



CARTA AL DIRECTOR

Importancia de los niveles de vitamina D en el manejo del asma



Importance of vitamin D levels in childhood asthma management

Sr. Director:

Alrededor de 1.000 millones de personas en todo el mundo presentan niveles de vitamina D inferiores a 75 nmol/l¹. Tanto el estudio transversal de Brehm JM et al.² de 2012 como el estudio de cohorte Confino-Cohen R et al.³ de 2014, constataron asociaciones entre los niveles inadecuados de vitamina D sérica y el aumento de exacerbaciones en pacientes asmáticos, tomando como referencia de control del asma las recomendaciones de la Global Initiative for Asthma (GINA) y fijando en 75 nmol/l el valor normal de vitamina D en suero.

Un metaanálisis publicado por Nurmatov U et al.⁴ arrojó luz al debate, ya que consiguió asociar concentraciones séricas de vitamina D superiores a 75 nmol/l con un papel protector sobre la aparición de sibilancias y con un buen control del asma.

En un estudio transversal realizado por Brehm JM et al.⁵ en 2009 con 616 niños asmáticos se demostró un aumento de la IgE total en aquellos niños que tenían déficit de vitamina D, así como un aumento en la frecuencia de hospitalización. Posteriormente, en 2010, Brehm JM et al.⁶ publicaron otro estudio con 1.024 niños de entre 7 a 10 años, donde se relacionó este déficit de vitamina D con una mayor hiperreactividad bronquial y se concluyó con su asociación al aumento de exacerbaciones del asma infantil. De este modo se pudo relacionar un aumento de las crisis asmáticas con una mayor probabilidad de cualquier hospitalización o visita al servicio de urgencias (*odds ratio*: 1,5; IC del 95%: 1,1-1,9; *p*=0,01).

Por otro lado, relacionando los niveles de vitamina D séricos con la respuesta a los glucocorticoides inhalados, como budesonida en polvo, Sutherland ER et al.⁷ publicaron en 2010 un estudio con 54 adultos asmáticos que resolvió una mejor respuesta a los corticoides en aquellos pacientes con unos niveles suficientes de vitamina D, fijados en 75 nmol/l $\pm$ 15 nmol/l.

Hoy en día contamos con escasos estudios intervencionistas con respecto al uso de suplementos de vitamina D en niños asmáticos. En los estudios más actuales no se realiza ninguna asociación entre el estado basal de vitamina D y las dosis administradas. En cualquier caso, convergemos en un estudio realizado por Majak P et al.⁸, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 6 meses de duración en 48 niños de 5 a 18 años con diagnóstico reciente de asma. La mitad de la muestra recibió budesonida como polvo seco inhalado más placebo y a la otra mitad se le suministró budesonida como polvo seco inhalado con un suplemento de 500 UI diarias de vitamina D, como colecalciferol por vía oral. La incidencia de exacerbaciones plasmó un interesante resultado: el 46% de los infantes con placebo recaían en episodios asmáticos exacerbados, frente a un 17% en los niños con suplemento de vitamina D, pudiéndose establecer que el riesgo de exacerbación de asma fue 8 veces mayor en niños tratados con el placebo que en niños con un nivel sérico de 70 nmol/l o mayor de 70 nmol/l (*odds ratio*: 8,6; IC del 95%: 2,1-34,6). En otro estudio de 2016, Tachimoto H et al.⁹ publicaron un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que comparó la administración de suplementos de vitamina D3 (800 UI/día) por vía oral con un grupo placebo. Los datos que aportaron con respecto al manejo del asma supusieron una diferencia en el número de exacerbaciones en los pacientes suplementados con vitamina D3 oral (8/54: 15%) frente al grupo placebo (12/35: 34%) desde el segundo mes, donde se dejó de administrar el suplemento de vitamina D, hasta los 6 meses (*p*=0,032).

En cuanto a la dosificación y normalización de los niveles séricos de vitamina D, en la actualidad no contamos con estudios que hagan una valoración exhaustiva con respecto a las posibles reacciones adversas, como tampoco contamos con estudios de tipo hipercalcemia, hipercalcemia, mortalidad, calidad de vida u otros efectos negativos. Con respecto al remodelado óseo, Schou J et al.¹⁰ concluyeron en que la administración de 25-OH-vitamina D (600 UI vía oral) no afectó al crecimiento a corto plazo o a los marcadores de recambio óseo en niños con asma tratados con budesonida inhalada en polvo seco con 400 μ g al día. En este contexto señalamos un metaanálisis publicado en 2015 por Loke YK et al.¹¹ en el que evaluaron los efectos de los glucocorticoides inhalados en el crecimiento de niños con asma. Examinando los 23 estudios incluidos en este metaanálisis, concluyeron con que el uso de glucocorticoides inhalados

durante más de 12 meses en niños con asma tuvo un impacto limitado en la velocidad de crecimiento anual. Interpretando en el contexto de la altura promedio de los adultos en Reino Unido, (175 cm para los varones y 161 cm para las mujeres), representó una reducción del 0,7%. Presumimos necesario analizar minuciosamente el impacto desencadenado por el uso de estos glucocorticoides inhalados junto a los suplementos de vitamina D, ya que no disponemos en la bibliografía actual de estudios a largo plazo (más de 12 meses).

Tanto la influencia del intervalo como la dosificación de vitamina D son un área de investigación activa. Destacamos el citado estudio realizado en 2003 por Schou J et al.¹⁰ en el que resuelven la necesidad de dosificar 600 UI diarias durante 6 meses, como mínimo, para situar la concentración sérica por encima de 70 nmol/ml partiendo de pacientes con concentraciones séricas menores de 70 nmol/ml, sin relacionar los diferentes estados basales con la dosis administrada.

En la bibliografía citada hemos encontrado indicios de un efecto protector clínicamente y estadísticamente significativo de la vitamina D contra la exacerbación severa del asma y ninguna evidencia convincente de un aumento en efectos adversos graves. Si bien es verdad que los ensayos han sido estudiados en personas con asma leve o moderada, cabe destacar que las personas con asma grave están sub-representadas.

Resaltamos por tanto la necesidad de encontrar la dosis óptima de vitamina D o el nivel circulante de 25 (OH) D que protege contra las exacerbaciones del asma en niños, ya estos niveles son aún desconocidos y requieren estudios primarios adicionales. Es menester el llevar a cabo más investigaciones para aclarar si existe una diferencia de efecto entre adultos y niños, así como establecer el estado basal de vitamina D y las dosis en estudios intervencionistas. Esto permitirá interpretar y resolver si los efectos de la administración de vitamina D dependen de la concentración basal o de las concentraciones séricas de 25 (OH) D o de ambas.

Agradecimientos

Este trabajo fue llevado a cabo gracias a la ayuda y al asesoramiento de Maria Angeles Salido y al Servicio de Documentación y Biblioteca del Complejo Hospitalario Torrecárdenas, así como al apoyo clínico del Dr. Stephan Vogt.

Bibliografía

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266–81.
2. Brehm JM, Acosta-Pérez E, Klei L, Roeder K, Barmada M, Bou-taoui N, et al. Vitamin D insufficiency and severe asthma exacerbations in Puerto Rican children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:140–6.
3. 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.
4. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: Systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:724–33.e30.
5. Brehm JM, Celedón JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Forno E, et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:765–71.
6. Brehm JM, Schuermann B, Fuhlbrigge AL, Hollis BW, Strunk RC, Zeiger RS, et al. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126, 52–8.e5.
7. Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP, Stevens AD, Leung DYM. Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:699–704.
8. Majak P, Olszowiec-Chlebna M, Smejda K, Stelmach I. Vitamin supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:1294–6.
9. Tachimoto H, Mezawa H, Segawa T, Akiyama N, Ida H, Urashima M. Improved control of childhood asthma with low-dose, short-term vitamin D supplementation: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy*. 2016;71:1001–9.
10. Schou AJ, Heuck C, Wolthers OD. Does vitamin D administered to children with asthma treated with inhaled glucocorticoids affect short-term growth or bone turnover? *Pediatr Pulmonol*. 2003;36:399–404.
11. Loke YK, Blanco P, Thavarajah M, Wilson AM. Impact of Inhaled Corticosteroids on Growth in Children with Asthma: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10:e013342.

Alexandre Xavier Obelleiro Campos^{a,*} y Elena Zafón Chuliá^b

^a *Unidad de Gestión Clínica Biotecnología, Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería, España*

^b *Universitat Politècnica de València, Valencia, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alexandre.obelleiro@gmail.com (A.X. Obelleiro Campos).