



ESCUELA DE
MEDICINA
UNIVERSIDAD SAN SEBASTIAN



Vitamina D y Enfermedades respiratorias pediátricas

Interno Pablo Cosque Aroca

Rotación neonatología. Marzo, 2019



REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

www.revistachilenadepediatria.cl



www.scielo.cl

Rev Chil Pediatr. 2019;90(1):94-101
DOI: 10.32641/rchped.v90i1.747

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Vitamina D y enfermedades respiratorias pediátricas

Vitamin D and pediatric respiratory diseases

Javier Cepeda S.^a, Daniel Zenteno A.^a, Claudia Fuentes S.^b, Raúl Bustos B.^c

^aServicio de Pediatría, Hospital Clínico Regional Guillermo Grant Benavente. Concepción, Chile

^bDepartamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Concepción, Chile

^cMedicina Intensiva Pediátrica, Clínica Sanatorio Alemán y Hospital Guillermo Grant Benavente. Concepción, Chile

Recibido el 18 de mayo de 2018; aceptado el 11 de octubre de 2018


CENTRO DE ATENCION AMBULATORIA
 Obra financiada por
 Gobierno de Chile, Ministerio de Salud
 Gobierno Regional del Bío Bío

<p>Inversión</p> <p>\$ 22.341.100.723</p> <p>Area construida</p> <p>18.262 m²</p>	<p>Especialidades</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fisiología - Endocrinología - Pediatría - Obstetricia - Neurología - Cardiología - Ginecología - Odontología - Oftalmología - Rumatología - Cirugía General - Medicina Interna - Otorrinolaringología
--	--

06 Bna de Consultas
 02 Bna de Procedimientos
 2 Pabellones de Cirugía
 Museo Ambulatorio
 Laboratorio Clínico
 Farmacia
 Oficina Atención al Usuario



CENTRO DE ATENCION AMBULATORIA



Introducción

- ▶ Aumento interés en estudios relacionados con Vitamina D
- ▶ Descubrimiento de su eje endocrino y funcionamiento a través de **un receptor nuclear ubicado en tejidos no relacionados con el calcio o hueso** ha llevado a la investigación de su acción en patologías no esqueléticas.
- ▶ **Rol en patogenia de enfermedades autoinmunes, cardiovascular y pulmonares como EPOC y asma.**
- ▶ Mayor parte centrado en mecanismos inmunes de la Enf. Pulmonar
- ▶ Investigación emergente en torno a desarrollo precoz y maduración pulmonar
- ▶ Hipovitaminosis D en embarazo → Menor desarrollo placentario, PP, SDR, DBP.
- ▶ Rol en embriogénesis y diferenciación celular
- ▶ Déficit podría agravar enfermedad pulmonar en prematuro.



Objetivos

- ▶ Revisión bibliográfica actualizada sobre Vit. D
- ▶ Asociación con el desarrollo pulmonar y la patología respiratoria
- ▶ Asociación específica con:
 - ✓ Asma y atopía
 - ✓ Fibrosis quística
 - ✓ Infecciones respiratorias
 - ✓ Trastornos respiratorios del sueño

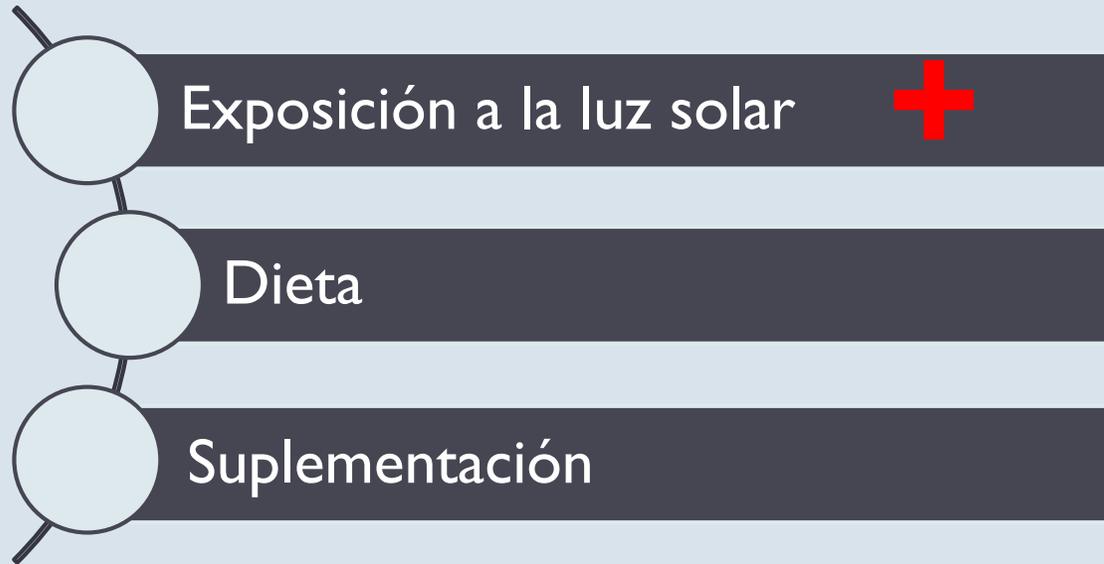


Metodología

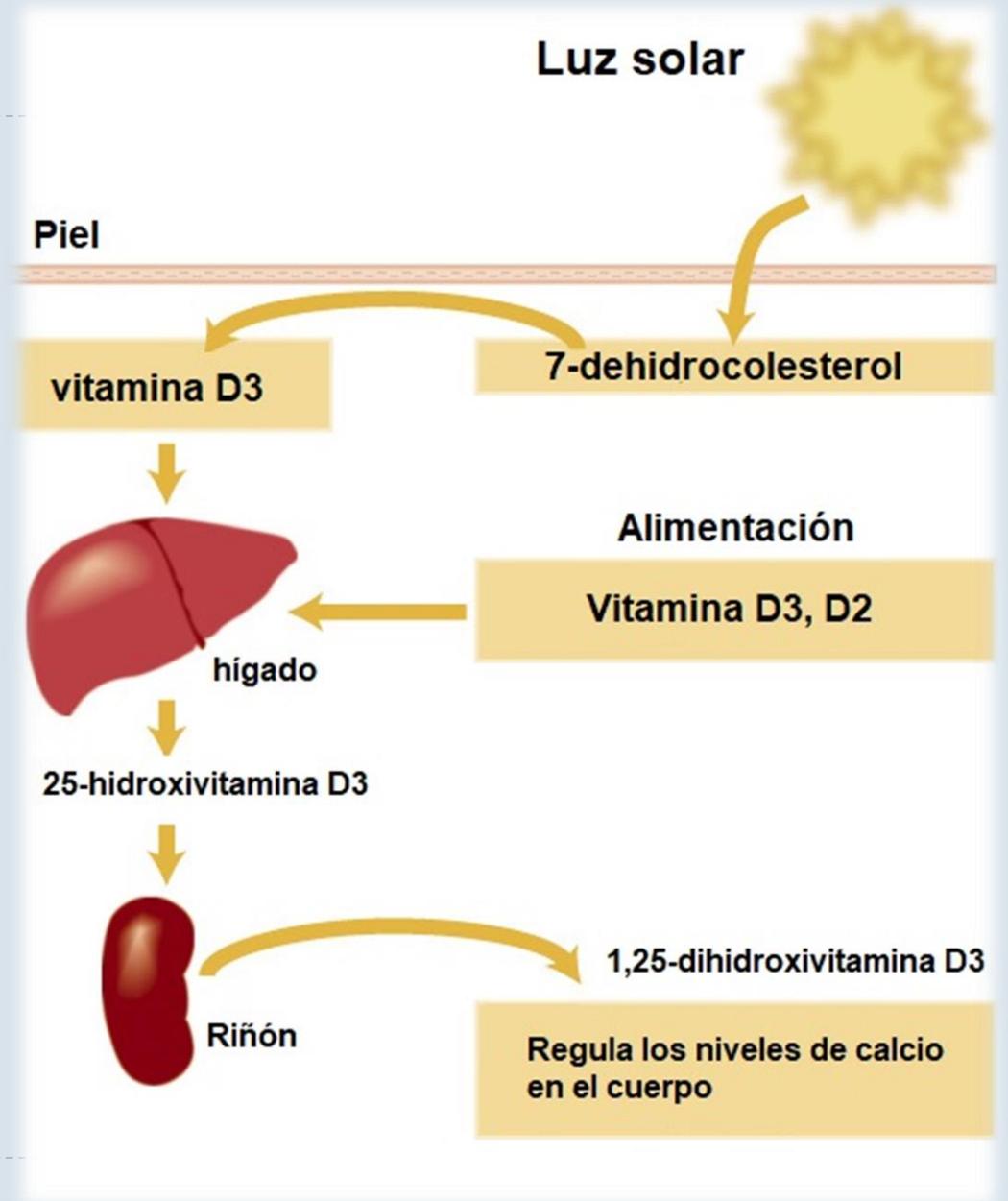
- ▶ Búsqueda bibliográfica en PUBMED
- ▶ Se incluyeron artículos publicados en inglés y español hasta el año 2017, tanto en humanos como animales y limitados a menores de 18 años
- ▶ En base a esto se redujo el total inicial de 507 artículos a 43, excluyendo además aquellos en que no fue posible acceder al artículo completo o no existió relación entre el artículo y la revisión
- ▶ Artículos seleccionados correspondieron a revisiones bibliográficas, estudios clínicos y revisiones sistemáticas. Este manuscrito **no pretende ser una revisión sistemática de la evidencia**



Metabolismo de la Vitamina D



- Producción renal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ está estrechamente regulada por los niveles plasmáticos de la hormona paratiroidea (PTH), calcio y fosforo
- La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ incrementa la absorción en el intestinal delgado de calcio
- En los osteoblastos, induce la maduración del pro-osteoclasto a osteoclastos maduros, los que remueven calcio y fosforo desde el hueso, manteniendo sus niveles plasmáticos en sangre



Maduración Pulmonar

1.
La actividad de la **1,25 (OH)₂ D** se encuentra mediada por su unión al receptor nuclear (**VDR**), un miembro de la superfamilia de los receptores de esteroides.

2.
El **VDR** es un factor de transcripción ligandodependiente que altera la expresión de ciertos genes en respuesta a la **1,25 (OH)₂ D**.

Estos complejos pueden promover o suprimir la transcripción de un amplio rango de genes.



Durante el embarazo, los niveles plasmáticos maternos de **25 (OH) D** se mantienen sin cambios, a diferencia de la **1,25 (OH)₂** que incrementa varias veces su valor desde etapas tempranas y se mantiene alto durante todo el embarazo. El feto no posee producción endógena de **25 (OH) D**, siendo totalmente dependiente de la transferencia materna.



La hipovitaminosis D es frecuente durante el embarazo y en los neonatos, especialmente aquellos prematuros, debido a que la **transferencia placentaria** de **25 (OH) D** ocurre principalmente **durante el último trimestre**.



- ▶ **1999 - Blackstrom y cols** → randomizaron 39 prematuros de menos de 33 semanas de edad gestacional a vitamina D 200 UI/kg día (máximo 400 UI/día) o 960 UI/día hasta los 3 meses de edad
- ▶ 6 semanas de edad, la 25 (OH) D fue significativamente mayor en el grupo de dosis altas
- ▶ Único hallazgo significativo fue la **ausencia de días de ventilación mecánica** en el grupo de dosis altas, con una tendencia hacia la menor duración de los días de oxigenoterapia.
- ▶ **2013 – Atavasen y cols** → cohorte observacional , evaluando la deficiencia de vitamina D como factor de riesgo para SDR.
- ▶ El SDR se observó en un 28% del grupo con niveles menores a 25 nmol/L comparado con un 14% en aquellos con valores superiores, reduciendo la frecuencia de SDR en 3.34 veces en aquellos con los valores más altos
- ▶ **Koronglu y cols** → estudio observacional, encontraron un incremento promedio de 4 veces en el riesgo de desarrollar de DBP en comparación a aquellos sin este hallazgo



Asma infantil y Atopia

Vitamina D



Efecto



PROPIEDAD
INMUNOMODULADORA



VITAMINA D A NIVEL CELULAR



Modifica el patrón de respuesta inmune mediante la regulación del balance de citoquinas Th1/Th2, suprimiendo las Th1 (IL-2, IL-12, INF) e incrementando la producción de Th2 (IL-5, IL-10), además mantiene la homeostasis inmune a través de la supresión Th17 (IL-17) e inducción de células T reguladoras CD4+CD25+

Adicionalmente, células inmunes como los macrófagos activados y células dendríticas han demostrado una producción local de 1,25 (OH)² D, la que es capaz de regular la expresión de proteínas antimicrobianas como las **calecidinas y defensinas** cuyo efecto restringe la respuesta inflamatoria y atenúa la severidad de los fenotipos alérgicos



Tabla 1. Relación entre diversas patologías respiratorias pediátricas y Vitamina D

Patología	Mecanismo propuesto	Manifestaciones por déficit
Asma	Supresión de respuesta Th1 y potenciación de Th2 Supresión de IL-17 Inducción de células T reguladoras CD4+CD25+ Inhibición de la proliferación del musculo liso bronquial	Desarrollo precoz de enfermedad atópica Incremento de exacerbaciones severas Remodelación de la vía aérea
Fibrosis quística	Aumento de MAPK fosfatasa 1 y el factor nuclear kappa B (NF-Kb) con actividad inhibitoria de los principales factores pro-inflamatorios	Bronquiectasias Infecciones por Pseudomona ¿Alteración de función pulmonar?
Infecciones virales	Modulación de IL-8 por medio de receptores TL3 Expresión de péptidos antimicrobianos	Mayor susceptibilidad a infecciones respiratorias agudas
Tuberculosis	Efecto directo de catelicidinas sobre el <i>M. Tuberculosis</i> Potencial función antimicrobiana de macrófagos mediada por INF- γ	¿Alteración del periodo de conversión del esputo? ¿Menor efecto inhibitorio del tratamiento?
TRS	Desconocido	Relación directa entre severidad del IAH y déficit de vitamina D

TRS: Trastornos Respiratorios del Sueño, IAH: Indice Apnea-Hipopnea



- Una teoría emergente relaciona el impacto biológico del metabolismo de la vitamina D en el embarazo, basada en el **rol inmunoprotector de la placenta tanto para la madre como para el feto.**
- Variadas células placentarias **capaces de expresar receptores Toll-like**, tienen el potencial de **responder a la infección e inducir la producción local de 1,25 (OH)₂ D₂.**
- Aún más, la deficiencia de vitamina D ha sido relacionada con cierto grupo de pacientes asmáticos resistentes a la acción de corticoides, mediante su acción directa sobre linfocitos y monocitos, favoreciendo la producción de la IL-10 antiinflamatoria inducida por esteroides.
- A su vez, su **efecto inhibitorio sobre la proliferación del músculo liso** en la vía aérea la postula como un **potencial protector de la remodelación de la vía aérea en asmáticos**

-
- **J Jat y cols. en un meta-análisis publicado el 2017**, evaluaron la relación entre la **ingesta prenatal de vitamina D y el desarrollo de enfermedades alérgicas en el hijo.**
 - Se incluyeron 3 estudios randomizados controlados por placebo (RCT). En relación con la presencia de sibilancias recurrentes a los 3 años de vida, los resultados mostraron una asociación entre la ingesta diaria de vitamina D (entre 800 a 4.000 UI) y una **reducción de hasta un 33% en el desarrollo de sibilancias recurrentes**
 - Estudios observacionales en niños asmáticos han demostrado niveles de 25 (OH) D entre 2 y 16 veces más bajos que aquellos no-asmáticos y un alto porcentaje de deficiencia e insuficiencia (28,5 y 26,7% respectivamente) de vitamina D2
-



Tabla 2. Vitamina D y patología respiratoria pediátrica: conclusiones de las principales revisiones sistemáticas y/o meta-análisis

Patología	Principales resultados	Nivel de evidencia (GRADE)
Asma	Reducción de exacerbaciones severas en aquellos con déficit de vitamina D, sin modificación de episodios leves	Evidencia de alta calidad
Rinitis alérgica	Menor sensibilización a aero-alérgenos en aquellos con niveles séricos de vitamina D ≥ 75 nmol/L, con tendencia a un menor riesgo de rinitis alérgica	No reportada
Fibrosis quística	Sin evidencia clínica de beneficio	-
Infecciones virales	Menor riesgo de infecciones respiratorias virales con suplementación diaria o semanal	Evidencia de alta calidad

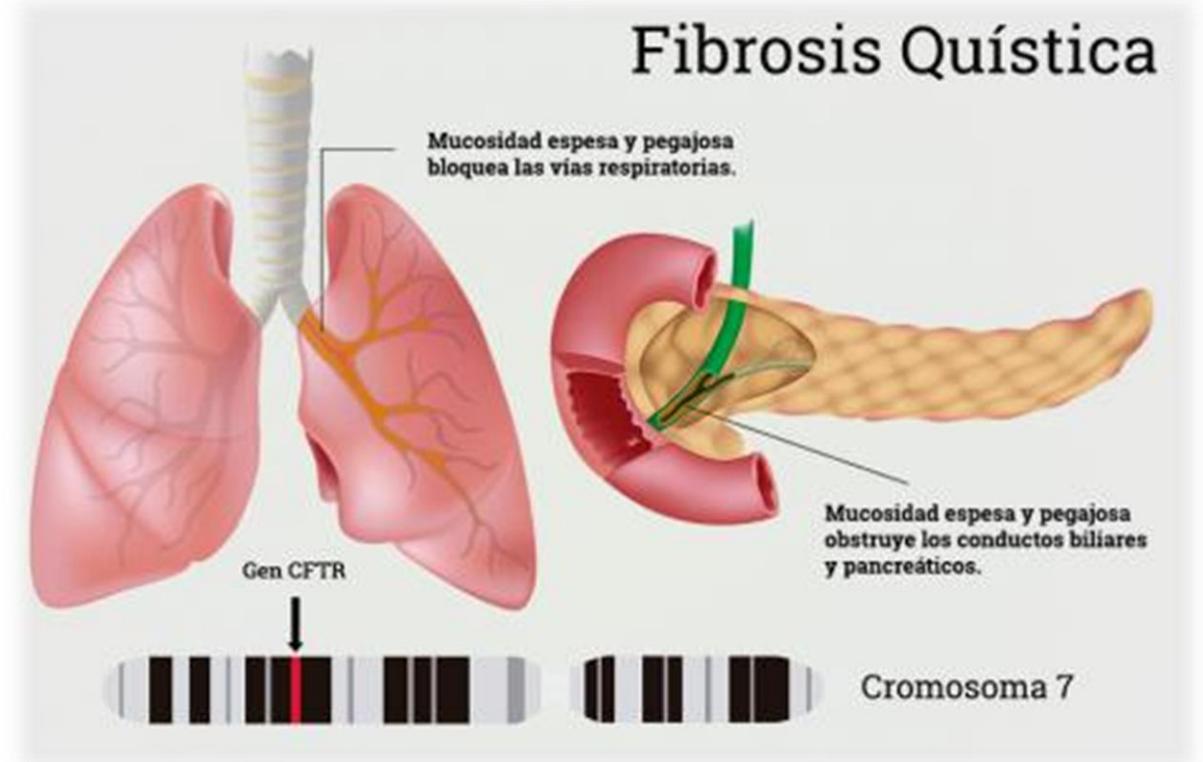


Fibrosis quística y Bronquiectasias

En la actualidad, el concepto que mejor explica la **patogénesis de las bronquiectasias** en niños es la “**hipótesis del círculo vicioso**”



Este inicia con cualquier evento que **altere el barrido mucociliar** (infecciones del tracto respiratorio inferior, deshidratación del líquido periciliar y mucus) y permita el **establecimiento de la colonización bacteriana** en el tracto respiratorio inferior, predisponiendo a la **formación de biofilm** y la **persistencia de una inflamación bronquial bacteriana**, que conduce al daño de la superficie bronquial y finalmente al desarrollo de bronquiectasias



Se ha teorizado que, dado las propiedades **anti-infecciosas** y **anti-inflamatorias** de la vitamina D, esta puede jugar un rol en la patogénesis de la enfermedad.

Existen escasos estudios en humanos que evalúen el potencial efecto benéfico del incremento de los niveles plasmáticos de 25 (OH) D sobre la inflamación pulmonar y las infecciones de la vía aérea en pacientes con Fibrosis Quística.

Estudios retrospectivos en niños han encontrado correlación entre la severidad de la enfermedad pulmonar en FQ.

Simoneau y Cols. observaron que la insuficiencia de **vitamina D** estuvo asociada a **infección bronquial por Pseudomona**, así mismo, McCauley evidenció que los niveles de 25 (OH) D estaban **negativamente** relacionados con la tasa de exacerbaciones pulmonares en niños y **positivamente** con el VEFI en adolescentes



Ferguson y cols., en la revisión Cochrane más reciente, incluyeron por primera vez la evaluación de variables respiratorias en pacientes con FQ suplementados con vitamina D. **No obstante, no se encontraron ensayos que reportaran control sobre la severidad de las bronquiectasias ni la proporción de aquellos que cursaron con exacerbaciones u hospitalizaciones.**

Infecciones respiratorias agudas



Múltiples estudios in vitro



Funciones inmunomoduladoras de la vitamina D



Inhibición de la proliferación celular, inducción de la diferenciación y apoptosis en el epitelio bronquial y macrófagos, junto con una disminución de la producción de citoquinas pro-inflamatorias.

Modula la expresión de IL-8 en las células del epitelio respiratorio mediada por receptores TLR3, **reduce** la expresión de marcadores patógenos Th17 y la subsecuente secreción de citoquinas pro inflamatorias (IL-17A y INF- γ).

1,25
(OH)₂



Juega un rol crucial en la adecuada respuesta inmune local a virus incrementando la expresión en el epitelio respiratorio de péptidos antimicrobianos como la **catelicidina** y **defensina β 4** en los **macrófagos adyacentes** y otras células inmunes innatas.

- Martineau y col., en una revisión sistemática y meta- análisis publicado el año 2017, utilizaron la información individualizada de cada participante, **evaluando la relación entre la suplementación de vitamina D y la prevención de las infecciones respiratorias agudas.**
- Se incluyó 25 estudios RCT para un total de 10.993 participantes, 6.650 de ellos \leq a 16 años. En cuanto a la incidencia de infecciones respiratorias agudas, la suplementación de vitamina D se asoció a un efecto protector potente en aquellos con niveles plasmáticos de 25 (OH) D menores a 25 nmol/L, no así en aquellos con valores superiores.
- No obstante, al evaluar diferenciadamente según forma de administración, aquellos que recibieron suplementación diaria o semanal percibieron un beneficio aun mayor en la reducción de infecciones respiratorias, a razón de un 30% promedio, al comparar con la suplementación en bolo. Dicho beneficio se extendió incluso a aquellos con niveles plasmáticos de vitamina D por sobre 25 nmol/L. La administración en bolo no ofreció ningún beneficio incluso en aquellos con niveles plasmáticos bajos. Tanto la forma de administración como los niveles plasmáticos de vitamina D fueron 2 factores independientemente asociados a la incidencia de infecciones respiratorias agudas



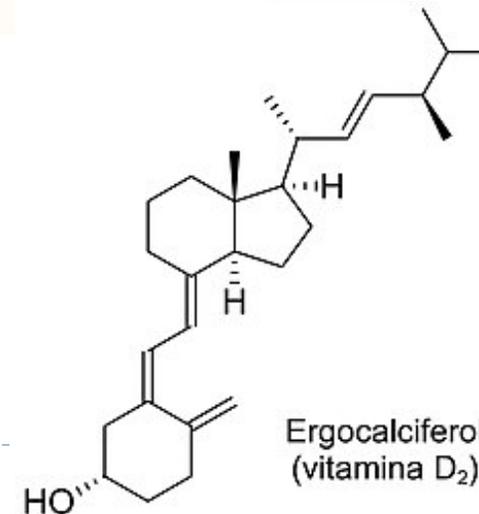
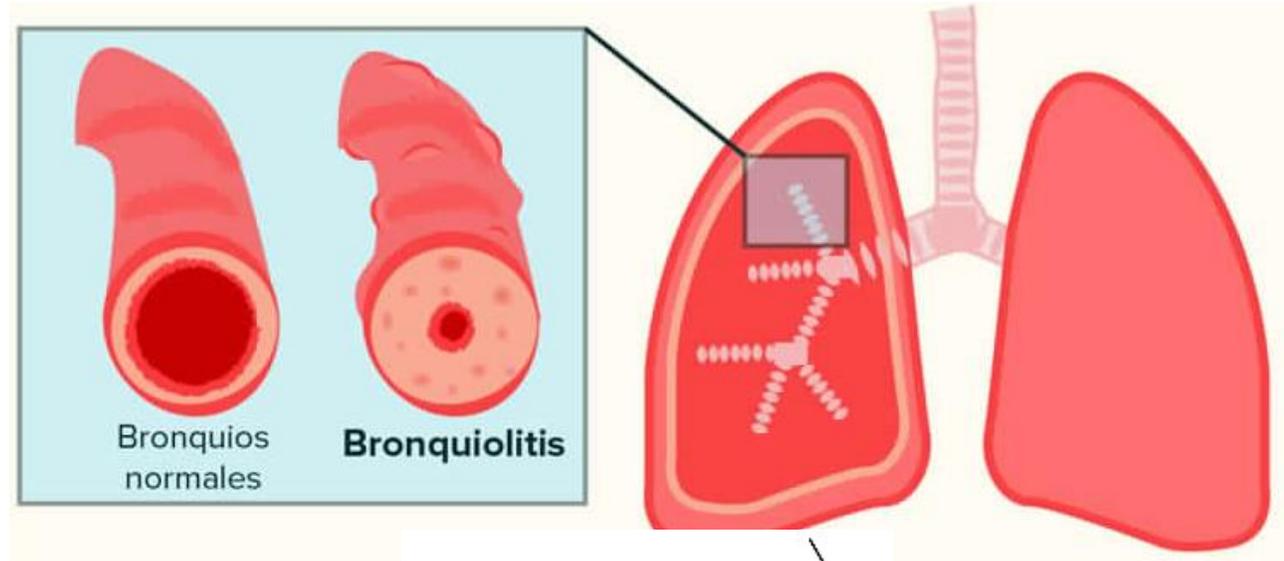
Bronquiolitis



Diversas publicaciones han analizado la relación entre **vitamina D e incidencia y/o severidad de bronquiolitis**, con resultados contradictorios.

Beigelman y cols. 2014 - Evaluaron la relación entre niveles plasmáticos de vitamina D al ingreso y la severidad del episodio agudo de bronquiolitis en lactantes menores de 1 año, considerando duración de la hospitalización, menor saturación de oxígeno y score de severidad (S.Tal modificado).
NO HUBO DIFERENCIAS EN LOS INDICADORES DE SEVERIDAD entre normales y deficiencia.

Moreno-Solis y cols. en un estudio transversal, analizaron una cohorte de 70 participantes entre 1 y 11 meses, encontrando **niveles plasmáticos significativamente menores en aquellos con bronquiolitis moderada-severa versus controles sanos** ($p = 0,022$), con mayor prevalencia de insuficiencia/deficiencia en aquellos mas severos al compararlo con los casos leves, describiendo una **correlación inversa significativa** entre niveles plasmáticos de 25 (OH) vitamina D y severidad.



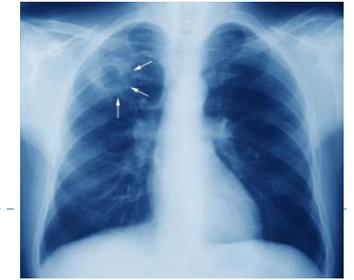


En el 2015, Saad y cols. publicaron el único RCT realizado a la fecha en el que se randomizó a 89 lactantes menores de 2 años a recibir vitamina D3 100 UI/Kg/ día por 7 días (en combinación a terapia estándar) versus placebo.

Se evaluó duración de la hospitalización, tiempo de resolución de los síntomas, duración de la fluidoterapia intravenosa y duración de la oxigenoterapia. El grupo que recibió vitamina D tuvo una significativa menor duración de la hospitalización (139 vs 198 horas, $P < 0,00001$), menor tiempo medio hasta la resolución de los síntomas (96 vs 145 h, $P < 0,00001$) y un menor tiempo necesario para lograr la alimentación oral (20 vs 36 horas, $P < 0,00001$).

No hubo diferencias en tiempo de resolución de la taquipnea, retracciones, duración de la fluidoterapia ni duración de la oxigenoterapia.

Tuberculosis



La relación entre la Tuberculosis (TBC) y la vitamina D no es un hallazgo reciente.

En la era pre – antibiótica, el aceite de hígado de bacalao, una fuente primaria de vitamina D, formaba un pilar importante en el tratamiento de esta enfermedad.

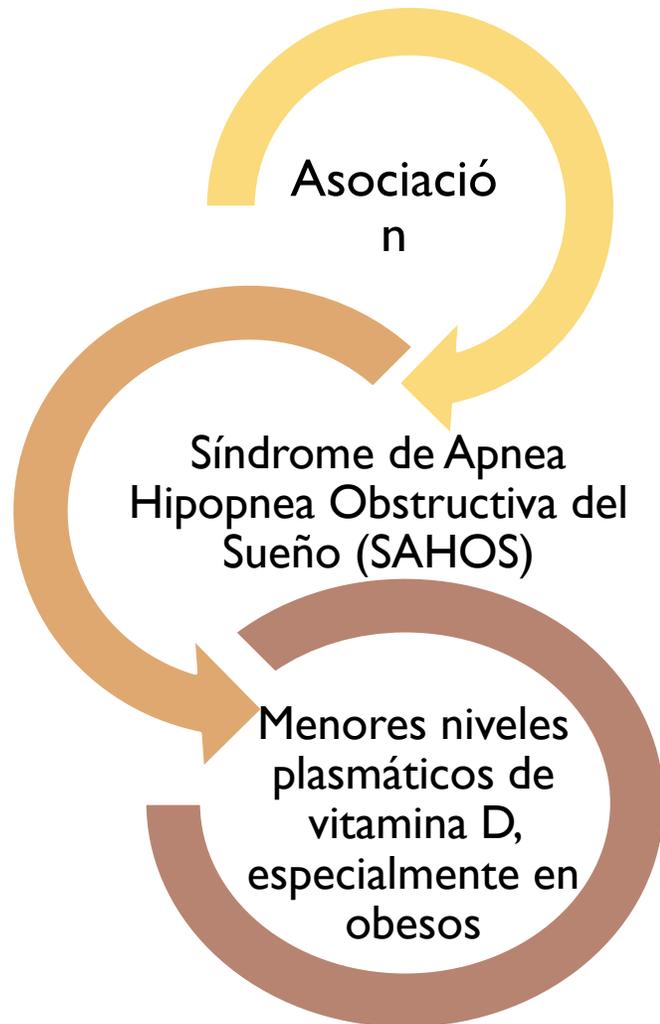
La deficiencia de vitamina D es un hecho **frecuente** en aquellos infectados con Tuberculosis, por lo que se cree que la **depleción de vitamina D puede ser un predictor de TBC debido a su función esencial en el sistema inmune.**

Se ha descrito un **efecto antibacteriano directo** de las catelicidinas sobre el *Mycobacterium Tuberculosis*, a su vez, la vitamina D es esencial en la función antimicrobiana de los macrófagos mediada por $\text{INF-}\gamma$ y su efecto modulador sobre el fenotipo de las células T puede favorecer el control de la TBC.

Estudios en adultos han reportado múltiples beneficios, como por ejemplo un acortamiento en el periodo de conversión del esputo, mejoría en el efecto inhibitorio del tratamiento sobre el recuento de monocitos, citoquinas inflamatorias, quimioquinas y respuesta Th1.

En niños, existe **escasa información conocida** que relacione los niveles séricos de vitamina D e inmunidad a TBC, sin embargo, un estudio reportó un 86% de deficiencia de vitamina D (menor a 20 nmol/ml) o insuficiencia (menor a 75 nmol/ml) en niños con TBC activa.

Trastornos respiratorios del sueño



Especialmente en **obesos**, existiendo una relación directa entre **severidad de los índices respiratorios nocturnos** e **intensidad de la hipovitaminosis D**.

Estudios preliminares sugieren que niños candidatos a adenotonsilectomía exhiben menores concentraciones séricas de 25 (OH) D.

-
- En el 2014, Kheirandish-Gozal y cols. realizaron un estudio observacional y transversal en el que se evaluó a niños con polisomnografía nocturna y niveles plasmáticos de 25 (OH) D a la mañana siguiente. Se dividió a los niños en 4 grupos según IMC y presencia de SAHOS, demostrando que aquellos **niños obesos sin SAHOS expresaron niveles plasmáticos menores de vitamina D versus aquellos no-obesos sin SAHOS** ($P < 0,01$).



Conclusiones

- Las propiedades maduracionales de la vitamina D a nivel pulmonar, objetivadas in vitro, han ido pobremente evaluadas en la practica, con estudios de moderada calidad que reportan una **reducción en días de suplementación de oxígeno y un menor riesgo de SDR en prematuros.**
- Recientes meta-analisis, con evaluación individualizada de los participantes, muestran una significativa **reducción en las exacerbaciones asmáticas severas e infecciones virales agudas** (con suplementación diaria) en aquellos con bajos niveles plasmáticos de vitamina D. No obstante, la Global Initiative for Asthma (GINA) 2018 no la ubica en sus recomendaciones formales.
- Nuevos estudios muestran un **efecto terapéutico en aquellos hospitalizados por bronquiolitis severa**, con evidencia contradictoria al relacionar niveles de insuficiencia/deficiencia con severidad.



Conclusiones

- ▶ Pese a sus propiedades inmunomoduladoras, no se ha demostrado relación entre su suplementación y la evolución de la FQ y TBC pediátrica.
- ▶ Recientemente se ha explorado la asociación entre TRS y vitamina D, demostrándose una **relación directa entre severidad del IAH y déficit de vitamina D**. No obstante, se desconocen su significancia a corto y largo plazo.
- ▶ En consideración a los **bajos costos de la suplementación de vitamina D** y el gran problema económico que representan las exacerbaciones asmáticas e infecciones virales en niños, la **suplementación de vitamina D representaría una estrategia potencialmente costoefectiva en la reducción de una importante causa de morbimortalidad pediátrica.**



▶ GRACIAS!



Bibliografía

- ▶ Vitamina D y enfermedades respiratorias pediátricas. Javier Cepeda S.a , Daniel Zenteno A.a , Claudia Fuentes S.b , Raúl Bustos B.c Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Regional Guillermo Grant Benavente. Concepción, Chile. Rev Chil Pediatr. 2019;90(1):94-101 DOI: 10.32641/rchped.v90i1.747

