger L, Holguin F, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute's AsthmaNet. 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.
48. Martineau AR, MacLaughlin BD, Hooper RL, Barnes NC, Jolliffe DA, Greiller CL, et al. Double-blind randomised placebo-controlled trial of bolus-dose vitamin D3 supplementation in adults with asthma (ViDiAs). *Thorax*. 2015;70:451–7.
49. Martineau AR, Cates CJ, Urashima M, Jensen M, Griffiths AP, Nurmatov U, et al. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9:CD011511.
50. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, Griffiths CJ, Camargo CA Jr, Kerley CP, et al. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2017;5:881–90.