



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN
NICOLÁS DE HIDALGO



FACULTAD DE
QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

LA VITAMINA D Y SU RELACIÓN CON EL SISTEMA INMUNE

TESINA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACOBIOLOGO

PRESENTA:

LUCERO SOLIS BARRIGA

ASESOR DE TESINA:

MAESTRA EN CIENCIAS: MARÍA REBECA TINOCO MARTÍNEZ

Morelia, Michoacán, abril de 2019

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la vida por permitirme el estar hoy en día aquí presente y concluir uno de tantos objetivos que me planteé desde que pise por primera vez esta facultad.

A mis padres que muy a su manera me enseñaron que a base de esfuerzo y trabajo puedo lograr todo lo que me proponga, que la vida no es fácil y que aun así debo de salir adelante y nunca darme por vencida.

A mis hermanos, Joan y Jonathan por ser una fuente de motivación para darles un buen ejemplo a seguir y poder ser un apoyo en sus vidas.

A mi asesora de tesina la M.C María Rebeca Tinoco Martínez, por su gran paciencia, tiempo y por el ánimo que me brindó, sin su apoyo profesional no hubiera sido posible este logro, que con su conocimiento impregno en mí el amor e interés por la inmunología.

A mis revisores de la presente recopilación bibliográfica, la E.B.C. Virginia Campos Cabrera, el M.S.P Héctor Gallegos López, el D.C Daniel Godínez Hernández, la D.C Sandra Sánchez Ceja y la Q.F.B Elvira Ramos López por el tiempo que dedicaron para revisar y hacer sus aportes.

Mi agradecimiento a cada uno de los que hoy están presente conmigo, cada uno dio una aportación sumamente importante en mi preparación personal, profesional y espiritual.

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN.....	3
MARCO TEÓRICO.....	4
CAPÍTULO I	4
LA VITAMINA D.....	4
1.1 ESTRUCTURA DE LA VITAMINA D	5
1.2 FUNCIONES.....	5
1.3 ABSORCIÓN Y METABOLISMO	6
1.4 FUENTES	8
1.5 EFECTOS DEL DEFICIT DE LA VITAMINA D.....	10
1.6 EFECTOS DEL EXCESO DE LA VITAMINA D.....	11
1.7 TOXICIDAD	11
1.8 NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D	12
1.9 MÉTODOS DE CUANTIFICACIÓN DE LA VITAMINA D.....	13
CAPÍTULO II	15
SISTEMA INMUNE	15
2.1 ÓRGANOS QUE LO CONFORMAN.....	16
2.1.1 ADENOIDES	17
2.1.2 MÉDULA ÓSEA.....	17
2.1.3 GANGLIOS LINFÁTICOS	17
2.1.4 BAZO.....	17
2.1.5 TIMO	18
2.2 INMUNIDAD INNATA.....	18
2.2.1 COMPONENTES DE LA INMUNIDAD INNATA	19
2.2.1.1 BARRERAS ANATÓMICAS, FÍSICO-QUÍMICAS Y BIOLÓGICAS	19
2.2.1.2 COMPONENTES HUMORALES Y CELULARES.....	20
2.3 ESTRATEGIAS DE RECONOCIMIENTO QUE UTILIZA LA INMUNIDAD INNATA	22

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

2.3.1 RECEPTORES CELULARES PARA LOS MICROBIOS, PRODUCTOS DE LAS CÉLULAS DAÑADAS Y SUSTANCIAS EXTRAÑAS	22
2.3.1.1 CLASES DE RECEPTORES	22
2.4 MECANISMOS DE LA RESPUESTA INMUNE INNATA	23
2.4.1 FAGOCITOSIS:	23
2.4.2 INFLAMACIÓN	25
2.4.3 SISTEMA DE COMPLEMENTO	31
2.5 INMUNIDAD ADAPTATIVA.....	42
2.5.1 TIPOS DE RESPUESTA.....	42
2.5.2 GENERALIDADES DE LA ACTIVACIÓN LINFOCÍTICA Y DE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS..	43
2.5.3 MUESTRA Y RECONOCIMIENTO DE ANTÍGENOS.....	43
2.5.4 DIVERSIDAD DE LINFOCITOS.....	44
2.5.5 RECIRCULACIÓN DEL LINFOCITO.....	48
2.5.6 MOLÉCULAS DEL COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD (CPH): EL SISTEMA DE MUESTRA DE PÉPTIDOS DE LA INMUNIDAD ADAPTATIVA	49
2.5.7 INMUNIDAD CELULAR	51
2.5.8 INMUNIDAD HUMORAL	53
 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	 56
 JUSTIFICACIÓN.....	 58
 OBJETIVOS	 59
 METODOLOGÍA	 60
 RESULTADOS.....	 62
 ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	 91
 CONCLUSIONES.....	 94
 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	 98

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

RESUMEN

La vitamina D (VD) actúa como una hormona esteroide con una gran variedad de funciones fisiológicas, en especial en la regulación del calcio y fósforo.

El sistema inmunitario consta de varias "líneas de defensa" principales:

- 1 La inmunidad innata (natural o inespecífica): es el sistema de defensa que permite controlar a mayor parte de los agentes patógenos que llegan al organismo.
- 2 La inmunidad adquirida (adaptativa o específica): proporciona al organismo una respuesta específica frente a cada agente infeccioso. Se caracteriza por presentar memoria inmunológica específica, la cual evita que el mismo agente infeccioso provoque enfermedad en una segunda infección.
- 3 Las barreras naturales: que lo protegen de la infección de los agentes patógenos.

La relación que mantiene la VD y el sistema inmune en nuestro organismo es a través de un receptor para dicha vitamina, este receptor se encuentra presente en casi todas las células del cuerpo.

Algunas células del sistema inmune tienen la capacidad de metabolizar de manera endocrina la VD gracias a elementos de respuesta para la vitamina D (VDRE) y de esta manera regular factores de transcripción para algunas proteínas como lo son, la catelicidina y la defensina, proteínas importantes para la inmunidad innata.

La VD también tiene la capacidad de regular la diferenciación de linfocitos de clase Th1, es por ello que tiene estrecha relación con enfermedades autoinmunes de tipo inflamatorias.

Las enfermedades infecciosas que se estudiaron en esta revisión bibliográfica fueron la tuberculosis, la sarcoidosis y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Tanto en la tuberculosis como en el VIH la respuesta bajo el estímulo de la vitamina D es favorable, mientras que en la sarcoidosis se encontró una contraindicación sobre esta vitamina.

En tanto a las enfermedades autoinmunes que se abordaron en el presente trabajo fueron el Lupus Eritematoso Sistémico, la Artritis Reumatoide, la Esclerosis Múltiple y la Diabetes Mellitus, la relación que existe entre estas enfermedades con la vitamina D aun es un tema de investigación, pero los estudios que se han llevado a cabo sugieren mejorías en la sintomatología de estos pacientes, por lo tanto es un área de estudios sumamente importante ya que la dosificación de esta vitamina podría mejorar la calidad de vida de las personas que padecen alguna de estas enfermedades por lo tanto un objetivo más es valorar los beneficios de la administración terapéutica de la vitamina D para enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

Palabras clave: autoinmune, infección, inflamación, inmunorregulador, citocinas.

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

ABSTRACT

The vitamin D acts as a steroid hormone with a wide variety of physiological functions, especially in the regulation of calcium and phosphorus.

The immune system consists of several main "lines of defense":

1. Innate immunity (natural or nonspecific): is the system defense that allows controlling most of the pathogens that reach the body.
2. Acquired immunity (adaptive or specific): provides for the body with a specific response to each infectious agent. It is characterized by presenting specific immunological memory, which prevents the same infectious agent from causing disease in a second infection.
3. Natural barriers: that protect you from the infection of pathogens.

The relationship between vitamin D maintains and the immune system in our body is through a receptor for said vitamin, this receptor is present in almost all the cells of the body.

Some cells of the immune system have the ability to metabolize endocrine VD thanks to VDRE (response elements for vitamin D) and thus regulates transcription factors for some proteins such as cathelicidin and defensin, important proteins for innate immunity.

The VD also has the ability to regulate the differentiation of lymphocytes of class h1, it has a close relationship with inflammatory-type autoimmune diseases.

The infectious diseases studied in this literature review were tuberculosis, sarcoidosis and VIH. Both in tuberculosis and VIH the response under vitamin D simulation is favorable, whereas in sarcoidosis a contraindication was found on this vitamin.

In terms of autoimmune diseases that were addressed in the present work were systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis and diabetes mellitus, the relationship between these diseases with vitamin D is still a research topic, but the studies have carried out suggest improvements in the symptomatology of these patients, therefore it is an extremely important area of studies since the dosage of this vitamin could improve the quality of life of people suffering from any of these diseases therefore a goal more is to value the benefits of the therapeutic administration of vitamin D for inflammatory and autoimmune diseases.

INTRODUCCIÓN

Desde el descubrimiento de la vitamina D en 1919, durante muchos años, su estudio se centró en sus acciones a nivel del metabolismo del calcio y su relación con enfermedades como el raquitismo y la osteomalacia. Con el hallazgo del receptor de la vitamina D en las células del sistema inmune, se ha continuado investigando, en este sentido, y actualmente se sabe que la vitamina D juega una participación relevante en la proliferación y diferenciación celular. Estos avances en el conocimiento del papel de la vitamina D en el sistema inmune han llevado a pensar en una posible participación de esta vitamina en la prevención y tratamiento de ciertas enfermedades infecciosas y autoinmunes.

El interés por la vitamina D se pone de manifiesto en el gran aumento, casi exponencial del número de publicaciones sobre la misma en los últimos años.

El receptor de la vitamina D (VDR), se ha descrito en una multitud de tejidos diferentes, como el intestino, el hígado, el corazón, el riñón, el pulmón, pero también en células del sistema inmune, desde el mismo timo, hasta células dendríticas, los macrófagos, los linfocitos T y B. Se ha visto que la vitamina D puede actuar como inmunomodulador. Tras la unión a su receptor VDR, forma un complejo que se transloca a un sitio intracelular, para acabar interactuando con el DNA y dar lugar a la regulación de la transcripción de más de 200 proteínas. El receptor VDR no solo tiene que favorecer la expresión de ciertos genes, mediante su acción histona acetilasa, también inhibe la expresión de otros, por un mecanismo aun no conocido.

La VD afecta a proteínas involucradas en el metabolismo del calcio, como la osteopontina y la osteocalcina, pero también interviene en la proliferación y diferenciación celular, por ejemplo manteniendo algunas células en fase 0, sin permitir que inicien la fase S.

Se revisará los aspectos generales y de importancia de la vitamina D y recordaremos algunos aspectos del sistema inmune para ir señalando donde puede estar implicada la misma.

La vitamina D se implica en la inmunidad innata y la adquirida.

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO I

LA VITAMINA D

Las vitaminas son compuestos orgánicos que cumplen funciones vitales relacionadas con el metabolismo y con la fabricación de hormonas, neurotransmisores, células sanguíneas o material genético. También poseen función enzimática acelerando reacciones químicas, que sin su presencia se llevarían a cabo demasiado lento para tener interés biológico. No producen materia ni energía, pero intervienen en su utilización y en la síntesis de la misma, y mantenimiento de tejidos.

Las vitaminas se pueden dividir en dos grupos, las solubles en agua (hidrosolubles) y las solubles en grasa (liposolubles) (Arakelian, Bazan, & Minckas, 2010).

En la primera categoría se encuentran: tiamina (B1), riboflavina (B2), niacina (B3), ácido pantoténico (B5), piridoxina (B6), biotina, cianocobalamina (B12), ácido ascórbico (vitamina C) y ácido fólico. Están formadas por carbono, oxígeno e hidrógeno y además nitrógeno y/o azufre y/o cobalto. Tienen una función general, menos específica que las liposolubles, actuando como coenzima o como cofactor en diversas reacciones metabólicas. Son solubles en agua por lo tanto su absorción intestinal es rápida y su posterior eliminación por orina también. No se almacenan en el organismo con la única excepción de la vitamina B12. De esto se deduce que el exceso de estas vitaminas no resulta tóxico. De su propiedad hidrosoluble se deriva que se pierdan por el agua de la cocción. Son en general más inestables que las liposolubles.

Las vitaminas solubles en grasa son las vitaminas A, D, E, y K. Su estructura molecular contiene carbono, oxígeno e hidrógeno, con uno o más anillos benzoicos unidos a una cadena hidrocarbonada más larga. Al ser liposolubles seguirán los mecanismos de absorción y transporte de las grasas. Por lo tanto no es difícil deducir que cualquier alteración en la absorción de las grasas, como puede ser el abuso de laxantes, traerá consigo una disminución en la absorción de vitaminas liposolubles. No se eliminan por la orina y tienden a almacenarse en el organismo, principalmente en hígado, riñones y pulmones. Esta característica es la que le confiere a las vitaminas liposolubles un mayor peligro de toxicidad (García A., Las Vitaminas, 2015).

Se hallan relacionadas principalmente a los procesos de formación o mantenimiento de estructuras tisulares, de procesos inmunológicos y actividad antioxidante. De éstas, las vitaminas A y E participan en la protección de las membranas celulares y subcelulares, mientras que las vitaminas D y K participan en la síntesis de proteínas específicas ligadas al metabolismo del calcio y fósforo (Arakelian, Bazan, & Minckas, 2010).

La vitamina D no es una vitamina propiamente dicha, ya que mayoritariamente es elaborada por el propio cuerpo sin que intervengan alimentos orgánicos. A través de la

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

dieta solamente ingerimos el 10-20% de toda la que necesitamos. Actúa también como una hormona al ser capaz de activar / reprimir varios genes (Línea y salud. El megazine de salud, 2015).

1.1 ESTRUCTURA DE LA VITAMINA D

La vitamina D es una mezcla de dos tipos de compuestos químicos denominados esteroides. Los precursores de la vitamina D se encuentran en forma de 7-dehidrocolesterol y ergosterol.

Ambos requieren de la radiación ultravioleta para convertirse en la forma de provitamina (D3-colecalciferol y D2-calciferol, respectivamente) (ver **Fig. 1.1**), y las dos provitaminas deben convertirse en el riñón en la forma metabólicamente activa. La vitamina D2 se encuentra en las plantas, mientras que la 7-dehidrocolesterol (precursor de la D3) se encuentra en nuestra piel. La forma metabólicamente activa es el calcitriol (ver **Fig. 1.2**).

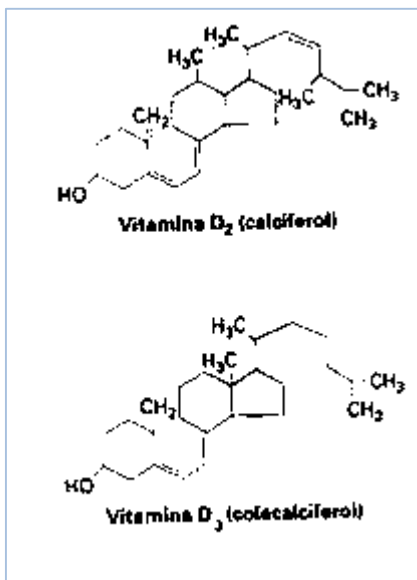


Fig.1.1 Provitamina

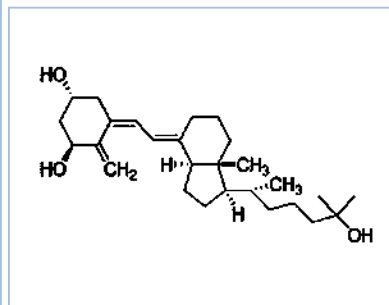


Fig. 1.2 Calcitriol, metabolito activo

1.2 FUNCIONES

Su principal función es la de estimular la absorción de calcio y del fósforo en el intestino delgado. También actúa en la deposición del fosfato de calcio en huesos y dientes, y por lo tanto regula los niveles de calcio sanguíneo, siendo necesaria para el crecimiento y desarrollo del individuo.

La vitamina D actúa como hormona y junto con las hormonas paratiroides y calcitonina controlan el mantenimiento de los valores de calcio en el organismo mediante:

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

- La regulación de la absorción intestinal de calcio y de fósforo.
- Incrementando la reabsorción de calcio en la fase renal, minimizando las pérdidas en orina.
- Produciendo un flujo de iones de calcio del hueso hacia el plasma.
- Las acciones a nivel de hueso y del riñón requieren la presencia de la hormona paratiroidea.

Otros procesos que requieren la intervención del calcio:

- Estímulos nerviosos.
- Contracción muscular.(García A. , Las Vitaminas, 2015)

Múltiples estudios la han involucrado en la regulación y control de la proliferación y diferenciación celular, funcionamiento del sistema inmunitario, ya que se ha demostrado que la vitamina D estimula a células del sistema inmune en el cuerpo humano (ver **Fig.1.3**) (López, López, & Olea, 2012).

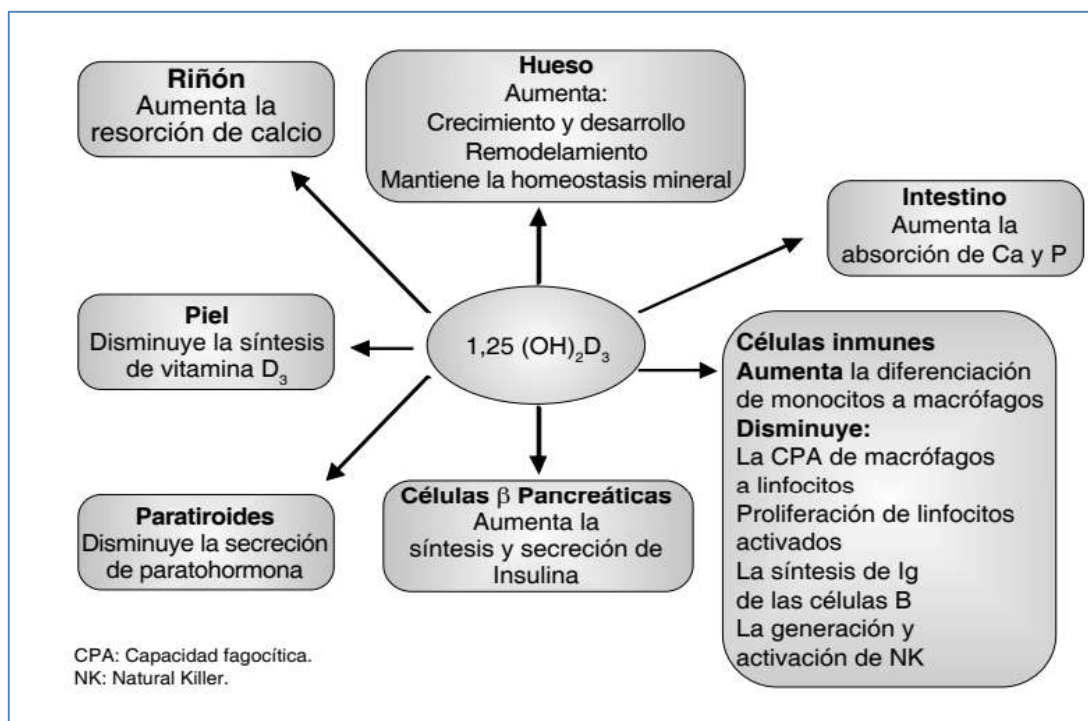


Fig. 1.3 Acciones de la vitamina D3.

1.3 ABSORCIÓN Y METABOLISMO

La vitamina ingerida llega intacta al intestino, donde se integran a las micelas en su parte central ya que son sustancias apolares. La absorción tiene lugar del mismo modo que los lípidos. Cuando las micelas interactúan con el borde de cepillo del enterocito las

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

vitaminas son vertidas al interior del enterocito donde se integran en el núcleo de los quilomicrones. Integradas en los quilomicrones pasan al sistema linfático, cuando vierten a la circulación general llegan al hígado. El hígado es el órgano donde se almacenan las vitaminas liposolubles y de aquí las vitaminas serán vertidas a la circulación general. La vitamina D de la piel o del intestino se fija a una proteína (DBP), también conocida como globulina Gc, para su transporte a los sitios de almacenamiento, hígado, piel, cerebro y huesos. El calciferol en el hígado se hidroxila por la enzima 25-hidroxilasa (CYP2R1) hasta 25-(OH) D₃ (colecalfiferol). Esta es la principal forma circulante de la vitamina D y es transportado en la sangre por la proteína transportadora (DBP). Al llegar al riñón sufre una segunda hidroxilación, con la enzima CYP27B1 dando lugar al 1,25(OH)₂ D₃ (calcitriol) verdadera forma activa en sangre. El calcitriol actúa como una hormona esteroidea que desempeña un papel importante en la homeostasis de la concentración de calcio en sangre estimulado por la hormona paratiroidea (PTH) e inhibido por el calcio, fosfato y el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23). La hipocalcemia estimula la secreción de PTH por la glándula paratiroides, estimulando así en el riñón la formación de calcitriol. De esta forma este compuesto favorece en el intestino la absorción del calcio y en el riñón la reabsorción de calcio y fósforo mediado por la PTH. El catabolismo se lleva a cabo por una enzima, la 24-hidroxilasa, la cual cataliza una serie de etapas de oxidación que tienen como resultado la escisión de una cadena lateral (ver **Fig. 1.4**) (López, López, & Olea, 2012).

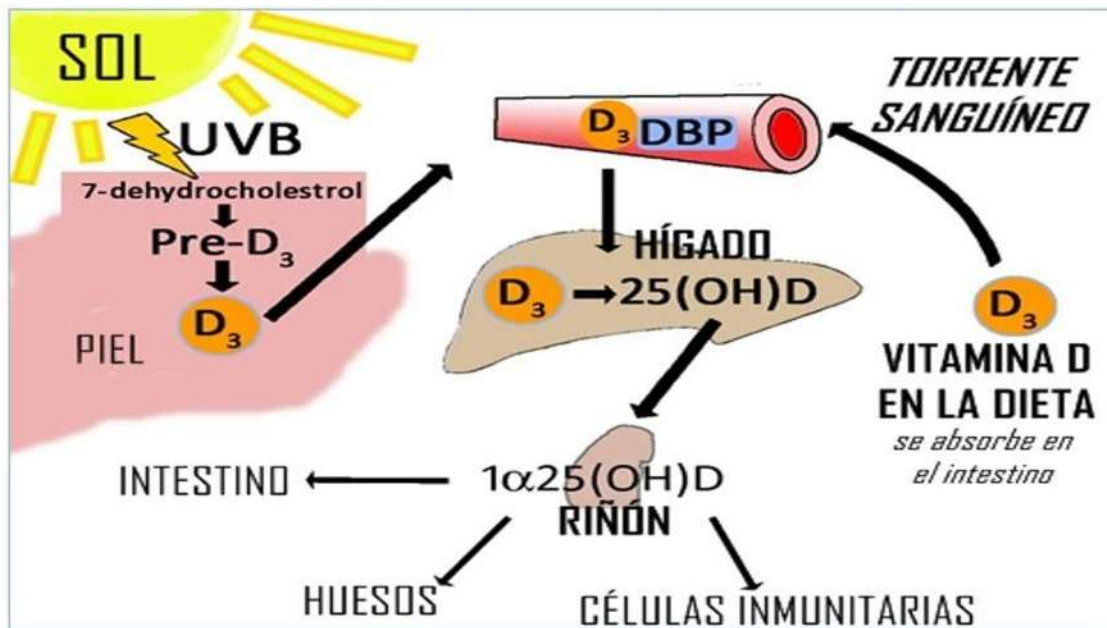


Fig. 1.4 Síntesis endógena de la vitamina D.

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

La síntesis endógena de la vitamina D se induce por la exposición de la piel a los rayos ultravioleta B (UVB) de la luz solar ($\lambda = 290\text{nm}$ a 315nm), que generan conversión fotolítica del 7-dehidrocolesterol a previtamina D3. Además, esta irradiación también produce lumisterol y taquisterol a partir de pre-D3. La síntesis de lumisterol es un proceso reversible y se puede volver a convertir en pre-D, que se une a la proteína de unión a la vitamina D (DBP) y luego se elimina de la piel.

El 7-dehidrocolesterol es el precursor esteroide (provitamina D) en los animales; en las plantas y hongos el precursor es el ergosterol. Ambos precursores se metabolizan hacia vitamina D. Específicamente, el 7-dehidrocolesterol pasa a ser colecalciferol D-3 y el ergosterol pasa a ser ergocalciferol D2 (ver **Fig. 1.5**) (Zuluaga, Alfaro, Balthazar, Jimenez, & Campuzano, 2011).

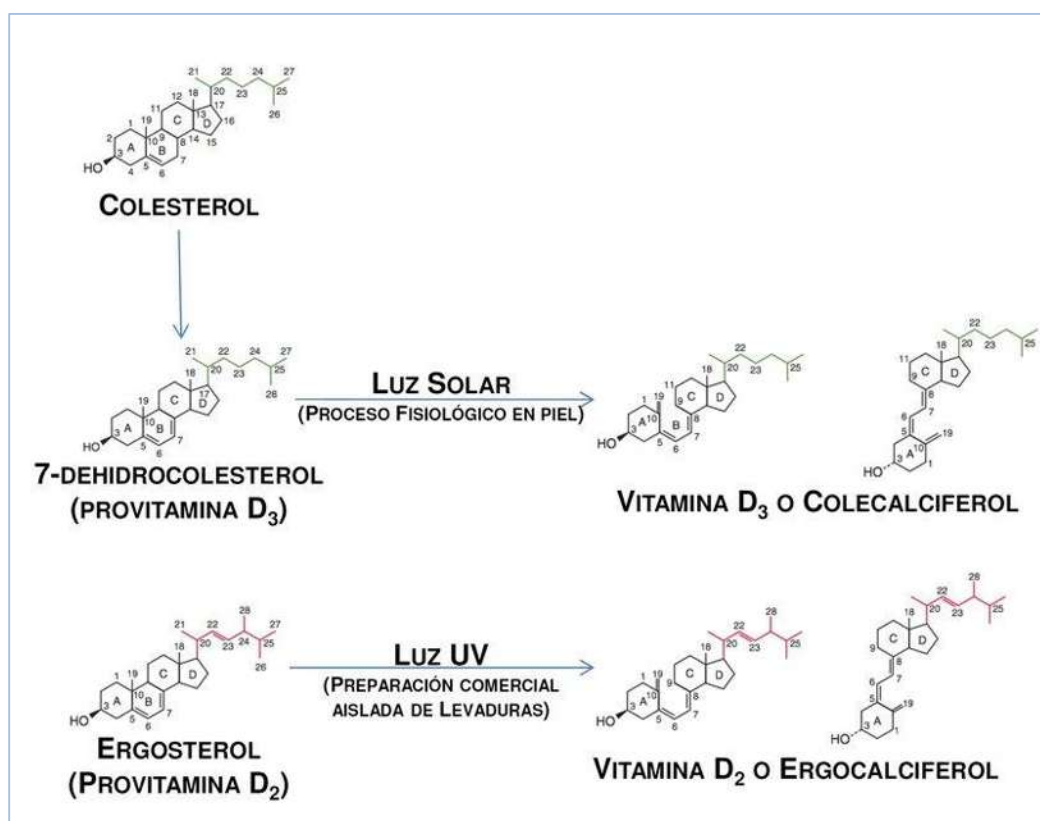


Fig. 1.5 Síntesis de la VD2 y VD3 a partir del colesterol.

1.4 FUENTES

La vitamina D3 se obtiene principalmente de dos fuentes básicas: la dieta (10%) y la producción endógena por conversión fotoquímica a partir de 7-dehidrocolesterol en la epidermis (90%).

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

La exposición a la luz solar entrega a la mayoría de las personas el requerimiento necesario de vitamina D. La vitamina D producida en la piel puede durar, por lo menos, el doble de tiempo en la sangre, en comparación con la que es ingerida. Cuando un adulto, en traje de baño, se expone a una dosis eritematosa mínima de radiación ultravioleta (aquella que causa una ligera coloración rosa en la piel después de 24 horas de la exposición), la cantidad de vitamina D producida es equivalente a la ingesta de 10.000 a 25.000 UI. Los niños y los adolescentes que practican actividades al aire libre, por lo menos dos o tres veces por semana, generalmente sintetizan toda la vitamina D que necesitan. En adultos mayores, la capacidad de sintetizar vitamina D por la exposición a luz solar se encuentra disminuida, debido a que la piel del adulto mayor pierde progresivamente su eficiencia de síntesis de vitamina D. Por eso, en este grupo etario es más frecuente una disminución de las concentraciones de vitamina D, hecho que se puede agravar por la menor exposición solar común en ancianos. El uso de protector solar, importantísimo e indispensable para la prevención de cáncer de piel, disminuye la síntesis cutánea de la vitamina D. La aplicación de protector solar con factor de protección solar (FPS) 8 reduce la síntesis cutánea de vitamina D en 90%; los de FPS 15, en 95% y los de FPS 30, en 99%. En latitudes alrededor de 45 grados norte o 40 grados sur, la radiación de rayos UVB disponible para la síntesis de vitamina D es insuficiente en los meses invernales.

En la dieta se encuentra en alimentos ricos en lípidos, es insoluble en agua por lo tanto no se pierde en el agua de cocción y en general es bastante estable. En forma de colecálciferol, se encuentra en los alimentos de origen animal. Entre estos se incluyen el aceite de hígado de pescado, algunos tipos de pescado como sardina, salmón, arenque y atún, y la yema de huevo. En países donde hay fortificación de alimentos con vitamina D, el mayor consumo de esa vitamina proviene de alimentos fortificados, como la leche, ya que un 98% de la leche se fortifica con vitamina D₂ (ergosterol irradiado), margarina, panes, cereales para el desayuno y jugo de naranja. El contenido de vitamina D en alimentos no fortificados generalmente es bajo, con excepción de pescados como el salmón y la sardina, que llegan a contener de 5 a 15 µg (200 a 600 UI)/100 g. En la **tabla 1**, están listados algunos alimentos ricos en vitamina D (en 100 g de alimento) (Santarosa & Lígia, 2015).

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

Alimento	Tamaño de porción	Vitamina D (UI)
Aceite de hígado de bacalao	23,1 mg/1 cuchara de sopa	924
Salmón a la parrilla	100 g	284
Caballa a la parrilla	100 g	352
Atún enlatado en salmuera	100 g	144
Sardina enlatada en salmuera	100 g	184
Huevo de gallina	50 g/1 unidad media	3
Hígado de buey frito	100 g	36
Margarina fortificada	20 g	62
Cereal para desayuno fortificado	30 g/porción media	52

Fuente: International Osteoporosis Foundation, 2006 (adaptado) (79).

Tabla 1. Contenido de vitamina D en diversos alimentos.

La cantidad de vitamina D que se necesita por día depende de la edad, las cantidades promedio diarias de vitamina D, expresadas en unidades internacionales (UI), que recomienda el Comité de Nutrición y de Alimentos en los EE. UU para las personas de diferentes edades son las siguientes: ver **tabla 2** (National Institutes of Health, 2016).

Etapas de la vida	Cantidad recomendada
Bebés hasta los 12 meses de edad	400 UI
Niños de 1 a 13 años de edad	600 UI mg
Adolescentes de 14 a 18 años de edad	600 UI mg
Adultos de 19 a 70 años de edad	600 UI mg
Adultos mayores de 71 años de edad	800 UI mg
Mujeres embarazadas y en período de lactancia	600 UI mg

Tabla 2. Influencia de la edad sobre los requerimientos de vitamina D.

1.5 EFECTOS DEL DEFICIT DE LA VITAMINA D

La carencia de vitamina D puede conducir a una pérdida de densidad ósea, lo que puede llevar a sufrir osteoporosis y fracturas.

Raquitismo: se da en lactantes y niños. Se caracteriza por falta de crecimiento y deformidades del esqueleto, hay un reblandecimiento de los huesos por parte debido a la

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

escasa mineralización ósea, lo que provoca unas piernas cortas y arqueadas por el peso del cuerpo.

Osteomalacia: es una enfermedad del adulto debido a la deficiente calcificación de la matriz ósea. También provoca reblandecimiento de los huesos.

¿Qué causa la deficiencia de vitamina D?

- No se recibe suficiente vitamina D de la dieta.
- No se absorbe suficiente vitamina D de los alimentos (un problema de mala absorción).
- No se recibe suficiente exposición a la luz solar.
- El hígado o los riñones no pueden convertir la vitamina D en su forma activa en el cuerpo.
- Se toman medicamentos que interfieren con la capacidad del cuerpo para convertir o absorber vitamina D (U.S. National Library of Medicine, 2018).

1.6 EFECTOS DEL EXCESO DE LA VITAMINA D

Los síntomas que aparecen son los siguientes:

- Problemas gastrointestinales.
- Pérdida de apetito.
- Dolor de cabeza.
- Emisión de grandes cantidades de orina.
- Hipercalcemia (aumento de la concentración de calcio en sangre).
- Deposiciones de calcio en tejidos blandos especialmente riñón, donde se pueden formar cálculos renales.

1.7 TOXICIDAD

Los casos de intoxicación por vitamina D son muy raros. Pueden ocurrir debido a superdosificaciones ocurridas por error en la formulación de medicamentos, suplementos y alimentos fortificados, cuando la vitamina D se adiciona en cantidad excesiva o debido al abuso de ingesta de suplementos. Una larga exposición al sol o la excesiva ingesta de alimentos naturalmente ricos en vitamina D no causan intoxicación de esta vitamina. La intoxicación de vitamina D puede llevar a la hipercalcemia y/o hipercalciuria e hiperfosfatemia, produciendo pérdida ósea, litiasis renal y calcificación de vasos sanguíneos y riñones, si no es tratada por un período largo. Los síntomas de la toxicidad incluyen pérdida del apetito, náuseas, vómito, constipación, poliuria, polidipsia, desorientación, pérdida de peso y, en algunos casos, puede ocasionar insuficiencia renal.

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

Algunos estudios muestran que las alteraciones bioquímicas clásicas por intoxicación de vitamina D, es decir, hipercalcemia e hiperfosfatemia, sólo ocurren cuando los niveles séricos de 25-OHD3 son mayores a 200 ng/ml (500 nmol/l), con excepción de pacientes con hiperparatiroidismo primario, sarcoidosis, tuberculosis y linfoma, que pueden desarrollar hipercalcemia en respuesta a un pequeño aumento en los niveles séricos de vitamina D. Tanto el Institute of Medicine(IOM) como la Sociedad Americana de Endocrinología coinciden que un límite superior de los niveles séricos de 25-OHD3 de hasta 100ng/ml (250 nmol/l) es seguro y no provoca intoxicación (Santarosa & Lúgia, 2015).

1.8 NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D

Los niveles séricos considerados como adecuados aún son muy discutidos en la literatura. Bischoff-Ferrari y col., en 2006, evaluaron cuál sería la concentración sérica óptima de la 25-OHD3 para resultados de importancia significativa para la salud pública. Los autores concluyeron que la concentración sérica que traería mayores beneficios estaría alrededor de 75 nmol/l (30ng/ml), aunque sería aún mejor entre 90 y 100 nmol/l (36-40 ng/ml). En 2011, Holick y col., publicaron una directriz para evaluación, tratamiento y prevención de la deficiencia de vitamina D, revisada y apoyada por la Sociedad de Endocrinología de los Estados Unidos. La directriz considera como deficiencia de vitamina D concentraciones séricas de 25-OHD3 menores de 50 nmol/l (20 ng/ml), insuficiencia de vitamina D concentraciones séricas de 25-OHD3 entre 50 y 74,9 nmol/l (20-29,9 ng/ml), y suficiencia entre 75 y 250 nmol/l (30-100 ng/ml). Los indicadores de salud para diferentes concentraciones séricas de 25-OHD3 están enlistados en la **tabla 3** (Santarosa & Lúgia, 2015).

Concentración sérica 25-OHD3 ng/mL nmol/L		Indicador de salud
< 20	< 50	Deficiencia
20 – 30	50 – 75	Insuficiencia
30 – 100	75 – 250	Suficiencia
> 100	> 250	Exceso
> 150	> 375	Riesgo de toxicidad

Tabla 3. Relación entre las concentraciones de vitamina D y la salud.

1.9 MÉTODOS DE CUANTIFICACIÓN DE LA VITAMINA D

Actualmente se aceptan dos tipos de grupos de técnicas para evaluar la cuantificación de la vitamina D:

- Métodos de inmunoensayo, los cuales utilizan anticuerpos dirigidos que reconocen específicamente las formas de la 25-OHD de la vitamina D2 y D3.
- Métodos de detección físicos (cromatográficos), los cuales separan la 25-OHD2 y 25-OHD3, teniendo en cuenta sus respectivas propiedades químicas.

Cada grupo de técnicas tiene sus ventajas y desventajas, sin que exista hoy un consenso real acerca de la mejor técnica a utilizar tanto en investigación como en la práctica clínica de rutina para hacer una adecuada cuantificación de vitamina D. Ver **tabla 4**.

Inmunoensayo manual • Diasorin*radioinmunoensayo (RIA) • IDS† inmunoensayo enzimático • IDS† RIA
Inmunoensayo automatizado† • Diasorin* Liaison Total • IDS†iSYS • Roche§
Métodos de detección directa • HPLC • LC-MS/MS
*DiaSorin Ltd., 1st Floor, Richmond House, Oldbury, Bracknell RG12 8TQ, UK.
† Immunodiagnostics Systems Ltd. (IDS Ltd.), 10, Didcot Way, Boldon Business Park, Boldon, Tyne & Wear NE35 9 PD, UK.
‡ Todos utilizan un marcador quimioluminiscente
§ Roche Diagnostics Limited, Charles Avenue Burgess Hill West, Sussex RH15 9RY, UK.

Tabla. 4 Métodos usados para la cuantificación de vitamina D.

INMUNOENSAYOS:

Los ensayos disponibles bajo esta metodología son fácilmente automatizados y proporcionan un tiempo de respuesta corto con un equipo fácil de usar y disponible a bajo costo. Adicionalmente, diversos kits comerciales se han desarrollado para este tipo de ensayos y se encuentran disponibles. Estos kits utilizan anticuerpos que se unen a la 25-OHD, produciendo una señal quimioluminiscente que permite cuantificar la

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

concentración del analito presente en la solución estudiada. Estos anticuerpos reconocen, con la misma afinidad, dos compuestos diferentes, la 25-OHD2 y 25-OHD3.

MÉTODOS FÍSICOS DE DETECCIÓN:

En la actualidad están disponibles dos métodos que emplean detección directa de vitamina D, no inmunológica:

HPLC y LC-MS/MS. La medición de metabolitos de la vitamina D por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), incorpora una columna de separación seguida de un sistema de detección, el cual incluye un rango amplio de opciones.

Los ensayos para cuantificar vitamina D por medio de LC-MS/MS, emplean unaseparación cromatografía (LC) para aislar la 25-OHD2 y 25-OHD3 y, un sistema para detectar y cuantificar estos compuestos específicos de manera individual (MS/MS). Por otra parte, la cuantificación por medio de LC-MS/MS, además de permitir cuantificar de manera independiente 25-OHD2y 25-OHD3, también podría permitir identificar con alta especificidad y cuantificar, 3-epi-25(OH)D3y 1,25(OH)2D3. Por consiguiente, este método es considerado hoy el recomendado para la medición del estado de vitamina D, tanto en investigaciones como en la asistencia clínica en un laboratorio especializado.

CAPÍTULO II

SISTEMA INMUNE

La definición de *inmunidad* es la protección frente a los microorganismos patógenos infecciosos. El responsable de mantenernos sanos y protegidos es el sistema inmunitario, ya que puede reconocer a millones de moléculas que forman parte de un microorganismo, o bien que están presentes en células o moléculas provenientes de otro individuo. Todas estas moléculas reciben el nombre genérico de *antígenos* y son una señal de lo que no es propio del organismo, lo cual detona la respuesta inmune para atacar a los intrusos mediante la producción de moléculas solubles y células específicas contra ellos. Por lo tanto, si una molécula ajena al organismo es detectada por el sistema inmune, éste se lanzará al ataque de inmediato (Cedillo, López, & Gutierrez, ¿Que es y como funciona el sistema inmune?, 2015). Además, en algunas situaciones, los mecanismos que normalmente protegen a los individuos de la infección y eliminan las sustancias extrañas también son capaces de provocar lesiones tisulares y enfermedad. Por tanto, una definición más concreta de la respuesta inmunitaria es la de una reacción a los componentes de los microbios, así como a macromoléculas, como proteínas y polisacáridos y pequeñas sustancias químicas, que son reconocidos como extraños, independientemente de la consecuencia fisiológica o patológica de tal reacción. En ciertas situaciones, incluso moléculas propias pueden desencadenar respuestas inmunitarias, lo que se llama respuestas autoinmunitarias (Abbas, Lichtman, & Pillai, 215).

El sistema inmune puede considerarse como un sistema homeostático fisiológico, que dentro de ciertos límites contribuye a la integridad del organismo con neutralización del peligro y preservación de lo propio. La respuesta inmune adecuadamente regulada protege al huésped de patógenos y otros agresores ambientales. Frecuentemente es imposible erradicar a un organismo patógeno sin destruir células infectadas. El mecanismo de apoptosis minimiza el daño a células cercanas, sin embargo la inflamación local es parte importante de una respuesta efectiva. Habitualmente el daño es controlado y tolerado; sin embargo, si la inflamación es intensa o crónica y la respuesta inmune mal regulada, se produce daño tisular y disfunción orgánica. Lo anterior, puede originar enfermedades autoinmunes o por hipersensibilidad como la alergia (Vega G., 2008).

Los mecanismos de defensa contra los microbios se incluyen en dos categorías amplias:

La *inmunidad innata* se refiere a los mecanismos que están listos para reaccionar frente a las infecciones incluso antes de que ocurran, es la primera línea de defensa, está mediada por células y moléculas que reconocen productos microbianos y células muertas, e inducen reacciones protectoras rápidas en el anfitrión.

La *inmunidad adaptativa* consta de mecanismos que estimulan (o “se adaptan”) a los microbios, ésta se desarrolla más tarde, después de la exposición de los microbios y otras sustancias extrañas, y es incluso más poderosa que la inmunidad innata en el combate

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

contra las infecciones. Por acuerdo, el término *respuesta inmunitaria* suele referirse a la inmunidad adaptativa (ver **tabla 5**) (Kumar, Abbas, & Aster, 2015).

	Innata	Adaptativa
Características		
Especificidad	Frente a moléculas compartidas por grupos de microbios y moléculas relacionadas producidas por células dañadas del anfitrión	Frente a antígenos microbianos y no microbianos
Diversidad	Limitada; codificada en línea germinal	Muy grande; los receptores se producen por recombinación somática de segmentos génicos
Memoria	Ninguna	Sí
Falta de reactividad frente a lo propio	Sí	Sí
Componentes		
Barreras celulares y químicas	Piel, epitelio de mucosa; moléculas antimicrobianas	Linfocitos en epitelio; anticuerpos secretados en superficies epiteliales
Proteínas sanguíneas	Complemento, otros	Anticuerpos
Células	Fagocitos (macrófagos, neutrófilos), linfocitos citolíticos naturales, células linfocíticas innatas	Linfocitos

Tabla 5. Características de la inmunidad innata y adaptativa.

2.1 ÓRGANOS QUE LO CONFORMAN

Los órganos que forman el sistema inmune se encuentran localizados estratégicamente en todo el cuerpo humano (ver **Fig. 2**). Para las células del sistema inmunitario son fundamentales las adenoides, la médula ósea, los ganglios linfáticos (que también están en intestino formando placas que se conocen como de Peyer), el bazo, el timo y las amígdalas, ya que éstos proveen el microambiente necesario para que ellas maduren. Los dos más importantes son el timo y la médula ósea.

2.1.1 Adenoides

Son un tejido linfoide presente en la nasofaringe infantil, tienen la función principal de servir como sitio captador de antígenos para de esta manera poder reconocer agentes potencialmente patógenos para el organismo. En el tejido amigdalal abundan los nódulos linfoides que están separados por el espacio extrafolicular. En los folículos linfoides abundan los linfocitos B (65%), en el espacio extrafolicular se encuentran en abundancia los linfocitos T (40%) y un 3% a células plasmáticas maduras productoras de inmunoglobulinas. También se encuentran macrófagos y células presentadoras de antígenos como los linfocitos T CD4+ (T helper); ambos interactúan como presentadores y captadores de antígenos(Angulo, 2009).

2.1.2 Médula ósea

Forma el centro de todos los huesos y, además de producir a los glóbulos rojos, también produce las células del sistema inmunitario, parte de las cuales son los linfocitos y también las células fagocíticas; estas últimas se dedican a comer a cuanto intruso llegue al organismo. Ambos tipos de células son piezas clave del enorme rompecabezas que forma al sistema inmunitario (Cedillo, López, & Gutiérrez, ¿Que es y como funciona el sistema inmune?, 2015).

2.1.3 Ganglios linfáticos

Los ganglios linfáticos son órganos encapsulados que se encuentran en el trayecto de los vasos linfáticos, repartidos por todo el organismo. En el cuerpo humano existen entre 500 y 1000 ganglios linfáticos, todo vaso linfático debe pasar por un ganglio antes de desembocar en el torrente sanguíneo. Ayudan a proteger el organismo deshaciéndose de materia extraña, como pueden ser las bacterias, las células tumorales del flujo linfático y generando linfocitos que funcionan en la respuesta inmunitaria. Mientras la linfa es transportada al corazón, se va filtrando a través de ganglios linfáticos que se agrupan a lo largo de los vasos linfáticos. Dentro de los ganglios linfáticos hay macrófagos que fagocitan y destruyen bacterias, virus y otras sustancias extrañas dentro de la linfa antes de devolverla a la sangre(Guillen, 2013).

2.1.4 Bazo

El bazo es el órgano linfático más grande del organismo y además de participar en la respuesta inmune primaria contra microorganismos y proteínas extrañas, tiene otras funciones, entre las que destaca ser un filtro de la sangre para retirar de la circulación a los gerocitos (eritrocitos senescentes) así como a otras células sanguíneas unidas a anticuerpos. La sangre entra al bazo, se filtra a través de los cordones esplénicos y se expone a las células inmunológicamente activas (Vargas, Hurtado, & Villalobos, 2013).

2.1.5 Timo

El timo es un órgano linfoide central o primario localizado en la parte anterosuperior del tórax. Constituye el principal sitio de diferenciación y maduración de las células T (Marsan, Del Valle, & Macias, 2013).

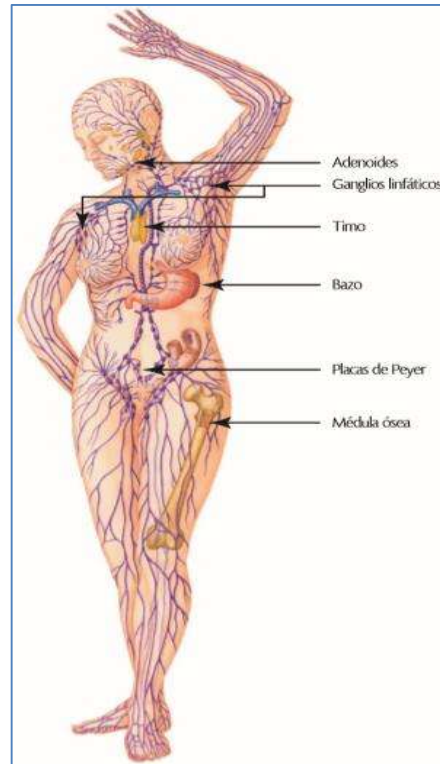


Fig. 2 Localización anatómica de los órganos que conforman el sistema inmunitario.

2.2 INMUNIDAD INNATA

Desde antes de nacer el organismo ya está provisto de un sistema innato o natural, el cual representa la primera línea de defensa contra microorganismos invasores (Cedillo, López, & Gutierrez, ¿Que es y como funciona el sistema inmune?, 2015).

Es un mecanismo rápido, debido a que no requiere expansión clonal de células o proliferación. Al cabo de unas 4 horas del comienzo de la infección actúan diferentes respuestas que no tienen especificidad ni memoria.

El sistema inmunitario innato se basa en la actuación de mecanismos de defensa inespecíficos externos (barreras físico-químicas y biológicas) que tienden a evitar la infección. Cuando los microorganismos consiguen contrarrestar estos mecanismos de

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

defensa externos, actúan los mecanismos de defensa inespecíficos internos (moléculas y células) para la destrucción del patógeno (Pocino, 2016).

2.2.1 Componentes de la inmunidad innata

Los principales componente de la inmunidad innata son barreras epiteliales que bloquean la entrada de los microbios, las células fagocíticas (sobre todo, neutrófilos y macrófagos), las células dendríticas, los linfocitos citolíticos naturales (NK) y varias proteínas plasmáticas, como las proteínas del sistema de complemento (Kumar, Abbas, & Aster, 2015).

2.2.1.1 Barreras anatómicas, físico-químicas y biológicas

- ✓ **Barreras Físicas:** la primera línea de defensa del cuerpo, son las capas de la piel y las superficies mucosas y de tejido glandular conectadas a las aberturas del cuerpo; estas barreras epiteliales evitan la infección al bloquear la entrada de agentes patógenos al organismo.

- Piel: solo suele ser atravesada cuando presenta soluciones de continuidad.
- Moco: envuelve a los agentes extraños e impide que ejerzan su acción.
- Cilios: dificultan el avance del agente, ascensor mucociliar, con agentes surfactantes.
- Tos, estornudo, peristaltismo intestinal.

- ✓ **Barreras químicas:** en estas superficies comprenden sustancias solubles especializadas que poseen actividad antimicrobiana, así como pH ácido. Los agentes patógenos que rompen las barreras físicas y químicas debido a daño, o infección directa de la capa de células epiteliales, pueden sobrevivir en los espacios extracelulares (algunas bacterias, hongos y parásitos) o pueden infectar células (virus y algunas bacterias y parásitos); finalmente se replican y posiblemente diseminan hacia otras partes del cuerpo.

- pH ácido (ej. Estómago, lágrimas, orina, vagina).
- Sales biliares, ácidos grasos.
- Lisozima (muraminidasa): en lágrimas, saliva, mucus, etc.
- Espermina: en semen.
- β -lisina: producida por las plaquetas.
- Lactoperoxidasa: en leche y saliva.
- Proteínas secuestradoras de hierro:
 - Transferrina/Lactoferrina: quela iones hierro y compite con las bacterias por el hierro.

✓ **Barreras biológicas:**

- Microbiota normal: piel, boca, intestino, vagina (Inmunología. Tema 4. Inmunidad innata, 2009).

2.2.1.2 Componentes celulares y humorales

✓ **Células:**

- Fagocitos: macrófagos y PMN neutrófilos.
- Células asesinas naturales: NK.
- Eosinófilos.
- Linfocitos B-1 y linfocitos T intraepiteliales ($\gamma\delta$)

✓ **Factores solubles**

- Proteínas de fase aguda: Proteína C reactiva.
- Citocinas: interferón, TNF.
- Sistema del complemento: vía alternativa.
- Otras: α 1-antitripsina, α 2-macroglobulina, fibrinógeno.
- “Anticuerpos naturales” (producidos por los linfocitos B-1) (Inmunología. Tema 4. Inmunidad innata, 2009).

Los *monocitos* y los *neutrófilos* son fagocitos en la sangre que pueden reclutarse rápidamente en cualquier lugar de infección; los monocitos que entran en los tejidos y maduran se llaman macrófagos. Todos los tejidos contienen macrófagos residentes, los fagocitos profesionales del cuerpo. Estas células no solo detectan la presencia de microbios y otras sustancias ofensivas, sino que también fagocitan a estos invasores y los destruyen.

Otros tipos celulares diversos pueden detectar y reaccionar frente a los microbios. Entre ellos están los *mastocitos*, que pueden producir muchos mediadores de la inflamación e incluso las células epiteliales y endoteliales.

Además de estas células, varias proteínas solubles pueden desempeñar funciones importantes en la inmunidad innata. Las proteínas del sistema de complemento, son proteínas plasmáticas que activan los microbios usando las vías, alternativa y de la lectina de las respuestas inmunitarias innatas; en la inmunidad adaptativa se activa mediante los anticuerpos usando la vía clásica. Otras proteínas circulantes de la inmunidad innata son la lectina ligadora de manosa y la proteína C reactiva, que cubren a los microbios y promueven la fagocitosis (Kumar, Abbas, & Aster, 2015).

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

Linfocitos citolíticos naturales su función es destruir de forma irreversible las células estresadas y anómalas, como las infectadas por virus y las tumorales. Los linfocitos NK suponen alrededor del 5 al 10 % de los linfocitos en sangre periférica. No expresan receptores de células T (TCR), ni inmunoglobulinas. Desde el punto de vista morfológico, los linfocitos NK son de mayor tamaño en comparación con los otros linfocitos y contienen abundantes gránulos azurófilos. Los linfocitos NK pueden matar varias células infectadas por virus y tumorales, sin la exposición previa ni la activación por estos microbios o tumores. Esta capacidad convierte a los linfocitos NK en una línea de defensa temprana contra las infecciones víricas y, quizás, algunos tumores. Se usan con frecuencia dos moléculas de la superficie celular, CD16 y CD56, para identificar los linfocitos NK. El CD16 es un receptor para el Fc de la IgG y confiere a los linfocitos NK la capacidad de lisar células diana cubiertas de IgG. Este fenómeno se conoce como *citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA)*. La función principal del CD56 es la adhesión celular. Se pueden distinguir dos grupos, aquellas que presentan una gran cantidad en la membrana celular (CD56bright) y aquellas cuya expresión es menor (CD56dim). El fenotipo bright está relacionado a la producción de citocinas; mientras el fenotipo dim está relacionado a la actividad citotóxica.

La actividad funcional de los linfocitos NK está regulada por un equilibrio entre señales procedentes de receptores activadores e inhibidores. Hay muchos tipos de receptores activadores, de los cuales el mejor caracterizado es la familia NKG2D. Los receptores NKG2D reconocen moléculas de superficie que inducen varios tipos de estrés, como la infección y el daño del ADN. Los receptores inhibidores del linfocito NK reconocen moléculas propias de la clase I del complejo principal de histocompatibilidad (CPH), que se expresan en las células sanas. Los receptores inhibidores impiden que los linfocitos NK maten células normales. La infección vírica o la transformación neoplásica potencian, a menudo, la expresión de ligandos para los receptores activadores y, al mismo tiempo, reducen la expresión de las moléculas de la clase I del CPH. Debido a ello, el equilibrio se inclina hacia la activación y la célula infectada o tumoral muere.

Los linfocitos NK también secretan citocinas como el interferón γ (IFN- γ), que activa a los macrófagos para que destruyan los microbios ingeridos, y así los linfocitos NK proporcionan una defensa temprana contra las infecciones microbianas intracelulares. La actividad de los linfocitos NK está regulada por muchas citocinas, como las interleucinas IL-2, IL-15 e IL-12. La IL-2 y la IL-15 estimulan la proliferación de los linfocitos NK, mientras que la IL-12 activa la actividad citolítica y la secreción de IFN- γ .

Los linfocitos NK se consideran la primera *célula linfoide innata (ILC)* definida. Diferentes subgrupos de ILC producen IFN- γ , IL-5, IL-17 e IL-22. Las funciones que se han atribuido a las ILC son:

- Defensa temprana contra las infecciones.
- Reconocimiento y eliminación de células estresadas (también llamado vigilancia del estrés).

- Modelado de la respuesta inmunitaria adaptativa posterior, al proporcionar citocinas que influyen en la diferenciación de los linfocitos T.

El interés en estas células se ha visto espoleado por la hipótesis de que participan en las primeras fases de las enfermedades inflamatorias, sobre todo como fuente de citocinas.

2.3 ESTRATEGIAS DE RECONOCIMIENTO QUE UTILIZA LA INMUNIDAD INNATA

2.3.1 Receptores celulares para los microbios, productos de las células dañadas y sustancias extrañas

Las células que participan en la inmunidad innata pueden reconocer ciertos componentes microbianos que comparten, y son esenciales para su carácter infeccioso. Estas estructuras microbianas se denominan *patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos (PAMP's)*. Los leucocitos también reconocen moléculas liberadas por células dañadas y necrosadas, que se llaman *patrones moleculares asociados al daño (DAM's)*. En conjunto a los receptores celulares que reconocen estas moléculas se denominan, *receptores de reconocimiento de patrón (PRR's)*.

Los receptores de reconocimiento de patrón se localizan en todos los compartimentos celulares donde pueden estar presentes los microbios: los receptores de la membrana plasmática detectan los microbios ingeridos y los receptores citosólicos detectan los microbios en el citoplasma.

2.3.1.1 Clases de receptores

-Los receptores de tipo señuelo. Los receptores de reconocimiento del patrón más conocidos son los receptores del tipo señuelo (TLR; del inglés Toll-LikeReceptors). En los mamíferos existen 10 TLR y cada uno reconoce un grupo diferente de moléculas microbianas. Los TLR están en la membrana plasmática y en las vesículas endosómicas. Todos estos receptores envían una señal a una vía común que culmina en la activación de dos grupos de factores de transcripción:

- 1) NF- κ B, que estimula la síntesis y secreción de citocinas y la expresión de moléculas de adhesión, cruciales para el reclutamiento y la activación de los leucocitos.
- 2) Factores reguladores del interferón (IRF), que estimulan la producción de citocinas antivíricas, los interferones de tipo I.

-Los receptores de tipo NOD y el inflamasoma. Los receptores de tipo NOD (NLR) son receptores citosólicos llamados así por su miembro fundador, NOD-2. Reconocen una amplia variedad de sustancias, como los productos de las células necrosadas (p.ej., ácido

úrico y ATP liberado), los trastornos iónicos (p. ej., pérdida de K⁺) y algunos productos microbianos. No se conoce cómo esta familia de receptores consigue detectar tantos signos diversos de daño o peligro. Varios NLR envían señales a través de un complejo multiproteínico citosólico llamado *inflammasoma* que activa la enzima caspasa 1 que escinde una forma precursora de la interleucina 1 (IL-1) para generar la forma que tiene la actividad biológica. La interleucina-1 es un mediador de la inflamación que recluta leucocitos e induce la fiebre. Las mutaciones con ganancia de función de uno de los NLR dan lugar a síndromes con fiebre periódica, llamados síndromes autoinflamatorios, (para distinguirlos de las enfermedades autoinmunitarias, que se deben a reacciones de los linfocitos T y B frente a antígenos propios). Los síndromes autoinflamatorios responden muy bien al tratamiento con antagonista de la IL-1. La vía del NLR-inflammasoma puede también desempeñar una función en muchos trastornos (p.ej., reconocimiento de los cristales de urato por una clase de NLR subyace a la inflamación asociada a la gota, pueden detectar lípidos y cristales de colesterol que se depositan en cantidades anómalas en los tejidos, y la inflamación resultante puede contribuir a la diabetes de tipo 2 asociada a la obesidad y a la aterosclerosis, respectivamente).

-Otros receptores para los productos microbianos. Los receptores para la lectina de tipo C (CLR) expresados en la membrana plasmática de los macrófagos y las células dendríticas, detectan glucanos micóticos y desencadenan reacciones inflamatorias frente a los hongos. Los *receptores de tipo RIG (RLR)*, se localizan en el citosol de la mayoría de los tipos celulares y detectan ácidos nucleicos de virus que se replican en el citoplasma de las células infectadas. Estos receptores estimulan la producción de citocinas antivíricas. Los *receptores acoplados a la proteína G* presentes en los neutrófilos, los macrófagos y la mayoría de los otros tipos de leucocitos, reconocen péptidos bacterianos cortos que contienen residuos N-formilmetionilo, este receptor capacita a los neutrófilos para detectar proteínas bacterianas y estimular las respuestas quimiotácticas de las células. Los receptores para la manosa reconocen azúcares microbianos (que contienen, a menudo, residuos manosa terminales, al contrario que las glucoproteínas de los mamíferos) e inducen la fagocitosis de los microbios (Kumar, Abbas, & Aster, 2015).

2.4 MECANISMOS DE LA RESPUESTA INMUNE INNATA

2.4.1 Fagocitosis:

La fagocitosis consiste en un conjunto de fenómenos que conduce a la formación de *fagosomas*, vacuolas de gran tamaño que contienen partículas sólidas (p. ej., bacterias) o grandes desechos celulares. La fagocitosis es un proceso activo que consume una cantidad importante de energía, lo cual se obtiene a partir del ATP (Maillet, 2003).

La fagocitosis evoluciona a través de una secuencia de tres pasos: ver **(Fig. 2.1)**

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

- 1) *Reconocimiento y fijación*
- 2) *Atrapamiento*
- 3) *Destrucción y degradación del material ingerido*

1) Receptores fagocíticos. Los receptores de manosa, los receptores barredores (o depuradores) y los receptores de diversas opsoninas se fijan a los microbios y los ingieren.

El *receptor de manosa* de los macrófagos es una lectina que se une a los residuos terminales de manosa y fucosa de glucoproteínas y glucolípidos. Estos azúcares son componentes característicos de las moléculas que se hallan en las paredes celulares microbianas, mientras que las glucoproteínas y los glucolípidos de los mamíferos contienen ácido siálico o N-acetilgalactosamina terminales. Así pues, el receptor de manosa reconoce los microbios y no las células del anfitrión.

Los *receptores barredores* fueron originalmente definidos como moléculas que fijan y median la endocitosis de partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas o acetiladas que ya no interactúan con el receptor de LDL convencional. Los *receptores depuradores* de los macrófagos se unen a una amplia variedad de microorganismos, además de las partículas LDL modificadas. Las integrinas de los macrófagos, sobre todo de la Mac-1 (CD11b/CD18), también pueden unirse a los microbios para fagocitarlos.

La eficacia de la fagocitosis mejora sensiblemente cuando los microbios *opsonizados por proteínas específicas (opsoninas)*, para las que los fagocitos expresan receptores de alta afinidad. Las principales opsoninas son los anticuerpos IgG, el producto de degradación C3b del complemento y ciertas lectinas plasmáticas, en especial la de unión a manosa, las cuales son reconocidas por receptores específicos en los leucocitos.

2) Atrapamiento. Después de que una partícula se ha unido a los receptores fagocíticos, extensiones del citoplasma (seudópodos) la envuelven y la membrana se pinza formando una vesícula (fagosoma) que rodea la partícula. A continuación el fagosoma se funde con el gránulo en el fagolisosoma. Durante este proceso, el fagocito también puede liberar contenido del gránulo al espacio extracelular (Kumar, Abbas, & Aster, 2015).

3) Destrucción intracelular de microbios y residuos. La muerte de los microbios es causada por especies reactivas del oxígeno (ERO, también llamadas intermediarios reactivos del oxígeno) y por especies reactivas del nitrógeno, derivadas, sobre todo del óxido nítrico (NO), que, como las enzimas lisosómicas, destruyen los residuos fagocitados. Este es el paso final de la eliminación de los agentes infecciosos y las células necróticas. La destrucción y la degradación de microbios y residuos de células muertas en neutrófilos y macrófagos se producen

con la máxima eficacia tras la activación de los fagocitos. Todos estos mecanismos destructivos están normalmente secuestrados en lisosomas, a los que son llevados los materiales fagocitados. Así, hay sustancias potencialmente nocivas que son segregadas desde el citoplasma y el núcleo de la célula para evitar que el fagocito resulte dañado mientras realiza su función normal (Kumar, Abbas, & Aster, 2015).

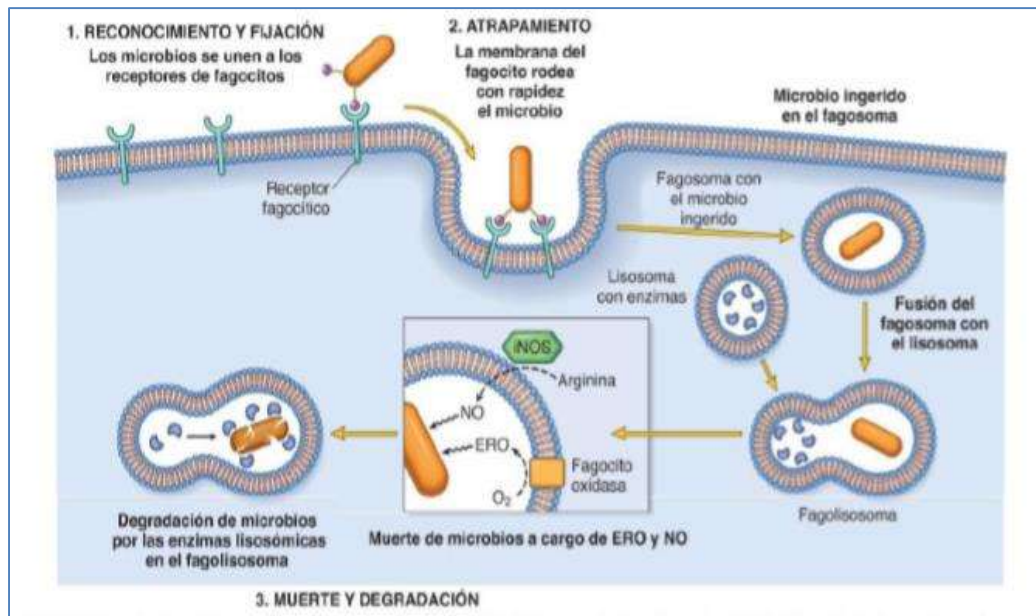


Fig. 2.1 Pasos de la fagocitosis.

2.4.2 Inflamación

La inflamación, reacción de defensa que se manifiesta ante cualquier agresión, actúa como un mecanismo homeostático y tiene como finalidad adaptar al organismo a circunstancias anormales. Es un proceso complejo, que se presenta como respuesta tanto a infecciones como a una diversidad de estímulos generadores de lesión tisular (traumáticos, tóxicos, isquémicos, autoinmunes, etc.). La reacción inflamatoria es útil para destruir, atenuar o mantener localizado al agente lesivo, y simultáneamente inicia una serie de acontecimientos que pueden determinar la cura o reconstrucción del tejido lesionado; por esta razón se afirma que la inflamación es fundamentalmente una respuesta de carácter protector, y de no existir este proceso, las infecciones se propagarían de manera incontrolada, las heridas no se curarían nunca y los órganos lesionados presentarían lesiones supurativas de forma permanente. Sin embargo, en ciertas situaciones, como en reacciones alérgicas y enfermedades crónicas, el proceso inflamatorio constituye el mecanismo patogénico (León, y otros, 2016)

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

Agentes causales exógenos:

- Biológicos. Bacterias, virus, hongos, parásitos.
- Químicos. Se deben considerar, además de los productos industriales y los consabidos ácidos y álcalis, sustancias que, por ser de uso común o cotidiano, pasan desapercibidas como generadoras de procesos inflamatorios.
- Físicos. Principalmente los relacionados con traumatismos, cirugías, quemaduras y radiaciones.

La respuesta inflamatoria es benéfica si es breve y se localiza en el sitio del daño; por el contrario, se torna patogénica, si tiene una extensión o duración excesivas.

Objetivos

- Localizar el proceso
- Remover el agente causal
- Reparar el área dañada

Clasificación: El proceso inflamatorio puede ser agudo o crónico. El agudo, denominado también reacción de fase aguda, puede ser local o sistémico.

▪ **Inflamación aguda local**

La inflamación aguda ocurre en la microcirculación, tiene una evolución relativamente breve; sus características fundamentales son la exudación de líquido y de proteínas plasmáticas (edema), y la migración de leucocitos (principalmente neutrófilos). El proceso es regulado por sustancias que actúan directamente sobre las diferentes poblaciones celulares ubicadas en el entorno del área infectada o lesionada; estas sustancias son secretadas principalmente por mastocitos, basófilos, plaquetas, células fagocíticas y endoteliales.

.Reguladores del proceso:

1. *Mediadores de la inflamación*: Histamina, serotonina, bradicinina, eicosanoides (prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos y leucotrienos), quimiocinas, enzimas (triptasas y otras proteasas), factor activador de plaquetas, fibrina, C3a, C5a.

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

2. *Citocinas*. Tempranas o de «alarma»: IL-1, IL-6, TNF, son las conductoras del proceso. Participan también citocinas quimioattractantes (IL-8); inductoras de la respuesta linfocítica (IL-12, IL-18); generadoras de células en médula ósea (IL-3, GM-CSF); supresoras del proceso (IL-10, TGF- β).

Etapas:

1. *Quimiotaxis*: Es el desplazamiento, que por atracción, realiza una célula a lo largo de un gradiente de concentración de una molécula atrayente. A través de este proceso llegan y se acumulan células en el sitio dañado. Por la acción de quimioattractantes como IL-8, C5a, histamina, leucotrieno (LT) B₄, lipopolisacáridos, restos de fibrina o de colágena, las áreas lesionadas reclutan, además de células de la circulación, aquellas que se encuentran en reposo adheridas a las paredes endoteliales. Inicialmente se captan neutrófilos y posteriormente, en un lapso de 24 a 72 horas, participan monocitos, fagocitos y linfocitos. Las células tisulares (mastocitos, fibroblastos, queratinocitos, etc.) adyacentes a la zona infectada o lesionada, son las primeras en llegar, en ser activadas y en promover la inflamación.

2. *Aumento del diámetro vascular*: Este cambio vascular, inducido principalmente por las sustancias inflamatorias: histamina, bradicinina, eicosanoides, triptasa, que son secretadas desde los primeros segundos por los mastocitos locales, los basófilos y las células endoteliales activadas, aumentan el flujo de sangre hacia el área inflamada, lo que genera elevación de la temperatura y enrojecimiento local (calor y rubor).

3. *Aumento de la permeabilidad vascular*: La dilatación capilar permite el paso de líquido y proteínas sanguíneas (entre las que se encuentran complemento e inmunoglobulinas), éstos al acumularse producen edema (tumor). La distensión de los tejidos, la acción de la bradicinina y el estímulo que todo lo anterior ejerce sobre las terminaciones nerviosas, originan el dolor, última de las cuatro manifestaciones clínicas cardinales de la inflamación: calor, rubor, tumor y dolor, descritas por Celsus.

4. *Adherencia y rodamiento celular*: Inicialmente los neutrófilos (posteriormente los monocitos) se unen a las células endoteliales a través de las moléculas de adherencia de baja afinidad denominadas selectinas. Los leucocitos se desplazan sobre las células endoteliales de las vénulas postcapilares mediante un mecanismo denominado rodamiento; la velocidad de estas células, que normalmente viajan a 4,000 μm por segundo, se reduce a 40 μm . Las quimiocinas (IL-8) se adhieren a la superficie de los leucocitos en rodamiento e inducen en ellos la expresión de otros grupos de moléculas de adherencia de alta afinidad, las integrinas; a su vez la IL-1 y el TNF actúan sobre las células endoteliales para que aumente la expresión de los ligandos (moléculas unidoras) para las integrinas de los leucocitos, con lo que se establece una unión firme entre ambas células.

5. *Estimulación de la vía extrínseca de la coagulación*: En forma simultánea a los eventos señalados, se inicia esta vía. El proceso culmina con la formación de fibrina y un estado

procoagulante, lo que impide la diseminación de gérmenes a través de la circulación sanguínea.

6. *Transmigración o diapédesis celular*: El rodamiento de leucocitos sobre las células endoteliales, culmina con el paso de los leucocitos hacia el foco infeccioso o el tejido lesionado. Los leucocitos pueden pasar a través de las uniones inter celulares. La proteína JAM (moléculas de adhesión de unión), las ocludinas y la cadherinaVE (vaso endotelial) mantienen las uniones laterales de las células endoteliales, al momento de la transmigración se ha observado una pérdida focal de esta última molécula, lo que favorece la apertura. Los leucocitos también pueden pasar de manera transcelular, para lograrlo, los neutrófilos extienden pseudópodos al interior de la célula endotelial y migran a través de sus poros; esta vía es guiada predominantemente por quimiocinas. Una vez que los leucocitos han traspasado la barrera endotelial, pueden llegar al tejido inflamado, guiados por las señales quimioattractantes que en él se generan. En el sitio de la inflamación, las células fagocíticas endocitan al antígeno, lo procesan y lo convierten en pequeños péptidos, los que unidos a moléculas de CPH pueden ser presentados a los linfocitos T. De esta manera, se induce la participación de la inmunidad específica o adaptativa, con lo que se potencializa notablemente la repuesta inmune ante los agresores o causantes de la inflamación. Si la respuesta inflamatoria aguda local es exitosa: el agresor es eliminado, el daño no se extiende, no hay manifestaciones sistémicas, la respuesta es inhibida oportunamente, finaliza en poco tiempo y el tejido es reparado satisfactoriamente. Si por el contrario, el proceso no limitó el daño, la inflamación aguda inicialmente local, se transforma en un proceso sistémico o crónico (Vega B., 2008).

- **Inflamación aguda sistémica.**

La respuesta de fase aguda es inducida principalmente por las citocinas IL-1, IL-6 y TNF liberadas por las células participantes en el proceso de inflamación. Las citocinas, al ser liberadas en grandes cantidades, actúan sobre distintos órganos lo que origina una reacción sistémica, que se puede resumir en los siguientes rubros:

- *Síntesis de proteínas de fase aguda*. El hígado, estimulado principalmente por la IL-6, sintetiza grandes cantidades de factores requeridos para destruir microorganismos y modular el fenómeno inflamatorio. Este grupo incluye, entre otras, a las siguientes proteínas: C reactiva, amiloide sérica, $\alpha 2$ -macroglobulina, lectina unidora de manosa, fibrinógeno, α -1 antitripsina, haptoglobina.

- *Cambios endocrinos*. Aumenta la secreción de hormonas tiroideas, glucagón, catecolaminas, adrenocorticotropa. Este último, regulador importante que disminuye la secreción y acción de las citocinas inflamatorias.

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

– *Aumento del catabolismo de grasas y proteínas.* El TNF participa de manera primordial en la movilización de aminoácidos del músculo para que puedan ser utilizados por el hígado; este mecanismo genera pérdida de peso. Si el proceso se torna crónico, la pérdida de peso aunada a la disminución del apetito que induce el TNF, puede llegar a producir caquexia.

– *Leucocitosis.* El número de leucocitos circulantes aumenta, tanto por la liberación de los que se encuentran adheridos a las paredes de los vasos sanguíneos, como por la producción de células que las citocinas hematopoyéticas (p.ej. IL-3, GM-CSF) inducen en la médula ósea.

– *Fiebre.* El aumento del catabolismo, así como las citocinas inflamatorias y los productos celulares inducen, vía hipotálamo, un aumento de la temperatura corporal, lo que inhibe el crecimiento de muchos microorganismos. El proceso inflamatorio llega a su término, al desaparecer el estímulo que lo origina. Simultáneamente, varios elementos, entre ellos el cortisol, la proteína C reactiva y un número considerable de citocinas, intervienen en la regulación final. Las citocinas reguladoras IL-10 y TGF β , con funciones clave en el control de la inflamación, limitan la magnitud de la respuesta inmune a los antígenos microbianos e inhiben la actividad de IL-1, IL-6 y TNF. Al frenar la inflamación, TGF β promueve la cicatrización, induce angiogénesis, activa fibroblastos, aumenta la producción de colágeno y fibrina, lo que culmina con la reparación del tejido dañado. Finalmente, si el proceso inflamatorio se vuelve crónico, a la exacerbación de las respuestas local o sistémica se sumará la destrucción tisular y el depósito de fibrina en los sitios inflamados. Esto llevará a la limitación o pérdida de la función, así como al daño orgánico y sistémico que un proceso generalizado, como el descrito, puede producir al mantenerse activo durante un tiempo prolongado. (Vega B., 2008).

▪ **Inflamación crónica**

La inflamación crónica es una respuesta de duración prolongada (semanas o meses) en la que la inflamación, la lesión de los tejidos y los intentos de reparación coexisten, con combinaciones variables. Puede continuar después de la inflamación aguda, o presentarse de forma gradual, como respuesta progresiva de bajo nivel, sin manifestaciones de reacción aguda previa.

La inflamación crónica se presenta en los siguientes contextos:

- *Infecciones persistentes* por microorganismos difíciles de erradicar, como micobacterias o ciertos virus, hongos y parásitos. Estos organismos a veces provocan una reacción llamada de hipersensibilidad retardada. La respuesta inflamatoria en ocasiones adopta un patrón específico denominado reacción granulomatosa. En otros casos, la inflamación aguda no resuelta evoluciona a

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

inflamación crónica, como sucede en infecciones bacterianas agudas de pulmón progresan hasta formar un absceso pulmonar crónico.

- *Enfermedades por hipersensibilidad.* La inflamación crónica desempeña un importante papel en un grupo de enfermedades que son causadas por activación excesiva e inapropiada del sistema inmunitario. En determinadas condiciones, las reacciones inmunitarias se desarrollan contra los propios tejidos de la persona, causando enfermedades autoinmunitarias. En estas patologías, los autoantígenos inducen una reacción inmunitaria autoperpetuada que da lugar a lesión tisular e inflamación crónicas. Entre ellas se cuentan la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple. En otros casos, la inflamación crónica es consecuencia de respuestas inmunitarias no reguladas contra microbios, como sucede en la enfermedad inflamatoria intestinal. Las respuestas inmunitarias contra sustancias ambientales normales generan enfermedades alérgicas, como el asma bronquial. Dado que las reacciones autoinmunitarias y alérgicas se desencadenan de manera inapropiada contra antígenos normalmente inocuos, las reacciones no tienen propósito útil alguno, por lo que solo inducen enfermedades. Estas patologías pueden mostrar patrones morfológicos mixtos, con inflamación aguda y crónica, ya que se caracterizan por brotes inflamatorios repetidos. En las fases tardías predomina, a veces, la fibrosis.
- *Exposición prolongada a agentes potencialmente tóxicos, exógenos o endógenos.* Un ejemplo de sustancia exógena son las partículas de sílice, material inerte no degradable, que, cuando se inhala durante períodos prolongados, causa una enfermedad inflamatoria llamada silicosis. La aterosclerosis se considera un proceso inflamatorio crónico de la pared arterial inducido, al menos en parte, por producción excesiva y depósito en los tejidos de colesterol endógeno y otros lípidos.
- Ciertas formas de inflamación crónica pueden ser importantes en la patogenia de enfermedades que, habitualmente, no se consideran trastornos inflamatorios. Entre ellas se cuentan patologías degenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, el síndrome metabólico y la diabetes mellitus de tipo 2 asociada al mismo, y ciertos carcinomas en los que las reacciones inflamatorias favorecen el desarrollo tumoral.

A diferencia de la inflamación aguda, manifestada a través de cambios vasculares, edema e infiltración predominantemente neutrófila, la inflamación crónica se caracteriza por:

- Infiltración por células mononucleares como: macrófagos, linfocitos y células plasmáticas.
- Destrucción de los tejidos, inducida por el agente causal persistente o por células inflamatorias.

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

-Intentos de curación mediante reposición del tejido conjuntivo dañado, desarrollada mediante angiogenia (proliferación de pequeños vasos sanguíneos) y, en particular, fibrosis.

2.4.3 Sistema de complemento

Ya antes del fin del siglo XIX Erlich había usado el término “complemento” para designar la actividad del suero que podía complementar la capacidad de los anticuerpos específicos de lisar bacterias. Pero es Jules Bordet quien descubre (1895) este componente, caracterizado frente a los anticuerpos por su termolabilidad. En 1907 Ferrata comienza a caracterizar algunos de sus componentes recurriendo a métodos de diálisis. Por motivos meramente cronológicos, los componentes iban recibiendo denominaciones a base de números tras la letra “C” conforme se iban descubriendo. Por esta razón, su orden de actuación no guarda en general relación con su nomenclatura.

- NOMENCLATURA

En la ruta clásica (incluyendo el sistema de ataque a la membrana), los componentes son (según su orden de actuación):

C1q, C1r, C1s, C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8 y C9.

Muchos de ellos son proenzimas (zimógenos) que se requiere su rotura proteolítica para convertirse en enzimas activas.

Las formas inactivas se denominan colocando una “i” delante del componente respectivo. Ej. La forma inactiva de C4b es iC4b.

Cuando el componente se escinde proteolíticamente en dos, el fragmento de mayor tamaño se designa colocando tras la denominación del componente original una “b”; el fragmento de menor tamaño se designa con una “a” tras el nombre del elemento original. Ej. La rotura de C3 genera un fragmento grande, denominado C3b y un fragmento pequeño, el C3a.

Hay una excepción (por motivos históricos) el fragmento grande derivado de C2 se llama C2a, y el fragmento pequeño, C2b.

En la rotura alternativa, los componentes se suelen llamar factores, y en muchos casos su nomenclatura es a base de una letra mayúscula: factor B, factor D, factor H, factor P.

- DEFINICIONES

Se define el complemento como un sistema funcional de unas 30 proteínas del suero, que interaccionan entre sí de modo regulado formando una cascada enzimática, permitiendo

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

una amplificación de la respuesta humoral. La activación y fijación del complemento a microorganismos constituye un importante mecanismo efector del sistema inmune, facilitando la eliminación del antígeno y generando una respuesta inflamatoria.

La mayoría de los componentes del complemento se sintetizan en el hígado (excepto C1q, factor D y properdina). El C1q lo sintetizan células epiteliales y el factor D del adipocito.

Existen varios receptores específicos para distintos componentes activados del complemento, y que se localizan en distintas poblaciones de leucocitos (Lañez, 1999)

Los componentes del sistema de complemento pueden clasificarse en siete categorías funcionales: (ver **Fig. 2.2**)

1. *Componentes del complemento iniciadores.* Estas proteínas inician sus cascadas del complemento respectivas al unirse a moléculas unidas a membrana o solubles particulares. Una vez unidas a su ligando activador, pasan alteraciones conformacionales que dan lugar a cambios de su actividad biológica. El complejo C1q, *lectina de unión (binding) a manosa (MBL)* y las ficolinas son ejemplos de componentes del complemento iniciadores.
2. *Mediadores enzimáticos.* Varios componentes del complemento (p. ej., C1r, C1s, MASP2 y factor B) son enzimas proteolíticas que dividen otros miembros de la cascada de complemento y los activan. Algunas de estas proteasas son activadas por unión a otras macromoléculas y al pasar por un cambio conformacional. Otras son inactivas en tanto no son divididas por otra enzima proteasa y, así, se llaman zimógenos: proteínas que son activadas por división proteolítica. Los dos complejos enzimáticos que dividen los componentes del complemento C3 y C5, respectivamente se llaman las C3 y C5 convertasas, y ocupan sitios de importancia fundamental en las cascadas del complemento.
3. *Componentes de unión a membrana u opsoninas.* En el momento de activación de la cascada del complemento, varias proteínas son divididas hacia dos fragmentos, cada uno de los cuales a continuación adopta un papel particular. Para C3 y C4, los fragmentos más grandes, C3b y C4b, sirven como **opsoninas**, que aumentan la fagocitosis al unirse a células microbianas y sirven como marcas de unión para células fagocíticas que portan receptores para C3b o C4b.
4. *Mediadores inflamatorios.* Algunos fragmentos del complemento pequeño actúan como mediadores inflamatorios. Estos fragmentos aumentan el aporte sanguíneo al área en la cual son liberados, al unirse a receptores sobre células endoteliales que revisten los vasos sanguíneos de pequeño calibre e inducen un aumento del diámetro capilar. También atraen otras células al sitio de daño de tejido. Dado que esos efectos pueden ser perjudiciales en exceso, estos fragmentos se llaman **anafilatoxinas**, lo que significa sustancias que causan anafilaxia (“contra protección”). Los ejemplos son C3a, C5a y C4a.
5. *Proteínas de ataque a membrana.* Las proteínas del **complejo de ataque a la membrana (MAC)** se insertan en las membranas celulares de los

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

microorganismos invasores y hacen hoyos que dan lugar a lisis del agente patógeno. Los componentes del complemento MAC son C5b, C6, C7, C8 y múltiples copias de C9.

6. *Proteínas receptoras de complemento.* Las moléculas receptoras sobre superficies celulares se unen a proteínas del complemento y emiten señales para funciones celulares específicas. Por ejemplo, algunos receptores del complemento, como CR1, se unen a componentes del complemento como C3b sobre la superficie de agentes patógenos, lo que desencadena fagocitosis del agente patógeno unido a C3. La unión del componente del complemento C5a a receptores C5aR sobre neutrófilos estimula la degranulación de neutrófilos y la inflamación. Los receptores de complemento se denominan con "R", como CR1, CR2 y C5aR.
7. *Componentes del complemento reguladores.* Las células huésped están protegidas contra lisis mediada por complemento accidental por la presencia de proteínas reguladoras unidas a membrana, así como solubles. Estas proteínas reguladoras comprenden factor I, que degrada C3b, y protectina, que inhibe la formación del MAC sobre células huésped (Owen, Punt, Stranford, & Jones, 2014)

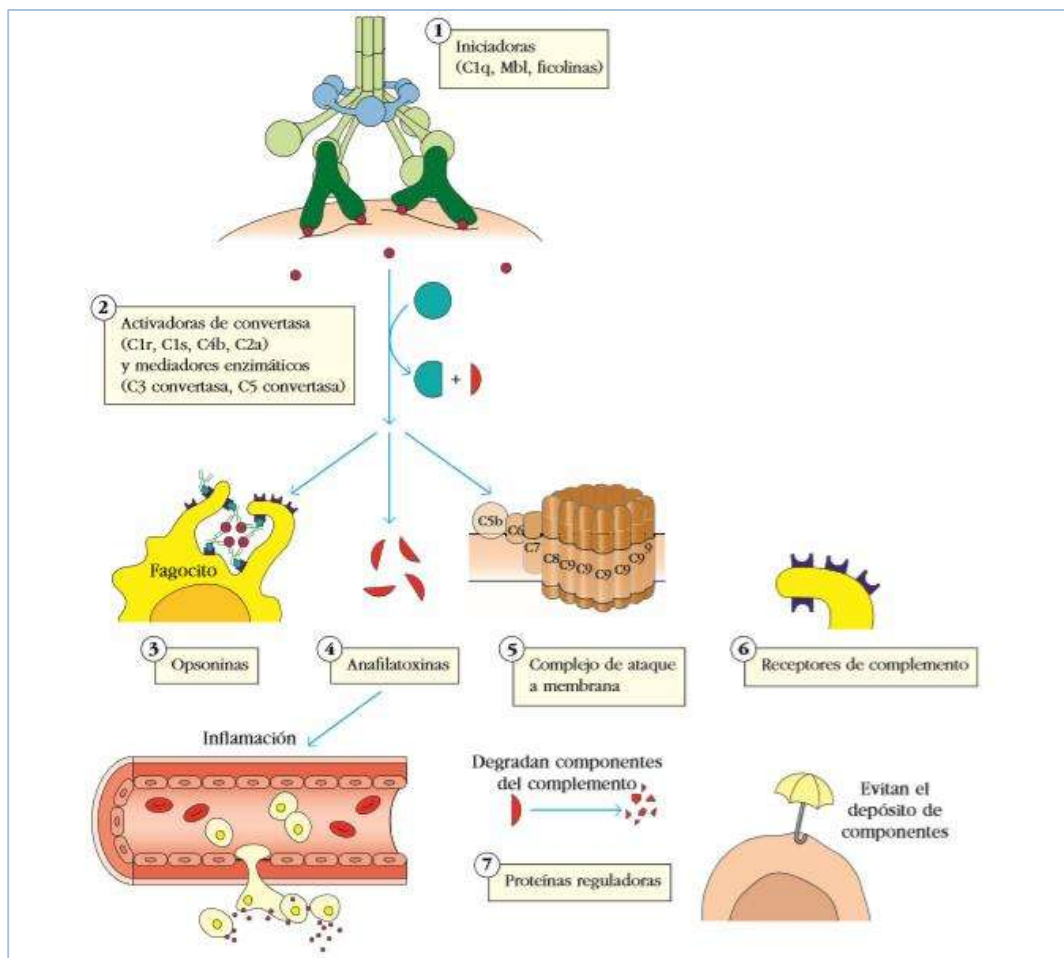


Fig. 2.2 Proteínas involucradas en el sistema de complemento.

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

Las consecuencias de la activación y fijación del complemento incluyen:

- ✓ Lisis del microorganismo o célula diana
- ✓ Opsonización, con la consiguiente mejora de la fagocitosis, y destrucción de patógenos
- ✓ Los productos difusibles del complemento activado provocan un incremento de la quimiotaxis sobre la fagocitosis y funcionan como anafilotoxinas en el control de la respuesta inflamatoria
- ✓ Amplificación de la respuesta humoral específica
- ✓ Eliminación de los inmunocomplejos

Hasta hace muy poco se hablaba de dos rutas de activación del complemento (la clásica y la alternativa), pero recientemente se ha descubierto una tercera vía, denominada vía de las lectinas. Ver **(Fig. 2.3)**

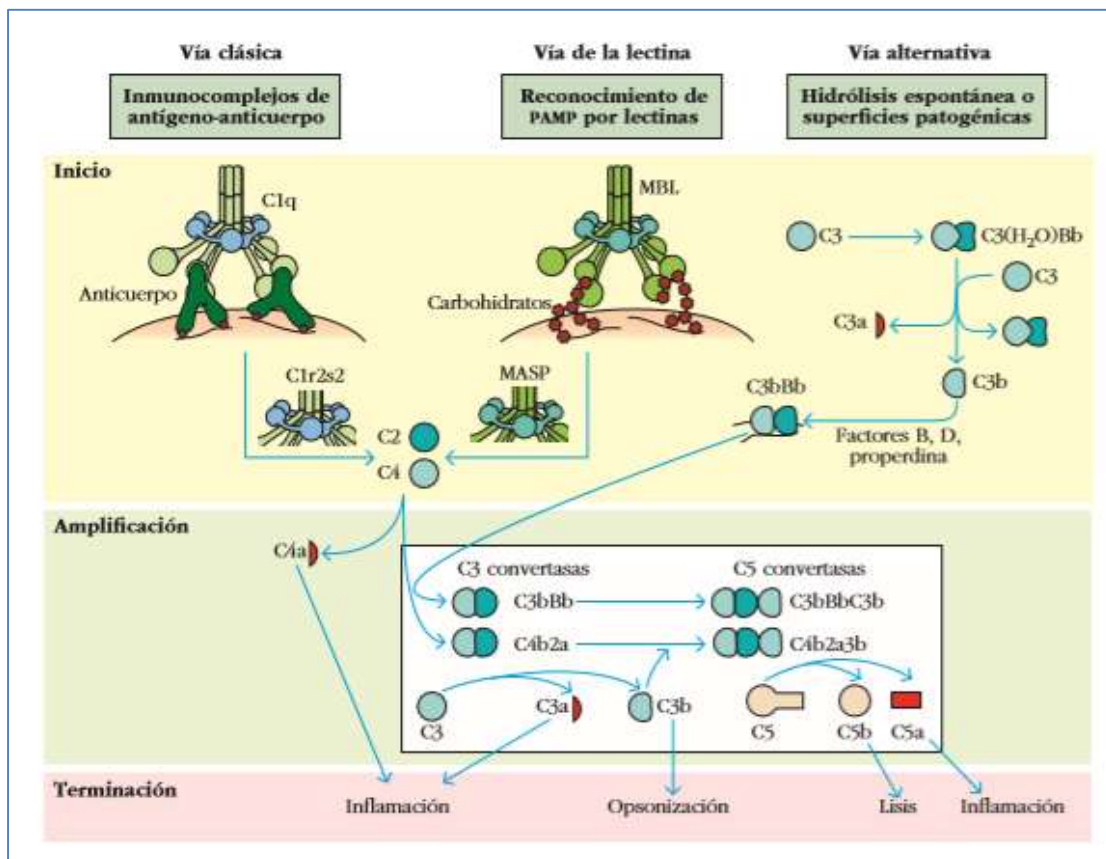


Fig. 2.3 Vías del sistema de complemento.

2.4.3.1 Vía clásica.

La vía clásica de activación del complemento se considera parte de la respuesta inmunitaria adaptativa porque empieza con la formación de complejos antígeno-anticuerpo. Estos complejos pueden ser solubles, o pueden formarse cuando un anticuerpo se une a determinantes antigénicos, o epítomos, situados sobre membranas celulares de virus, hongos, parásitos o bacterias. Los complejos de anticuerpo-antígeno solubles a menudo se denominan inmunocomplejos, y solo complejos formados por IgM o ciertas subclases de anticuerpos IgG son capaces de activar la vía clásica del complemento.

La etapa inicial de activación involucra los componentes del complemento, C1, C2, C3, y C4, que están presentes en el plasma como zimógenos.

La formación de un complejo de antígeno-anticuerpo induce cambios conformacionales en la porción cristalizable (Fc) de la molécula de anticuerpo; este cambio conformacional expone un sitio de unión para el componente C1 del complemento. En el suero, C1 existe como un complejo macromolecular que consta de una molécula C1q y dos moléculas, cada una, de las serinas proteasas, C1r y C1s, mantenidas juntas en un complejo estabilizado por Ca^{2+} ($C1qr_2s_2$). La molécula de C1q en si está compuesta de 18 cadenas polipeptídicas que se asocian para formar seis brazos de triple hélice tipo colágeno, cuyos extremos se unen al dominio C_H2 de la molécula de anticuerpo unido a antígeno.

La unión de C1q a los dominios C_H2 de las regiones Fc de la molécula del anticuerpo que ha formado un complejo con antígeno induce un cambio conformacional en una de las moléculas C1r que la convierte en una enzima serina proteasa activa. Esta molécula de C1r a continuación divide y activa su molécula pareja C1r. Las dos C1r proteasas a continuación dividen y activan las dos moléculas C1s.

La C1s tiene dos sustratos, C4 y C2. C4 es activada cuando C1s hidroliza un fragmento pequeño (C4a). El fragmento C4b se fija de manera covalente a la superficie de la membrana blanco en la vecindad de C1, y después se une C2. En el momento de unión a C4b, C2 se hace susceptible a división por la enzima C1s vecina, y el fragmento C2b de menor tamaño se difunde, y deja atrás un complejo C4b2a enzimáticamente activo. En este complejo, C2a es el complejo que tiene actividad enzimática, pero solo es activo cuando es unido por C4b; este complejo C4b2a se llama C3 convertasa, que hace referencia a su papel en la conversión de C3 hacia una forma activa. El fragmento más pequeño generado por división de C4, C4a, es una anafilatoxina.

La enzima C3 convertasa unida a membrana, C4b2a, ahora hidroliza C3, lo cual genera dos fragmentos desiguales: la anafilatoxina pequeña C3a y el fragmento fundamental C3b. C3b actúa de tres maneras importantes y distintas para proteger al huésped.

En primer lugar, de un modo muy similar al de C4b, C3b se une de manera covalente a superficies microbianas, lo que proporciona una "marca" molecular y, así, permite que células fagocíticas que tienen receptores de C3b rodeen a los microbios marcados; este

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

proceso se llama opsonización. En segundo lugar, las moléculas de C3b pueden fijarse a las porciones Fc de anticuerpos que participan en complejos de antígeno-anticuerpo solubles. Estos inmunocomplejos marcados con C3b son unidos a receptores de C3b sobre fagocitos o eritrocitos, y son fagocitados o transportados al hígado, donde son destruidos.

Por último, algunas moléculas de C3b se unen a la enzima C4b2a localizada a la membrana para formar el complejo de C5 convertasa unido a membrana, trimolecular, C4b2a3b. El componente C3b de este complejo se une a C5, y el complejo a continuación divide C5 hacia los dos fragmentos: C5b y C5a. Por consiguiente, C4b2a3b es la C5 convertasa de la vía clásica. Estas tres tareas logradas por la molécula de C3b la colocan exactamente en el centro de las vías de ataque por complemento. C5b sigue adelante para formar el MAC con C6, C7, C8 y C9 (ver **Fig. 2.4**).

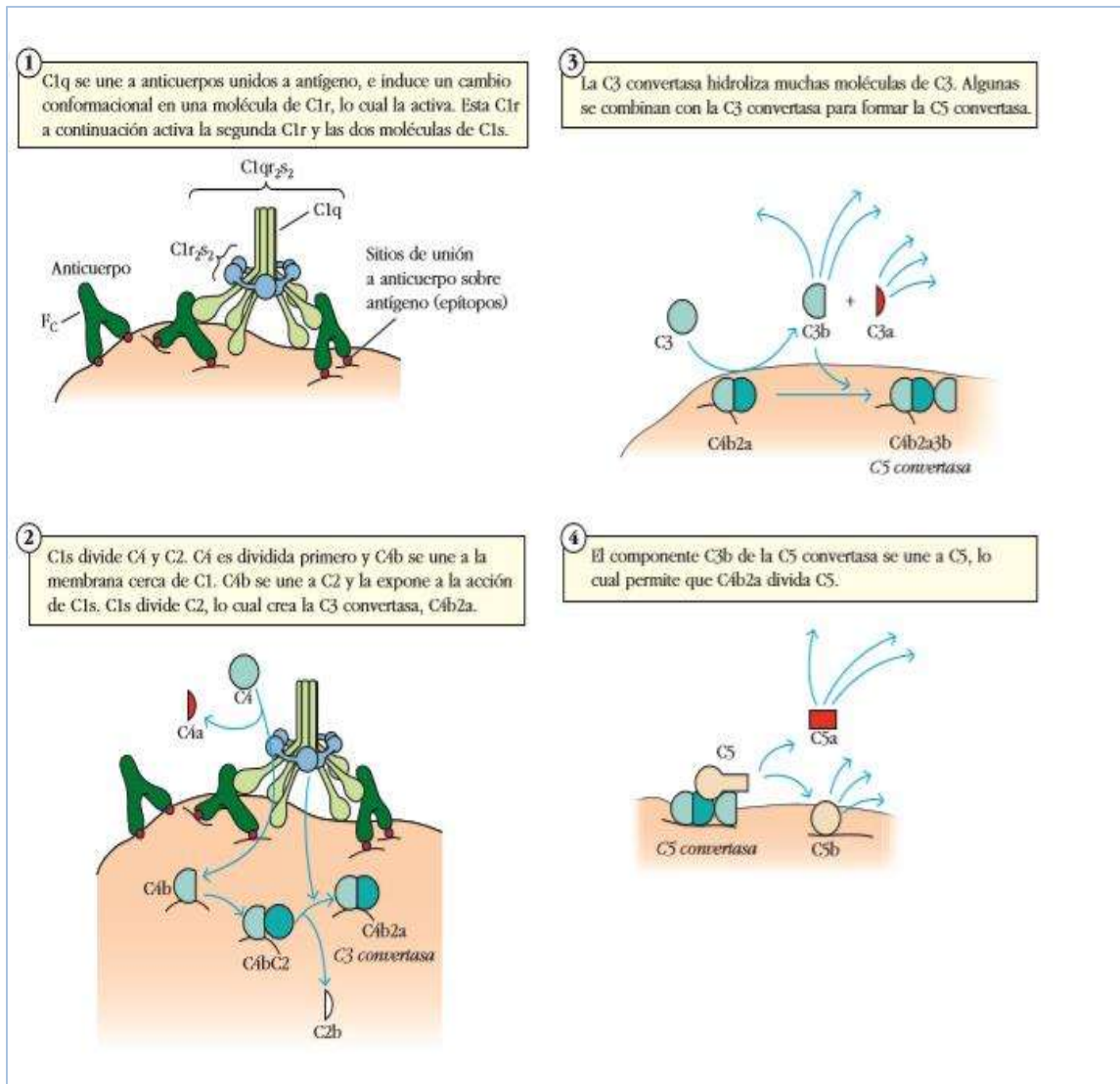


Fig. 2.4 Vía clásica.

2.4.3.2 Vía de la lectina

La vía de la lectina, al igual que la vía clásica, procede por medio de la activación de una C3 convertasa compuesta de C4b y C2a. Aun así, en lugar de depender de anticuerpos para reconocer la amenaza microbiana y para iniciar el proceso de activación del complemento, en esta vía se utilizan lectinas, proteínas que reconocen componentes carbohidrato específicos que se encuentran principalmente sobre superficies microbianas, como sus moléculas receptoras específicas. La lectina de unión a manosa (MBL), la primera lectina que se demostró que es capaz de iniciar la activación del complemento, se une a disposiciones unidas de residuos de manosa que se encuentran sobre superficies microbianas, MBL también reconoce estructuras además de manosa, incluso N-acetil glucosamina, D- glucosa y L- fucosa.

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

La MBL es expresada de manera constitutiva por el hígado y, al igual que C1q, a la cual es estructuralmente parecida, la MBL pertenece a la subclase de selectinas conocidas como colectinas. En fecha más reciente, las ficolinas. La MBL está asociada en el suero con serina proteasas asociadas a MBL, o proteínas MASP. Se han identificado tres proteínas MASP (MASP1, MASP2 Y MASP3), pero casi todos los estudios de la función de las MASP orientan hacia que la proteína MASP2 es el factor de mayor importancia en el siguiente paso de la vía de la MBL.

Las MASP2 muestra relación estructural con la serina proteasa C1s, y puede dividir tanto C2 como C4, lo que da lugar a la C3 convertasa, C4b2a. En la vía de la lectina se utilizan los mismos componentes que en la vía clásica, con la excepción del complejo C1. El receptor de lectina soluble reemplaza al anticuerpo como el complejo de reconocimiento de antígeno, y las proteínas MASP toman el lugar de C1r y C1s en la división de la C3 convertasa y la activación de la misma. Una vez que se forma la C3 convertasa, las reacciones de la vía de la lectina son las mismas que para la vía clásica; la C5 convertasa de la vía de la lectina, al igual que la de la vía clásica, también es C4b2a3b (ver **Fig. 2.6**).

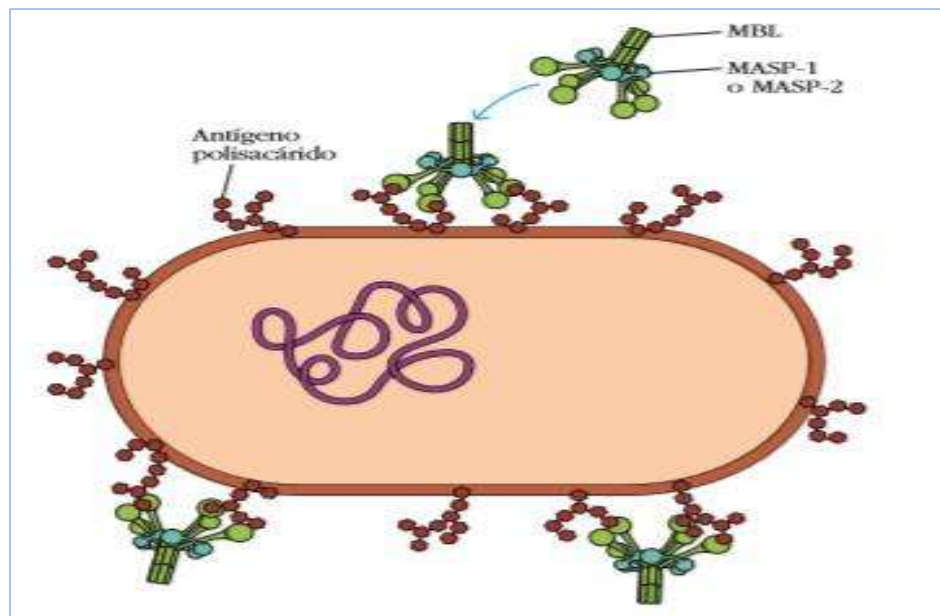


Fig. 2.5 Vía de la lectina.

2.4.3.3 Vía alternativa

El inicio de la vía alternativa de activación del complemento es independiente de interacciones de anticuerpo-antígeno; así también se considera que esta vía, al igual que la vía de la lectina, forma parte del sistema inmunitario innato. De cualquier modo, a diferencia de la vía de la lectina, en la vía alternativa se usa un grupo propio de C3 y C5 convertasas. La C3 convertasa de la vía alternativa está constituida de una molécula de

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

C3b y una molécula singular para la vía alternativa, Bb. A continuación se añade una segunda C3b para sintetizar la C5 convertasa de la vía alternativa.

Investigaciones recientes han revelado que la vía alternativa puede iniciarse de tres maneras. En el primer modo de inicio que se descubrió, la vía “al relentí”, se utilizan los 4 componentes séricos C3, factor B, factor D y properdina. El término al relentí se refiere al hecho de que C3 constantemente está siendo sintetizada y desactivada de manera espontánea, y, así, está “al relentí”. También se han identificado otros dos modos de activación de la vía alternativa: uno es iniciado por la proteína properdina, y el otro por proteasas como la trombina y la calicreína.

- La vía al relentí alternativa: es iniciada cuando C3, pasa por hidrólisis espontánea en su enlace tioéster interno, lo que da la molécula $C3(H_2O)$. Por medios espectrofotométricos se ha demostrado que la conformación de $C3(H_2O)$ es diferente de la proteína original, C3. Se une al factor B volviéndolo susceptible a división por una proteasa sérica, el factor D. Este último divide el factor B, lo que libera una subunidad Ba más pequeña, que se difunde, y deja una subunidad Bb catalíticamente activa que permanece unida a $C3(H_2O)$.

Este complejo de $C3(H_2O)Bb$, que en este punto no está unido a célula alguna, tiene actividad de C3 convertasa. Divide rápidamente muchas moléculas de C3 hacia C3a y C3b. Esta C3 convertasa iniciadora se está formando constantemente en el plasma, y desintegrando algunas moléculas de C3, pero a continuación es degradada con la misma rapidez.

Puesto que el factor B es capaz de unirse a C3b, así como a $C3(H_2O)$, el factor B ahora se une a las moléculas de C3b recién fijadas sobre la superficie de la célula microbiana y de nuevo torna susceptible a división por el factor D, con la generación de complejos C3bBb. Estos complejos C3bBb ahora están ubicados en la superficie de la membrana microbiana. Al igual que los complejos C4b2a de la vía clásica. Para aclarar, hay dos C3 convertasas en la vía al relentí alternativa: una a $C3(H_2O)Bb$ de fase fluida, que activa la vía, y una C3 convertasa $C3(H_2O)Bb$ unida a membrana.

La C3 convertasa C3bBb unida a célula es inestable en tanto no es unida por properdina, una proteína proveniente del suero. Una vez estabilizados por properdina, estos complejos de C3 convertasa C3bBb asociados a célula generan con rapidez grandes cantidades de C3b en la superficie microbiana; éstas, a su vez, se unen a más factor B, lo que facilita su división y activación, y da lugar a amplificación notoria de la tasa de generación de C3b.

Del mismo modo que la C5 convertasa de la vías clásica y de la lectina se formó mediante la adición de C3b al complejo de C3 convertasa C4b2a, la C5 convertasa de la vía alternativa se forma mediante la adición de C3b al complejo de C3 convertasa de la vía alternativa. Por ende, el complejo de C5 convertasa tiene la composición de C3bBbC3b y, al igual que la C3 convertasa, también es estabilizado por unión a properdina, al igual que la C5 convertasa de las vías

clásica y de la lectina, C3bBbC3b divide C5, que sigue adelante para formar MAC (ver **Fig. 2.6**).

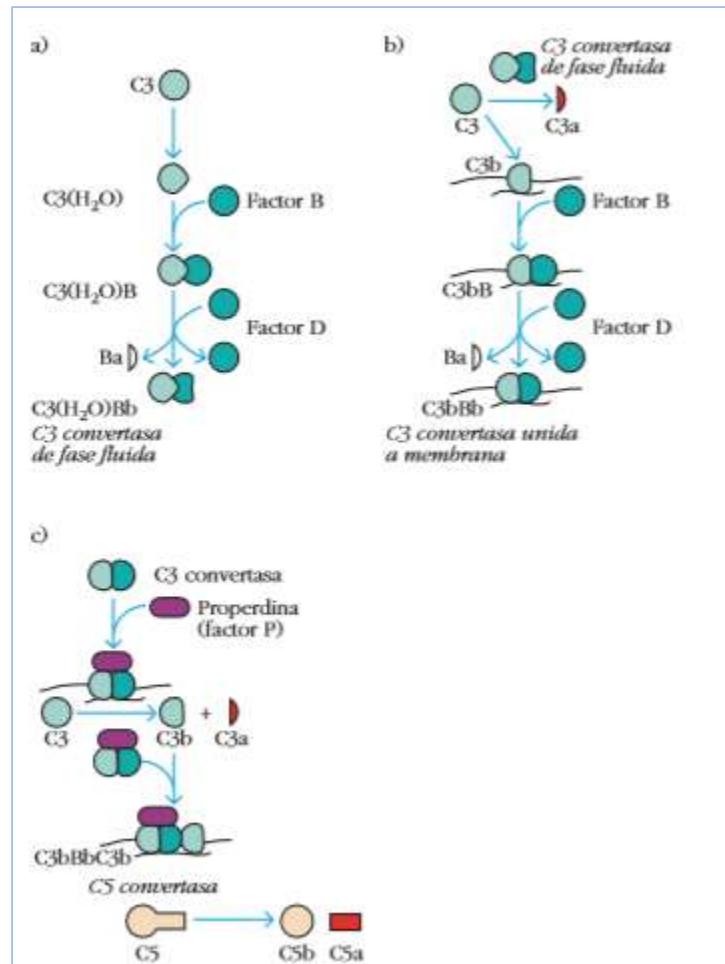


Fig. 2.6 Vía alternativa “al relenti”.

- La vía alternativa activada por properdina: en la sección previa, se introdujo la properdina como un factor regulador que estabiliza la C3 convertasa unida a membrana, C3bBb. Sin embargo, datos recientes sugieren que, además de estabilizar la actividad continua de la vía alternativa, la properdina también puede servir para iniciarla.

Experimentos *in vitro* demostraron que si moléculas de properdina se fijaron a una superficie artificial y se permitió que interactuaran con componentes del complemento purificados en presencia de Mg^{2+} la properdina inmovilizada se unió a C3b y factor B, este factor B unido resultó ser susceptible a división por el factor D, y el complejo C3bPBb resultante actuó como una C3 convertasa eficaz. De este modo, pareció que la properdina podía iniciar la activación de la vía alternativa sobre un sustrato artificial.

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

Empero, probar que un grupo de reacciones puede ocurrir *in vitro* no necesariamente significa que en realidad ocurre *in vivo* (ver **Fig. 2.7**).

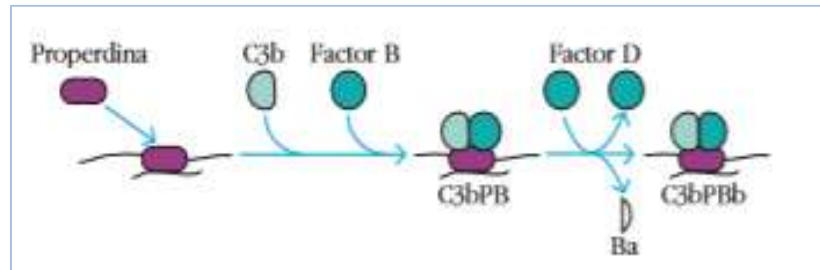


Fig. 2.7 Vía alternativa de la properdina.

- La vía alternativa activada por proteasa: en las vías de complemento y de la coagulación de la sangre se usan división por proteasa, y alteraciones conformacionales para modificar actividades de enzimas.

Hace varias décadas, se mostró que factores proteínicos involucrados en la coagulación de la sangre, como la trombina, podían dividir los componentes C3 y C5 del complemento, *in vitro*, con la liberación de las anafilatoxinas activas C3a y C5a.

Dado que estas reacciones de división requirieron concentraciones de trombina realmente altas, al principio se creyó que no eran significativas desde el punto de vista fisiológico. Aun así, en fecha más reciente se ha demostrado que en un modelo de enfermedad en ratones que el inicio de la cascada de la coagulación podría dar lugar a la división de cantidades importantes desde el punto de vista fisiológico de C3 y C5 para producir C3a y C5a.

De modo específico, en un modelo de inflamación pulmonar aguda por inmunocomplejos, se mostró que la trombina es capaz de dividir C5, con la liberación de C5a activa. De este modo, reacciones inflamatorias fuertes pueden dar lugar a la activación de al menos una parte de la vía alternativa del complemento, por medio de las enzimas de la cascada de la coagulación. Dados los papeles proinflamatorios de las anafilatoxinas, esto daría por resultado amplificación adicional del estado inflamatorio. Desde entonces, experimentos adicionales han revelado que otras enzimas de la vía de la coagulación como la plasmina, son capaces de generar tanto C3a como C5a.

Además, cuando plaquetas sanguíneas son activadas durante una reacción de coagulación, liberan concentraciones altas de adenosin trifosfato (ATP) y Ca^{2+} junto con serina/treoninacinasas. Estas enzimas actúan para fosforilar proteínas

extracelulares, incluso C3b. La C3b fosforilada es menos susceptible a degradación proteolítica que su forma no fosforilada y, así mediante esta vía, la activación de la cascada de la coagulación aumenta todas las vías del complemento.

Las tres rutas comparten las últimas fases, consistentes en el ensamblaje, sobre la superficie del microorganismo, del denominado complejo de ataque a la membrana (MAC). Ver **(Fig. 2.8)**

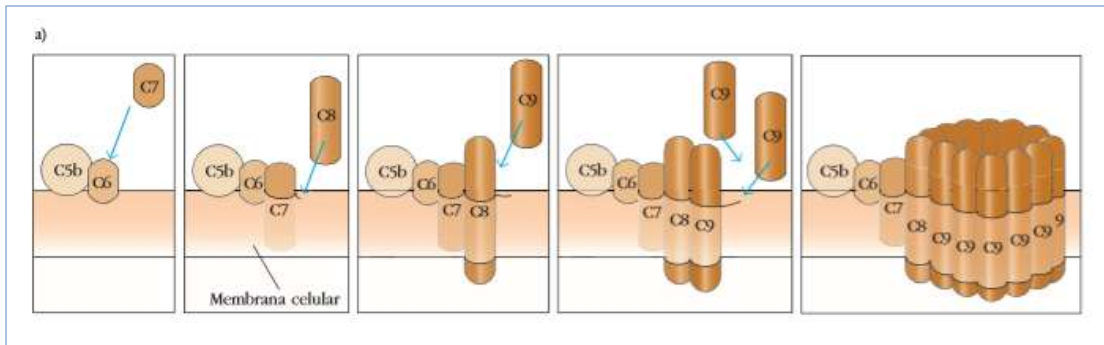


Fig. 2.8 Complejo de ataque a la membrana (MAC).

2.5 INMUNIDAD ADAPTATIVA

La Inmunidad adaptativa (también llamada específica o adquirida) se estimula tras la exposición a agentes infecciosos. Discrimina entre diferentes microorganismos, comprende los linfocitos y sus productos, lo que incluye los anticuerpos. Los linfocitos de la inmunidad adaptativa usan receptores muy diversos para reconocer una gran serie de sustancias extrañas (antígenos).

Este sistema está integrado por la *inmunidad celular* y la *inmunidad humoral*.

2.5.1 Tipos de respuesta

Hay dos tipos de respuesta: la primaria y la secundaria.

- *Respuesta primaria.* En la primera exposición a un agente extraño (sensibilización) la respuesta es débil o ausente y declina con rapidez. Esta respuesta no es inmediata y requiere expansión clonal, lo que dará origen a dos tipos de células: *células efectoras* y *células de memoria*.

El responsable de esta respuesta es el linfocito virgen T o B, que al ser estimulado específicamente por primera vez, forma a partir de una clona más o menos mil

células. Estas células se multiplican de dos a cuatro veces cada 24 horas durante 3 a 5 días. Al desaparecer el antígeno, las células efectoras mueren por apoptosis y sobreviven únicamente las *células de memoria*.

En la respuesta primaria las células efectoras (plasmáticas) derivadas del linfocito B estimulado, secretan anticuerpos o inmunoglobulinas inicial, y principalmente, de la clase M (IgM). Más tarde, se puede iniciar la producción de pequeñas cantidades de alguna otra de sus clases.

Las células efectoras derivadas del linfocito T estimulado secretan citocinas (Th) o citotoxinas (Tc).

- *Respuesta secundaria.* En la segunda exposición al mismo agente la respuesta que se origina es más intensa, más rápida, específica y duradera, lo que se pone de manifiesto la existencia de una *memoria inmunológica*.

En esta respuesta el anticuerpo que se produce principalmente es G (IgG), pero también pueden aparecer IgA o IgE.

Las exposiciones subsecuentes solo producen un pequeño incremento en la respuesta, la cual llega a un límite (respuesta autolimitada).

2.5.2 Generalidades de la activación linfocítica y de las respuestas inmunitarias

Todas las respuestas inmunitarias adaptativas se desarrollan en pasos, que son:

- ✓ reconocimiento del antígeno
- ✓ activación de linfocitos específicos para que proliferen y se diferencien en células efectoras y memoria
- ✓ eliminación del antígeno
- ✓ disminución de la respuesta; las células memoria son los supervivientes a largo plazo.

2.5.3 Muestra y reconocimiento de antígenos

Los microbios y otros antígenos extraños pueden entrar por cualquier lugar del cuerpo. Obviamente es imposible para los linfocitos de todas las especificidades patrullar todas las posibles puertas de entrada del antígeno. De hecho, los antígenos son capturados y concentrados en los órganos linfoides a través de los cuales circulan los linfocitos, lo que incrementa la probabilidad de que los linfocitos encuentren al antígeno que reconocen. Los microbios y sus antígenos proteínicos son capturados por las células dendríticas que residen en los epitelios y los tejidos. Estas células transportan su carga antigénica a los ganglios linfáticos de drenaje. Aquí, los antígenos se procesan y se muestran unidos a moléculas del CPH en la superficie celular, donde los antígenos son reconocidos por los linfocitos T.

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

Los linfocitos B utilizan sus receptores para el antígeno (moléculas de anticuerpo unidas a la membrana) para reconocer antígenos de muchos tipos químicos diferentes, incluidas proteínas, polisacáridos y lípidos.

Incluso antes de que los antígenos de un microbio sean reconocidos por los linfocitos T y B, el microbio desencadena una respuesta inmunitaria innata por medio de su reconocimiento por los receptores de reconocimiento del patrón, este encuentro es la primera línea de defensa y también sirve para activar la inmunidad adaptativa. En el caso de la inmunización con un antígeno proteínico, se administran imitadores de microbios, llamados *adyuvantes*, con el antígeno, que estimulan las respuestas inmunitarias innatas. Durante la respuesta innata, el microbio o el adyuvante activan a las células presentadoras de antígenos para que expresen moléculas llamadas *coestimuladores*, y secretan citocinas que estimulen la proliferación y diferenciación de los linfocitos T. Los principales coestimuladores de los linfocitos T son las proteínas B7 (CD80 y CD86), que se expresan en las células presentadoras de antígenos reconocidas por el receptor CD28 presente en los linfocitos T vírgenes. De este modo, el antígeno (“señal 1”) y las moléculas coestimuladoras producidas durante las respuestas inmunitarias innatas frente a los microbios (“señal 2”) actúan de forma cooperativa para activar a los linfocitos específicos frente al antígeno. La necesidad de la señal 2 desencadenada por el microbio asegura que sean los microbios los que induzcan las respuestas inmunitaria adaptativa y no sustancias inocuas. En las respuestas inmunitarias a los tumores y los trasplantes, la “señal 2” puede proporcionarla sustancias liberadas de células necrosadas (los “patrones moleculares asociados a daño”).

2.5.4 Diversidad de linfocitos

Existen linfocitos específicos frente a un gran número de antígenos, y la entrada de un antígeno activa de forma selectiva a las células específicas frente a él. Este concepto fundamental se denomina *selección clonal*. Los linfocitos expresan receptores específicos para los antígenos y maduran en células con competencia funcional antes de exponerse al antígeno. De los linfocitos que tienen la misma especificidad se dice que constituyen un *clon*; todos los miembros de un clon expresan receptores para el antígeno, idénticos, que son diferentes de los receptores de todos los demás clones. Hay unos 10^{12} linfocitos en un adulto sano, y se calcula que son capaces de reconocer de 10^7 a 10^9 antígenos diferentes. De ahí deriva que el número de células específicas frente a cualquier antígeno sea muy pequeño, probablemente inferior a 1 por cada 100,000 a 1 por cada 1 millón de linfocitos.

La diversidad de receptores para el antígeno se genera mediante la recombinación somática de los genes que codifican las proteínas del receptor. Todas las células del cuerpo, incluidos los progenitores del linfocito, contienen genes del receptor para el antígeno en una configuración en línea germinal (heredada), en la que los genes que codifican estos receptores constan de segmentos separados en el espacio que no pueden

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

expresarse como proteínas. Durante la maduración del linfocito (en el timo de los linfocitos T y en la médula ósea de los linfocitos B), estos segmentos génicos se recombinan en grupos aleatorios y se introducen variaciones en los lugares de recombinación, lo que forma muchos genes diferentes que se pueden transcribir y traducirse en receptores funcionales para el antígeno. Es importante señalar que los genes del receptor para el antígeno en línea germinal existen en todas las células del cuerpo, pero solo los linfocitos T y B contienen los genes recombinados (también llamados reordenados) del receptor para el antígeno (el receptor del linfocito T [TCR] y la inmunoglobulina [Ig] en los linfocitos B [BCR]). Por ello, la presencia de genes recombinados del TCR o de la Ig, que puede demostrarse mediante un análisis molecular, es un marcador de linaje de linfocitos T o B. Además, debido a que cada linfocito T o B y su descendencia clonal tienen un reordenamiento único del ADN (y, por ello, un receptor para el antígeno único), es posible distinguir las proliferaciones policlonales (no neoplásicas). De este modo, el análisis del reordenamiento de los genes del receptor para el antígeno es un ensayo valioso para detectar tumores derivados de los linfocitos.

Linfocitos T

Hay tres poblaciones importantes de linfocitos T, que realizan diferentes funciones. Los linfocitos T colaboradores (Th) estimulan a los linfocitos B para que produzcan anticuerpos y activan a otros leucocitos (p.ej., fagocitos) para que destruyan a los microbios; los linfocitos T citotóxicos (Tc) matan a las células infectadas; y los linfocitos T reguladores (Treg) limitan las respuestas inmunitarias e impiden las reacciones contra antígenos propios.

Los linfocitos T se desarrollan en el timo a partir de precursores que surgen de células madre hematopoyéticas. Los linfocitos T maduros se encuentran en la sangre, donde constituyen el 60 al 70% de los linfocitos, y en las zonas del linfocito T de los órganos linfoides periféricos. Cada linfocito T reconoce un antígeno específico unido a la célula por medio de un TCR específico frente al antígeno. En alrededor del 95% de los linfocitos T, el TCR consta de un heterodímero ligado por enlaces disulfuro compuesto de una cadena polipeptídica α y de una β , cada una con una región variable (de unión al antígeno) y una región constante. El TCR $\alpha\beta$ reconoce antígenos peptídicos que se presentan en moléculas del CPH situada sobre las superficies de las células presentadoras de antígenos. Al limitar la especificidad de los linfocitos T por los péptidos mostrados por las moléculas del CPH de la superficie celular, lo que se llama *restricción por el CPH*, el sistema inmunitario se asegura de que los linfocitos T solo vean antígenos asociados a célula.

Cada TCR está unido de forma no covalente a seis cadenas polipeptídicas, que forman el complejo CD3, y al dímero de cadenas ζ . El CD3 y las proteínas ζ son invariantes (idénticas) en todos los linfocitos T. Participan en la transducción de señales al linfocito T,

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

que son desencadenadas por la unión del antígeno al TCR. Junto con el TCR, estas proteínas forman el *complejo TCR*.

Una pequeña población de linfocitos T maduros expresa otro tipo de TCR compuesto de las cadenas polipeptídicas γ y β . El TCR $\gamma\beta$ reconoce péptidos, lípidos y pequeñas moléculas, sin necesidad de que sean mostrados por proteínas del CPH. Los linfocitos T $\gamma\beta$ tienden a acumularse en las superficies epiteliales, como la piel y la mucosa de las vías digestiva y urogenital, lo que indica que estas células son centinelas que protegen contra los microbios que intentan entrar a través de los epitelios. Otro pequeño subgrupo de linfocitos T expresa marcadores que también se encuentran en los linfocitos NK; estas células se llaman linfocitos NK-T. Los linfocitos NK-T expresan una diversidad muy limitada de TCR y reconocen glucolípidos que muestran proteínas CD1 similares al CPH.

Además del CD3 y las proteínas ζ los linfocitos T expresan otras proteínas que ayudan al complejo TCR en sus respuestas funcionales. Entre ellas están el CD4, el CD8, el CD28 y las integrinas. El CD4 y el CD8 se expresan en dos subgrupos de linfocitos $\alpha\beta$ mutuamente exclusivos. Alrededor del 60% de los linfocitos T maduros son CD4+, en torno al 30% son CD8+. La mayoría de los linfocitos CD4+ actúan como linfocitos colaboradores secretores de citocinas que ayudan a macrófagos y a los linfocitos B a combatir las infecciones. La mayoría de los linfocitos CD8+ actúan como linfocitos T citotóxicos (asesinos) para destruir las células del anfitrión que albergan a los microbios. El CD4 y el CD8 *sirven de correceptores* en la activación del linfocito T, así llamados porque reconocen una parte del mismo ligando que el receptor para el antígeno. Durante el reconocimiento del antígeno, las moléculas CD4 se unen a las moléculas de la clase II del CPH que están mostrando el antígeno y las moléculas CD8 se unen a las moléculas de la clase I del CPH, y los correceptores CD4 o CD8 inician señales que son necesarias para la activación de los linfocitos T. Debido a esta necesidad de correceptores, los linfocitos T colaboradores CD4+ pueden reconocer y responder al antígeno mostrado solo por las moléculas de la clase II del CPH, mientras que los linfocitos T citotóxicos CD8+ reconocen antígenos unidos a las células asociadas a moléculas de la clase I del CPH.

Para responder, los linfocitos T tienen que reconocer no solo complejos antígeno/CPH, sino también señales adicionales proporcionadas por las células presentadoras de antígenos.

Linfocitos B

Los linfocitos B son las únicas células del cuerpo capaces de producir moléculas de anticuerpo, los mediadores de la inmunidad humoral. Los linfocitos B se desarrollan a partir de precursores presentes en la médula ósea. Los linfocitos B maduros constituyen el 10% al 20% de la población de linfocitos periféricos circulantes, también están

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

presentes en los tejidos linfoides periféricos, como los ganglios linfáticos, el bazo y los tejidos linfoides asociados a mucosas. Los linfocitos B reconocen el antígeno a través del complejo del receptor para el antígeno del linfocito B (BCR), los anticuerpos unidos a la membrana de los isotipos IgM e IgD, presentes en la superficie de todos los linfocitos B vírgenes maduros, son el componente que se une al antígeno del complejo del receptor del linfocito B.

Después de la estimulación por el antígeno y otras señales, los linfocitos B evolucionan a *células plasmáticas*, auténticas factorías de proteínas de anticuerpos. Se calcula que una sola célula plasmática puede secretar ciento o miles de moléculas de anticuerpo por segundo, una medida notable del poder de la respuesta inmunitaria para combatir a los microorganismos patógenos. También se detectan células secretoras de anticuerpos en la sangre periférica humana; se les llama *plasmoblastos*.

Además de la Ig de membrana, el complejo del receptor para el antígeno del linfocito B contiene un heterodímero de dos proteínas invariables llamadas Ig α e Ig β . Igual que el CD3 y las proteínas ζ del complejo TCR, la Ig α (CD79a) y la Ig β (CD79b) son esenciales para transducir la señal a través del receptor para el antígeno. Los linfocitos B también expresan otras moléculas que son esenciales para sus respuestas. Entre ellas está el receptor para el complemento del tipo 2 (CR2 o CD21), que reconoce productos del complemento generados durante las respuestas inmunitarias innatas frente a los microbios, y el CD40, que recibe señales de los linfocitos T colaboradores.

Células dendríticas

Las células dendríticas (llamadas a veces *células dendríticas interdigitantes*) son las células presentadoras de antígenos más importantes para iniciar las respuestas del linfocito T contra los antígenos proteínicos. Estas células tienen numerosas prolongaciones citoplásmicas finas que parecen dendritas, de las que reciben su nombre. Varias características de las células dendríticas son responsables de su función clave en la presentación del antígeno. Primera, estas células se localizan en el lugar correcto para capturar antígenos: debajo de los epitelios, el lugar frecuente de entrada de los microbios y de antígenos extraños, y en los intersticios de todos los tejidos, donde pueden producirse antígenos. Las células dendríticas inmaduras que están dentro de la epidermis se llaman *células de Langerhans*. Segunda, las células dendríticas expresan muchos receptores para capturar y responder a los microbios (y otros antígenos), como los TLR y las lectinas. Tercera, en respuesta a los microbios, las células dendríticas son reclutadas en las zonas de linfocitos T de los órganos linfoides, un lugar ideal para presentar los antígenos a los linfocitos T. Cuarta, las células dendríticas expresan cantidades elevadas de CPH y de otras moléculas necesarias para presentar antígenos a los linfocitos T y activarlos.

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

Un segundo tipo de célula con forma dendrítica se localiza en los centros germinales de los folículos linfoides del bazo y los ganglios linfáticos, y se llama *célula dendrítica folicular*. Estas células tienen receptores para el Fc de la IgG y receptores para el C3b, y pueden atrapar el antígeno unido a los anticuerpos o a proteínas del complemento. Estas células intervienen en las respuestas inmunitarias humorales al presentar antígenos a los linfocitos B y seleccionar los linfocitos B que tienen la mayor afinidad por el antígeno, lo que mejora la calidad del anticuerpo producido.

Macrófagos

Los macrófagos forman parte del sistema mononuclear fagocítico.

Aquí se presentan sus importantes funciones en las fases de inducción y efectora de las respuestas inmunitarias adaptativas:

- Los macrófagos que han fagocitado microbios y antígenos proteínicos procesan los antígenos y presentan fragmentos peptídicos a los linfocitos T, de este modo, los macrófagos actúan como células presentadoras de antígenos en la activación del linfocito T.
- Los macrófagos son células efectoras clave en ciertas formas de inmunidad celular, la reacción que sirve para eliminar los microbios intracelulares. En este tipo de respuesta, los linfocitos T activan a los macrófagos y potencian su capacidad de matar a los microbios ingeridos.
- Los macrófagos también participan en la fase efectora de la inmunidad humoral, los macrófagos fagocitan y matan de forma eficiente a los microbios que están opsonizados por IgG o C3 b.

2.5.5 Recirculación del linfocito

Los linfocitos recirculan constantemente entre los tejidos y se alojan en lugares particulares; los linfocitos vírgenes atraviesan los órganos linfoides periféricos, donde se inician las respuestas inmunitarias, y los linfocitos efectores migran a las zonas de infección e inflamación. Este proceso de recirculación del linfocito es más importante para los linfocitos T, porque los linfocitos T vírgenes tienen que circular a través de los órganos linfoides periféricos, donde se concentran los antígenos, y los linfocitos T efectores tienen que localizar y eliminar a los microbios en cualquier lugar de infección. Por el contrario, las células plasmáticas permanecen en los órganos linfoides y en la médula ósea, y no

necesitan migrar a los lugares de infección, porque secretan anticuerpos que son transportados a tejidos distantes.

2.5.6 Moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH): El sistema de muestra de péptidos de la inmunidad adaptativa

La función de las moléculas del CPH es mostrar fragmentos peptídicos de antígenos proteínicos para su reconocimiento por linfocitos T específicos frente al antígeno. Como las moléculas del CPH son fundamentales para el reconocimiento de los antígenos por los linfocitos T y están ligadas a muchas enfermedades autoinmunitarias, es importante revisar brevemente la estructura y la función de estas moléculas. Las moléculas del CPH se descubrieron como productos de genes que provocan rechazo de órganos trasplantados, y su nombre deriva de su papel en la determinación de la compatibilidad tisular entre los sujetos. En los seres humanos, las moléculas del CPH se llaman *antígeno leucocítico humano* (HLA), porque se detectaron en un principio en los leucocitos mediante la unión de anticuerpos. Los genes que codifican moléculas del HLA se agrupan en un pequeño segmento del cromosoma 6. El sistema de HLA es muy polimórfico, lo que significa que hay muchos alelos de los genes del CPH en los seres humanos, y los alelos del HLA de cada sujeto difieren de los heredados por la mayoría de los demás sujetos de la población. Esto constituye una barrera formidable para el trasplante de órganos.

En función de su estructura, la distribución y la función celular, los productos de los genes del CPH se clasifican en dos clases principales:

- Las *moléculas de la clase I del CPH* se expresan en todas las células nucleadas y en las plaquetas. Son heterodímeros que constan de una cadena polimórfica α , o pesada (44kDa), ligados de forma no covalente a una proteína no polimórfica de menor tamaño (12kDa) llamada microglobulina β_2 . La cadena α está codificada por tres genes, designados HLA-A, HLA-B y HLA-C, que se disponen muy juntos en el locus del CPH. La región extracelular de la cadena α está dividida en tres dominios α_1 , α_2 y α_3 . Los dominios α_1 y α_2 forman una hendidura, o surco, donde se unen los péptidos. Los aminoácidos polimórficos recubren los laterales y la base del surco de unión al péptido, lo que explica por qué diferentes alelos de la clase I se unen a diferentes péptidos.

Las moléculas de la clase I del CPH muestran péptidos que derivan de proteínas, como antígenos víricos y tumorales, que se localizan en el citoplasma y suelen producirse en la célula y los péptidos asociados a la clase I son reconocidos por linfocitos T CD8+. Las proteínas citoplásmicas se degradan en los proteasomas y los péptidos se transportan en el retículo endoplásmico (RE), donde se unen a moléculas de la clase I recién sintetizadas. Las moléculas del CPH cargadas con el péptido se asocian a la microglobulina β_2 para formar un trímero estable que se transporta a la superficie celular. El dominio α_3 no polimórfico de las moléculas de la clase I del CPH tienen una zona de unión para el CD8 y, por tanto, los

complejos péptido-clase I son reconocidos por los linfocitos T CD8+, que actúan como linfocitos T citotóxicos (CTL). En esta interacción, los receptores de células T (TCR) reconocen al complejo CPH-péptido y la molécula CD8, que actúa como correceptor, se une a la cadena pesada de la clase I. Dado que los linfocitos T CD8+ reconocen péptidos solo si se los presentan en un complejo con las moléculas de la clase I del CPH, se dice que los linfocitos CD8+ están *restringidos por la clase I*, como una de las funciones importantes de los CTL CD8+ es eliminar los virus, que pueden infectar a cualquier célula nucleada, y los tumores, que pueden surgir de cualquier célula nucleada, tiene sentido que todas las células nucleadas expresan moléculas de la clase I del HLA y pueden ser evaluadas por los linfocitos T CD8+.

- Las *moléculas de la clase II del CPH* están codificadas en una región llamada HLA-D, que tiene tres subregiones: HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR. Cada molécula de la clase II es un heterodímero que consta de una cadena α y una cadena β asociadas mediante enlaces no covalentes, ambas polimórficas. Las porciones extracelulares de las cadenas α y β tienen dos dominios designados $\alpha 1$ y $\alpha 2$, y $\beta 1$ y $\beta 2$. La estructura cristalina de las moléculas de la clase II ha revelado que, de forma análoga a las moléculas de la clase I, tienen hendiduras de unión al péptido que miran hacia fuera. Esta hendidura se forma por una interacción de los dominios $\alpha 1$ y $\beta 1$, y es en esta porción en la que difieren la mayoría de los alelos de la clase II. De este modo, como con las moléculas de la clase I, el polimorfismo de las moléculas de la clase II se asocia a una unión diferencial de péptidos antigénicos.

Las moléculas de la clase II del CPH presentan antígenos que se interiorizan en vesículas y que suelen derivar de microbios extracelulares y proteínas solubles. Las proteínas interiorizadas se digieren mediante proteólisis en los endosomas o los lisosomas. Los péptidos resultantes de la escisión proteolítica se asocian entonces a heterodímeros de la clase II en las vesículas, y los complejos péptido/CPH estables son transportados en la superficie celular. El dominio $\beta 2$ de la clase II tiene una zona de unión para el CD4 y, por tanto, el complejo clase II/péptido es reconocido por los linfocitos T CD4+, que actúan como células colaboradoras.

En esta interacción, la molecular CD4 actúa como correceptor. Como los linfocitos CD4+ pueden reconocer antígenos solo en el contexto de moléculas propias de la clase II, se les denomina *restringidos por la clase II del CPH*. Al contrario que las moléculas de clase I, sobre todo, en las células que presentan antígenos ingeridos y responden a la ayuda de los linfocitos T (macrófagos, linfocitos B y células dendríticas).

- El *locus* del CPH también contiene genes que codifican algunos componentes del complemento y las citocinas factor de necrosis tumoral (TNF) y la linfoxina, así

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

como algunas proteínas que no desempeña aparentemente ninguna función en el sistema inmunitario.

La combinación de alelos del HLA en cada sujeto se denomina *haplotipo HLA*. Cualquier sujeto dado hereda un grupo de genes del HLA de cada progenitor, y por ello, expresa de forma típica dos moléculas diferentes en cada locus. Debido al polimorfismo de los genes del HLA, existen combinaciones prácticamente innumerables de moléculas en la población, y cada sujeto expresa un perfil de CPH en su superficie celular que es diferente de los haplotipos de la mayoría de los otros sujetos. Se cree que este polimorfismo evolucionó para asegurar que al menos algunos sujetos fueron capaces de mostrar cualquier péptido microbiano y así proporcionar protección contra cualquier infección. Este polimorfismo también significa que no es probable que dos sujetos (aparte de los gemelos idénticos) expresen las mismas moléculas del CPH y, por ello, los injertos intercambiados entre ellos se reconocen como extraños y son atacados por el sistema inmunitario.

Las moléculas del CPH desempeñan varias funciones clave en la regulación de las respuestas inmunitarias mediadas por linfocitos T. Primero, debido a que diferentes péptidos antigénicos se unen a diferentes moléculas del CPH, de ahí deriva que un sujeto organice una respuesta inmunitaria contra un antígeno proteínico solo si se hereda los genes de esas moléculas del CPH que se puedan unirse a los péptidos derivados del antígeno y presentarlo a los linfocitos T. Las consecuencias de heredar un gen del CPH dado (p. ej., clase II) dependen de la naturaleza del antígeno unido por la molécula de la clase II. Por ejemplo, si el antígeno es un péptido procedente del polen de la ambrosía, el sujeto que expresa moléculas de la clase II capaces de unirse al antígeno tendrá una tendencia genética a sufrir reacciones alérgicas contra el polen. Por el contrario, una capacidad heredada de unirse a un péptido bacteriano puede proporcionar resistencia a la infección al inducir una respuesta protectora de anticuerpos. Segundo, al segregar los antígenos citoplasmáticos y los interiorizados, las moléculas del CPH aseguran que se organice una respuesta inmunitaria correcta contra diferentes microbios muerte mediada por CTL de las células que albergan los microbios citoplasmáticos y activación de anticuerpos y del macrófago mediadas por el linfocito T colaborador para combatir los microbios extracelulares (Kumar, Abbas, & Aster, 2015).

2.5.7 INMUNIDAD CELULAR

Responsable de la defensa contra los microbios intracelulares. La célula responsable es el linfocito T (derivados del timo). Los linfocitos T se producen en médula ósea y maduran en el timo en donde son sometidos a dos etapas de selección (positiva y negativa) y solo aquellos que reconocen al CPH propio pero que no responden a antígenos propios, sobreviven. Los linfocitos T reconocen antígenos peptídicos unidos a moléculas CPH y, a diferencia de los linfocitos B, no reconocen antígenos solubles. Al igual que los linfocitos

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

B, las células T vírgenes circulan constantemente a través del tejido linfoide hasta encontrarse con el antígeno específico presentado por células presentadoras de antígenos(CPA). La respuesta de los linfocitos T está directamente influenciada por el tipo de célula que presente originalmente el antígeno.

Las células dendríticas se encuentran localizadas estratégicamente para capturar antígenos y transportarlos a los ganglios linfáticos y presentárselos a los linfocitos T se consideran como las mejores activadoras de un linfocito T virgen, más aun si expresan una cantidad abundante de moléculas CPH cargadas de péptidos, así como niveles elevados de moléculas que son ligandos de las moléculasco-receptoras. Una de las primeras consecuencias del reconocimiento del complejo CPH-péptido presentado por las CPA, es la proliferación clonal de aquel linfocito T virgen que reconoció específicamente el complejo CPH-péptido y una diferenciación de su progenie en células efectoras y células de memoria. Las células efectoras pasan a la circulación, y si localizan de nuevo a “su” antígeno presentado por CPA, como por ejemplo macrófagos de tejidos periféricos, se activan de nueva cuenta para llevar a cabo esta vez sus funciones efectoras.

Entre las moléculas accesorias de los linfocitos T mencionaremos LFA-1, CD2 y CD28 que se unen a sus ligandos complementarios en las CPA que son ICAM-1, LFA-3 y B7-1 y B7-2 (estos dos últimos son ligandos deCD28), respectivamente. Otras moléculas accesorias presentadas por linfocitos T son CD4, CD8 (cuyos ligandos son CPH II y CPH I), CD45R, selectina-L y CD44 (une a linfocitos T al endotelio de tejidos inflamados). Una vez activados, los linfocitos T expresan CTLA-4, que tiene mayor afinidad por B7-1 y B7-2 que CD28, y funciona como mecanismo regulador que inhibe la proliferación excesiva del linfocito. Las moléculas accesorias adicionalmente regulan la migración de los linfocitos. La afinidad del TCR por los complejos péptido-CPH es mucho menor ($K_d = 10^{-5}$ - 10^{-7}) que la de la mayoría de los anticuerpos. Esta baja afinidad posiblemente es la causa por la cual se requieren las moléculas accesorias para estabilizar la unión de linfocitos T a CPA. Cuando la interacción entre el linfocito T y la CPA es exitosa, las cadenas del TCR se desplazan de manera coordinada con sus ligandos en las CPA formando una estructura supramolecular denominada “sinapsis inmunológica”. La respuesta de los linfocitos T y B varía en función del grado de madurez y diferenciación de los linfocitos mismos. Mientras que el reconocimiento del antígeno por parte de timocitos inmaduros conlleva a la muerte (selección negativa), en linfocitos T maduros, este mismo evento induce señales de proliferación y diferenciación. También es importante señalar que el umbral de activación de los linfocitos T varía en función de su grado de diferenciación: las células efectoras y de memoria tienen un umbral de activación menor que los linfocitos T virgen, y por ello pueden ser activadas por CPA no profesionales, esto es, linfocitos B y macrófagos. Dicho en otros términos, esto significa que los linfocitos efectores y los de memoria pueden ser estimulados en cualquier tejido periférico en el que se encuentre el antígeno específico de esas células, y no necesariamente en los ganglios linfáticos. A grandes rasgos, dependiendo de si son linfocitos T CD4+ o CD8+, las células secretaran citocinas (CD4+)

o tendrán actividad citotóxica (CD8+). Sin embargo, las señales bioquímicas que se generan al reconocer al complejo CPH-Antígeno a través del receptor para el antígeno y que conducen a cada una de estas opciones son esencialmente idénticas.

2.5.8 INMUNIDAD HUMORAL

El responsable es el linfocito B (derivados de la médula ósea). Éste, al ser estimulado, se transforma en célula plasmática que es la célula efectora que produce anticuerpos o inmunoglobulinas (Ig). Protege contra microbios extracelulares y sus toxinas. La respuesta inmune humoral es mediada por las inmunoglobulinas, cuyas funciones principales son: neutralización, opsonización y activación de complemento. Los anticuerpos participan principalmente en la defensa contra microbios extracelulares. Los linfocitos B son las células productoras de anticuerpos. Estas células se producen en la médula ósea donde maduran para luego migrar hacia los órganos linfoides secundarios o periféricos, donde llevan a cabo las etapas de reconocimiento antigénico y activación. Los procesos de recombinación genética de los genes de las inmunoglobulinas que se llevan a cabo en la médula ósea son responsables de la generación de la diversidad de las inmunoglobulinas en la región responsable del reconocimiento del antígeno. Gracias a estos sofisticados eventos moleculares, se generan anticuerpos con capacidad de reconocer una amplia diversidad de antígenos utilizando un número reducido de genes. Los receptores para el antígeno de los linfocitos B son inmunoglobulinas IgM o IgD unidas a la membrana. Asociadas a cada receptor se encuentran dos cadenas, denominadas Iga e Igb, que constituyen el módulo de señalización propiamente dicho del receptor para el antígeno. Aunadas a estas señales, se combinan aquellas generadas por moléculas co-receptoras tales como CR2 (receptor de complemento o CD21), CD19 y CD81. El reconocimiento simultáneo de un antígeno (opsonizado por complemento) por el co-receptor CR2 y por las inmunoglobulinas de superficie de un linfocito B intensifica mucho la magnitud del estímulo. Los antígenos reconocidos por los anticuerpos pueden ser tan diversos como polisacáridos, lípidos, péptidos, ácidos nucleicos y pequeñas sustancias químicas. Los anticuerpos pueden reconocer epítopes lineales o bien determinantes conformacionales, resultantes del plegamiento de las cadenas polipeptídicas. El reconocimiento antigénico induce la endocitosis del antígeno, y su procesamiento para ser presentado por el linfocito B mediante moléculas CPH II. Los receptores de linfocitos B que no han tenido contacto con antígenos (células vírgenes), son del isotipo IgM e IgD. Estas células B vírgenes circulan continuamente por los diversos tejidos linfoides hasta encontrar el antígeno específico de su receptor. En el momento en que esto sucede, los linfocitos B dejan de migrar, y como resultado de una secuencia de eventos moleculares se transforman en células plasmáticas productoras de anticuerpos dentro de los ganglios linfáticos o tejidos linfoides asociados a mucosas (amígdalas, apéndice, placas de Peyer etc.). Dependiendo de las características del antígeno, los linfocitos B pueden activarse con o sin ayuda de linfocitos T CD4+. Aquellas macromoléculas que contienen antígenos polivalentes, es

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

decir que constan de múltiples epítopes idénticos como es el caso de polisacáridos y glicolípidos de las cápsulas de algunas bacterias (*Haemophilus influenzae*, neumococo y meningococo), pueden unirse simultáneamente a varios receptores IgM, lo cual lleva al entrecruzamiento de los receptores y a la activación del linfocito B. Sin embargo, cuando las características del antígeno no inducen el entrecruzamiento de varias moléculas de inmunoglobulinas, sino que solo comprometen a un receptor IgM, el linfocito B requiere de la ayuda de linfocitos TCD4+ para su activación. En este caso, los antígenos proteicos unidos a un receptor IgM son endocitados, procesados y expuestos de nueva cuenta en la superficie celular por las moléculas MHC II del linfocito B. Este proceso permite iniciar lo que se conoce como “cooperación entre linfocitos T y B”, proceso mediante el cual un linfocito T CD4+ cuyo TCR es específico para ese antígeno, reconoce al antígeno y genera una serie de señales intracelulares que ultimadamente van activar al linfocito B. Esta conversación molecular entre linfocitos T y B depende de la presencia simultánea de linfocitos B y T con receptores que reconocen determinantes antigénicos de un mismo microorganismo en los mismos órganos linfoides.

Gracias a la migración constante de ambos grupos de linfocitos por el sistema linfoide, esto es posible. Actualmente se piensa que un linfocito T específico contra un antígeno microbiano determinado es activado previamente, y de manera independiente, por CPA que capturaron, procesaron y presentaron determinantes antigénicos del microorganismo a ese linfocito T en los ganglios linfáticos. El determinante antigénico del microorganismo reconocido por los receptores de los linfocitos B puede ser totalmente distinto a los que le presente la célula B a los linfocitos T, y sin embargo la ayuda proporcionada por el linfocito T, favorece la producción de anticuerpos dirigidos contra el determinante antigénico inicial. En otras palabras, los anticuerpos que produce el linfocito B activado reconocerán el mismo determinante antigénico que fue reconocido inicialmente por los anticuerpos que constituyen el receptor para el antígeno del linfocito B.

Las señales intracelulares generadas cuando los receptores para el antígeno reconocen a su antígeno no son suficientes para la activación adecuada del linfocito B y se requiere la participación de moléculas co-receptoras tanto de células B como T. Las moléculas co-receptoras expresadas por el linfocito B incluyen B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) cuyo ligando en células T es CD28. El linfocito T CD4+ a su vez expresa la molécula co-estimuladora CD40L cuyo ligando en la célula B es CD40. Esta co-estimulación, o segunda señal, es indispensable para la activación mutua, ya que sin ella los linfocitos entran en un estado de anergia. Adicionalmente, la IL-2 secretada por el linfocito T CD4+ induce la activación y proliferación del linfocito B, transformándolo en célula plasmática productora de anticuerpos. Uno de los eventos que ocurren en el linfocito B estimulado, es la activación del gen que codifica para la enzima TdT (desoxinucleotidiltransferasa terminal), responsable de generar mayor polimorfismo en la región variable de los anticuerpos producidos por los linfocitos B. Mediante la inserción de nuevos nucleótidos en los segmentos génicos que codifican para la región variable de las inmunoglobulinas, las células pueden producir anticuerpos con distinta afinidad para el antígeno. La maduración de la afinidad permite generar un polimorfismo adicional al generado durante

la recombinación genética de los receptores de linfocitos B, incrementando aún más (hasta 10^9) el número de posibles diferentes anticuerpos de muy alta afinidad. Aquellos linfocitos B que expresan receptores de mayor afinidad para el determinante antigénico son seleccionados para seguir su desarrollo hacia células plasmáticas productoras de anticuerpos de mayor afinidad que los receptores originales de membrana de los linfocitos B, mientras que los linfocitos B cuyos receptores tienen menos afinidad por el antígeno, mueren por apoptosis. En general, los anticuerpos que se unen al antígeno durante la fase de reconocimiento antigénico son de menor afinidad y de otro isotipo que los que llevan a cabo la fase efectora de la respuesta humoral. Mediante los cambios de isotipos de los anticuerpos se generan anticuerpos con una misma especificidad antigénica (determinada por su fracción Fab), pero que tienen distintas regiones Fc. El isotipo es determinado por el tipo de citocinas secretadas por los linfocitos T CD4+: IL-4 favorece la producción de IgE, mientras que IL-5 y TGF- β inducen IgA e IFN- γ favorece la diferenciación hacia las subclases IgG1 e IgG3. Esto es importante, ya que distintos isotipos de anticuerpos llevan a cabo distintas funciones efectoras, a través de los distintos tipos de receptores para Fc expresados por diferentes células linfoides. Las células plasmáticas pueden salir de los ganglios linfáticos donde sufrieron su estimulación, proliferación y expansión clonal y migrar a distintos sitios del sistema inmune (ganglios o médula ósea) y secretar anticuerpos mientras persista el reto antigénico o bien, transformarse en células de memoria, con capacidad de producir anticuerpos de alta afinidad muy rápidamente, en caso de la reaparición del reto antigénico. Mientras que la respuesta primaria tarda de 7 a 10 días para llegar a su máxima expresión, la respuesta inmune secundaria generada por linfocitos B de memoria, tarda entre 3 y 4 días. Los anticuerpos circulan por la sangre y dependiendo de su isotipo, se asocian preferentemente a distintos tejidos o células efectoras, siendo que IgA se encuentra asociada a mucosas, mientras que IgE se une a receptores Fc ϵ RI de alta afinidad en células cebadas y basófilos. El entrecruzamiento de los receptores IgE en estas células lleva a la liberación instantánea de las sustancias vasoactivas de sus gránulos (Alfaro, Solís, Angel, & Arce, 2010).

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las funciones de la vitamina D son la regulación de la homeostasis del calcio y fósforo, y el control del metabolismo óseo. Sin embargo, la deficiencia de vitamina D ha sido reportada en varias condiciones crónicas, tales como, diabetes mellitus, asma y artritis reumatoide; estas observaciones sugieren un rol crítico de la vitamina D en la modulación de la respuesta inmune.

Dos observaciones permiten respaldar ello: primero, el receptor de la vitamina D (VDR) es expresado por las principales células del sistema inmune, linfocitos B y T, monocitos, macrófagos y células dendríticas y segundo, hay una activación del metabolismo de la vitamina D por células del sistema inmune que puede convertir localmente 25-OHD3a 1,25(OH)2D3, que es su forma activa.

Juntos, la vitamina D y su VDR tienen un rol de supresión sobre la autoinmunidad y un efecto anti-inflamatorio, debido a que produce inhibición de la diferenciación y maduración de las células dendríticas, interfiriendo en su capacidad presentadora de antígenos a los linfocitos T, promueve la diferenciación de linfocitos T reguladores y reduce la respuesta de LTh17 y la secreción de citosinas proinflamatorias (Sassi & Amelio, 2018).

La actividad inmunorreguladora de la vitamina D3 podría ser utilizada como estrategia terapéutica en enfermedades autoinmunes y enfermedades infecciosas.

La eficiencia de la síntesis de vitamina D, absorción y metabolismo también depende en una variedad de factores biológicos:

- *Pigmentación de la piel:* Las personas con una complejión oscura sintetizan menos vitamina D al exponerse a la luz solar que aquellos con un color de piel más claro. Un cuestionario nacional estadounidense reportó niveles promedio de 25-hidroxivitamina D en el suero de 28 ng/ml, 20 ng/ml y 14 ng/ml en mujeres caucásicas, México-americanas y afroamericanas de entre 20 a 39 años de edad, respectivamente.
- *Variaciones genéticas:* La biodisponibilidad de la vitamina D varía entre individuos y depende del nivel de la proteína de unión a vitamina D (DBP) circulante, una proteína transportadora que une de entre 85%-90% de la 25-hidroxivitamina D circulante. La fracción de la 25-hidroxivitamina D circulante en el suero que no está unida a la DBP puede ser considerada fácilmente biodisponible, es decir, que está más rápidamente disponible para actuar en los tejidos diana. Las concentraciones de DBP en el suero son influenciadas por variaciones genéticas (llamadas polimorfismos) en la secuencia del gen que codifica para la DBP. Por lo tanto, para un nivel dado del total de 25-hidroxivitamina D, el nivel de 25-hidroxivitamina D biodisponible dependerá en gran medida de la DBP. Un polimorfismo el cual se encontró es prevalente en afroamericanos ha sido recientemente asociado con un nivel menor de DBP, sugiriendo que los polimorfismos de la DBP a través de diferentes poblaciones étnicas pueden conllevar a que las medidas del total de 25-hidroxivitamina D a veces inadecuadamente reflejen el estatus de la vitamina D.

- *Edad avanzada:* Las personas de la tercera edad tienen una capacidad reducida para sintetizar vitamina D en la piel cuando se exponen a la radiación UVB y son más propensos a permanecer en interiores y usar bloqueador solar, lo cual previene la síntesis de vitamina D. Se ha estimado que a través de Canadá, los EE.UU., y Europa, la prevalencia de la deficiencia de vitamina D oscila entre 20%-100% en personas de la tercera edad que viven libremente. Por otra parte, adultos que se encuentran en instituciones y que no son suplementados con vitamina D están en un riesgo extremadamente alto de una deficiencia de vitamina D.
- *Enfermedad renal crónica (ERC):* La deficiencia de vitamina D en pacientes con una función renal alterada se debe a una reducción en la síntesis de 1,25-dihidroxitamina D y a una pérdida incrementada de 25-hidroxitamina D en la orina.
- *Síndromes de malabsorción de grasas:* La deficiencia de vitamina D es común entre personas con fibrosis quística y con, tanto enfermedades hepáticas colestásicas y como no colestásicas, debido a la disminución de la absorción de la vitamina D dietaria y a la alteración de la conversión de vitamina D a 25-hidroxitamina D.
- *Enfermedad inflamatoria intestinal:* Las personas con una enfermedad intestinal inflamatoria como la enfermedad de Crohn parecen estar en un riesgo incrementado de una deficiencia de vitamina D, especialmente aquellas que han tenido resecciones intestinales pequeñas.
- *Obesidad:* La obesidad (índice de masa corporal $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) incrementa el riesgo de la deficiencia de vitamina D. Una vez que la vitamina D es sintetizada en la piel o ingerida, puede ser secuestrada en los depósitos de grasa corporal, haciéndola menos biodisponible para las personas con una mayor masa corporal grasa. Por otra parte, ensayos de la suplementación de vitamina D han mostrado que las personas obesas alcanzaron niveles mucho más bajos de los niveles 25-hidroxitamina D del suero en comparación con participantes con pesos corporales normales (IMC $< 25 \text{ kg/m}^2$) con dosis orales equivalentes.
- *Deficiencia de magnesio:* Recientes descubrimientos sugieren que alta ingesta de magnesio podrían reducir el riesgo de la insuficiencia de vitamina D. El magnesio regula la actividad de enzimas críticas en el metabolismo de la vitamina D, lo cual explicaría como la deficiencia de magnesio afecta negativamente el estatus de la vitamina D (Delage, 2014).

JUSTIFICACIÓN

La relación entre la inmunidad y la nutrición es un campo muy atractivo y complejo ya que está última es un componente determinante en el desarrollo y mantenimiento de la respuesta inmune; algunos datos epidemiológicos existentes relacionan la presencia de déficits nutricionales con desequilibrios inmunitarios e incremento del riesgo de infecciones.

El hallazgo de individuos con deficiencia o insuficiencia de vitamina D en la población, así como el descubrimiento de la presencia de receptores de esta molécula (VDR) en casi todos los tejidos, ha motivado un mayor interés en este esteroide y sus mecanismos de acción. Se ha descrito que la vitamina D presenta acciones sobre la función inmunitaria y la protección contra la enfermedad cardiovascular, el cáncer, las infecciones y ciertas afecciones autoinmunitarias. En el marco de la inmunidad innata, el calcitriol puede incrementar los efectos antimicrobianos de monocitos y macrófagos, aumentando su capacidad de fagocitosis, quimiotaxis y la síntesis de péptidos antimicrobianos. La vitamina D es por ejemplo muy importante en el control de las infecciones. Por otro lado, en el marco de la inmunidad adaptativa, se ha visto que el calcitriol puede inhibir la producción de citoquinas tales como la interleucina 12 (IL-12), la IL-17, IL-23 o citocinas clásicamente proinflamatorias como la IL-6 o la IL-1, al mismo tiempo que puede aumentar otras como la IL-10. Estos efectos son característicos en las respuestas de las células T reguladoras, una subpoblación de células inmunes encargadas de “controlar” la respuesta inmunitaria y evitar el desarrollo de fenómenos de autoinmunidad (MiSistemaInmune, 2017).

Son muchos los indicios que apuntan a que si los niveles de vitamina D son bajos, las células NK y las células T, no pueden luchar contra los agentes patógenos que se encuentran en el cuerpo. Resultados de investigaciones aportan indicios de que una administración adecuada de vitamina D puede reducir el riesgo de infección. Con estos estudios se busca señalar la importancia de la vitamina D en la diferenciación y proliferación de células encargadas del correcto funcionamiento del sistema inmunitario, así como sugerir la administración del suplemento de la misma en enfermedades infecciosas y autoinmunes.

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la función que ejerce el calcitriol (vitamina D) en el sistema inmunológico.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Explicar los mecanismos por los cuales la vitamina D se relaciona con la inmunidad innata y adquirida.
2. Identificar la actividad inmunorreguladora de la vitamina D en procesos de enfermedades infecciosas y autoinmunes.
3. Bajo la información recabada, valorar los beneficios de la administración de suplementos de la vitamina D.

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO

METAANÁLISIS CON UNA REVISIÓN DOCUMENTAL DE 100 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS O FUENTES DOCUMENTALES.

AL APLICAR LOS SIGUIENTES CRITERIOS FUERON ÚTILES 55 DE ELLAS:

- Aspectos generales de la vitamina D.
- Sistema inmunológico.
- Inmunidad innata.
- Inmunidad adquirida.
- Mecanismos de interacción de la vitamina D en el sistema inmune.
- Co-relación de la vitamina D con células reguladoras del sistema inmunitario.
- Tuberculosis, sarcoidosis, VIH, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, diabetes mellitus y esclerosis múltiple.
- Terapia de administración de vitamina D para enfermedades infecciosas, inflamatorias y autoinmunes.

LOS 55 ARTÍCULOS SELECCIONADOS REUNIERON LAS SIGUIENTES VARIABLES DE ESTUDIO:

- Inicialmente se llevó a cabo una revisión bibliográfica de los aspectos generales de la vitamina D y el sistema inmune, inmunidad innata y adquirida, para con ello tener una visión general que lleve a la comprensión de la relación que existe entre la vitamina D y el sistema inmunológico.
- Posteriormente se realizó un análisis de cómo es que la vitamina D tiene actividad inmunorreguladora, gracias a la presencia del receptor para la vitamina D en algunas células del sistema inmune como son, células dendríticas, macrófagos y linfocitos T y B.
- Una vez que se tuvo la información necesaria para conocer cómo interacciona la vitamina D en las células inmunes, había que llevar a cabo la correlación que existe entre ambos temas, lo cual se hizo a través del análisis de algunas enfermedades infecciosas, inflamatorias y autoinmunes.
- Se analizó los pros y contras de la administración terapéutica de la vitamina D como tratamiento para enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

- Se revisaron distintos estudios experimentales que se realizaron, con la finalidad de encontrar correlación con el suplemento terapéutico de VD en: tuberculosis, sarcoidosis, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), LES, artritis reumatoide, diabetes mellitus y esclerosis múltiple.
- Para la elaboración del presente trabajo se utilizó una laptop Acer® E15, con procesador Intel insideceleron, con una memoria RAM de 4 GB, disco duro de 1 TB, pantalla de 15.6"
- Para la elaboración y presentación de este trabajo se utilizaron los programas de Windows 10: Word 2010 y Power Point 2010, ambos de Microsoft.

RESULTADOS

Actualmente se sabe que la vitamina D interviene en la modulación de la respuesta inmune a través de la interacción con el receptor específico para ella (VDR) que se expresa constitutivamente en células presentadoras de antígenos (CPA) como células dendríticas (CD), macrófagos y en linfocitos T y B.

Se determinó que los linfocitos T CD8⁺, activados o no, son los que expresan mayor concentración de VDR. Los linfocitos T CD4⁺ y los macrófagos lo poseen en menor cantidad, pero igualmente significativa, mientras que en los linfocitos B la expresión es escasa.

Aún antes de detectarse la existencia de este receptor en las células inmunes, se sabía que la VD3 inhibía la proliferación de linfocitos T inducida por antígenos y la producción de citocinas. Sin embargo, no se sabía si esta acción era ejercida directamente sobre los linfocitos T o a través de su acción sobre las CPA, al inhibir su diferenciación y maduración. El trabajo de *Penna y Adorini*, en 1999, apoya esta última hipótesis, dado que esta hormona actúa sobre la diferenciación, maduración, activación y supervivencia de las células dendríticas.

EFFECTO DE LA VITAMINA D EN EL SISTEMA INMUNOLÓGICO

Estos efectos se denominan “acciones no clásicas” y se identificaron hace 30 años, cuando se detectaron receptores para 1,25-dihidroxitamina D3 en varias líneas celulares. De hecho, el VDR está presente en la mayoría de los tipos de células, lo que explica su amplia gama de efectos.

Un avance importante en el papel que cumple la VD3 en el sistema inmune se demostró en trabajos experimentales, utilizando ratones incapaces de sintetizar VD3 por ausencia de 1 α -hidroxilasa, los cuales presentaron una disminución significativa de linfocitos CD4⁺ y CD8⁺ en sangre periférica.

La vitamina D tiene otras funciones, como la regulación de la secreción de hormonas. Más específicamente, el 1,25(OH)₂D estimula la insulina y la secreción de la hormona estimulante de la tiroides (TSH). Las células β pancreáticas tienen CYP27B1, VDR y calbindin-D. Estudios con ratones nulos de calbindin-D sugieren que modula la liberación de insulina estimulada por la despolarización de la membrana celular que causa una explosión del calcio entrante dentro de la célula β , estimulando la liberación de insulina.

La vitamina D también está implicada en la regulación de la proliferación y diferenciación de las células. Dentro del espectro de los efectos no clásicos de la vitamina D, se incluyen acciones sobre las células del sistema inmunitario. En pacientes con enfermedades

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

granulomatosas como la sarcoidosis, se observan niveles altos de $1,25\text{ (OH)}_2\text{D}_3$ e hipercalcemia. También se observa un aumento en la enzima 1α -hidroxilasa. A diferencia de los sujetos normales, en los que la actividad de esta enzima se localiza en el riñón, en pacientes con sarcoidosis, también se observa actividad en macrófagos.

RECEPTOR DE LA VITAMINA D

Los efectos del calcitriol son regulados por la unión a su receptor esteroide nuclear específico, llamado receptor de la vitamina D (VDR). El VDR se encuentra en diferentes células del organismo, tanto en renales como en otros tejidos blanco que incluyen glándula paratiroidea, hueso, corazón, intestino, células endoteliales, linfocitos, megacariocitos, neumocitos, entre otros.

El complejo calcitriol-VDR se transloca al núcleo y forma un heterodímero con el receptor X retinoico (RXR). El cofactor del receptor de esteroides (SRC) y el complejo de proteínas que interactúan con el receptor de la vitamina D (DRIP) se han identificado como cofactores. El complejo DRIP actúa como un puente entre VDR y el complejo de iniciación (caja TATA, ARN polimerasa II y otras proteínas) para facilitar la transcripción. Los cofactores de SRC reclutan histona acetil transferasas (HAT) al gen que promueve la transcripción. Además de la acetilación, también se produce la metilación de histonas. Estudios recientes han demostrado que las metiltransferasas también pueden desempeñar un papel en la transcripción mediada por VDR.

El complejo VDR/RXR/cofactor se une a los elementos de respuesta de la vitamina D (VDRE) y estimula la transcripción de diversos genes. En el hueso, la activación del VDR aumenta la expresión del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF23) y estimula la resorción de los depósitos óseos de calcio, en la glándula paratiroidea bloquea la transcripción del gen de la PTH; en el intestino aumenta la absorción de calcio.

El gen del VDR se localiza en el cromosoma 12 (12q13.11). Tiene 11 exones y 4 regiones polimórficas.

Los correpresores de la función VDR actúan en ausencia de ligando o en presencia de antagonistas. Los correpresores más estudiados para VDR son el correpresor de receptor nuclear (NCoR) y el mediador de silenciamiento para retinoides o receptores de hormona tiroidea (SMRT).

El VDR modula la transcripción génica actuando sobre factores de transcripción como NFAT, NF- κ B y la familia de factores SMAD. Se expresa en las células de diferentes tejidos como intestino, riñón, huesos, piel, islotes del páncreas, glándula paratiroides, promielocitos y además se ha detectado en queratinocitos y células del sistema inmune.

También se comprobó la presencia de la forma activa de la vitamina D en el núcleo de estas células.

MACRÓFAGOS, VITAMINA D Y CATELICIDINA

Durante muchos años se pensó que la acción más importante de la vitamina D sobre los macrófagos se debía a su capacidad para estimular la diferenciación de los precursores monocíticos a los macrófagos maduros. Este concepto fue apoyado por observaciones que mostraron una expresión diferente del receptor de vitamina D (VDR) y la α -1 hidroxilasa en las diferentes etapas de diferenciación de los macrófagos. Algunos estudios muestran que los macrófagos humanos son capaces de sintetizar 1,25 (OH) $_2$ D $_3$ tras la exposición a IFN. La confirmación de este efecto en los monocitos fue obtenida por Modlin et al., quien describió genes implicados en la regulación de la inmunidad innata que están específicamente en monocitos modulados por *Mycobacterium tuberculosis*. El VDR y el gen que codifica la 1- α -hidroxilasa (CYP27B1) se inducen a través de la vía del receptor 2/1 "toll-like" (TLR 2/1). La interacción de TLR 2/1 con el precursor de la vitamina D estimula la expresión de la proteína antibacteriana catelicidina. La regulación de la transcripción de catelicidina mediante la unión de VDR a 25-OHD $_3$ es posible porque su gen promotor contiene un VDRE (elemento de respuesta a la vitamina D) funcional. Este elemento solo está presente en los primates más desarrollados, lo que sugiere que la regulación de la vitamina D en esta faceta de la inmunidad innata es un evento reciente del desarrollo evolutivo. El mecanismo preciso mediante el cual la activación de TLR induce la expresión de VDR y 1- α -hidroxilasa no está claro. El análisis de los eventos involucrados en la regulación transcripcional de CYP27 B1 sugiere que la interacción con TLR involucra la vía JAK/STAT, las MAP quinasas y NF- κ B y que todo esto ocurre en sinergia con la inducción de CYP27B1 por IFN γ . Otros estudios proponen que la inducción de CYP27B1 por TLR2/1 ocurre indirectamente a través de IL-15 e IL17A. La enzima 24-hidroxilasa, cuya función es inactivar 1,25(OH) $_2$ D $_3$, está codificada por un gen (CYP24) que es inducido por 25-OHD $_3$ después de la activación por TLR2/1 en monocitos. En resumen, la vitamina D es un potente estimulador de los mecanismos asociados con la eliminación de patógenos y la aparición de este sistema en primates, expuesto a abundantes cantidades de luz solar, fue una ventaja evolutiva. De hecho, es un sistema que tiene mecanismos de control clave; no sólo tiene una enzima catabólica, 24-hidroxilasa, que atenúa las respuestas a 1,25(OH) $_2$ D $_3$ si no también tiene mecanismos de retroalimentación. En este sentido, 1,25(OH) $_2$ D $_3$ es un regulador de disminución de TLR2 y TLR4 en monocitos, disminuyendo las respuestas inflamatorias. Por lo tanto, al utilizar los mecanismos reguladores de CYP24 y TLR, la vitamina D ayuda a promover respuestas inmunes innatas al prevenir el daño tisular asociado con la inflamación excesiva (Medrano, Carrillo-Cruz, Montero, & Perez-Simon, 2018).

INHIBICIÓN DE LA DIFERENCIACIÓN Y MADURACIÓN DE CÉLULAS DENDRÍTICAS

Las células progenitoras de los monocitos sanguíneos son capaces de diferenciarse en una variedad de células altamente especializadas como macrófagos, células dendríticas y osteoclastos, dependiendo de la estimulación adecuada y de los factores presentes en el microambiente.

Los monocitos CD14⁺ obtenidos de sangre periférica y cultivos con factor estimulante de colonias (GM-CSF) e IL- 4, dan origen a una población homogénea de células dendríticas inmaduras, caracterizadas por su alta capacidad de capturar antígenos. Sin embargo, necesitan madurar para realizar la presentación antigénica a linfocitos T específicos. Este proceso de maduración implica el aumento de la expresión de moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (CPH) y de la expresión de las moléculas coestimuladoras B7-1, B7-2 y CD40.

Los monocitos y las células dendríticas son muy sensibles a VD3 *in vitro*. Estas células expresan VDR y 1 α -hidroxilasa y esta co-expresión interviene en la regulación autocrina y paracrina de la función de las células dendríticas. La VD3 cumple un papel importante en la capacidad de los monocitos de la sangre para diferenciarse en células dendríticas o en macrófagos, tanto al nivel fenotípico como funcional. En cultivos de monocitos el agregado de VD3 en la etapa inicial del cultivo, produce un bloqueo parcial en la diferenciación hacia células dendríticas inmaduras. En cultivos de células dendríticas inmaduras inhibe la maduración, con disminución de la expresión de moléculas coestimuladoras y puede revertir parcialmente la diferenciación. La acción inhibitoria es debida a la interferencia en las vías de señalización que llevan a la producción de citocinas; puntualmente inhibe la transcripción de IL-12 en las células dendríticas y macrófagos. Se postula que la acción es debida a que el complejo VDR, compite con el sitio promotor para p40 del activador de transcripción NF-kB, regulador de la maduración de células dendríticas.

Esta inhibición de la síntesis de IL-12 se acompaña de un aumento de la producción de IL-10, que causa disminución de la actividad de células T. La falta de diferenciación y maduración de las células dendríticas, así como la modulación de su activación y sobrevida por la VD3, lleva a la aparición de células dendríticas con un fenotipo tolerógeno (induce tolerancia inmunológica). Estos efectos se observan *in vivo* en modelos experimentales con trasplantes alogénicos. En tratamientos cortos con VD3, la hormona es responsable de inducir linfocitos T reguladores (Treg) CD4⁺CD25⁺, células que serían responsables de mediar la tolerancia a los trasplantes.

Los neutrófilos expresan VDR pero, a diferencia de los monocitos y macrófagos, no parecen expresar una enzima funcional 1 α -hidroxilasa y no están sujetos a una activación intracrina (donde la síntesis ocurre donde se ejerce la acción, sin ser liberado al espacio extracelular o al torrente sanguíneo) del sistema de vitamina D. Las células dendríticas,

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

que pertenecen al mismo linaje hematopoyético de monocitos y macrófagos, expresan VDR y CYP27B1 y exhiben un sistema intracrina, activo de vitamina D. Como se mencionó anteriormente, las células dendríticas utilizan un sistema paracrino de vitamina D, en el que la diferenciación en células presentadoras de antígenos implica un aumento en CYP27 B1 y, paradójicamente, una disminución en la expresión VDR. Por lo tanto, las células inmaduras expresan VDR y responden a 1,25 (OH)₂D₃ producidas por células maduras, con baja expresión de VDR. Dicho mecanismo persigue la maduración de la célula dendrítica y la promoción de la activación de células T y evita la sobre activación de la respuesta inmune.

VITAMINA D Y LINFOCITOS T

Los linfocitos CD4⁺ se pueden dividir en Th1 y Th2, según el perfil de citocinas que elaboran después de la estimulación antigénica. La subpoblación Th1 produce interferón gamma (INF- γ) e IL-2 y se relaciona con las respuestas de inmunidad celular. La subpoblación Th2 produce IL-4, IL-5 e IL-13 y se relaciona con la inmunidad humoral.

Las células T no activadas expresan niveles indetectables de VDR, mientras que la expresión del receptor aumenta con la activación de las células T. En general, la vitamina D podría limitar el daño tisular potencial asociado con las respuestas inmunitarias Th1. Como hemos expresado anteriormente, la VD₃ puede regular a los linfocitos T directa o indirectamente, a través de la modulación de las CPA. Al inhibir la maduración de las células dendríticas se reduce la producción de IL-12, cuya acción es crítica para la maduración de linfocitos Th1. La VD₃ reprime la transcripción de los genes que codifican la IL-2 e IFN- γ , citocinas que definen el perfil de linfocitos Th1. La hormona se une con el receptor e inhibe la transcripción del factor N-AT que es un activador del promotor de los genes que codifican IL-2. Por otra parte, activa los genes GATA-3 y c-maf, promotores de la transcripción de citocinas características de linfocitos Th2. En cultivos de linfocitos se ha observado que la presencia de la hormona aumenta la producción de IL-4, IL-5 e IL-10.

La VD₃ estimula la secreción de TGF- β (factor de crecimiento transformante beta) que suprime las acciones pro-inflamatorias de los linfocitos Th1. Este balance a favor de los Th2 provee las bases moleculares para una potencial terapéutica utilizando VD₃ y sus análogos en enfermedades autoinmunes mediadas por linfocitos Th1.

La validez de esta generalización se cuestionó en modelos de ratón en los que la vitamina D fue capaz de inhibir las citocinas asociadas con Th1 (INF- γ). Además, es interesante señalar que en los modelos de la enfermedad inflamatoria, el tratamiento con vitamina D reduce la expresión de IL-17. Por lo tanto, es posible que la vitamina D ejerza sus efectos sobre la inflamación y las enfermedades autoinmunes también a través de la regulación de las células Th17. Finalmente, la vitamina D también afecta a las células reguladoras.

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

En este sentido, en 2002, se demostró que 1,25(OH)₂D₃ junto con esteroides estimulaban la producción de la quimiocina CXCL10/IP-10 (interferón proteína inducida por gamma-10) por las células reguladoras CD4⁺CD25⁺. Otros estudios indican que la vitamina D produce una diferenciación T reguladora preferencial. En consecuencia, la vitamina D estimula la secreción de IL-10 y TLR9 por las células T reguladoras, que conectan las respuestas inmunitarias y adaptativas. En contraste con el amplio efecto sobre las células T CD4⁺, las células T CD8⁺ muestran una mala respuesta a 1,25(OH)₂D₃. A pesar de su expresión significativa de VDR, 1,25(OH)₂D₃ no tiene un impacto significativo en los linfocitos CD8⁺ como se muestra en modelos animales de encefalomiелitis autoinmune. Además de su efecto sobre ciertas poblaciones de células T, estudios recientes muestran que la vitamina D también puede tener un efecto sobre el fenómeno de "homing" o tropismo de las células T por tejidos específicos. Este efecto sobre el fenómeno de "homing" es producido tanto por 25-OHD₃ como por 1,25(OH)₂D₃ y varios autores sugieren que tanto las células dendríticas como los linfocitos T son la fuente de la actividad de la 1-α-hidroxilasa. Algunos estudios sugieren que la vitamina D inhibe la migración de las células T a los ganglios linfáticos. También podría tener un efecto en la localización de células T en la piel al regular el receptor de citocinas (CCR10), cuyo ligando CCL27 se expresa en queratinocitos epidérmicos.

VITAMINA D Y EL LINFOCITO B

Además de la función clásica de los linfocitos B como precursores de las células plasmáticas que producen anticuerpos y, por lo tanto, como un subtipo celular en el que descansa la inmunidad humoral, las poblaciones de linfocitos B cuya función principal es la producción de IL-10 han sido descritas en esta subpoblación regulatoria. Algunos modelos animales de enfermedades autoinmunes han revelado que las células B reguladoras producen IL-10 y pueden suprimir los procesos inflamatorios. La IL-10 derivada de las células B parece ser importante para la generación y el mantenimiento de las células T reguladoras. En los modelos en los que se bloquea la maduración de las células B, hay una capacidad reducida para la inducción de la tolerancia y esta incapacidad se asocia con un potencial inadecuado para la generación de células T reguladoras FoxP3⁺. Estos hallazgos están corroborados por modelos murinos de artritis en los que la deficiencia de IL-10 derivada de las células B exacerba la enfermedad y se correlaciona con niveles bajos de células T reguladoras, que se restauran con la transferencia de células productoras de IL-10. Se han descrito deficiencias en la función y frecuencia de las células B reguladoras en la esclerosis múltiple y el lupus eritematoso sistémico. Al igual que las células T, las células B activas expresan VDR. Como se muestra en estudios experimentales, las células B en reposo tienen niveles bajos pero detectables de ARNm para VDR. Después de la incubación con anti-CD40/IL-21, se

observa un aumento en la expresión de VDR. La adición de 1,25(OH)₂D₃ aumenta la expresión del ARNm de VDR. El VDR es funcional en las células B activadas mientras que el ARNm para CYP24A1 no es detectable en las células B en reposo. Las células B activadas son capaces de metabolizar la vitamina D y responder a su componente activo. Los estudios iniciales indicaron que 1,25(OH)₂D₃ podría regular la producción de células y la secreción de inmunoglobulinas. Los estudios en los que se cultivan células B purificadas en presencia de vitamina D muestran una disminución en el porcentaje y en el número absoluto de células plasmáticas, así como en los niveles de IgA, IgG e IgM, y los resultados son contradictorios con la IgE. La formación de linfocitos B de memoria también es inhibida por 1,25(OH)₂D₃. Por lo tanto, los efectos de la vitamina D en las células B podrían resumirse como una disminución en el “conjunto” de células B de memoria e inhibición de la generación de células plasmáticas, con la consiguiente disminución en la secreción de anticuerpos. En las células B vírgenes, que expresan de forma constitutiva VDR y CYP27B1, la respuesta del reactivador de la vitamina A consiste en un aumento de la expresión de VDR, de 25-OHD₃ y de la enzima degradante de 1,25(OH)₂D₃, CYP24A1. Después de la activación, la expresión de VDR y CYP27B1 aumenta, lo que resulta en un aumento del nivel de 1,25(OH)₂D₃ y se estimula el mecanismo de retroalimentación negativa a través del aumento de CYP24A1. La participación de las células B reguladoras en la homeostasis inmune ejercida por la vitamina D parece estar confirmada en modelos murinos de enfermedades autoinmunes en las que se requiere una vía de funcionamiento mediada por IL-10 para garantizar el efecto de 1,25(OH)₂D₃ en el enfermedad.

HUELLA GENÉTICA DE LA VITAMINA D EN EL SISTEMA INMUNOLÓGICO

Se sabe que los macrófagos y las células dendríticas son capaces de responder a 25-OHD₃, el metabolito circulante más grande de la vitamina D, que proporciona un vínculo entre estas células y la vitamina D en los seres humanos. La identificación de cientos de genes diana para 1,25(OH)₂D₃ en células inmunes también ha proporcionado una nueva perspectiva sobre el papel de la vitamina D en el sistema inmune adaptativo. El primer estudio basado en ensayos de genoma enfocado en la vitamina D fue publicado por John White y sus colegas de la Universidad McGill en Montreal y utilizó una combinación de matrices de ADN en genes regulados por 1,25(OH)₂D₃. El análisis profundo de las secuencias diana que son capaces de unirse a VDR revela elementos de respuesta (VDRE) que se encuentran junto a los genes que promueven proteínas antibacterianas como la catelicidina (CAMP) y la defensina 2 (DEFB4). Solo el CAMP parece ser inducido transcripcionalmente en monocitos. El mecanismo subyacente para la regulación diferencial de CAMP y DEFB4 por 1,25(OH)₂D₃ se determinó en los siguientes estudios:

El primero describió el aumento de la expresión en monocitos de DEFB4 después del tratamiento con 1,25(OH)₂D₃ e IL-1. Esto requirió la ocupación cooperativa de VDRE por NF-κB y, por otro lado, la unión de VDRE con el gen promotor DEFB4.

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

La importancia de NF- κ B y VDR como co-inductores de la transcripción de β defensina 2 (DEFB4) se reforzó posteriormente en estudios centrados en la proteína 2 (NOD2) que contiene el dominio de oligomerización de unión a nucleótidos. Las células tratadas con 1,25(OH) $_2$ D $_3$ y la resistencia a múltiples fármacos del ligando NOD (MDR), derivadas de microorganismos, muestran una potente inducción de DEFB4 dependiente de NF- κ B. Sin embargo, la inducción de CAMP depende principalmente de la unión de VDR al promotor VDRE. El elemento VDRE inicialmente identificado como el promotor CAMP parece ser específico para primates humanos. La adquisición de un elemento VDRE para los genes de CAMP tuvo que ocurrir durante la introducción de un sistema de eliminación de elemento intercalado corto (SINE) que impiden el control del receptor VDR. Esta adaptación específica de primates se ha conservado en humanos, lo que sugiere que el mecanismo regulatorio de la vitamina D de la CAMP confiere ventajas biológicas. Se supone que este mecanismo podría activarse de manera potente por los niveles relativamente altos de 25-OHD $_3$ y 1,25(OH) $_2$ D $_3$ que son característicos de primates no humanos.

VITAMINA D Y ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Existe un creciente interés en los efectos de la vitamina D en el sistema inmunológico, tanto en su papel en enfermedades autoinmunes y en las enfermedades infecciosas, especialmente en las crónicas como la tuberculosis. La relación entre la vitamina D y las enfermedades infecciosas se ha investigado durante muchos años, aunque no siempre de forma directa. En el siglo XIX, el Dr. Niels Ryberg Finsen utilizó la terapia de luz para tratar la tuberculosis. Aunque en ese momento aún no se conocía el mecanismo exacto para el efecto, hoy en día se atribuye principalmente a la síntesis de vitamina D en la piel en respuesta a la exposición a la luz. La deficiencia de vitamina D se ha relacionado previamente con un mayor riesgo de infección por *Mycobacterium tuberculosis*.

Se demostró que la vitamina D mejora la destrucción de micobacterias mediante un mecanismo dependiente del óxido nítrico en ratones infectados con *Mycobacterium bovis*. La vitamina D también incrementó la actividad anti-micobacteriana contra *M. tuberculosis* al inducir la autofagia en monocitos humanos a través de la catelicidina, un péptido antimicrobiano. Estos hallazgos también fueron respaldados en un estudio más reciente por Belyaeva et al., que demostraron una respuesta reducida a la catelicidina asociada con la deficiencia de vitamina D en los trastornos pulmonares granulomatosos infecciosos, incluida *M. tuberculosis* y sarcoidosis (Azrielant & Shoenfeld, 2017).

- **Tuberculosis**

La tuberculosis (TB) es causada por una bacteria llamada *Mycobacterium tuberculosis*. Estas bacterias por lo general atacan a los pulmones, pero también pueden atacar otras partes del cuerpo, como los riñones, la columna vertebral y el cerebro. No todas las personas infectadas por las bacterias de la tuberculosis se enferman. Por eso, existen dos afecciones relacionadas con la tuberculosis: la infección de tuberculosis latente (LTBI, por sus siglas en inglés) y la enfermedad de tuberculosis. Si no se trata adecuadamente, la enfermedad de tuberculosis puede ser mortal (Centros para el control y la prevención de las enfermedades, 2016).

Antes del desarrollo de fármacos antituberculosos, se había utilizado aceite de hígado de bacalao, baños de sol y suplementos orales/inyectables de VD para tratar la TB activa. Además, los fenómenos epidemiológicos que muestran una variación estacional en la aparición de TB a lo largo del año se interpretan como relacionados con la deficiencia de VD debido a la diferencia en la cantidad de luz solar.

El primer estudio que demostró una asociación funcional entre la VD y la eliminación de la micobacteria es el trabajo realizado por Rook et al., en 1986 donde observó que la incubación de monocitos humanos con diferentes metabolitos hidroxilados de VD 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 VD. De manera independiente, Crowle et al., demostraron también que la adición de vitamina D (VD) $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ a los cultivos de macrófagos humanos infectados por *M. tuberculosis* inhibe el crecimiento de la micobacteria. Asimismo, reportaron que la incubación directa de la micobacteria con la VD no inhibe su crecimiento, demostrando que la muerte de la bacteria es debida a un efecto indirecto.

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 VD. 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. El gen que codifica para la catelecidina humana es el hCAP18/LL37 y su expresión se induce en presencia de lipopolisacárido, IL-6 y ácido retinoico. 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. 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 la inflamación como IL-8 y en monocitos pre-estimulados con lipopolisacáridos promueve la expresión de IL-1.

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 LL37 que se

localiza con la micobacteria. 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.

Pero LL-37 no es el único péptido antimicrobiano generado por la presencia de *M. tuberculosis* y cuya síntesis aumenta por la VD. 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 VD. Ambos genes, tanto el que codifica para DEFB4 como el de LL37, son regulados a nivel transcripcional por VD. Además de los péptidos antimicrobianos, otro gen que es regulado por la VD, es CORO1A que codifica para la proteína coronina-1, también conocida como TACO (tryptophaneaspartatecoatingprotein). Esta 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 lisosomas. La VD también favorece la eliminación de la micobacteria, como lo demostró un estudio de Anand et al., quienes reportaron que la adición de VD y de ácido retinoico reprime la expresión de TACO a nivel transcripción favoreciendo la maduración del fagosoma, y la consecuente eliminación de la micobacteria (ver **Fig. 3**).

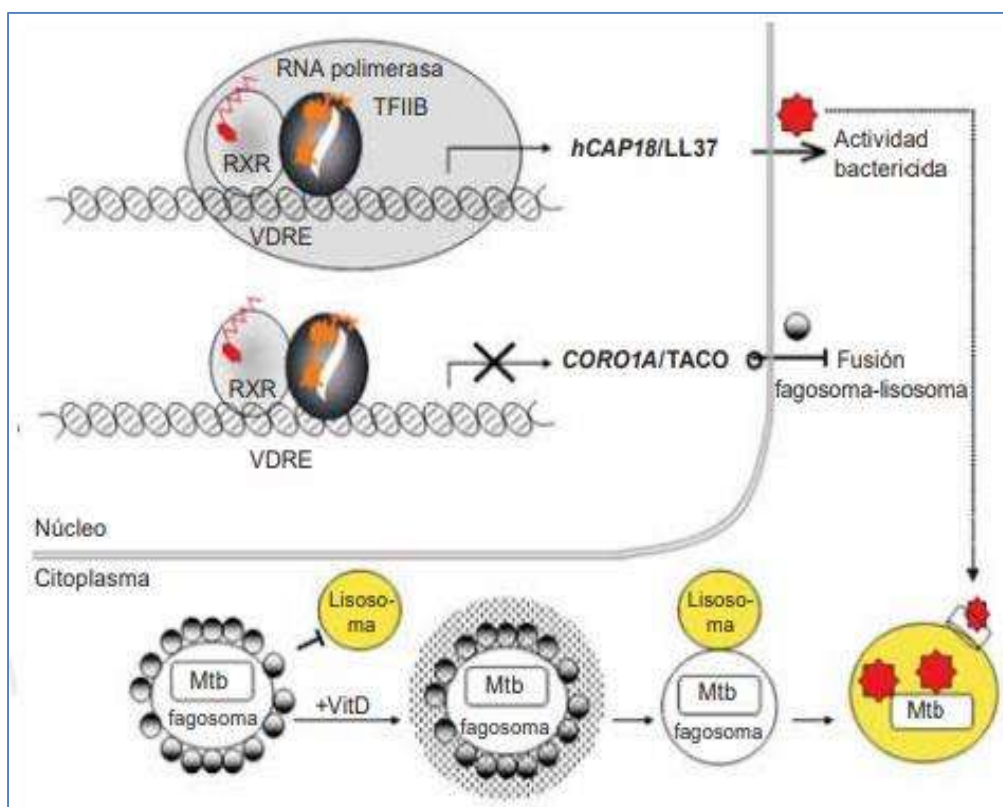


Fig. 3 El efecto de la VD sobre la transcripción de dos genes esenciales para la actividad bactericida de los monocitos: hCAP/LL37 y CORO1A/ TACO
(Hernandez, Herrera, & Torres, 2011)

A finales de diciembre de 2017, se habían publicado ocho revisiones sistemáticas sobre la asociación entre tuberculosis y VD. Ver **tabla 6**

Primer autor (año)	Nº de seleccionados	Principales conclusiones
Huang (2016)	38	La deficiencia de VD es un factor de riesgo para la TB
Wallis (2016)	8	Se cree que la VD tiene efectos antiinflamatorios
Keflie (2015)	23	El 88,9% de los pacientes con TB tenían deficiencia de VD
Zeng (2015)	15	Un nivel de 15 VD inferior a 25 nmol/l se asoció significativamente con un mayor riesgo de TB

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

Sutaria (2014)	7	Pacientes con TB tienen un estado de VD más bajo; La suplementación con VD conduce a mejores resultados clínicos
Nnoaham (2008)	7	Los niveles bajos de VD en suero están asociados con un alto riesgo de TB activa
Xia (2014)	5	La suplementación con VD no tiene ningún efecto beneficioso en el tratamiento de la TB
Yamshchikov (2009)	13	Los eventos adversos graves atribuibles a la suplementación con VD fueron raros

Tabla. 6 Principales conclusiones de las revisiones sistemáticas asociadas con el nivel de VD y la activación de la TB

Los principales resultados se resumen a continuación:

- Primero, los niveles de VD fueron significativamente más bajos en pacientes con tuberculosis y, por lo tanto, la deficiencia de VD podría ser un factor de riesgo para la tuberculosis.
- En segundo lugar, la administración de suplementos de VD no es beneficiosa en el tratamiento de la tuberculosis activa.
- En tercer lugar, los suplementos de VD son seguros. Sin embargo, no se ha realizado una revisión sistemática sobre la hipótesis de que los suplementos de VD pueden prevenir la activación de la tuberculosis latente. Esto se debe a la falta de estudios relevantes. De acuerdo con los resultados informados hasta ahora, los niveles de VD fueron significativamente más bajos en pacientes con infección de tuberculosis latente que en personas sanas, la inmunidad contra la tuberculosis se fortaleció en una población general que recibió VD, en comparación con los que recibieron placebo. Y la tasa de conversión de la prueba cutánea de tuberculina fue menor entre los escolares que tomaban VD, mientras que sus alturas aumentaron. Sobre la base de estos hallazgos, podemos suponer que la VD puede inhibir la progresión de tuberculosis latente a tuberculosis activa.

SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D PARA COMBATIR A LA TB

Existen datos históricos sobre los efectos benéficos de la exposición a la luz solar. Niels Ryberg Finsen, 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. Estos tratamientos terapéuticos podrían considerarse de modo indirecto como ensayos de la suplementación con VD.

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

En una clínica de Jakarta, Indonesia, se probó la suplementación con VD y placebo en pacientes con TB, encontrándose una diferencia significativa en la conversión del esputo (la reducción en la carga bacteriana). Este hallazgo generó una visión optimista respecto al uso potencial de VD 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. En este ensayo se administró una dosis de 2.5 mg de VD 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 VD 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 VD en la circulación presentarán simultáneamente niveles elevados de dicho péptido antimicrobiano. No obstante, un trabajo de Yamshchikov et al., en 2010 analizó *in vivo* la relación entre los niveles séricos de VD y de LL-37 en pacientes con TB, y no encontraron asociación significativa.

Recientemente, el trabajo llevado a cabo en África con 365 pacientes adultos con TB por Wejse en 2009, mostró que los efectos benéficos de la suplementación con VD 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 VD en el tratamiento de enfermedades infecciosas incluyendo 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 permite revelar todavía una tendencia clara hacia resultados positivos que apoyen la adición a largo plazo de VD en el alimento de los pacientes.

En un ensayo realizado en Londres, 2011, se aplicaron dosis altas de VD (2.5 mg) simultáneamente al tratamiento con antibióticos encontrando que el tratamiento con VD como coadyuvante solo tuvo un efecto sobre el tiempo de conversión del esputo en

pacientes homocigotos con la variante polimórfica del receptor de la VD en los alelos tt, indicando que los beneficios de suplementación con VD podrían depender del fondo genético de los individuos (Hernandez, Herrera, & Torres, 2011).

Sobre la base de los resultados de los estudios anteriores, se concluye que la VD está involucrada en la progresión de una infección inicial con tuberculosis a tuberculosis latente y tuberculosis activa. Por lo tanto, también se puede decir que la administración de suplementos VD puede inhibir el desarrollo de la tuberculosis. Por lo tanto, la administración de suplementos de VD a adolescentes es necesaria para el metabolismo músculo-esquelético y para aumentar la inmunidad. Debido a que los suplementos de VD no son caros, se considera, como parte del proyecto la detección de tuberculosis latente, realizar ensayos comunitarios a nivel escolar entre estudiantes con alto riesgo de tuberculosis latente, para obtener evidencia de la eficacia de los suplementos de VD. Si el presupuesto para el proyecto e investigación relacionados es alto, se puede considerar que proporcione suplementos de VD a los estudiantes con tuberculosis latente positivos que rechazaron la medicación contra la TB principalmente en las temporadas de invierno y primavera cuando hay poca luz solar. Posteriormente, se propone un estudio controlado aleatorio en el futuro para comparar la tasa de conversión de la TB activa entre los que reciben suplementos de VD y los que reciben medicamentos contra la TB (Hee Kim & Bae, 2018).

- **Sarcoidosis**

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica de causa desconocida que puede presentarse de varias maneras. Afecta a individuos de todos los grupos étnicos y se han descrito pacientes de todas las edades con esta condición. En su patogénesis se encuentran involucrados factores genéticos, ambientales e inmunológicos. El curso clínico es muy variable pero en general el 50% de los pacientes tienen remisión de sus síntomas antes del tercer año del inicio de su enfermedad. La hipercalcemia, la hipercalciuria e incluso la falla renal aguda son manifestaciones que deben orientar hacia la búsqueda de esta patología. Se caracteriza histológicamente por la presencia de granulomas epitelioides no caseificantes que pueden aparecer en cualquier órgano del cuerpo humano. La enfermedad afecta a los pulmones en más del 90% de los pacientes durante el curso de su evolución. La sarcoidosis también puede comprometer de manera variable otros órganos tales como: ganglios linfáticos (75-90%), glándulas salivares (5-10%), corazón (5%), ojos (25%), piel (25%), hígado (60-90%), bazo (50-60%), riñones (1-2%), sistema músculo-esquelético (25-50%) y cerebro en el 5% de los casos. Esta patología

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

puede ser aguda, subaguda y autolimitada o tomar un curso crónico, caracterizado por exacerbaciones y remisiones (Saavedra, Ramirez, & Cordona, 2007).

La sarcoidosis se asocia a hipercalcemia moderada-severa en aproximadamente el 20% de los casos. El mecanismo comúnmente aceptado es el aumento de las concentraciones de 1,25-hidroxivitamina D en suero producida por los macrófagos de los granulomas. Estos contienen la enzima 1-alfa hidroxilasa que convierte 25-OHD en 1,25(OH)2D3, acción no regulada por la parathormona (PTH). El resultado es el aumento de la absorción intestinal de calcio y de la resorción ósea, aumentando la calcemia. Normalmente, la hipercalcemia suprime la secreción de PTH y la producción de 1,25(OH)2D3, pero en pacientes con sarcoidosis este mecanismo de feedback negativo no se puede efectuar. También se han postulado otros mecanismos para la hipercalcemia como lo es la proteína relacionada con parathormona (PTHrp). La PTHrp es la causa más frecuente de hipercalcemia en tumores sólidos no metastásicos y linfoma no Hodgkin. Presenta gran homología estructural con PTH, por lo cual ambas se unen al receptor PTH-1 activando vías similares y simulando las acciones clásicas de la PTH. Existen 2 publicaciones de casos de hipercalcemia en sarcoidosis atribuibles a PTHrp, con el dosaje de este péptido elevado en suero e inmunohistoquímica positiva en las células de los granulomas. El mecanismo de producción de este péptido se desconoce. En células *in vitro* de cáncer escamoso de pulmón se ha probado que la presencia de TNF alfa e IL-6 estimulan la síntesis de PTHrp. En pacientes con sarcoidosis se han detectado niveles aumentados de dichas citoquinas en el lavado bronquio alveolar, por lo cual se postula que la producción de PTHrp podría ser mediada por IL-6 y TNF alfa. Este caso demuestra la importancia del dosaje inicial de PTHrp junto a la calcemia, el cual nos permitió sospechar otro mecanismo diferente del aumento del calcitriol habitual (Galich, Diehl, Kitaigrodsky, Rodriguez, & Ullman, 2016).

En general las enfermedades granulomatosas se asocian con un incremento en la producción de 1,25(OH)2D3 por parte de los macrófagos dentro de los granulomas. En algunos pacientes con este tipo de condiciones, la hipercalciuria es más frecuente que la hipercalcemia. Esto se debe probablemente a que los niveles aumentados de calcio y vitamina D inhiben la liberación de la hormona paratiroidea. Ante la ausencia de niveles elevados de dicha hormona, la excreción renal de calcio es alta, resultando en hipercalciuria sin hipercalcemia (Saavedra, Ramirez, & Cordona, 2007).

SUPLEMENTACIÓN CON VD EN SARCOIDOSIS

En el caso de la sarcoidosis, la vitamina D y sus metabolitos ejercen un efecto negativo, debido a la posible inducción de hipercalcemia que aparece en aproximadamente el 5% de los pacientes. También se ha observado que en pacientes con sarcoidosis los niveles elevados de 1,25(OH)2D3 se asocian a una mayor necesidad de tratamiento crónico y de ciclos repetidos de agentes inmunosupresores, como el metotrexato y la azatioprina.

El tratamiento de la hipercalcemia en estos casos debe estar dirigido a reducir la absorción intestinal de calcio y la síntesis de calcitriol. Esto puede conseguirse mediante una reducción de la ingesta de calcio (no más de 400 mg/día), eliminando los suplementos de vitamina D en la dieta, evitando la exposición al sol y administrando dosis bajas de esteroides. En la sarcoidosis pueden ser suficientes dosis de prednisona de 10 a 30 mg/día, aunque en algunos pacientes con linfomas es necesario utilizar, a veces, dosis mayores. Otros procesos como la granulomatosis hepática también pueden beneficiarse del tratamiento esteroideo. El mecanismo de acción de los esteroides es por inhibición de la síntesis de calcitriol por las células mononucleares activadas (inhibición de la 1-hidroxilasa), aunque también puede contribuir la inhibición de la absorción intestinal de calcio y de la actividad osteoclástica. Aquellos pacientes con sarcoidosis que no responden a la prednisona, pueden ser tratados eficazmente con un antipalúdico como la cloroquina o la hidroxicloroquina, que actúan disminuyendo la actividad inflamatoria de la enfermedad y, parece ser que también, disminuyen la conversión de 25-OHD3 a 1,25(OH)2D3 (Peces, 2000).

- **VIH**

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) infecta a las células del sistema inmunitario, alterando o anulando su función. La infección produce un deterioro progresivo del sistema inmunitario, con la consiguiente "inmunodeficiencia". Se considera que el sistema inmunitario es deficiente cuando deja de poder cumplir su función de lucha contra las infecciones y enfermedades. El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es un término que se aplica a los estadios más avanzados de la infección por VIH y se define por la presencia de alguna de las más de 20 infecciones oportunistas o de carcinomas relacionados con el VIH.

Debido a la mayor supervivencia asociada con el tratamiento antirretroviral, las personas que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana se ven cada vez más afectadas por las complicaciones de la infección crónica, así como por el uso prolongado de antirretrovirales (ARV). Se han descrito cambios metabólicos asociados con el uso de ARV, como dislipidemia, resistencia a la insulina, lipodistrofia y alteraciones en el metabolismo mineral y óseo. La prevalencia de baja densidad mineral ósea en las personas que viven con VIH que reciben ARV es 3 veces mayor (28%-50%) que en la población no afectada por el VIH (16%). Las causas no tradicionales de baja masa ósea incluyen los efectos directos de los ARV y la activación crónica del sistema inmunitario debido a una infección viral. El desequilibrio de nutrientes en la dieta y los cambios en los niveles de vitamina D también se asocian con una disminución de la masa ósea. El estado de la vitamina D no se determina mediante la medición de las concentraciones séricas de 1,25-dihidroxivitamina D; se evalúa midiendo la 25-hidroxivitamina D3 (25-OHD3), que es un indicador de suministro en lugar de función. 25OH D3 es el metabolito más estable y abundante de la vitamina D en el suero humano, y tiene una vida media de

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

aproximadamente 3 semanas, lo que lo convierte en el indicador más adecuado del estado de la vitamina D. En el pasado, la deficiencia de vitamina D se identificaba por la presencia de enfermedad ósea, ya sea raquitismo u osteomalacia. Las enfermedades óseas causadas por la deficiencia de vitamina D se asocian con valores séricos de 25-OH D3 por debajo de 10 ng/ml. Muchos pacientes tienen valores muy bajos de 25-OH D3 sin evidencia de un aumento en la producción de PTH y, a la inversa, niveles de 25-OH D3 superiores a 30 ng/ml no garantizan la supresión de PTH. Entre las posibles razones para esta condición clínica están la exposición al sol baja, raza negra, obesidad, estilo de vida sedentario, malabsorción, alteraciones renales o hepáticas, tabaquismo, consumo de drogas inyectables, edad avanzada, factores directamente relacionados con el VIH y exposición a ARV. Tanto la vitamina D como los agentes utilizados para tratar el VIH y las infecciones oportunistas se metabolizan a través del sistema del citocromo P450; esto crea un potencial de interacciones metabólicas que podrían alterar la efectividad de las estrategias estándar de reemplazo de vitamina D. Por ejemplo, las clases de inhibidores de proteasa e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de los agentes ARV se han relacionado con la deficiencia de 1,25-dihidroxitamina D; estos fármacos aceleran la hidroxilación de la vitamina D y sus metabolitos para formar compuestos biológicamente no activos. Debido a las complejas interacciones de la respuesta del huésped, la infección crónica y la inflamación, y las consecuencias metabólicas del tratamiento antirretroviral, se podría predecir que las personas infectadas con VIH tienen factores de riesgo únicos para niveles bajos de 25-OH D3. Otros factores específicos del VIH, como baja de células T CD4⁺, la carga viral del VIH-1 y la etapa de la enfermedad también se asociaron de manera inconsistente con niveles bajos de 25-OH D3; hasta la fecha Viard et al., evaluó las tasas de progresión de la enfermedad en las personas con SIDA y demostró que las personas que viven con VIH con altos niveles de vitamina D tenían un menor riesgo de progresión de la enfermedad hacia el SIDA que aquellas con niveles bajos de vitamina D (Sernizon, y otros, 2018).

Uno de los mecanismos de defensa contra diferentes tipos de infecciones, más conocidos es a través de la producción de catelicidina (LL-37), un péptido antimicrobiano dependiente de 1,25-dihidroxitamina D sintetizado por monocitos y macrófagos activados en respuesta a agentes patógenos que causan infecciones, incluido el VIH. Estudios recientes han demostrado la capacidad de LL-37 para inhibir la replicación del VIH-1 en linfocitos CD4⁺ y macrófagos. Por lo tanto, los niveles sub-óptimos de vitamina D podrían afectar la respuesta inmune en pacientes infectados con VIH. Se sabe que muchas personas infectadas por el VIH tienen niveles insuficientes o deficientes de vitamina D; este hecho es relevante si se considera que la vitamina D puede ser un marcador inflamatorio; además, la infección por VIH puede reducir los niveles de vitamina D al inducir la producción de citoquinas pro-inflamatorias como el TNF- α que inhibe la hidroxilación renal, así como la disminución de los niveles séricos debido a la asociación de la actividad de los macrófagos y linfocitos y la progresión de la infección.

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

SUPLEMENTACIÓN CON VD PARA PACIENTES CON VIH

La radiación ultravioleta induce la supresión de diversos parámetros inmunológicos y promueve la replicación del VIH. Sin embargo, la vitamina D puede proteger de los daños provocados por la radiación ultravioleta en sujetos infectados por VIH. Por otra parte, el calcitriol puede regular la expresión de varios genes claves implicados en la ruta de las prostaglandinas (PG), causando una disminución en la síntesis de PG. El calcitriol y sus análogos pueden inhibir selectivamente la actividad de la ciclooxigenasa (COX-2). Estos resultados sugieren que la vitamina D puede jugar un papel en la modulación del proceso inflamatorio durante la infección VIH. El calcitriol también puede regular a la baja la expresión diversos genes de metaloproteinasas de matriz (MMPs), las cuales son enzimas proteolíticas responsables de remodelación de la matriz extracelular y la regulación de la migración de leucocitos, que es un paso importante en los procesos inflamatorios y en las enfermedades infecciosas. En la infección VIH también se ha observado la influencia de la vitamina D sobre los niveles de MMPs, pudiendo condicionar la patología de la enfermedad por VIH. Otro efecto destacable de la vitamina D es su influencia sobre el estrés oxidativo. Los pacientes VIH-positivos tienen aumentado el estrés oxidativo y debilitado el sistema de defensa antioxidante, mientras que el tratamiento con vitamina D podría ejercer un efecto beneficioso al modular a la baja el estrés oxidativo y mejorar el sistema de defensa antioxidante.

Experimentos preclínicos han demostrado que el tratamiento de células mononucleares de sangre periférica con 1,25(OH)₂D disminuye la susceptibilidad celular a la infección por el VIH mediante la inhibición de la entrada viral, modulación de la expresión de CD4⁺ en superficie, aumento de la expresión de APOBEC3G (del inglés *apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide-like*, catelicidina, RNase7 y TRIM5, disminución de la expresión de TRIM22, limitación de la proliferación de monocitos, etc. En pacientes infectados por VIH, los niveles séricos de calcitriol correlacionan positivamente con el número de células T CD4⁺ en sangre periférica y valores bajos de vitamina D se asociaron con una progresión más rápida de la enfermedad VIH y menor tiempo de supervivencia. El suplemento de vitamina D se asocia con niveles reducidos de activación inmune en los pacientes infectados por el VIH-1 que reciben terapia antirretroviral supresora. Además, la suplementación con vitamina D en sujetos infectados por el VIH puede promover la mejora de la inmunidad antibacteriana, pero para lograr este efecto se requieren períodos largos de suplementación.

El calcitriol o vitamina D puede afectar a la replicación del VIH durante la infección crónica de varias formas:

- Desencadena la autofagia en los macrófagos humanos, que inhibe significativamente la replicación del VIH-1 de una manera dosis dependiente.
- Puede modular la infección VIH de los monocitos mediante la reducción de la infección productiva por el VIH y la disminución de unión del VIH-1.

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

- Puede mejorar la actividad quimiotáctica de macrófagos de pacientes con SIDA.
- Provoca el aumento de linfocitos T CD4⁺ activados y células T reguladoras en hombres infectados por el VIH. La variación en el número y porcentaje de células Treg puede atribuirse a la modulación de la proliferación de las células Foxp3⁺Treg(Resino, 2017).

VITAMINA D Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Se ha propuesto que la vitamina D al ser un secoesteroide (molécula esteroidea con un anillo abierto) puede disminuir la respuesta inmunológica de forma similar a los esteroides. Estudios clínicos, epidemiológicos y experimentales muestran el papel potencial de la vitamina D en el desarrollo y perpetuidad de diversas enfermedades autoinmunes, como son: lupus eritematoso sistémico (LES), diabetes mellitus tipo 1 (DM1), esclerosis múltiple (EM) y artritis reumatoide (AR).

La piedra angular de la inmunorregulación por esta vitamina lo constituye el receptor de la vitamina D (RVD), el cual se encuentra presente en varias células del sistema inmune. La unión de 1,25 (OH)2D3 al receptor induce:

- Mejoría de la fagocitosis.
- Disminución de la expresión del complejo principal de histocompatibilidad clase II (HLA-DR) en las células dendríticas.
- Disminución de la expresión y respuesta a moléculas coestimuladoras que regulan la maduración y migración de las células dendríticas, bloqueando su diferenciación final.
- Inducción a la madurez de la célula natural killer (NK) y de células TCD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ (célula T reguladora) capaces de mediar la tolerancia inmune y, por consecuencia, disminuyendo el desarrollo de trastornos autoinmunes.
- Disminución de la diferenciación y proliferación de linfocitos B a células plasmáticas y apoptosis de las mismas.
- Respecto a su acción sobre las citocinas inflamatorias, disminuye la producción de las tipo proinflamatorias: IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-23, IL-12, IL-2, IL-6, Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF α) y de interferón gamma (IFN γ).
- Al mismo tiempo incrementa la producción de las citocinas antiinflamatorias: IL-10 y factor de crecimiento transformante beta (TGF β).

El mecanismo molecular a través del cual actúa la interacción vitamina D/RVD es interfiriendo con el factor nuclear de la célula T Activada (NF-AT), con el factor nuclear $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$); así como, modulando directamente las regiones promotoras en los genes de

diversas citocinas, además incrementa la concentración de IL-4, el ARNm de IL-2, así como de citocinas producidas por las células Treg (CD4⁺CD25⁺); también destaca la expresión de TLR4. Estos son los mecanismos más importantes que sugieren la capacidad protectora contra la autoinmunidad de la vitamina D (García & Gálvez, 2015).

- **Lupus eritematoso sistémico (LES)**

El LES es una enfermedad autoinmune sistémica, con una elevada prevalencia y que se considera una de las enfermedades reumatológicas más frecuentes. Esta enfermedad afecta principalmente a mujeres en edad fértil. La etiología de esta enfermedad incluye factores genéticos, ambientales y hormonales asociados a alteraciones inmunológicas. Presenta un aumento en la maduración de las células dendríticas, la respuesta Th1-Th17, hiperreactividad de linfocitos B, alteraciones funcionales del complemento y defectos en la apoptosis y netosis. Ver **fig. 3.1**. El LES se caracteriza por periodos de remisión y actividad. Diversos factores ambientales, como la exposición a la radiación UVB, infecciones virales y bacterianas pueden considerarse como factores desencadenantes de la actividad con activación de linfocitos y producción de autoanticuerpos. Es importante la evaluación de la actividad de la enfermedad en pacientes con LES para adoptar una conducta terapéutica adecuada y reducir el posible daño crónico derivado de ella. Para ello, se cuenta con diversos instrumentos diseñados a fin de realizar una evaluación objetiva de la actividad de la enfermedad. Para la población mexicana, se ha adoptado el uso de MEX-SLEDAI, que consta de 10 ítems (Ver **tabla 6**) relacionados con los órganos blancos de la actividad, sin necesidad de estudios serológicos. En LES, existe una alta prevalencia de niveles no óptimos de vitamina D. Se reporta una prevalencia de insuficiencia (<30ng/ml) de 25-OHD del 15 al 75% y la deficiencia (<10 ng/ml) es del 15 al 27%. Se ha observado que el uso de glucocorticoides, antimaláricos e inmunosupresores pueden acelerar el catabolismo, alteran su absorción de la 25-OHD y condicionan la resistencia en el receptor nuclear de vitamina D. Existen factores predictores de insuficiencia y deficiencia de 25-OHD en las pacientes con LES. Sumethkul, et al., evidenciaron que la nefritis lúpica es un predictor de deficiencia de vitamina D en las pacientes con LES. El uso de fotoprotección debido a fotosensibilidad y la actividad de la enfermedad por si misma también contribuyen de forma significativa en los niveles no óptimos de vitamina D en esta población (García, y otros, 2016).

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

Calificación	Descriptor	Definición
Trastorno neurológico: 8 puntos	Psicosis	Capacidad alterada para funcionar en una actividad cotidiana debido a trastorno grave en la percepción de la realidad; incluye alucinaciones, incoherencia, pérdida marcada de asociaciones, contenido pobre del pensamiento, notorio pensamiento ilógico, comportamiento bizarro, desorganizado, catatónico. Se debe excluir uremia, tóxicos y drogas que puedan inducir psicosis.
	Evento vascular Cerebral	Episodio nuevo. Se excluye aterosclerosis
	Convulsiones	De inicio reciente, excluyendo causas metabólicas, infecciosas o secundaria a drogas.
	Síndrome orgánico cerebral	Función mental alterada con pérdida en la orientación, memoria o en otra función intelectual de inicio rápido con características clínicas fluctuantes, tales como alteración de la conciencia, con incapacidad para mantener la atención en el medio ambiente. En adición al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o somnolencia diurna, aumento o disminución de la actividad sicomotora. Deben excluirse causas metabólicas, infecciosas y secundarias a drogas.
	Mononeuritis	Déficit sensorial o motor de inicio reciente en uno más nervios craneales o periféricos
	Mielitis	Paraplejía de inicio reciente y/o alteración del control de esfínteres excluyendo otras causas.
Trastorno renal: 6 puntos		Cilindros granulosos o eritrocitarios, hematuria de más de 5 eritrocitos por campo. Excluir otras causas. Proteinuria de inicio reciente mayor de 0,5 g/L en una muestra al azar. Aumento de creatinina mayor de 5 mg/dL.
Vasculitis: 4 puntos		Úlceras, gangrena, nódulos dolorosos en pulpejo de los dedos, infarto periungueal, hemorragias en astillas. Biopsia o angiografía diagnóstica de vasculitis.
Hemólisis, trombocitopenia: 3 puntos		Hb < 12 g/dL y con reticulocitos corregidos > 3%. < 100.000 plaquetas/mL, no debida a drogas u otras causas

Miositis: 3 puntos	Mialgias y debilidad muscular proximal asociadas con elevación de CPK.
Artritis: 2 puntos	Más de dos articulaciones dolorosas con inflamación o derrame articular
Afección cutánea: 2 puntos	Eritema malar, de inicio reciente o aumento en la recurrencia de eritema malar, úlceras mucosas de inicio reciente o recurrencia de úlceras orales o nasofaríngeas. Áreas difusas de alopecia, o caída fácil del cabello.
Serositis: 2 puntos	Pleuritis: historia contundente de dolor pleurítico, frote pleural o derrame pleural al examen físico. Pericarditis: historia contundente o frote pericárdico audible. Peritonitis: dolor abdominal difuso con rebote ligero (excluyendo causas intra abdominales).
Fiebre, fatiga: 1 punto	Más de 38° C después de la exclusión de proceso infeccioso Fatiga inexplicable
Leucopenia, linfopenia: 1 punto	Leucocitos < 4 000/mm ³ , no secundario al uso de drogas Linfocitos < 1200/mm ³ no secundario al uso de drogas
Puntaje total del Índice MEX-SLEDAI	LES activo: >9: cuando el médico evalúa al paciente >7: cuando el médico evalúa la historia clínica

Tabla 6. MEX-SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)

SUPLEMENTO DE VITAMINA D EN PACIENTES CON LES

En los últimos 10 años aproximadamente, se ha estudiado el efecto de la suplementación con vitamina D en pacientes con LES. Si bien algunos estudios demostraron una reducción de la actividad de la enfermedad del LES con la suplementación con vitamina D junto con la reducción de los niveles de autoanticuerpos, otros no.

Actualmente, el papel inmunomodulador de la 25-OHD en LES continúa en debate. Se ha demostrado que la suplementación de vitamina D puede modular la producción de citosinas proinflamatorias y reducir los puntajes de SLEDAI. Además, se ha observado una correlación entre niveles no óptimos de 25-OHD y actividad de la enfermedad. Algunos investigadores han relacionado este fenómeno con niveles de INF- α y otros biomarcadores como C1q y títulos de anticuerpos anti-ADN. Petri, et al., demostraron que niveles 25-OHD > 20 ng/ml se asocian a una disminución del 21% en el riesgo de tener puntajes altos de actividad evaluada por SELENA-SLEDAI y una disminución del 15% para proteinuria. Incluso, otros autores han descrito una disminución del puntaje de fatiga evaluado por escala análoga visual (García, y otros, 2016).

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

Desde el punto de vista inmunológico, se ha observado que la deficiencia de vitamina D desvía la respuesta inmunológica hacia una pérdida de tolerancia. La adición de vitamina D revierte anomalías inmunológicas características de LES y la suplementación ha inducido efectos beneficiosos clínicos e inmunológicos en modelos experimentales de LES. Algunos autores defienden el tratamiento con vitamina D como prevención de la perpetuación de la enfermedad autoinmune. A este respecto, Abou-Raya et al., estudiaron en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, a una población de 267 pacientes con LES (228 mujeres, 39 hombres, edad media 38,8 años, duración media enfermedad 8,2 años) y determinaron niveles de vitamina D, marcadores de homeostasis e inflamatorios y parámetros de actividad de la enfermedad antes y después de administrar suplementos de vitamina D. La media de calcidiol basal fue de 19,8ng/ml en los pacientes comparados con 28,7ng/ml en los controles. La prevalencia global de nivel subóptimo y deficiencia de calcidiol basal en los pacientes con LES y controles fue de 69 y 39%, respectivamente. Los niveles subóptimos de vitamina D se correlacionaron significativamente con la actividad lúpica. A los 12 meses de tratamiento, se observó una mejoría significativa de los niveles de inflamación y homeostasis, así como de actividad de la enfermedad en el grupo de tratamiento comparado con el de placebo (Sanguesa, Flores, & Andreú, 2015).

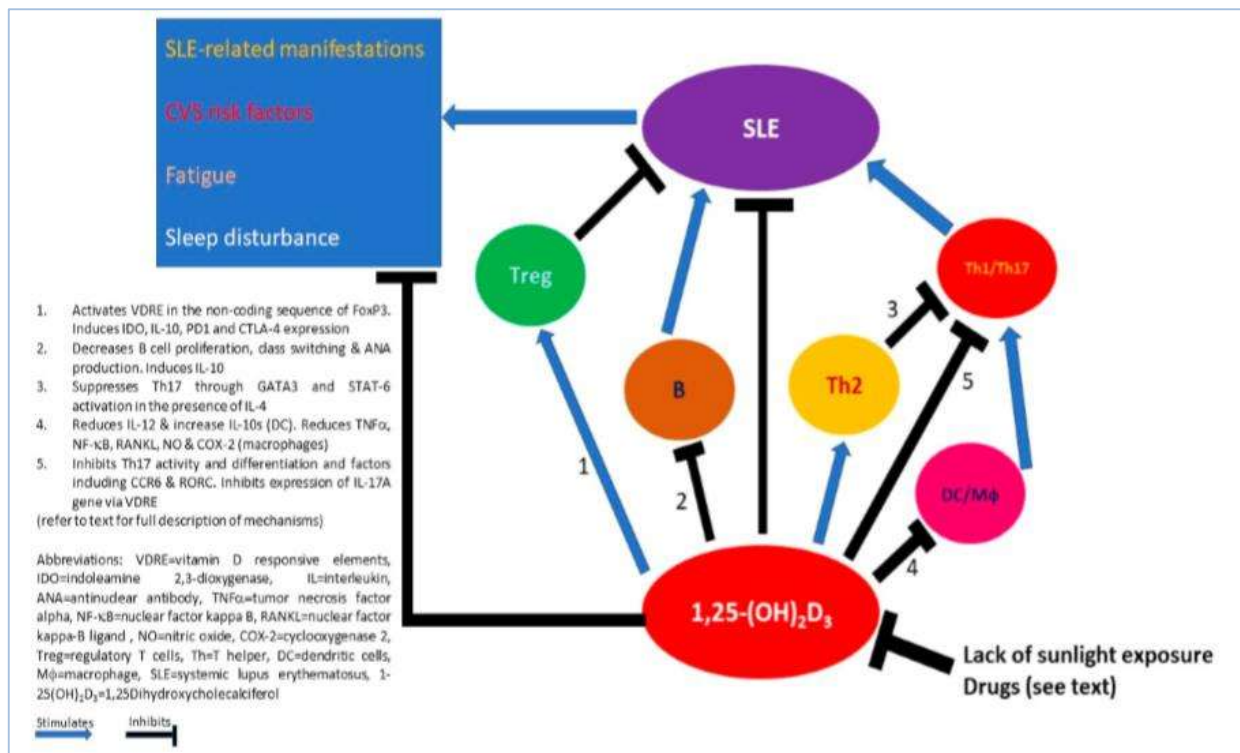


Fig. 3.1

Mecanismos potenciales de cómo 1,25 (OH)₂D₃ interactúa con el medio ambiente y las células inmunitarias en la mediación de las manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico (LES).

(Department of Medicine, National University of Singapore, 2018).

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

- **Artritis Reumatoide (AR)**

La artritis reumatoide (AR), una enfermedad autoinmune sistémica del tejido conectivo, se caracteriza por la inflamación de las articulaciones sinoviales que puede conducir a la destrucción del cartílago y la erosión ósea. La etiología de la enfermedad sigue sin estar clara, sin embargo, las interacciones entre los factores genéticos y ambientales se han demostrado en la AR. La enfermedad afecta al 0,3-1,0% de la población general y es más frecuente entre las mujeres y en los países desarrollados. Aunque se ha avanzado mucho en la revelación de factores clave en la fisiopatología de la AR, su terapia sigue siendo un reto y en la mayoría de los casos aún consiste en un tratamiento inmunosupresor convencional con corticoesteroides y medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD). La introducción de DMARD biológicos, incluidos los agentes bloqueadores de IL-6, ha conducido a un mejor manejo de la AR, sin embargo, los costos económicos asociados con esta enfermedad siguen siendo altos. La vitamina D ejerce funciones supresoras en las células de la respuesta inmune adaptativa, es decir, aquellas que están directamente involucradas en el desarrollo de la AR. Curiosamente, varios estudios epidemiológicos demostraron una asociación entre un estado pobre de 25 -OHD y AR, dado que la evidencia de los estudios epidemiológicos sobre la relación entre las concentraciones séricas de 25 -OH D y la AR es inconsistente (Polasik, y otros, 2017).

El primer vínculo entre la AR y el nivel de vitamina D se estableció al descubrirse que los linfocitos de los pacientes con artritis reumatoide producían receptores específicos para la 1,25-dihidroxit vitamina D. La 1,25-dihidroxit vitamina D registra numerosas acciones antiinflamatorias posibles, como respuestas antibacterianas innatas (en neutrófilos y monocitos), efectos en la presentación de antígenos por las células dendríticas y modulación del fenotipo y la función de las células T y B. Se ha demostrado que la vitamina D puede corregir el desequilibrio de las células Th17 y Treg que se produce durante la AR. También mantiene una relación inversa con el nivel sérico de las interleucinas inflamatorias IL-23 y IL-17, habituales en los pacientes de AR. Igualmente, se ha demostrado que la 1,25-dihidroxit vitamina D puede reducir la acumulación de células T senescentes que tiene lugar en los pacientes de AR por su menor capacidad para expresar telomerasa. Se cree que la deficiencia de telomerasa tiene potencial como marcador preclínico de AR. Parece razonable que la vitamina D pueda reducir el riesgo de aparición de AR y retrasar su progresión al incrementar la actividad de la telomerasa.

En la actualidad, los datos que relacionan un bajo nivel de vitamina D con el riesgo de aparición de AR no están claros. Sin embargo, sí está claro que los pacientes con AR precoz suelen registrar una deficiencia grave de vitamina D en suero (< 10 ng/ml).

En un estudio muy reciente, se administró durante 3 meses una alta dosis de vitamina D (60 000 UI a la semana durante las 6 primeras semanas y después 60 000 UI al mes) a una cohorte de pacientes de AR (n=73) con una media de edad de 49 años. Los pacientes ya estaban tratándose con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) y se les había detectado un bajo nivel sérico de vitamina D (< 20 ng/l) y un índice de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones con proteína C reactiva de más de 2.6. Tras la intervención, el nivel medio de vitamina D en suero había aumentado casi 6 veces,

hasta alcanzar 57,2 ng/ml. También se observó una mejora significativa en el estado de las articulaciones, ya que el promedio de Proteína C reactiva se redujo de 3.68 (valor basal) a 3.08 (valor obtenido al final de la intervención) (Nutri Facts, 2015).

- **Diabetes Mellitus**

La DMT1 es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por una disminución de la secreción de insulina debido al daño a los islotes de Langerhans en el páncreas. Aproximadamente, el 90% de la diabetes en niños y adolescentes es de tipo 1. Además, los niños con DMT1 tienen una predisposición a la deficiencia de vitamina D en comparación con la población general. Además de las funciones inmunorreguladoras, la expresión de genes de insulina en las células β pancreáticas también puede ser modulada por la vitamina D, regulando así la secreción de insulina. Estudios de intervención similares realizados por Gabbay et al. y Aljabri et al., han demostrado cambios favorables en la HbA1c, el péptido C, la dosis de insulina y la sensibilidad a la insulina en pacientes suplementados con vitamina D. Sin embargo, Pitocco et al., y Bizzari et al., no encontraron ningún efecto beneficioso de la vitamina D sobre el péptido C o los niveles de HbA1c (Sharma, y otros, 2017).

El tejido pancreático, en particular las células β , expresa la enzima 1α -hidroxilasa, el VDR y las proteínas de unión del calcio dependiente de VD (PUCDVD), lo que sugiere la participación de la VD en la secreción de insulina. La secreción de insulina depende del calcio y se ha reportado que la deficiencia de vitamina D se acompaña del deterioro en la glucosa como consecuencia de una alteración en la secreción de la insulina. Existen modelos experimentales *in vitro* e *in vivo* que demuestran que la vitamina D es esencial para la secreción de insulina y para mantener una tolerancia a la glucosa normal. Un trabajo muy interesante es el del Dr. Kadowaki que comparó tres grupos de roedores uno con deficiencia de VD, otro con suplementación de VD y un tercer grupo con deficiencia de VD pero con suplementación de calcio igualando los niveles con el grupo suplementado con VD; el trabajo demostró que la VD es esencial para la secreción de insulina y que los niveles de calcio sérico tiene un papel menor. El suplementar VD mejora la liberación de insulina estimulada por glucosa oral. Esto se ha documentado en sujetos no diabéticos, en pacientes con deficiencia de VD y en pacientes con diabetes reciente de inicio.

La participación de la VD en la secreción de la insulina ocurre de varias maneras, una de ellas es aumentando la concentración de calcio intracelular mediante los canales no selectivos de calcio dependientes de voltaje; facilita la conversión de proinsulina a insulina, ya que permite el anclaje de las endopeptidasas calcio-dependientes de la célula β y regula varios procesos de la glucólisis, la cual juega un papel fundamental en la señalización de la concentración de la glucosa circulante.

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

La VD participa en la sensibilidad a la insulina de dos maneras:

- ✓ Metabolismo del calcio, elemento indispensable para la acción de la insulina.
- ✓ Regulando la expresión del gen del receptor de la insulina.

El calcio es fundamental en el tejido muscular para el transporte de glucosa inducido por el ejercicio, mientras que su depleción disminuye el transporte de glucosa contribuye a la resistencia a la insulina. La vitamina D favorece la acción de la insulina regulando la expresión del gen del receptor de la insulina. Al estimular promonocitos humanos con 1,25(OH)₂D₃ se incrementa la expresión de RNAm del receptor de insulina y se incrementa 1.3 veces la captación de insulina, comparado con células no expuestas.

Un estudio realizado en humanos demostró una correlación entre los niveles de VD y la sensibilidad a la insulina. En este estudio midieron niveles de 25-OHD₃ en 126 sujetos sanos y efectuaron una prueba de tolerancia a la glucosa de 75 gramos, determinando niveles de insulina y glucosa para calcular el índice de sensibilidad a la insulina y la respuesta insulínica de primera y segunda fase. Encontraron que a mayores niveles de VD, menor concentración de glucosa, mayor índice de sensibilidad a la insulina y menor secreción de insulina. Al evaluar el consumo de VD y la sensibilidad a la insulina se encontró correlación directa entre ambas (Gómez, 2010).

SUPLMENTACIÓN CON VITAMINA D EN PACIENTES CON DM1

Debido a la gran cantidad de estudios en los que se ha observado que la insuficiencia y la deficiencia de vitamina D son más frecuentes en el momento de diagnóstico de la DM1; hay autores que han decidido evaluar el papel que desempeña la suplementación con vitamina D en estos pacientes. La mayoría de los estudios han observado que los niños con DM1 muestran una deficiencia generalizada de 25-OHD que afecta al estado metabólico. Por lo que consideran que la suplementación con vitamina D debería considerarse una terapia adicional o un coadyuvante para mejorar el control glucémico.

Por ejemplo, un ensayo controlado aleatorizado a doble ciego realizado por Shreya Sharma et al., determinó que de su muestra de sujetos diabéticos el 63,5% presentaba deficiencia de vitamina D, es decir, de un total de 52 niños con DM1 33 tenían déficit de vitamina D. Se decidió dividir a los pacientes en dos grupos, con el objetivo de evaluar el efecto que tendría suplementar a un grupo con 60000 UI de colecalciferol una vez al mes durante 6 meses y después compararlo con el grupo no intervenido. Y se observó que los niveles séricos de vitamina D en los pacientes suplementados alcanzaban un rango suficiente (el nivel medio de 25-OHD fue de 68,64ng/ml). Acompañando a ese aumento de vitamina D se observó que los niveles medios del péptido C fueron significativamente más altos en los individuos que recibieron suplementos de colecalciferol en comparación con los sujetos del grupo control, lo que indica que los sujetos que habían recibido

suplementos presentaban una mejor función de las células β residuales. Sin embargo, no se mostraron diferencias significativas en la HbA1c ni en el requerimiento de insulina a los 6 meses entre los 2 grupos.

De la misma manera en el estudio realizado por Silvia Savastio et al., se observó que la mayoría de sujetos con DM1 presentaban déficit de vitamina D, por lo que se decidió suplementar con colecalciferol 1000 UI/día a aquellos sujetos que presentaran niveles de 25-OHD deficientes o insuficientes, con una duración media de 17 meses. Como resultado se encontró un aumento de los niveles de 25-OHD y una disminución de la HbA1c y de la dosis diaria requerida de insulina en los sujetos suplementados. Se han encontrado hallazgos similares en un estudio realizado por Sakineh Mohammadian et al., en el que se incluyeron a 53 pacientes con DM1. Al inicio del estudio se observó que el 94,3% de los participantes presentaban insuficiencia o deficiencia de vitamina D, mientras que sólo un 5,66% de los sujetos presentaban los niveles de vitamina D en un rango adecuado. Se decidió suplementar a los sujetos que presentaban deficiencia de vitamina D ($<50\text{nmol/l}$) con 300,000UI de colecalciferol durante 3 meses; y los resultados obtenidos mostraron como los sujetos que tenían una HbA1c media de 9,73% antes de recibir la suplementación, después de recibir el tratamiento con colecalciferol presentaban una HbA1c media de 8,55%. También se observó cómo aumentaron los niveles de 25-OHD, ya que antes del tratamiento los sujetos presentaban unos niveles medios de 25-OHD de $17,33\text{nmol/l}$; y después de la suplementación estos niveles aumentaban a 39nmol/l .

De forma similar D. Bogdanou y sus colaboradores en un ensayo aleatorio a doble ciego controlado con placebo y de diseño cruzado observaron que los niveles de HbA1c disminuyeron una vez que los pacientes recibieron altas dosis de colecalciferol (4000IU al día) durante 3 meses, de 6,8% a 6,2%. También observaron que los sujetos diabéticos tras recibir tratamiento con colecalciferol necesitan una dosis de insulina menor. Este estudio tiene gran relevancia porque nos permite evaluar los efectos que se producen en base a los cambios intra individuales entre los periodos de tratamiento y placebo, aunque el número de individuos que completaron el estudio fue limitado (39 pacientes) y el tiempo que duró la intervención fue corto (3 meses).

Por otra parte, hay estudios que tienen como objetivo evaluar la cantidad de casos de DM1 que podrían prevenirse al suplementar a la población con vitamina D. Un ejemplo es la revisión realizada por Christos S. Zipitis et al., en la que los datos estadísticos que se obtienen concluyen que si a todos los bebés nacidos en Inglaterra y en Gales durante el año 2012 se les administrará 300IU/día de colecalciferol durante 5 años, se podrían prevenir un total de 374 casos de DM1 durante los próximos 18 años de un total de 1357. También, se han realizado un pequeño número de ensayos que presentan hallazgos contrarios a los que muestran los estudios mencionados anteriormente. Por ejemplo, el estudio de Erin M. Shih et al., en el que se suplementó con 20,000UI/semana de colecalciferol a 25 pacientes con DM1 durante 6 meses y se observó que el tratamiento con vitamina D aumentó los niveles séricos de 25(OH)D, siendo la media de este aumento

de 22 a 35ng/ml. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en otros estudios, la administración de vitamina D durante estos 6 meses no afectó a la HbA1c, ni a varios parámetros inflamatorios (la PCR, IL-6, TNF- α), ni a la dosis de insulina que necesitan estos pacientes. Hay que tener en cuenta que la muestra que se utilizó en este estudio era pequeña y que es posible que los pacientes con DM1 una vez que alcancen los niveles de vitamina D adecuados necesiten un periodo de tiempo más largo para ver si se afectan las citoquinas inflamatorias, la dosis diaria de insulina y el control glucémico.

- **Esclerosis Múltiple (EM)**

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria y desmielinizante que afecta al sistema nervioso central y cuya frecuencia depende de múltiples factores entre los que se encuentran la historia familiar, el origen étnico, la edad y la geografía. La causa de la EM es desconocida, pero se acepta que se desarrolla en personas con cierta predisposición genética y que están expuestas a algún (o algunos) factores ambientales de riesgo. El factor de susceptibilidad genético mejor identificado es el locus HLA-DRB1, pero el factor ambiental ha sido menos estudiado. Además de fenómenos inflamatorios que afectan a la mielina que recubre al axón, ya desde el comienzo de la enfermedad hay fenómenos degenerativos que conducen a una discapacidad progresiva con un grado de afectación y de incapacidad muy variable de un paciente a otro lo que dificulta establecer un pronóstico para cada caso individual. Esto además dificulta la interpretación de los resultados de estudios de corta duración en los que además el número de pacientes sea reducido. El tratamiento de la EM pretende controlar la respuesta inmune con fármacos inmunomoduladores e inmunosupresores.

Dado que la distribución geográfica de la EM se relaciona con una menor exposición a la luz solar, que es la principal fuente de vitamina D en el ser humano, existen estudios que sugieren que uno de los factores que puede ejercer un papel en el desarrollo de la EM es el déficit de vitamina D.

Por todo ello se ha sugerido que las concentraciones óptimas de 25-OHD en suero podrían ser importantes para la disminución del riesgo de padecer EM y algunos autores han propuesto tratar a los pacientes de EM con suplementos de vitamina D. Además, aunque hay casos aislados de intoxicación por VD, en general en todos los estudios la tolerancia ha sido buena, incluso administrando dosis suprafisiológicas.

Sin embargo, los resultados publicados no son tan homogéneos como se ha llegado a indicar en algún protocolo. En el estudio de Kampman y col., los suplementos semanales de 20,000 UI de VD3 no demostraron una mejoría en la actividad de la enfermedad medida por brotes clínicos, test funcionales o intensidad de la fatiga. Tampoco Stein y col., encuentran mejoría en los estudios de resonancia magnética comparando grupos de

enfermos tratados con altas dosis de VD2 y VD3. En el estudio SOLAR, doble ciego realizado en 229 pacientes que recibieron 14000 UI de VD3 o placebo como tratamiento añadido a interferón, no se apreció ninguna diferencia entre ambos grupos cuando se medían ausencia de brotes, progresión de la discapacidad y actividad en resonancia magnética. Resultados similares fueron publicados posteriormente por Camu y col., en un estudio en 129 pacientes que recibieron 100,000 UI semanales de VD3 o placebo.

Estas discrepancias en los resultados de los diferentes estudios podrían explicarse por las diferencias en su duración, tamaño muestral, y su calidad metodológica. Además, debido a los factores genéticos relacionados con la EM y la vitamina D, es preciso que los estudios sean realizados teniendo en cuenta el efecto independiente de los diferentes factores genéticos y medioambientales y sería interesante estudiar el efecto del género en la respuesta clínica. Tampoco conocemos la dosis exacta y el tiempo que ha de mantenerse este tratamiento ni sus potenciales de efectos secundarios a largo plazo.

En diciembre del 2017 Sintzel y col., publicaron una exhaustiva revisión de todos los estudios que se han realizado y concluyen que aunque hay una evidencia cada vez mayor de que los niveles bajos de VD se relacionan con un mayor riesgo de padecer EM y con una mayor actividad clínica en los casos ya establecidos, el impacto de los suplementos de la VD sobre la actividad de la EM no está adecuadamente investigado. En este mismo sentido se expresa el reciente artículo editorial publicado por Marrie y Beck en la revista *Neurology*, que es la publicación oficial de la Academia Americana de Neurología.

Por todo ello, podemos concluir que hay datos que sugieren algún papel de la Vitamina D en el desarrollo de la EM y en una mejor evolución clínica cuando se utilizan suplementos de VD3. Sin embargo, los resultados contradictorios que se han observado en los estudios que se han realizado y el desconocimiento de los potenciales efectos secundarios de suplementos de dosis mantenidas durante años, sugieren la necesidad de ser prudentes y de tratar a cada paciente de forma individualizada, al menos hasta que no dispongamos de los resultados de los estudios que se están realizando y que nos permitirán contestar a tres preguntas fundamentales:

1. ¿La VD previene de la EM?
2. ¿La VD impacta en la actividad de la enfermedad?
3. ¿Los suplementos de VD modifican la evolución de la EM?

Hoy no tenemos una respuesta definitiva a ninguna de estas tres preguntas (Esclerosis Múltiple España, 2018)

ANÁLISIS DE RESULTADOS

La vitamina D además de regular los niveles de calcio en el organismo, estudios recientes han demostrado que guarda una estrecha relación con el sistema inmunitario, ya que se demostró que existe un receptor para la VD en la mayoría de células del sistema inmunológico, principalmente monocito-macrófago, células dendríticas y células T, estando escasamente presente en células B.

Además del receptor para la vitamina D, se ha sugerido un metabolismo endocrino que llevan a cabo las células del sistema inmune, donde son capaces de activar la vitamina D, pasando de 25-OHD3 a 1,25(OH)2D3, su forma activa.

La VD regula la transcripción de catelicidina y defensinas, esto ocurre cuando se une 25-OH3 al VDR y se induce a través de la vía de "Toll-like 2/1"; esta interacción involucra las vías de señalización Jak/STAT, MAP cinasas y NF- κ B. De esta manera la vitamina D se ve relacionada con el sistema inmunitario INNATO.

Las enfermedades autoinmunes son mediadas por linfocitos Th1; la vitamina D puede regular a los diferentes subtipos de linfocitos T de manera directa o indirecta, favoreciendo la secreción de TGF- β , paso fundamental para suprimir las acciones pro-inflamatorias de los Th1, dando un balance a favor de los Th2, siendo esta la base del porqué la VD se pretende usar como tratamiento en enfermedades autoinmunes.

Las enfermedades granulomatosas no se pueden tratar con vitamina D ya que la vitamina D aumenta la concentración de calcio en los macrófagos que se encuentran en las granulomas. Esta enfermedad es la única mencionada en el presente trabajo en la que la VD es contraindicada, ya que todos los pacientes presentan hipercalcemia e hipercalcuria. Debido a que el mecanismo feedback negativo entre los niveles elevados de calcio y la PTH en estos pacientes no se lleva a cabo.

La VD también se relaciona con la tolerancia inmunitaria por falta de diferenciación y maduración de las células dendríticas, así como la modulación de su activación y sobrevida por la VD3, lleva a la aparición de células dendríticas con un fenotipo tolerógeno, es decir, que induce tolerancia inmunológica. Estos efectos se observan *in vivo* en modelos experimentales con trasplantes alogénicos. En tratamientos cortos con VD3, la hormona es responsable de inducir linfocitos T reguladores (Treg) CD4⁺CD25⁺, células que serían responsables de mediar la tolerancia a los trasplantes.

Los resultados que se han obtenido en las investigaciones realizadas sobre la relación que puede existir entre la VD y la **tuberculosis** son que si podría ser un factor de riesgo para la tuberculosis los niveles bajos de VD. El tratamiento con VD no tiene eficacia en pacientes que se encuentran en la fase activa de la enfermedad. Los suplementos son recomendados solo en casos donde la enfermedad se encuentra latente evitando la evolución hacia una fase activa.

Debido a que la **sarcoidosis** se asocia a hipercalcemia de moderada a severa un aumento de las concentraciones de 1,25 (OH)2 D3 ejercen un efecto negativo, y es necesario un tratamiento dirigido a reducir la absorción intestinal del calcio, así que

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

además de evitar la administración de VD en pacientes con esta enfermedad también se debe de evitar la ingesta de alimentos ricos en VD y periodos largos de exposición solar.

En el caso del **VIH** se ha encontrado que los antiretrovirales aceleran la hidroxilación de la VD y sus metabolitos formando compuestos biológicamente no activos, la clínica de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana es la baja de linfocitos Th1 de esta manera se podría decir que las personas infectadas con VIH tienen factores de riesgo únicos para niveles bajos de 25-OH D3. Algunos estudios plantean que niveles altos de VD por dosificaciones reducen el riesgo de progresión de la enfermedad hacia el SIDA. Debido a que la VD estimula la expresión de defensinas y catelicidina, los sujetos infectados con VIH y bajo suplementación de VD pueden proveer una mejora de la inmunidad antibacteriana.

En el **LES**, existe una alta prevalencia de bajos niveles de VD, pero actualmente su papel inmunomodulador sigue en debate. Los estudios más avanzados apoyan la suplementación con esta vitamina ya que se ha comprobado que modula la producción de citocinas proinflamatorias reduciendo los puntajes de SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index).

La vitamina D ejerce funciones directamente involucradas en el desarrollo del **AR** aunque los estudios son inconsistentes, pero se han relacionados vínculos como que los linfocitos de los pacientes con AR producen receptores específicos para VD y la VD registra varias acciones antiinflamatorias corrigiendo el desequilibrio entre células Th17 y Treg que se producen en la aparición de AR.

La expresión de genes de insulina en las células β pancreáticas se sugiere que esta modulada por la VD, por consiguiente regulando la secreción de insulina. Por lo tanto se recomienda una suplementación de VD adecuada en pacientes con **DM** para mejorar el control glucémico. Algunos estudios también encontraron que una suplementación con VD disminuye los niveles de HbA1c. Ahora se está estudiando la cantidad de casos de DM1 que se podrían prevenir al suplementar la población con VD.

Dado que la distribución geográfica de la **EM** se relaciona con una menor exposición a la luz solar, que es la principal fuente de vitamina D en el ser humano, existen estudios que sugieren que uno de los factores que puede ejercer un papel en el desarrollo de la EM es el déficit de vitamina D. A pesar de ello los resultados publicados hasta la fecha, contienen mucha discrepancia sobre la relación que pudiera existir entre la VD y la EM, pero estas diferencias pudieran explicarse por las diferencias de duración de la administración de la VD tamaño muestral y su calidad metodológica, además es de suma importancia considerar los factores genéticos y ambientales de cada individuo. En 2017 Sintzel y col., hizo una revisión a todos los estudios que se han realizado y concluyo que hay una evidencia cada vez mayor de que los niveles bajos de VD se asocian con un mayor riesgo de padecer EM.

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

De todas las enfermedades presentadas en esta revisión bibliográfica, EM es la que tiene mayor contradicción sobre si la suplementación con VD es benéfica tanto en la clínica como en la evolución de la enfermedad.

CONCLUSIONES

- ⊗ La vitamina D guarda estrecha relación con el sistema inmunitario debido a que en las células inmunológicas, como son macrófagos, células dendríticas, linfocitos B y T, muestran un receptor para esta vitamina.

- ⊗ La transcripción génica de factores de transcripción como NFAT y NF- κ B está mediada por la vitamina D, se lleva a cabo gracias a la acetilación y metilación que promueven los cofactores que se unen al receptor de la vitamina D, que son SRC y el complejo de proteínas DRIP. De esta manera podemos relacionar a la vitamina D con la diferenciación y maduración de células del sistema inmune.

- ⊗ El VDR y el gen que codifica la 1- α -hidroxilasa (CYP27B1) se inducen a través de la vía del receptor 2/1 “toll-like”, que al interaccionar con el precursor de la vitamina D [25(OH)D3] estimula la producción de las proteínas antibacterianas catelicidina y defensina 2 ya que los genes promotores (NF- κ B) cuenta con un elemento de respuesta a la vitamina D, este elemento solo está presente en los primates más desarrollados, lo que sugiere que la relación de la VD con la inmunidad innata es un desarrollo evolutivo.

- ⊗ La vitamina D cumple un papel importante en la capacidad de los monocitos de la sangre para diferenciarse en células dendríticas inmaduras o en macrófagos, disminuyendo la expresión de moléculas co-estimuladoras; la acción inhibitoria se debe a la interferencia en las vías de señalización para la producción de citocinas, como lo es la IL-12, ya que la VD compite con el sitio promotor para p40 del activador de transcripción NF- κ B.

- ⊗ Al inhibir la producción de IL-12 se aumenta la producción de IL-10, lo que causa una disminución de la actividad de células T.

- ⊗ Gracias a la VD, existe un balance a favor de los Th2, ya que:

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

1. Inhibe la maduración de células dendríticas y se reduce la producción de IL-12, cuya acción es crítica para la maduración de linfocitos Th1.
2. Se une con el receptor e inhibe la transcripción del NF-AT, promotor de los genes que codifican IL-2 que junto con IFN- γ define el perfil de los Th1.
3. Activa los genes GATA-3 y c-maf, promotores de la transcripción de citocinas características de linfocitos Th2 (IL-4, IL-5 e IL-10).
4. Estimula la secreción de TGF- β que suprime las acciones proinflamatorias de los linfocitos Th1.

⊗ Todo esto provee las bases moleculares para una potencial terapéutica utilizando VD y sus análogos en enfermedades autoinmunes mediadas por Th1.

⊗ En contraste las células T CD8⁺ muestra una mala respuesta a 1,25(OH)₂D.

⊗ La adición de VD a cultivos de células B purificadas, muestra una disminución en el porcentaje y en el número absoluto de células plasmáticas, así como en los niveles de inmunoglobulinas a excepción de la IgE y la formación de linfocitos B de memoria es inhibida por 1,25(OH)₂D3.

⊗ Se demostró que la vitamina D ejerce efectos antimicrobianos mediante un mecanismo dependiente de óxido nítrico e induciendo autofagia en monocitos humanos a través de catelicidina.

⊗ Toda dosificación terapéutica con VD para las enfermedades infecciosas y autoinmunes mencionadas en la presente revisión bibliográfica, se encuentran en estudio para definir si es que existe una mejora en el curso de la enfermedad, ya que se demostró que la VD tiene cierta influencia sobre el sistema inmunológico, ahora las líneas de investigación se abren con la finalidad de encontrar un tratamiento a base de vitamina D que ayude a la mejoría de estas enfermedades. Hasta ahora las bibliografías consultadas muestran cierta discrepancia respecto al tema.

⊗ En TB se muestra una visión optimista respecto al uso potencial de VD como suplemento, se encontró una diferencia significativa en la conversión de esputo, involucrada en la progresión de la infección, sin embargo, en la prevención de TB

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

activa en pacientes sanos en contacto con enfermos de TB no se ha demostrado relación alguna. Entonces, debido a que los suplementos de VD no son caros, se considera, como parte de un proyecto, detectar tuberculosis latente, administrar VD y prevenir la presencia de TB activa.

- ⊗ La vitamina D en sarcoidosis está totalmente contraindicada, ya que en estos pacientes se presentan manifestaciones clínicas como hipercalcemia e hipercalciuria y por el contrario, tienen que llevar una dieta baja en VD y prevenir lo más posible la síntesis endógena, para no elevar los niveles de calcio tanto en sangre como en orina, recordando que la VD está involucrada en el metabolismo y la absorción del calcio.
- ⊗ Experimentos han demostrado que la 1,25(OH)₂D₃ disminuye la susceptibilidad celular a la infección por el VIH, desencadena la autofagia en los macrófagos e inhibe la replicación del VIH, aumenta los linfocitos T CD4⁺ y Treg, sin embargo aún es necesario más bases experimentales para demostrar el rango benéfico de la terapéutica para pacientes con VIH.
- ⊗ Actualmente el papel inmunomodulador en LES de la VD y sus precursores continua en debate, pero sí se ha demostrado que ante una dosificación de VD los valores de SLEDAI llegan a bajar, es por ello que en LES la investigación de la administración de VD muestra un panorama alentador, por la disminución del proceso inflamatorio a consecuencia de una baja en Linfocitos Th1 y de citocinas consideradas pro-inflamatorias.
- ⊗ En AR es donde existe una mayor discrepancia en los estudios que se han realizado hasta la fecha, pero aun así la 1,25(OH)₂D₃ registra numerosas acciones anti-inflamatorias y se sabe que los pacientes con AR suelen tener niveles bajos de VD.
- ⊗ Existe una deficiencia sérica de 25-OHD₃ en pacientes con DM1, se ha demostrado que al administrar este metabolito, los niveles de HbA1c disminuyen y por lo tanto estos pacientes necesitan una dosis de insulina menor. Existen estudios que proponen que a los bebés nacidos se le administre 300UI de colecalciferol durante 5 años y se puede prevenir DM1.

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

- ⊗ Bajo un punto de vista personal, considero que el tratamiento con VD ante cualquier enfermedad infecciosa o autoinmune debe de ser personalizado, ya que hay factores que pueden influir en la síntesis, metabolismo, absorción y eliminación de la VD, como: la edad, color de piel, grado de exposición solar, la dieta que lleva a cabo el paciente; como las hidroxilaciones de la VD se llevan a cabo en el hígado y el riñón se debe corroborar el correcto funcionamiento de estos órganos y por último pero no menos importante, se deben de saber todos sus efectos secundarios y que tanto influirían en la fisiopatología de la enfermedad.

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2015). *Inmunología celular y molecular*. España: Elsevier.
- 2 Alfaro, V., Solis, R., Angel, A., & Arce, V. (2010). *Fisiología Humana*. Mexico d.f: Mc Graw-Hill.
- 3 Angulo, R. (Julio de 2009). *Adenoides*. Obtenido de <https://otorrinosis2do.files.wordpress.com/2012/09/adenoides-2009b11.pdf>
- 4 Arakelian, C., Bazan, N., & Minckas, N. (Septiembre de 2010). *Nutriunsam*. Recuperado el 23 de Agosto de 2018, de <https://nutriunsam.files.wordpress.com/2010/09/capitulo-8-vitaminas-2010.pdf>
- 5 Arriba, S. (2015). la vitamina D y el sistema inmune. *seccion de alergologia pediatrica*, 92-94.
- 6 Azrielant, S., & Shoenfeld, Y. (2017). Vitamin D and the Immune System. *Department of Medicine B and Zabudowicz Center for Autoimmune Diseases, Sheba Medical Center*, 510-511.
- 7 Cedillo, L., López, M., & Gutiérrez, B. (2015). ¿ Que es y como funciona el sistema inmune? *Publicación bimestral Ciencia*, 1-8.
- 8 Cedillo, L., López, M., & Gutierrez, B. (2015). ¿Que es y como funciona el sistema inmune? *Ciencia*, 2-8.
- 9 *Centros para el control y la prevencion de las enfermedades* . (02 de Junio de 2016). Recuperado el 19 de Enero de 2019, de <https://www.cdc.gov/tb/esp/topic/basics/default.htm>
- 10 Coronato, S., Laguens, G., & Di Girolamo, V. (2005). Accion de la vitamina D3 en el sistema inmune. *Revista cubana Hematologia Inmunologia y Medicina transfusional*, 1-7.
- 11 Delage, B. (Julio de 2014). *Universidad estatal de Oregon*. Recuperado el 17 de Enero de 2019, de Instituto Linus Pauling: <https://lpi.oregonstate.edu/es/mic/vitaminas/vitamina-D>
- 12 Department of Medicine, National University of Singapore. (2018). The Impact of Vitamin D on the Immunopathophysiology, Disease Activity, and Extra-Musculoskeletal Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *International Journal of Molecular Science*, 1-14.

- 13 *Esclerosis Multiple España*. (5 de Mayo de 2018). Recuperado el 20 de Enero de 2019, de Evidencia sobre Vitamina D y Esclerosis Múltiple: <https://www.esclerosismultiple.com/evidencia-sobre-vitamina-d-y-esclerosis-multiple/>
- 14 Galich, A. M., Diehl, M., Kitaigrodsky, A., Rodriguez, C., & Ullman, T. (2016). HIPERCALCEMIA EN SARCOIDOSIS, UN MEDIADOR NO ESPERADO. 1.
- 15 García, A. (2015). Las Vitaminas. *Dietetica y nutrición*, 1-17.
- 16 García, A. (s.f.). Las Vitaminas. *Dietetica y nutrición*, 1-17.
- 17 García, M., & Gálvez, J. L. (2015). Vitamina D y enfermedades autoinmunes reumáticas. *Reumatología Clínica*, 333-406.
- 18 Garcia, M., Mendoza, C., Ayón, J., Soto, P., Rodriguez, A., Escamilla, A., & Mnedez, S. (2016). Niveles séricos de vitamina D en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y su asociación con la actividad de la enfermedad: estudio longitudinal. *Gaceta Médica de México*, 32-37.
- 19 Gómez, J. (2010). Vitamina D y diabetes mellitus tipo 2. *Revista de endocrinología y nutrición*, 186-193.
- 20 Guillen, M. d. (21 de Junio de 2013). Variables relacionadas con la diseminación metastásica axilar en el cáncer de mama en caso de ganglio centinela positivo. Evaluación de modelos predictivos. *Variables relacionadas con la diseminacion metastasica axilar en el cancer de mama en caso de ganglio centinela positivo. Evaluacion de modelo predictivos*. España, Madrid. Obtenido de <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/117855/TMPGP.pdf?sequence=1>
- 21 Hee Kim, E., & Bae, J.-M. (2018). Vitamin D supplementation as a control program against latent tuberculosis infection in Korean high school students. *epih epidemiology and health*, 1-3.
- 22 Hernandez, F., Herrera, M. T., & Torres, M. (2011). Papel de la vitamina D en la infección con Mycobacterium. *Mediagráfica*, 253-260.
- 23 *Inmunología. Tema 4. Inmunidad innata*. (2009). Recuperado el 02 de Septiembre de 2018, de <https://webs.ucm.es/info/saniani/troncales/inmunologia/documentostemas/TEMA%204.pdf>
- 24 Jose, S. (s.f.). Inmunología. 83-85.
- 25 Kumar, V., Abbas, A., & Aster, J. (2015). *Patología estructural y funcional*. España: Elsevier.

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

- 26 Lañez, E. (1999). *Departamento de Microbiología*. Recuperado el 25 de Septiembre de 2018, de Universidad de Granada.
- 27 León, M., Borges, A., De Armas, O., Miranda, L., Varens, J., & Cuesta, J. (14 de Enero de 2016). Respuesta inflamatoria aguda. Consideraciones bioquímicas y celulares. Cienfuegos, Cienfuegos, cuba.
- 28 *Linea y salud. El megazine de salud*. (13 de Marzo de 2015). Obtenido de <https://www.lineaysalud.com/nutricion/vitamina-d-hormona>
- 29 López, M. d., López, H., & Olea, M. F. (2012). *Las vitaminas*. Madrid: Diaz de Santos.
- 30 Maillet, M. (2003). *Biología celular*. México: Masson Doyma México, S.A.
- 31 Marsan, V., Del Valle, L., & Macias, C. (2013). Aspectos actuales de la organogénesis. Función. *Revista Cubana Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 349.
- 32 Maskin, M. (2009). La vitamina D, el sistema inmune y las enfermedades de la piel. *servicio de dermatologia . CEMIC*, 402-408.
- 33 Medrano, M., Carrillo-Cruz, E., Montero, I., & Perez-Simon, J. (2018). Vitamin D: Effect on Haematopoiesis and Immune System and Clinical Applications. *International Journal molecular science*, 1-25.
- 34 *MiSistemaInmune*. (06 de Julio de 2017). Recuperado el 17 de Enero de 2019, de <http://www.misistemainmune.es/vitamina-d-y-el-sistema-inmune/>
- 35 National Institutes of Health . (17 de Febrero de 2016). *National Institutes of Health* .Recuperado el 26 de Agosto de 2018, de <https://ods.od.nih.gov/pdf/factsheets/VitaminD-DatosEnEspanol.pdf>
- 36 Nutri Facts. (15 de Noviembre de 2015). *Nutri Facts todo sobre las vitaminas y mas* . Recuperado el 10 de Enero de 2019, de ¿Desempeña algún papel la vitamina D en la aparición de la artritis reumatoide?: https://www.nutri-facts.org/es_ES/news/-desempena-algun-papel-la-vitamina-d-en-la-aparicion-de-la-artri.html
- 37 Owen, J., Punt, J., Stranford, S., & Jones, P. (2014). *Kuby, Inmunología* . México, D.F: Mc Graw Hill.
- 38 Peces, R. (2000). Hipercalcemia en las enfermedades granulomatosas. *Sociedad Española de Nefrología*.
- 39 Perez, V., Ortiz, A., & Lorenzo, V. (2013). Vitamina D y proteinuria: revision critica de las bases moleculares y de la experiencia clinica. *SciELO*, 1-10.
- 40 Pocino, M. (2016). *Propiedades Generales de la Respuesta inmunitaria*. Recuperado el 1 de Septiembre de 2018, de

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

<https://inmunojmvucv.files.wordpress.com/2016/02/inmunidad-innata-y-adaptativa-2016.pdf>

- 41 Polasik, K., Piotrowska, E., Lipinska, B., Witkowski, J., Bryl, E., & Tujan, S. (2017). Vitamin D status in patients with rheumatoid arthritis: a correlation analysis with disease activity and progression, as well as serum IL-6 levels. *Biochimica Polonica*, 667-670.
- 42 Resino, S. (22 de Febrero de 2017). *Epidemiología molecular de enfermedades infecciosas EMEI*. Recuperado el 01 de Enero de 2019, de Vitamina D en la infección VIH: influencia sobre la enfermedad: <https://epidemiologiamolecular.com/vitamina-d-en-la-infeccion-vih-influencia-sobre-la-enfermedad/>
- 43 Saavedra, P., Ramirez, I., & Cordona, A. (2007). Hipercalcemia recurrente en un paciente con. *Revista Colombiana de reumatología*, 310-319.
- 44 Sahebari, M., Elham, A., & Ravanshad, Y. (2018). Comparison of Vitamin D Serum Values between Rheumatoid Arthritis and Lupus Populations: An Observational Study . *The Open Rheumatology Journal*, 65-69.
- 45 Saijo, J. (2015). *Tirsoferrol*. Recuperado el 11 de Septiembre de 2018, de http://www.tirsoferrol.org/ciencias/pdf/a21_inmunologia.pdf
- 46 Sanguesa, C., Flores, B., & Andreú, J. L. (2015). Salud ósea, vitamina D y lupus. *Reumatología clínica*, 193-266.
- 47 Santarosa, B., & Lúgia, A. (2015). *Funciones plenamente reconocidas de nutrientes. Vitmania D*. Brasil: International life science institute.
- 48 Sassi, F., & Amelio, P. (2018). Vitamin D: Nutrient, Hormone and Immunomodulator. . *Nutrients*.
- 49 Sernizon, N., Moreir, M., Kakehasi, A., Guimarães, M., Fonseca de Moraes, J., Leandro, E., . . . Tupinmbas, U. (2018). Prevalence of low bone mass and changes in vitamin D levels in human immunodeficiency virus-infected adults unexposed to antiretrovirals. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*.
- 50 Sharma, S., BiSwal, N., Bethou, A., rajappa, M., Kumar, S., & Vinayagam, V. (2017). Does Vitamin D Supplementation Improve Glycaemic Control In Children With Type 1 Diabetes Mellitus? – A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical and Diagnostic*, 15-17.
- 51 U.S. National Library of Medicine . (26 de Abril de 2018). *MedlinePlus*. Recuperado el 13 de Enero de 2019, de Deficit de la vitamina D: <https://medlineplus.gov/spanish/vitaminddeficiency.html>

La vitamina D y su relación con el sistema inmune

- 52 Vargas, P., Hurtado, R., & Villalobos, J. A. (2013). Esplenomegalia. *Hemato-Oncología y medicina interna. Hospital los Angeles*, 37.
- 53 Vega, B. (2008). inflamacion. *Mediagraphic Artemisa*, 220-222.
- 54 Vega, G. (2008). La respuesta inmune. *Inmunología para el médico general*, 128-129.
- 55 Zuluaga, N., Alfaro, J. M., Balthazar, V., Jimenez, K., & Campuzano, G. (2011). Vitamina D: nuevos paradigmas. *Medicina y Laboratorio*, 213-216.