El papel de la vitamina D_3 en determinadas enfermedades pulmonares, con un enfoque particular en la fibrosis pulmonar

Autores: Michał Chojnacki y Marta Kinga Lemieszek

Fuente del artículo traducido:

Lemieszek, M. C. (2023). Role of vitamin D3 in selected pulmonary diseases with particular emphasis on lung fibrosis. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* .

ABSTRACTO

Introducción y objetivo:

Durante varios años, la vitamina D_3 ha sido reconocida principalmente por su función en la regulación de los niveles de calcio-fosfato y de agua-electrolitos. Sin embargo, investigaciones recientes han destacado efectos biológicos adicionales del calcitriol (la forma bioactiva de la vitamina D_3), recalcando especialmente su impacto en la función inmunitaria. Así, cualquier alteración, particularmente la deficiencia, en los niveles fisiológicos de calcitriol puede tener consecuencias significativas para la salud. Este estudio tiene como objetivo sintetizar el estado del conocimiento actual acerca de la influencia de la vitamina D_3 en determinadas patologías pulmonares.

Métodos de revisión:

La revisión se realizó utilizando información de artículos publicados en PubMed entre los años 2000 y 2022. Se evaluaron los artículos en función de su validez científica y relevancia.

Breve descripción del estado actual de conocimiento:

En la literatura científica revisada, se ha dado mayor atención a estudios clínicos que investigan el papel de la vitamina D_3 en la patogénesis de ciertas enfermedades respiratorias. De acuerdo con investigaciones desarrolladas a lo largo de las últimas dos décadas indican que la insuficiencia de vitamina D_3 incrementa el riesgo y empeora la evolución de patologías como el asma, la fibrosis quística, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la fibrosis pulmonar idiopática y el COVID-19. Resulta sorprendente que la suplementación con vitamina D no siempre haya demostrado ser una estrategia terapéutica efectiva. Esta revisión también presenta la innovadora propuesta de emplear vitamina D_3 en la prevención y tratamiento de la fibrosis pulmonar asociada a la neumonitis por hipersensibilidad.

Conclusiones:

Debido a la complejidad y diversidad de factores que intervienen en el metabolismo de la vitamina D_3 hacen que contrarrestar efectivamente, y más aún eliminar, las repercusiones adversas de las alteraciones en los niveles y la función del calcitriol en el tracto respiratorio sea extremadamente desafiante. Sin embargo, es precisamente un

conocimiento profundo sobre el papel del calcitriol en la patogenia de las enfermedades pulmonares lo que permitiría desarrollar una terapia efectiva.

INTRODUCCIÓN

El término coloquial, cuando nos referimos a 'vitamina D', estamos hablando tanto de la vitamina D_3 (colecalciferol) como de la vitamina D_2 (ergocalciferol). La vitamina D_2 se encuentra en fuentes vegetales y en hongos, mientras que la vitamina D_3 se produce en los animales, incluidos los humanos, mediante la síntesis endógena que ocurre cuando la piel se expone a la radiación ultravioleta B (UVB) [1]. Además de la síntesis cutánea, se puede obtener vitamina D a través de la dieta, con el ergocalciferol proveniente de fuentes vegetales y el colecalciferol de fuentes animales. Es importante destacar que tanto el ergocalciferol como el colecalciferol son prohormonas secosteroideas liposolubles. Estas difieren en su estructura química, específicamente en la presencia de un doble enlace y un grupo metilo (**Figura 1**) [2]. Para ejercer sus efectos biológicos, ambas formas de vitamina D deben ser convertidas enzimáticamente a sus formas activas, mediante un proceso que es idéntico para ambas, a pesar de las diferencias estructurales mencionadas [3].

La fuente principal y natural de vitamina D_3 es su síntesis en la piel, la cual se activa en respuesta a la exposición a la radiación solar. Durante esta exposición, el 7-dehidrocolesterol en la piel absorbe radiación ultravioleta B (UVB), transformándose en previtamina D_3. Esta previtamina D_3, un esteroide inestable, se convierte de manera no enzimática en colecalciferol (vitamina D_3) en las capas más profundas de la piel. Una vez sintetizada, la vitamina D_3 es transportada al tejido adiposo para su almacenamiento o al hígado para su activación. En las células hepáticas es hidroxilada para convertirse en 25(OH)-vitamina D_3 (calcidiol), debido a la acción de enzimas del citocromo P450. El calcidiol, con una vida media de 2-3 semanas, es la forma principal de vitamina D_3 que circula en el cuerpo humano, y su concentración en suero se utiliza para determinar los niveles de vitamina D_3. El 25(OH)-vitamina D_3 experimenta una transformación adicional en los riñones mediante otra enzima del citocromo P450 (CYP27B1). El calcidiol se convierte en su forma biológicamente activa, 1,25(OH)2-vitamina D_3 (calcitriol), que tiene una vida media de 4-6 horas [3]. Esta misma transformación de calcidiol a calcitriol también se produce en otras partes fuera de los riñones, como el hueso, la mama, el colon, el sistema inmunológico, el pulmón, la piel, la próstata o la glándula paratiroides. Sin embargo, la actividad de CYP27B1 extrarrenal depende en gran medida del sustrato, lo que limita la producción local de calcitriol cuando la concentración de calcidiol en suero es inferior a 25 ng/ml. Es importante destacar que el colecalciferol proveniente de los alimentos experimenta las mismas transformaciones que la vitamina D_3 sintetizada en la piel, dando como resultado la formación de calcitriol [3]. Se muestra un esquema simplificado de la síntesis de calcitriol en la (**Figura 1**).

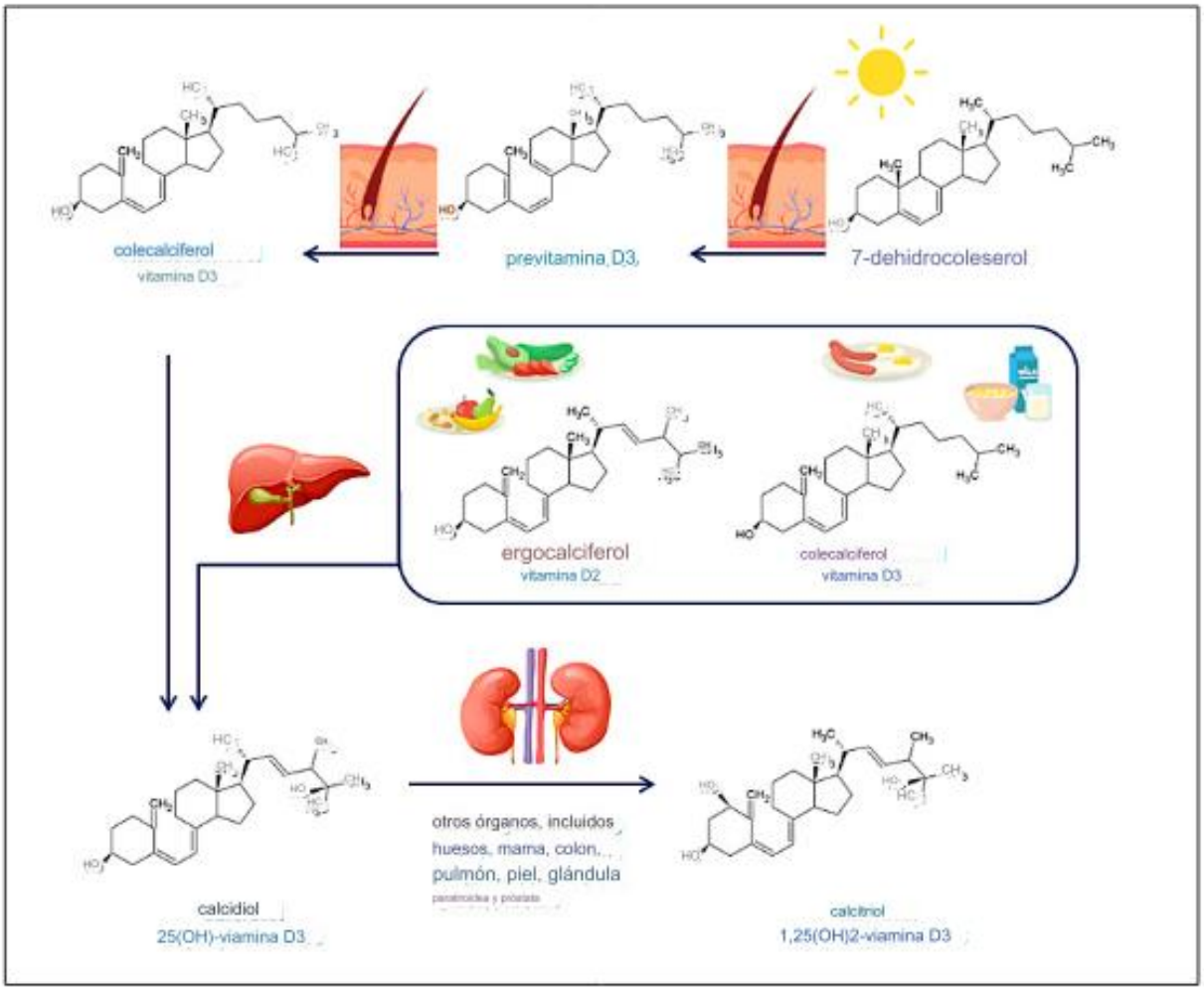

Figura 1. Síntesis de la forma biológicamente activa de la vitamina D_3 (calcitriol)

A pesar de que el cuerpo humano puede obtener vitamina D_3 tanto de manera endógena (80% a través de la síntesis en la piel) como de la dieta (20%), la deficiencia de esta vitamina es un problema de salud global que afecta a más de mil millones de niños y adultos en todo el mundo. Varios factores como la exposición solar, el uso de ropa y protector solar; los hábitos dietéticos y de estilo de vida juegan un papel importante en los niveles de vitamina D en individuos y poblaciones [7]. Así, las normas que definen los niveles adecuados de vitamina D_3 y las recomendaciones para su suplementación pueden variar entre países. Un estudio transversal en Polonia realizado por Rusińska et al. demostró una deficiencia de vitamina D_3 en el 90% de los adultos, con niveles de 25(OH)-vitamina D_3 inferiores a 30 ng/ml [8]. Este estudio también establece los requerimientos de vitamina D_3 del organismo (**Tabla 1**) y proporciona recomendaciones para la suplementación diaria de vitamina D_3 según la edad (**Tabla 2**) [8].

Tabla 1. Niveles para medir las concentraciones de vitamina D_3 en suero

Estado de vitamina D_3	Concentración de 25(OH)-vitamina D_3 [ng/ml]	Concentración de 25(OH)-vitamina D_3 [nmol/l]
Sobredosis	≥150	≥375
Óptimo	30–50	75–125
Insuficiencia	20–30	50–75
Deficiencia	10–20	25–50
Deficiencia Severa	<10	<25

Fuente: basada en los datos presentados en el artículo de Rusińska et al.

Tabla 2. Dosis diaria recomendada de vitamina D_3 según el grupo de edad en la población polaca

Grupo de edad	Dosis [UI/día]
Recién nacidos a término y lactantes (0–6 meses)	400
Lactantes(6–12 months)	400–600
Niños (1–10 years)	600–1000
Adolescentes (11–18 years)	800–2000
Adultos (19–75 years)	800–2000
Adulos mayores (>75 years)	2000–4000

Fuente: basada en los datos presentados en el artículo de Rusińska et al.

Las acciones de la hormona de la vitamina D_3 (calcitriol), son mediadas por el receptor de vitamina D (VDR), un factor de transcripción activado por ligandos. La activación del VDR por la interacción directa con 1,25$(OH)_2$-vitamina D_3 facilita la rápida unión del receptor a las regiones reguladoras de los genes diana [9]. Según investigaciones recientes, indican que el calcitriol puede regular más de 200 genes distintos, incluidos aquellos implicados en el crecimiento, proliferación y diferenciación celular; el metabolismo y remodelación ósea; el metabolismo energético; así como la respuesta inmunitaria. La presencia del VDR en casi todas las células con núcleo del cuerpo explica la gran variedad de acciones del calcitriol [10,11]. Dado que la vitamina D_3 ejerce su efecto a través del VDR, cambios en esta molécula, como los resultantes de polimorfismos en el gen del VDR, pueden tener una influencia significativa tanto en la concentración de vitamina D en la circulación como en su actividad biológica final. Los polimorfismos de nucleótido único (SNP) más comunes en el gen VDR incluyen Apa-1 (rs7975232), Bsm-1 (rs1544410), Fok-1 (rs2228570) y Taq-1 (rs731236) [12,13].

La función adecuada de la vitamina D_3 se lleva a cabo mediante su transporte en la circulación a través de la proteína de unión a la vitamina D (VDBP), que también se conoce como proteína componente específica del grupo (GC) o globulina GC. El gen VDBP/GC es ampliamente reconocido por sus polimorfismos de nucleótido único, y tres de sus variantes alélicas, GC1F, GC1S y GC2 (identificadas como rs4588 y rs7041), son fundamentales para la actividad biológica de la proteína codificante [14]. El estudio de Al-Daghri et al., reveló que el nivel basal de 25(OH)-vitamina D_3 en suero es más alto en individuos con el genotipo homocigoto mayor rs7041, mientras que, después de la suplementación, la concentración de calcidiol es más elevada en aquellos que presentan los genotipos homocigotos mayores rs4588 y rs7041 [15].

Durante varios años, la vitamina D_3 ha sido reconocida principalmente por su función en la regulación de los niveles de calcio-fosfato y de agua-electrolitos. Sin embargo, investigaciones recientes han destacado efectos biológicos adicionales del calcitriol (la forma bioactiva de la vitamina D_3), recalcando especialmente su impacto en la función inmune innata y adaptativa, aspectos indispensables para comprender el papel de la vitamina D_3 en el desarrollo de diversas enfermedades, incluidas las enfermedades pulmonares [16]. Por lo tanto, antes de tratar el papel de la vitamina D_3 en una enfermedad pulmonar específica, se describen sus propiedades inmunomoduladoras en relación con la función del sistema respiratorio.

FUNCIÓN INMUNOMODULADORA DE LA VITAMINA D_3 EN EL SISTEMA RESPIRATORIO

Existe cada vez más evidencia que demuestra las propiedades inmunomoduladoras de la vitamina D_3, la cual, además de tener un impacto directo sobre las células inmunitarias, también regula la respuesta inflamatoria y la producción de péptidos inmunes [17,18]. Como se mencionó anteriormente, la actividad biológica del calcitriol inicia tras su unión al receptor VDR. Se ha demostrado su presencia en prácticamente todas las células nucleadas del cuerpo humano, incluidas células epiteliales, linfocitos, monocitos y células presentadoras de antígenos (APCs), como los macrófagos y células dendríticas [10,11]. Además, muchas de estas células producen la enzima 1α-hidroxilasa (CYP27B1), que cataliza el paso final y limitante en la síntesis de la forma biológicamente activa de la vitamina D_3 [19].

El calcitriol estimula la diferenciación de monocitos a macrófagos. La deficiencia de vitamina D_3 interfiere en la maduración de los monocitos, reduciendo la actividad de enzimas lisosomales y la liberación de peróxido de hidrógeno, ambos indispensables para sus efectos antimicrobianos. El $1,25(OH)_2$-vitamina D_3, por otro lado, mejora el potencial quimiotáctico y fagocítico de los macrófagos, esenciales para la eliminación de patógenos [20]. Además, el calcitriol reduce significativamente la expresión y la secreción de metaloproteinasas de matriz, como MMP-7, MMP-9 y MMP-10, y simultáneamente incrementa los niveles de TIMP (inhibidores tisulares de metaloproteinasas) en los monocitos en respuesta a una infección, protegiendo así el tejido intersticial de los pulmones de posibles daños [21]. El calcitriol disminuye la expresión de TLR2 y TLR4 (receptores tipo Toll) en cultivos de monocitos en respuesta a PAMPs (patrones moleculares asociados a patógenos), lo que indica la inhibición del proceso inflamatorio en las etapas avanzadas de la infección [22]. Además, se ha observado que el $1,25(OH)_2$-vitamina D_3 inhibe la expresión de algunas citoquinas proinflamatorias, como el TNF-α (factor de necrosis tumoral α), IL-1, IL-6, IL-8 e IL-12 [23]. El calcitriol ejerce un efecto inhibitorio en la diferenciación, maduración y función de las células dendríticas, principalmente con el objetivo de reducir la reactividad innecesaria del sistema inmunitario [24]. Por otro lado, el $1,25(OH)_2$-vitamina D_3 modula la expresión de citoquinas y quimiocinas en las células dendríticas, principalmente inhibiendo la producción de IL-12 e IL-23 (que promueven la diferenciación de Th1 y Th17) y aumentando la liberación de IL-10, una citoquina antiinflamatoria que inhibe tanto las respuestas inmunitarias Th1 como Th2. La disminución en la producción de IL-12 por las células dendríticas maduras se debe a la supresión del factor de transcripción NF-κB (factor nuclear kappa B), lo que contribuye al desarrollo de células con un fenotipo

supresor. Al mismo tiempo, el calcitriol incrementa la producción de CCL22 (quimiocina de motivo C-C 22), que puede reclutar células Treg. Además, el calcitriol reduce la expresión de moléculas de clase II del MHC y moléculas coestimuladoras, disminuyendo la capacidad tanto de los macrófagos como de las células dendríticas para presentar antígenos y activar los linfocitos T. Esto resulta en la inhibición de la activación de las células T efectoras patógenas y en un aumento en el número de células con propiedades supresoras [23,25].

La vitamina D_3 ejerce una influencia directa e indirecta sobre los linfocitos, mediada no solo por su interacción con las células dendríticas sino también por su acción directa sobre los linfocitos T y B. Es necesaria en la activación de los linfocitos Th, facilitando su transición a un estado activo. La ausencia de calcitriol impide que estos linfocitos reconozcan eficazmente los patógenos responsables de infecciones. Este efecto se logra mediante la modulación de la diferenciación de los linfocitos T, específicamente a través de la inhibición de la liberación de IL-12 por parte de las células dendríticas, mientras que las citoquinas promueven el desarrollo de Th1 e inhiben Th2 [27]. El calcitriol suprime la proliferación de linfocitos Th1 y la secreción de citoquinas como IFN-γ e IL-2, fundamentales para la respuesta inmunitaria celular. Paralelamente, promueve la producción de citoquinas por parte de linfocitos Th2, como IL-3, IL-4, IL-5 e IL-10, que ejercen funciones supresoras sobre la respuesta de tipo Th1 y las respuestas celulares. Adicionalmente, la vitamina D_3 inhibe la expresión de moléculas efectoras de Th17, incluidas IL-23R y CCR6, así como de citoquinas proinflamatorias como IL-17 e IL-21, mitigando así la inflamación [28,29]. Se ha observado que la unión de calcitriol al receptor de vitamina D (VDR) en linfocitos T altera el perfil de secreción de citoquinas hacia un espectro que favorece la inhibición de linfocitos T efectores y la formación de linfocitos T reguladores. Este mecanismo protege contra la intensificación excesiva del proceso inflamatorio durante episodios de respuesta inmune activa [30]. La vitamina D_3 también desempeña un papel esencial en la regulación de la homeostasis de las células B, inhibiendo tanto su proliferación como su diferenciación. Esta acción es fundamental para el equilibrio inmunológico y la prevención de respuestas autoinmunitarias desreguladas. Además, el calcitriol, reduce significativamente la síntesis de inmunoglobulinas G y M (IgG e IgM) por parte de las células plasmáticas. Sin embargo, es importante destacar que las células B de memoria completamente diferenciadas y las células secretoras de anticuerpos muestran resistencia a este efecto inhibitorio del calcitriol [16,31].

El calcitriol también regula la expresión de péptidos antimicrobianos, como la catelicidina y la defensina, en el epitelio respiratorio, así como en monocitos, macrófagos y neutrófilos. Estos péptidos son fundamentales para la respuesta del sistema inmunitario innato frente a heridas e infecciones de diversas etiologías [32-35]. Estos péptidos tienen la capacidad única de destruir actuando directamente contra una amplia gama de patógenos, incluidos virus con envoltura, hongos, bacterias y parásitos mediante la alteración de sus membranas celulares [36-38]. La catelicidina y la defensina no solo contribuyen a la eliminación directa de patógenos, sino que también potencian la capacidad de las células inmunitarias para reconocer y combatir infecciones de diversas maneras, incluida la atracción de células inmunocompetentes, la estimulación de la síntesis y liberación de compuestos proinflamatorios, y la intensificación de la fagocitosis [36, 38, 39]. Para fortalecer la respuesta del huésped ante patógenos, estos

péptidos de defensa incrementan la proliferación y migración de células epiteliales y promueven el cierre de heridas, desempeñando un papel importante en la preservación de la homeostasis tisular al supervisar los procesos de cicatrización [40].

Es fundamental resaltar que el calcitriol desempeña un papel importante en la modulación inmunitaria del tracto respiratorio, especialmente a través de su efecto sobre el epitelio de las vías respiratorias. En primer lugar, el calcitriol incrementa la expresión de genes que regulan las conexiones celulares estrechas, fortaleciendo así la función del epitelio como barrera fisiológica contra agentes patógenos [35]. Además, el calcitriol, producido por el epitelio de las vías respiratorias en respuesta a infecciones, promueve la transcripción de genes esenciales para el reconocimiento y eliminación de patógenos. Esto incluye la activación de receptores de reconocimiento de patrones (como TLR2 y NOD2; dominio de oligomerización de nucleótidos 2), el CD14 (cluster de diferenciación 14), que actúa como cofactor para TLR4, y los péptidos antimicrobianos anteriormente mencionados [33, 35, 41].

EL PAPEL DE LA VITAMINA D_3 EN ENFERMEDADES PULMONARES ESPECÍFICAS

Asma

El asma es una de las enfermedades crónicas más comunes, caracterizada por síntomas variables y recurrentes de obstrucción del flujo de aire, hiperreactividad bronquial e inflamación. Esta patología suele iniciarse en la infancia y, generalmente, se extiende a lo largo de toda la vida, alternando períodos de exacerbación y remisión. Los factores que contribuyen al desarrollo del asma incluyen factores genéticos y ambientales, tales como la contaminación del aire, el tabaquismo y las infecciones virales o bacterianas. El asma puede tener una base atópica, relacionada con una producción excesiva de inmunoglobulina E (IgE) en el organismo (asma atópica o alérgica), o bien, una base no atópica, con niveles normales de IgE (asma no atópica, no alérgica). La producción anormal de IgE constituye uno de los desencadenantes más relevantes de la remodelación de las vías aéreas, entendida como las modificaciones en las mismas (engrosamiento y estrechamiento de las paredes de las vías aéreas) causados por la interacción compleja entre el epitelio, las células inmunitarias y los mediadores de la inflamación [42]. Dentro de las células inmunitarias implicadas en la remodelación de las vías aéreas, es esencial destacar a los macrófagos, mastocitos, eosinófilos, neutrófilos y linfocitos T. Estas células liberan quimiocinas, prostaglandinas, histamina, leucotrienos y citoquinas, incluyendo TNF-α, IL-1, IL-4, IL-5 e IL-13, que son moléculas que desempeñan un papel fundamental en los cambios patológicos mencionados anteriormente [42]. Aunque actualmente no existe una estrategia efectiva para prevenir el asma, un tratamiento adecuado puede limitar la frecuencia y gravedad de los ataques asmáticos.

Dado que las acciones biológicas de la vitamina D_3 son mediadas por el receptor VDR, cambios en este receptor pueden modificar la actividad del calcitriol y dar lugar a diversas condiciones patológicas, incluyendo el asma. Un estudio de revisión sistemática realizado por Zhao et al. examinó la relación entre los polimorfismos en el gen VDR y la susceptibilidad al asma, con un enfoque especial en el factor étnico. Los resultados mostraron que en la etnia asiática, el polimorfismo ApaI (rs7975232) incrementó el riesgo

de progresión del asma. Por otro lado, el polimorfismo FokI (rs2228570) podría tener un papel específico en el asma infantil en la población caucásica, mientras que el polimorfismo BsmI (rs1544410) contribuye de manera insignificante a la susceptibilidad al asma en este grupo étnico. En contraste, no se observó una asociación entre el riesgo de desarrollo de asma infantil y el polimorfismo TaqI (rs731236) [43].

Como se mencionó anteriormente, la actividad biológica del calcitriol esta mediada por variaciones genéticas de la proteína de unión a la vitamina D, tiene implicaciones significativas en diversas condiciones patológicas, incluido el asma, aunque los resultados de las investigaciones son ambiguos. Nasiri-Kalmarzi et al. demostraron que los niveles séricos de 25(OH)-vitamina D_3 eran significativamente más bajos en pacientes asmáticos (n=110; 16.26 ± 6.76 ng/ml) en comparación con individuos sanos (23.05 ± 10.57 ng/ml), mientras que los niveles séricos de proteína de unión a la vitamina D (VDBP) eran más altos en pacientes asmáticos en comparación con el grupo de control (1044.6 ± 310.82 μg/ml vs 545.95 ± 121.73 μg/ml). Estos hallazgos sugieren que una disminución en la concentración de calcidiol, asociada con altos niveles de VDBP, podría representar factores de riesgo para la progresión del asma. Además, se ha reportado que la progresión del asma en la población kurda era mayor entre los pacientes con el genotipo GG rs7041 [44]. En estudios realizados en 192 niños egipcios, se encontró que el genotipo GG rs7041 y el alelo G aumentaban el riesgo de asma bronquial infantil, mientras que el genotipo AA rs4588 y el alelo A actuaban como agentes protectores [45]. Investigaciones en un grupo de participantes griegos indicaron una mayor incidencia del alelo G rs7041 en niños con asma controlada, y una relación inversa entre la frecuencia del alelo A rs4588 y el control del asma [46]. La importancia del rs7041 con el haplotipo GC1S en el desarrollo del asma fue respaldada por un estudio de casos y controles en lactantes de los Países Bajos, que reveló que este haplotipo aumentaba el riesgo de bronquiolitis inducida por el virus sincitial respiratorio (VSR) y el desarrollo futuro de asma. Este estudio también demostró que la portación del haplotipo GC1S se correlacionaba con niveles elevados de VDBP, lo que lleva a la reducción de la cantidad disponible de vitamina D_3 y podría incrementar su deficiencia [47].

Además de investigar el impacto sobre como los cambios genéticos en las moléculas que regulan la actividad biológica de la vitamina D_3 influyen en el desarrollo del asma, la mayoría de los estudios clínicos se centran en evaluar cómo los niveles séricos de vitamina D_3 influyen en la función respiratoria de pacientes con asma. Un estudio transversal realizado en Puerto Rico con 560 niños de 6 a 14 años, incluyendo tanto a pacientes asmáticos (n=287) como a individuos sanos (n=273), reveló que la insuficiencia de vitamina D_3 se presentó en el 44% y el 47% de los niños, respectivamente. Sin embargo, análisis de regresión múltiple indicaron una relación entre la deficiencia de vitamina D_3 y una mayor probabilidad de experimentar al menos una exacerbación severa de asma en el transcurso de un año, así como una relación FEV1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo)/FVC (capacidad vital forzada) reducida. Cabe destacar que esta correlación se mantuvo incluso después de considerar el tiempo pasado al aire libre y la ascendencia racial africana.

Además, la asociación mencionada anteriormente fue más significativa en el asma no atópica que en la atópica, lo que sugiere que el efecto de la vitamina D en la patogénesis de las exacerbaciones graves del asma ocurre de manera independiente de la modulación

de las respuestas inmunitarias alérgicas [48]. En otro estudio realizado en un grupo de 75 niños italianos con asma, solo el 9.4% de los pacientes tenían niveles séricos adecuados de 25(OH)-vitamina D_3 (30-40 ng/ml). Los estudios realizados mostraron una correlación positiva entre la concentración de calcitriol y el FVC, así como el FEV1. Además, los niveles séricos de 25(OH)-vitamina D_3 fueron significativamente más altos en niños con asma controlada que en aquellos con enfermedades parcialmente controladas o no controladas, lo que sugiere una relación entre una menor concentración de calcidiol y un inadecuado control del asma [49]. De manera similar, estudios realizados en 160 pacientes adultos con asma en Turquía también demostraron la asociación entre deficiencia de vitamina D_3 y una disminución de la función pulmonar, así como del asma no controlada. El 66% de los asmáticos analizados presentaba una deficiencia grave de vitamina D_3 (<10 ng/ml), lo cual se correlacionaba con valores más bajos de FEV1. Además, los asmáticos con una deficiencia severa de vitamina D_3 se caracterizaban por un uso considerablemente mayor de corticosteroides inhalados que los pacientes con un nivel sérico de calcidiol superior a 10 ng/ml [50]. Un estudio realizado por Korn et al. en un grupo de 280 participantes alemanes adultos con asma demostró que la deficiencia de vitamina D_3 (<30 ng/ml) era común en pacientes asmáticos (67%). De igual manera, se encontró una correlación entre los niveles séricos de calcidiol y la gravedad del asma (grave - 24.0 ± 11.8 ng/ml, moderado - 26.5 ± 12.0 ng/ml, leve - 27.3 ± 11.9 ng/ml, intermitente - 31.1 ± 13.0 ng/ml), así como el control de la enfermedad (no controlada - 24.2 ± 11.8 ng/ml, parcialmente controlada - 25.9 ± 10.8 ng/ml, controlada - 29.5 ± 12.5 ng/ml). Adicionalmente, al comparar los resultados de los pacientes asmáticos con niveles séricos de calcidiol por debajo de 30 ng/ml frente a más de 30 ng/ml, se observó que la deficiencia de vitamina D_3 se asociaba con valores más bajos de FEV1 (2.3 ± 0.9 l vs 2.7 ± 1.0 l, respectivamente) y concentraciones más elevadas de óxido nítrico exhalado (45 ± 6 ppb vs 31 ± 37 ppb, respectivamente) [51].

Un estudio aleatorizado y controlado con placebo de dos meses realizado por Tachimoto et al. en 89 escolares japoneses con asma, mostró mejoras significativas en el control de la enfermedad en los niños (n=54) que recibieron suplementación de vitamina D_3 en una dosis de 800 UI al día. Además, se observaron efectos beneficiosos, como una menor frecuencia y gravedad de los síntomas de asma, que incluso persistieron durante cuatro meses después de suspender la administración de vitamina D_3. Además, seis meses después del inicio del estudio, se observó que un mayor número de niños en el grupo que recibió placebo presentaban un flujo espiratorio máximo por debajo del 80% (12/35: 34%) en comparación con el grupo que recibió suplementación de vitamina D_3 (8/54: 15%) [52].

Al debatir la correlación entre la concentración de vitamina D_3 y el desarrollo del asma, también es importante mencionar la evaluación retrospectiva de los resultados obtenidos de un estudio de un grupo de mujeres embarazada en Australia Occidental (n=2834) realizado por Zosky et al. El estudio reportó la deficiencia de vitamina D_3 (nivel de calcidiol por debajo de 50 nmol/l) y la insuficiencia (calcidiol entre 50-75 nmol/l) en el 34.9% y 46.3% de la población de mujeres embarazadas investigadas, respectivamente. Se encontraron asociaciones positivas entre el nivel sérico materno de 25(OH)-vitamina D_3 durante las semanas 16 a 20 de gestación y la función pulmonar postnatal (puntuaciones Z de FVC) en niños de seis años y niñas de 14 años. Se observó que las alteraciones en la pletismografía estaban correlacionadas con un mayor riesgo de

sibilancias (en ambos sexos) y desarrollo de asma (solo en niños) a la edad de seis años. Estos resultados demuestran que el estado de vitamina D_3 materna influye tanto en el desarrollo pulmonar como en la función pulmonar en la descendencia [53].

La importancia del calcitriol en la prevención de infecciones del tracto respiratorio superior en pacientes adultos con asma, también se investigó. Denlinger et al. llevaron a cabo un estudio clínico aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego en 408 adultos de los Estados Unidos con asma leve a moderada, cuyo nivel sérico de calcidiol era inferior a 30 ng/ml y que recibieron dosis bajas de corticosteroides inhalados, los cuales se redujeron durante el estudio. El estudio demostró que restablecer el nivel fisiológico de vitamina D (los pacientes recibieron inicialmente 100,000 UI de colecalciferol, seguido de 4,000 UI/día durante 28 semanas) no tuvo una influencia significativa en la gravedad de los resfriados en asmáticos que estaban reduciendo la dosis de corticosteroides. Sorprendentemente, se observó un aumento en la tasa de resfriados en pacientes afroamericanos con bajos niveles de vitamina D_3 al inicio del estudio [54].

Fibrosis Quística (CF)

La fibrosis quística es una enfermedad monogénica común en caucásicos, heredada de forma autosómica recesiva. Esta enfermedad es causada por una mutación en el gen CFTR (Regulador de la Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística). El producto de la traducción de CFTR se localiza en la membrana apical de las células epiteliales ciliadas de las vías respiratorias y en las glándulas submucosas. Esta proteína actúa como un canal iónico, regulando el flujo de agua e iones de cloruro a través de las membranas celulares. Diversas mutaciones en el gen CFTR provocan la producción patológica de grandes cantidades de moco espeso y viscoso que se acumula en el tracto respiratorio y en los sistemas digestivos [55].

En la actualidad, no existe cura para la fibrosis quística; sin embargo, hay una gran variedad de tratamientos disponibles que permiten controlar el manejo de los síntomas y disminuir el riesgo de complicaciones. Mantener un nivel adecuado de vitamina D_3 surge como una estrategia prometedora, particularmente porque estudios han demostrado una prevalencia de deficiencia de vitamina D_3 en pacientes con fibrosis quística, fluctuando entre el 40% y el 90%, dependiendo de la edad [56-58]. Un estudio de corte transversal en el Reino Unido realizado por Elkin et al. en 107 adultos (de 18 a 60 años) con fibrosis quística reveló que en el 36% de los pacientes, los niveles séricos de 25(OH)-vitamina D_3 estaban por debajo de 25 nmol/l, a pesar de la suplementación con vitamina D (800-900 UI/día) [56]. Al mismo tiempo, un estudio de corte transversal en un grupo canadiense de 81 pacientes con fibrosis quística, que habían mantenido una estabilidad clínica durante al menos tres meses, indicó un estado deficiente de vitamina D_3 en el 95% de los sujetos [57]. Neville y Ranganathan, al evaluar los niveles de vitaminas en 58 lactantes australianos diagnosticados con fibrosis quística, encontraron deficiencias de vitamina D_3 en el 37% de los casos, siendo estos resultados independientes del género, el mes de nacimiento, el estado pancreático o los niveles de las vitaminas A y E [58]. Una revisión completa realizada por Daley et al. identificó varias causas de deficiencia de vitamina D_3 en la fibrosis quística, que incluyen la exposición limitada al sol, la ingesta insuficiente de vitamina D, la malabsorción de vitamina D causada por insuficiencia pancreática exocrina y la hidroxilación deficiente de la vitamina D [59].

La diversidad de factores que afectan los niveles de calcitriol en pacientes con fibrosis quística en parte contribuye al resultado insatisfactorio de la suplementación con vitamina D en esta población. Es importante resaltar que el 85-90% de las personas con fibrosis quística presentan insuficiencia pancreática, lo que resulta en la malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles, incluida la vitamina D [60]. Un estudio clínico prospectivo que incluyó a 134 adultos en Estados Unidos (de 19 a 64 años) con insuficiencia pancreática, donde el 81,3% tenía niveles séricos de 25(OH)-vitamina D_3 por debajo de 30 ng/ml, demostró que solo el 8,0% de los pacientes que recibieron ergocalciferol en una dosis de 50,000 UI/semana durante ocho semanas lograron mejorar su estado de calcidiol, alcanzando una concentración de 30 ng/ml o más [61]. Por otro lado, Green et al. llevaron a cabo un estudio similar en un grupo de 262 pacientes pediátricos en Estados Unidos (menores de 21 años) con insuficiencia pancreática. A pesar de que la suplementación con ergocalciferol una, dos o tres veces por semana durante ocho semanas en una dosis de 50,000 UI mejoró los niveles séricos de calcidiol en el 33%, 26% y 43% de los pacientes, respectivamente, el tratamiento investigado no incrementó significativamente el número de pacientes que alcanzaron los niveles recomendados de calcidiol de más de 30 ng/ml. Además, el estudio reveló una correlación entre el nivel sérico de calcidiol y la edad de los pacientes con fibrosis quística (los individuos mayores de 12 años presentaban un mayor riesgo de deficiencia de vitamina D_3 que los niños menores de cinco años), la temporada (el riesgo de deficiencia de vitamina D_3 era mayor en otoño que en los meses de primavera y verano) y el volumen de FEV1 (mayores niveles de FEV1 se correlacionaban con niveles más altos de calcidiol) [62].

Por el contrario, un estudio realizado por Rovner et al. en un grupo de pacientes blancos con fibrosis quística (n=101; de 8 a 25 años) que recibían 800 UI/día de vitamina D, junto con sujetos sanos (n=177; de 6 a 21 años), mostró que no había una relación significativa entre los niveles séricos de 25(OH)-vitamina D_3 y el volumen de FEV1 o la función hepática en los pacientes con fibrosis quística. Además, no se observaron asociaciones evidentes entre la ingesta de vitamina D y los niveles séricos de calcidiol en ninguno de los grupos. La concentración media de 25(OH)-vitamina D_3 fue de 20.7±6.5 ng/ml en los pacientes con fibrosis quística y de 26.2±8.6 ng/ml en los individuos sanos investigados, mientras que la concentración de calcitriol fue de 36.1±8.1 pg/ml y 43.0±4.8 pg/ml, respectivamente. Se identificó deficiencia de vitamina D_3 (con una concentración de calcidiol inferior a 11 ng/ml) en el 7% de los pacientes con fibrosis quística y en el 2% de los individuos sanos, mientras que la insuficiencia (con una concentración de calcidiol inferior a 30 ng/ml) se observó en el 90% y el 74% de los sujetos, respectivamente [63].

En los ensayos que se enfocaron específicamente en la suplementación de vitamina D en pacientes con fibrosis quística, la mayoría no logró restablecer el nivel fisiológico de calcidiol (30 ng/ml). Sin embargo, los estudios realizados por Gronowitz y Khazai ofrecieron resultados prometedores [64,65]. Su ensayo clínico controlado abierto tuvo como objetivo investigar el uso de la luz UVB para mejorar el estado de la vitamina D_3 en pacientes con fibrosis quística en Suecia durante el período de los meses de octubre a abril. El estudio incluyó a 30 individuos (de 9 a 40 años) que recibían suplementos diarios de vitamina D (400-2250 UI), divididos en un grupo de control (nivel medio de calcidiol = 21 ng/ml) y un grupo de investigación (nivel medio de calcidiol = 22 ng/ml) expuestos a radiación UVB de una a tres veces por semana durante seis meses (con exposiciones

individuales de un minuto, aumentando gradualmente hasta 10 minutos). Los resultados mostraron que las concentraciones séricas de 25(OH)-vitamina D_3 alcanzaron 44 ng/ml después de ocho semanas y posteriormente 50 ng/ml después de 24 semanas de radiación UVB, mientras que en el grupo de control se observaron concentraciones de 19 ng/ml y 25 ng/ml en los mismos períodos, respectivamente [64].

Khazai et al. ampliaron el concepto de investigación propuesto por Gronowitz y evaluaron la eficacia de colecalciferol, ergocalciferol y radiación UVB para mantener o aumentar los niveles de 25(OH)-vitamina D_3 a la cantidad recomendada de 30 ng/ml. El ensayo clínico controlado abierto, realizado en Estados Unidos, incluyó a 30 pacientes con fibrosis quística (de 16 a 70 años) asignados aleatoriamente a grupos de investigación de diez miembros. En este estudio, el primer y segundo grupo recibieron 50,000 UI de vitaminas D_2 o D_3 por semana durante 12 semanas, mientras que el tercer grupo fue expuesto a radiación UVB cinco veces por semana durante tres a 10 minutos (dependiendo de la pigmentación de la piel) durante 12 semanas. El tratamiento con colecalciferol y ergocalciferol aumentó los niveles séricos de calcidiol de un promedio de 21.2±0.18 a 47.1±20.5 ng/ml (todos los sujetos superaron los 30 ng/ml), y de 24.4±10.3 a 32.7±9.7 ng/ml (el 60% de los sujetos superaron los 30 ng/ml). Sin embargo, la terapia con UVB no fue efectiva, posiblemente debido a que el 45% de los pacientes no cumplieron con el protocolo del estudio [65].

Debido al diseño del estudio, es importante mencionar la investigación realizada por Grossman et al. Realizaron un estudio piloto aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego que se enfocó en evaluar el efecto de la terapia con vitamina D_3 en las concentraciones del péptido antimicrobiano LL-37 (catelicidina) y en los marcadores de inflamación. Este estudio se llevó a cabo en Estados Unidos e incluyó a 30 pacientes adultos con fibrosis quística hospitalizados por una exacerbación pulmonar. Fueron asignados aleatoriamente a un grupo que recibió placebo y a un grupo que recibió una dosis única de 250,000 UI de colecalciferol. Después de 12 semanas de intervención con vitamina D_3, se observó una disminución en los niveles séricos de IL-6 y TNF-α. Sin embargo, no se detectaron cambios significativos en otras moléculas analizadas, como IL-1β, IL-8, IL-10, proteína de unión a IL-18, NGAL (lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos) y LL-37 [66]. Adicionalmente, un estudio retrospectivo longitudinal realizado en 130 niños en Estados Unidos, con edades entre seis y 18 años y diagnosticados con fibrosis quística, demostró un aumento progresivo en la frecuencia de deficiencia de vitamina D_3 (calcidiol <20 µg/l) e insuficiencia (calcidiol entre 20 µg/l y 29 µg/l) durante la adolescencia. Se encontró que estos niños presentaban niveles séricos más altos de 25(OH)-vitamina D_3, lo cual se asoció con una disminución en las exacerbaciones pulmonares y, en los adolescentes, con valores más altos de FEV1. No se observaron diferencias significativas en la función pulmonar ni en la incidencia de la primera infección por Pseudomonas aeruginosa en los grupos investigados con diferentes niveles de vitamina D_3: suficiente, insuficiente, deficiente [67].

La investigación realizada por científicos polacos también se enfocó en la infección por Pseudomonas aeruginosa en una población de pacientes con fibrosis quística. En su estudio aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego en 23 pacientes con fibrosis quística crónicamente infectados por P. aeruginosa, se encontró que la suplementación diaria durante tres meses con calcitriol (0.5 mcg al día) o colecalciferol (1000 UI al día)

disminuyó los niveles de IL-17A e IL-23 en las vías respiratorias, lo que resultó en la inhibición de las respuestas inflamatorias frente a las bacterias [68].

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es un conjunto de enfermedades pulmonares progresivas que incluyen la bronquitis crónica y el enfisema. La bronquiolitis obstructiva se refiere a la inflamación en el revestimiento de los bronquios, mientras que el enfisema se caracteriza por la dificultad para respirar debido a la destrucción de los sacos alveolares. Estos dos factores son responsables de los problemas respiratorios y del flujo de aire deficiente hacia los pulmones, lo que resulta en un intercambio de gases comprometido. El desarrollo de la EPOC está relacionado con una respuesta inflamatoria local y anormal en el tejido pulmonar, que es la forma en que el cuerpo responde a sustancias nocivas inhaladas y que ocurre en individuos predispuestos o susceptibles. Una de las causas más significativas de la EPOC es el tabaquismo. Además, se deben considerar otros factores de riesgo como la contaminación y la exposición a sustancias irritantes en el entorno laboral, como el polvo orgánico (partículas biológicas) [69].

Diversos estudios han establecido una relación entre la insuficiencia de vitamina D_3 y la prevalencia o severidad de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Es importante señalar dos aspectos fundamentales: primero, se ha observado que el nivel sérico de calcidiol disminuye con la edad, lo cual constituye un factor de riesgo para el desarrollo de la EPOC [70]. Además, las comorbilidades frecuentemente asociadas con la EPOC, como neoplasias, osteoporosis, enfermedades cardiovasculares o disfunción del músculo esquelético, pueden tener una relación con la deficiencia de vitamina D mencionada [71]. En la investigación llevada a cabo por Malinovschi et al., que incluyó a 97 pacientes italianos con EPOC, se descubrió que el 96% presentaba niveles séricos de calcidiol inferiores a 30 ng/ml, y un 36% mostraba una evidente deficiencia de vitamina D (nivel de calcidiol inferior a 10 ng/ml). Se evidenció una correlación significativa entre las bajas concentraciones de 25(OH)-vitamina D_3 y el incremento en las exacerbaciones agudas, así como las hospitalizaciones debido a estas exacerbaciones [73]. Por otro lado, Førli et al. demostraron que entre 46 pacientes noruegos con EPOC avanzada esperando trasplante pulmonar, la mayoría presentaba niveles séricos de calcidiol por debajo de 20 ng/ml. De manera similar, un estudio de participantes belgas de 414 exfumadores mayores de cincuenta años sin suplementación de vitamina D indicó que los pacientes con EPOC sufrían de deficiencia de vitamina D con mayor frecuencia que los fumadores sanos, especialmente el 60% de los pacientes en la etapa III de GOLD y el 77% en la etapa IV tenían niveles séricos de 25(OH)-vitamina D_3 por debajo de 20 ng/ml. Estos datos también revelaron una asociación entre la concentración de calcidiol y el valor de FEV1 [74]. Estudios similares en Noruega con 433 pacientes con EPOC (etapas II-IV de GOLD) y 325 individuos sanos mostraron un riesgo incrementado de deficiencia de vitamina D_3 en pacientes con EPOC, comparado con controles, después de adecuar por edad, tabaquismo, estacionalidad e IMC. Es relevante destacar que este estudio también identificó variables asociadas con niveles séricos más bajos de 25(OH)-vitamina D_3 en el grupo con EPOC, incluyendo depresión, obesidad, tabaquismo y etapas III-IV de GOLD [75].

Un estudio caso-control realizado en un hospital por Fu et al. en 303 individuos chinos, de los cuales 101 eran pacientes con EPOC recién diagnosticada, también es relevante. El estudio mostró que los niveles séricos de 25(OH)-vitamina D_3 disminuían progresivamente en pacientes con EPOC conforme avanzaba la enfermedad, lo que señala a la vitamina D_3 como un factor determinante en la progresión de la patología. Adicionalmente, los resultados evidenciaron que la concentración sérica de calcidiol se correlaciona inversamente con los niveles séricos de mediadores inflamatorios, incluyendo la proteína C reactiva (CRP), TNF-α y MCP-1 (proteína quimioatrayente de monocitos) [76]. Como se ha mencionado anteriormente, la deficiencia de vitamina D_3 es frecuente en pacientes con EPOC por múltiples factores, incluyendo una menor eficacia en la síntesis de vitamina D en piel envejecida, reducida actividad al aire libre y, por ende, menor exposición solar, así como la limitada ingesta alimentaria [7]. Estas causas sugieren que la suplementación de vitamina D_3, con una dosis diaria recomendada de 800 a 1,000 UI para reponer el nivel fisiológico de calcidiol en la población adulta general, podría ser insuficiente en pacientes con EPOC. Un estudio aleatorizado, controlado doble ciego controlado con placebo realizado en Nueva Zelanda, enfocado en el impacto de la suplementación de vitamina D en los resultados de salud de 442 adultos de 50 a 84 años, proporcionó datos de gran interés de participantes que padecían EPOC o asma (60 pacientes). Este ensayo clínico descubrió que la suplementación con altas dosis de vitamina D_3 (200,000 UI en el primer mes del ensayo, seguido de dosis mensuales de 100,000 UI de vitamina D) durante un promedio de 1.1 años, mejoró la función pulmonar (FEV1 y la puntuación z de FEV) en exfumadores con deficiencia de vitamina D_3, así como en pacientes con asma/EPOC [77]. Otro estudio clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en pacientes iraníes con EPOC (n=63) mostró que la administración de vitamina D_3 en una dosis de 50,000 UI una vez a la semana durante ocho semanas, seguida de una vez al mes durante cuatro meses, mejoró su calidad de vida evaluada mediante el cuestionario CAT (prueba de evaluación de la EPOC). Además, se observó un aumento significativo en los niveles séricos de 25(OH)-vitamina D_3 (de 19.33 ng/ml a 51.83 ng/ml). Simultaneamente, no se encontraron diferencias notables en el FEV1, FEV1/FVC y la frecuencia de exacerbaciones en los pacientes con EPOC [78].

A diferencia de los datos previamente mencionados, Zendedel et al. realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes iraníes con EPOC grave y muy grave (n=88). Este estudio mostró un efecto beneficioso de la suplementación con vitamina D_3 (tratamiento de seis meses con 100,000 UI de vitamina D oral al mes) en la frecuencia de exacerbaciones en pacientes con niveles séricos de calcidiol inferiores a 25 nmol/l. Adicionalmente, se observó que la ingesta de vitamina D_3 mejoró el FEV1 (con un aumento de 31.9 a 51.6) en el grupo de pacientes con EPOC investigado [79]. Por el contrario, tres estudios aleatorizados, dobles ciegos y controlados con placebo que evaluaron los efectos de la suplementación con vitamina D_3 en el riesgo de exacerbación de la EPOC no encontraron un impacto significativo [80-82]. Un ensayo realizado por Lehouck et al. incluyó a 182 pacientes belgas con EPOC de moderada a muy grave, quienes recibieron vitamina D_3 con una dosis de 100,000 UI mensuales durante un año. Un estudio de Martineau et al. involucró a 240 pacientes del Reino Unido con EPOC, a quienes se les administraron tres mg de vitamina D_3 cada dos meses

durante un año. Finalmente, un estudio de Rafiq et al. incluyó a 50 pacientes holandeses con EPOC, quienes recibieron 1,200 UI de vitamina D_3 al día durante seis meses [82].

Al debatir la relación entre la vitamina D_3 y la EPOC, es relevante mencionar las variantes genéticas del gen VDBP que codifica la proteína de unión a la vitamina D. El estudio belga anteriormente mencionado realizado por Janssens et al. demostró que el nivel de calcidiol en suero disminuye en un 25% en individuos homocigotos para el alelo T rs7041. Además, el estudio reveló que el 76% y el 100% de los pacientes con EPOC en las etapas III y IV de GOLD, que eran homocigotos para el alelo T rs7041, tenían niveles séricos de 25(OH)-vitamina D_3 inferiores a 20 ng/ml, lo que sugiere que esta variante genética es un factor de riesgo para la EPOC [74].

Un estudio de caso-control transversal realizado por Li et al., que incluyó a 250 participantes de Tailandia, con 116 pacientes con EPOC y antecedentes de tabaquismo, así como 134 fumadores sanos, mostró que los pacientes con EPOC tenían un alto riesgo de deficiencia de vitamina D_3, y la gravedad de la enfermedad se correlacionaba de forma inversa con el nivel de calcidiol en suero. Además, se encontró que los portadores homocigotos del alelo T rs7041 estaban relacionados de manera independiente con la concentración sérica de 25(OH)-vitamina D_3 y la susceptibilidad a la EPOC [83]. Un metaanálisis y estudio de caso-control que analizó a 531 pacientes con EPOC y 1,181 individuos sanos de origen asiático y caucásico, destacó al alelo GC2 como un factor preventivo en el desarrollo de la EPOC, especialmente en la población asiática. En cuanto al alelo GC1F, se observó como un factor de riesgo para la EPOC en un modelo recesivo [84]. Un metaanálisis realizado por Khanna et al., también señaló que el alelo GC1F y el genotipo GC1F/1F eran factores de riesgo para la EPOC, independientemente de la etnia, mientras que el alelo GC1S/1S se identificó como un factor de riesgo solo en la población europea [85]. Otra investigación en un grupo de 361 pacientes con EPOC y 219 controles de origen japonés mostró que los individuos portadores del alelo C en rs4588 presentaban una mayor susceptibilidad a la EPOC, una mayor frecuencia de exacerbaciones y una tendencia a una rápida disminución en la obstrucción del flujo de aire [86].

Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI)

La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) es una enfermedad pulmonar progresiva e irreversible de origen desconocido, con una esperanza de vida media de solo tres a cinco años [87]. En la fibrosis pulmonar, se produce un proceso de reemplazo progresivo del tejido pulmonar normal por tejido fibroso, como respuesta patológica a lesiones crónicas pulmonares y/o infecciones. Este reemplazo de los pulmones normales por tejido fibroso elimina áreas patológicamente alteradas del intercambio gaseoso, lo que provoca hipoxia y, en etapas avanzadas, puede llevar a la muerte [88]. Actualmente, las opciones terapéuticas para la FPI se limitan a los antifibróticos nintedanib y pirfenidona, que solo pueden disminuir la progresión de la enfermedad [89]. A su vez, el trasplante de pulmón, la terapia más efectiva, solo está disponible para un pequeño grupo de pacientes [90]. Por lo tanto, el objetivo principal en el tratamiento de la FPI es preservar la función pulmonar, reducir la progresión de la enfermedad y desarrollar nuevos fármacos que modulen principalmente el proceso inflamatorio responsable de empeorar y acelerar el desarrollo de la fibrosis.

En los últimos años, se ha investigado exhaustivamente la relación entre la vitamina D_3 y la fibrosis pulmonar. Estudios han revelado que la vitamina D_3 puede tener efectos beneficiosos en cada uno de los cuatro pasos del desarrollo de la fibrosis, que incluyen la coagulación de la herida, la fase inflamatoria, la migración y diferenciación de los fibroblastos, así como la remodelación del tejido [91]. En el primer paso, ante agentes dañinos o lesiones, las células epiteliales liberan mediadores inflamatorios y activan una cascada de coagulación antifibrinolítica. Este proceso es mediado por los receptores activados por proteasas (PARs) y, a través de ellos, el factor tisular (TF), que junto con el factor VIIa, inicia la cascada de coagulación que activa el factor IX. El efecto antifibrótico de la vitamina D_3 se sustenta en la inhibición de la expresión de TF y en la estimulación de la producción de un inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) [91,92]. Durante la fase inflamatoria de la cicatrización de la herida, las células epiteliales o endoteliales lesionadas producen mediadores que provocan la infiltración de células inmunitarias que liberan diversas citoquinas (TNF-α, TGF-β, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-17), las cuales promueven la inflamación y la fibrosis. La vitamina D_3 puede reducir los niveles séricos de todas las citoquinas mencionadas, inhibiendo la expansión de la respuesta inflamatoria y el desarrollo posterior de la fibrosis [91,93]. Dada la importancia del TGF-β en el desarrollo de la fibrosis, es importante destacar el efecto inhibitorio de la vitamina D_3 sobre esta molécula. La modulación de la vía del TGF-β por la vitamina D_3 disminuye la expresión de fibronectina y colágeno, y atenúa la transición epitelial a mesenquimal involucrada en fenómenos patológicos de cicatrización como la migración, proliferación y diferenciación de los fibroblastos [91, 94, 95].

A pesar de que se ha descrito bastante bien el mecanismo molecular de las actividades antifibróticas de la vitamina D_3, existen pocos estudios clínicos que se centran en la influencia de la vitamina D_3 en la progresión de la FPI. En un ensayo clínico realizado en el norte de Italia en un grupo de 90 pacientes con FPI, se encontró deficiencia de vitamina D_3 (<20 ng/ml) e insuficiencia (20-30 ng/ml) en el 40.2% y 16.1% de los pacientes, respectivamente. Sin embargo, como se señaló en el estudio, no se realizó un análisis de laboratorio de la concentración de vitamina D_3 en el 27.6% de los pacientes, por lo que los datos obtenidos deben ser interpretados con precaución [96].

Un estudio realizado por Tzilas et al., que se centró tanto en pacientes con FPI (n=93) como en pacientes con otras enfermedades pulmonares intersticiales (n=40), demostró deficiencia de vitamina D_3 en los grupos de participantes griegos investigados. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre las concentraciones promedio de calcidiol en los grupos de investigación indicados (18.76 ± 8.36 vs 18.54 ± 8.39 ng/ml). Además, se descubrió que una concentración sérica de 25(OH)-vitamina D_3 por debajo de 17.9 ng/ml podría mostrar a pacientes con FPI con una alta probabilidad de mortalidad, en comparación con aquellos que presentan niveles más altos de calcidiol [97]. Por otro lado, Yang et al. investigaron el nivel sérico de la forma biológicamente activa de la vitamina D_3 en un grupo de participantes chinos de 72 pacientes con FPI, demostrando que las concentraciones de $1,25(OH)_2$-vitamina D_3 al inicio eran más altas en pacientes con FPI y enfermedad estable (n=31; 16.62 pg/ml), en comparación con aquellos que experimentaban exacerbaciones agudas (n=41; 11.58 pg/ml). Se encontró además que una baja concentración de calcitriol era un factor de pronóstico negativo para la mortalidad [98].

Como se mencionó anteriormente, varios estudios han evaluado el estado de la vitamina D en pacientes con FPI, sin embargo la investigación centrada específicamente en la suplementación con vitamina D_3 es escasa. Ante esta falta de conocimiento, es relevante mencionar un ensayo clínico realizado en Irán que investigó los efectos de la suplementación combinada de vitaminas C, D y E en las respuestas inflamatorias y respiratorias en 33 pacientes con FPI. Durante doce semanas, los participantes recibieron 200 UI de vitamina E al día, 250 mg de vitamina C cada dos días, y 50,000 UI de vitamina D_3 por semana durante ocho semanas. Los resultados mostraron que la suplementación de vitaminas en pacientes con FPI puede tener un impacto positivo en la función respiratoria, especialmente al aumentar los valores de TLC (capacidad pulmonar total), FEV1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo), IRV (volumen de reserva inspiratoria) y RV (volumen residual). No se observaron cambios significativos en ERV (volumen de reserva espiratoria), FVC (capacidad vital forzada), VC (capacidad vital) y FEV1/FVC en respuesta al tratamiento. El estudio también demostró que la suplementación de vitaminas que redujo el estado inflamatorio en los pacientes con FPI se reflejó en una disminución significativa en los niveles de TGF-β, ESR (velocidad de sedimentación eritrocitaria) y hs-CRP (proteína C reactiva de alta sensibilidad) [99].

Enfermedad por coronavirus (COVID-19)

Es una enfermedad infecciosa causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2). Esta enfermedad puede provocar el síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS por sus siglas en inglés), que representa un grave riesgo para la salud y la vida humana. El COVID-19, al ser una enfermedad multiorgánica, además de afectar los pulmones, suele estar asociado con una respuesta inmune descontrolada que influye significativamente en la gravedad de la enfermedad [100]. Se ha propuesto que la vitamina D_3 podría tener un efecto beneficioso debido a su influencia en la vía del sistema renina-angiotensina, lo que podría resultar en la reducción de la respuesta inflamatoria del cuerpo. También se plantea que la vitamina D_3 podría tener un efecto positivo en el microbioma intestinal, importante en la defensa contra las infecciones. Además, se destaca que la vitamina D_3 refuerza el sistema de defensa antioxidante al regular la actividad de enzimas encargadas de neutralizar los radicales libres [101].

Uno de los estudios más destacados, por el tamaño de su grupo de estudio, fue realizado por Kaufman et al. en 191,779 pacientes estadounidenses con resultados de pruebas de SARS-CoV-2 y datos coincidentes de 25(OH) vitamina D_3. La tasa de infección por SARS-CoV-2 fue mayor en pacientes con una concentración de calcidiol inferior a 20 ng/ml (n=39,190; 12.5%) que en aquellos con un nivel de 25(OH)-vitamina D_3 alrededor de 30-34 ng/ml (n=27,870; 8.1%), o una concentración de calcidiol igual o superior a 55 ng/ml (n=12,321; 5.9%) [102]. En Israel, Merzon et al. observaron, en un grupo de 7,800 pacientes, que el nivel medio de vitamina D_3 en suero fue significativamente más bajo en pacientes con COVID-19 (19.00 ng/ml) que en individuos no infectados (20.55 ng/ml). Este y otros estudios sugieren que una concentración de 25(OH)-vitamina D_3 por debajo de 30 ng/ml es un factor de riesgo independiente para la infección por COVID-19 y la hospitalización [103]. Un estudio retrospectivo en 107 pacientes suizos también demostró un nivel sérico significativamente más bajo de 25(OH)-vitamina D_3 en pacientes positivos al SARS-CoV-2 (11.1 ng/ml) en comparación con individuos no infectados (24.6 ng/ml) [104].

Adicionalmente, Abdollahi et al., en un estudio de casos y controles de 201 pacientes iraníes con COVID-19 y 201 individuos sanos, también evidenciaron una relación inversa entre la concentración de calcidiol y la vulnerabilidad al COVID-19. En este estudio, el nivel sérico de 25(OH)-vitamina D_3 en los casos infectados y los controles fue de 24 (21-35) ng/ml y 26 (21-35) ng/ml, respectivamente [105].

La alta prevalencia de deficiencia de vitamina D_3 en pacientes infectados con SARS-CoV-2 sugiere que la suplementación podría utilizarse de forma preventiva como una estrategia accesible y segura que podría integrarse al tratamiento estándar existente para COVID-19. Sin embargo, los resultados de los ensayos clínicos dedicados a este tema son inconclusos. Un efecto beneficioso de la suplementación con vitamina D_3 fue reportado por Nogues et al., quienes realizaron un estudio observacional con 838 pacientes españoles con COVID-19 que no habían recibido previamente suplementos de vitamina D_3. En el estudio, 447 individuos recibieron calcifediol (532 µg el primer día, 266 µg el segundo día, y la misma dosis en los días tres, siete, quince y treinta), mientras que 391 no recibieron tratamiento. Los resultados mostraron que el calcifediol administrado poco después de la hospitalización redujo el tiempo de ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) del 21% al 4.5% y disminuyó la mortalidad en más del 50%. Además, se encontró una relación inversa entre los niveles de 25(OH)-vitamina D_3 y la exacerbación y mortalidad por COVID-19 [106].

Otro dato interesante se obtuvo de un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo realizado en 240 pacientes brasileños con COVID-19 de moderado a grave, a quienes se les administró una dosis única de 200,000 UI de vitamina D_3 o placebo. A pesar de que los niveles de calcifediol en suero aumentaron significativamente después de la suplementación de 19.8 ng/ml a 44.4 ng/ml, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la necesidad de ventilación mecánica, la duración de la hospitalización o el riesgo de muerte [107]. En un estudio clínico similar llevado a cabo en Argentina con 218 pacientes adultos con COVID-19 de leve a moderado y factores de riesgo para la progresión de la enfermedad, se administró una sola dosis de 500,000 UI de vitamina D_3 o un placebo. En este caso, no se observaron diferencias significativas en la duración de la hospitalización, la frecuencia de ingreso a la unidad de cuidados intensivos y la mortalidad intrahospitalaria [108]. Además, es importante mencionar las conclusiones de un metaanálisis y revisión sistemática realizados por Bassatne et al., que demostraron que la asociación entre la deficiencia de vitamina D_3 (nivel de calcidiol en suero inferior a 20 ng/ml) y la frecuencia de infecciones por SARS-CoV-2, el riesgo de mortalidad por COVID-19, la necesidad de ventilación mecánica o no invasiva, y la admisión a UCI, no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, se observó que los niveles de 25(OH)-vitamina D_3 en suero eran 6 ng/ml más bajos en pacientes con COVID-19 en comparación con individuos no infectados. Después de modificar la deficiencia de vitamina D_3 (nivel de calcidiol en suero igual o inferior a 30 ng/ml), se encontró una relación entre los niveles bajos de vitamina D_3 y un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 y mortalidad por COVID-19. No se encontró relación entre el riesgo de gravedad de la enfermedad, la presencia de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y la duración de la hospitalización [109].

Sarcoidosis (SAHC)

La sarcoidosis es una enfermedad inflamatoria que se caracteriza por la formación de granulomas (pequeñas agrupaciones de células inflamatorias) en uno o varios órganos del cuerpo. Esta afección puede afectar prácticamente a cualquier órgano, sin embargo el 90% de las deposiciones de granulomas se observan en los pulmones. Los síntomas pulmonares típicos incluyen tos, disnea y dolor torácico. Las áreas más comunes de manifestación de la sarcoidosis son el intersticio pulmonar y el tracto respiratorio. Los trastornos intersticiales pueden desencadenar una enfermedad restrictiva, mientras que la formación de granulomas en las vías respiratorias puede provocar su obstrucción. Otras manifestaciones en el tórax incluyen la hipertensión pulmonar y la debilidad de los músculos pulmonares. De igual manera, la fibrosis pulmonar durante el desarrollo de la sarcoidosis es también muy común [110].

A pesar de que la causa de la sarcoidosis es desconocida, a lo largo del tiempo se han identificado algunos agentes causales. Entre ellos, se sugieren como posibles causas de la enfermedad agentes infecciosos (como Mycobacterium tuberculosis, Chlamydia pneumoniae, Borrelia burgdorferi, Propionibacterium acnes, virus del herpes, retrovirus), la exposición a sustancias irritantes presentes en el ambiente (como sílice, suelo, polen de árboles, insecticidas) y/o una respuesta inmune anormal a los agentes mencionados anteriormente, especialmente en individuos genéticamente predispuestos [111-113].

Al debatir la importancia de la vitamina D_3 en la sarcoidosis, es importante destacar el análisis realizado por Targowski y Locke, quienes identificaron diversos factores fundamentales de las alteraciones en el metabolismo de la vitamina D observadas en esta patología. Principalmente, enfocaron su atención en las células formadoras de granulomas (macrófagos y células gigantes multinucleadas) y su capacidad autónoma de sintetizar la forma biológicamente activa de la vitamina D_3 a partir del calcidiol. Este fenómeno es intensificado por la acción de IFN-γ y TNF-α, producidos por linfocitos y macrófagos presentes en los granulomas sarcoidales. Adicionalmente, destacaron que la síntesis de la hidroxilasa CYP24A1, responsable de la conversión de calcitriol en un metabolito inactivo, por macrófagos alveolares, a diferencia de las enzimas similares en los riñones, requiere concentraciones elevadas de $1,25(OH)_2$-vitamina D_3, lo que resulta en una acumulación de calcitriol en los granulomas pulmonares [114,115].

El metabolismo de la vitamina D_3 en pacientes con sarcoidosis se demuestra claramente en el estudio llevado a cabo por Baughman et al., que incluyó a un grupo de 261 pacientes estadounidenses con sarcoidosis (50% caucásicos), en quienes se monitorearon los niveles séricos de calcidiol y calcitriol. Los hallazgos indicaron que el 83.5% de los pacientes presentaban niveles bajos de 25-(OH)-vitamina D_3, mientras que solo uno de los pacientes investigados (0.4%) mostró deficiencia de calcitriol, y un 11% presentó niveles elevados de este último [116]. Observaciones similares fueron reportadas en el estudio de Saidenberg-Kermanac'h et al., en 142 pacientes con sarcoidosis (60% caucásicos, 38% caribeños, 2% indios), donde la concentración sérica media de 25(OH)-vitamina D_3 fue inferior a la fisiológica (14.5 ng/ml), mientras que el nivel medio de calcitriol se encontró dentro de los rangos normales (137.4 pmol/l). Es importante destacar que el estudio identificó una correlación inversa entre el nivel sérico de calcidiol y la actividad de la sarcoidosis, así como la gravedad de la afectación pulmonar. Sin

embargo, el análisis estadístico no reveló una correlación entre el nivel sérico de 1,25(OH)$_2$-vitamina D$_3$ y la recurrencia de la enfermedad, a pesar de la existencia de una correlación positiva entre las concentraciones de los metabolitos de vitamina D$_3$ indicados [117].

Los datos mencionados anteriormente coinciden con los resultados obtenidos por Kavathia et al., durante la investigación de 59 pacientes con sarcoidosis (85% afroamericanos, 15% caucásicos). Este estudio reveló un nivel deficiente de 25(OH)-vitamina D$_3$ (valor promedio de 11.3 ng/ml) y una concentración sérica fisiológica de 1,25(OH)$_2$-vitamina D$_3$ (valor promedio de 42.2 pg/ml). Adicionalmente, el estudio mostró una falta de correlación entre la concentración de calcitriol y la gravedad de la sarcoidosis; sin embargo, se observó que un nivel elevado de 1,25(OH)$_2$-vitamina D$_3$ se asoció con un mayor riesgo del fenotipo crónico (el 71% de las personas con un nivel de calcidiol superior a 51 pg/ml necesitaron tratamiento inmunosupresor a largo plazo) [118].

Un estudio retrospectivo realizado en los Países Bajos en un grupo de pacientes con sarcoidosis que incluyó a 301 pacientes, también demostró deficiencia de calcidiol en el 63% de los pacientes (valor medio de 16.8 ng/ml), mientras que el 89% de los pacientes examinados presentaron un nivel normal de calcitriol (valor medio de 114 pmol/l) y el 8% de los pacientes evaluados presentaban niveles elevados de calcitriol. Además, de manera similar a los datos previamente presentados, Kamphuis y colaboradores informaron de una asociación inversa entre 25-(OH)-vitamina D$_3$ y la gravedad de la actividad de la enfermedad [119].

Al debatir la importancia de la vitamina D$_3$ en la patogénesis de la sarcoidosis, se deben considerar los siguientes puntos: **1)** Diversos estudios independientes han identificado un patrón estacional de casos de sarcoidosis en invierno y a principios de primavera, coincidiendo con los niveles más bajos de vitamina D$_3$ [120-122] **2)** Se ha reportado una predisposición mayor en afroamericanos comparada con caucásicos hacia el desarrollo de sarcoidosis, asociada a una síntesis cutánea reducida de vitamina D$_3$ en individuos de piel oscura [118, 123-126].

Considerando los estudios científicos descritos, la suplementación con vitamina D$_3$ para corregir los niveles séricos no fisiológicos de calcidiol parece justificada. No obstante, el hallazgo de niveles elevados de calcitriol en pacientes con sarcoidosis, tradicionalmente considerado un inductor de hipercalcemia e hipercalciuria, ha limitado la investigación sobre el papel de la suplementación con vitamina D en esta enfermedad. A pesar de ello, existen estudios que han investigado sobre este tema.

Además de los datos presentados anteriormente de un grupo de 261 pacientes con sarcoidosis [116], Baughman et al., llevaron a cabo una investigación independiente en 1,606 pacientes con sarcoidosis para investigar el efecto de la suplementación de vitamina D$_3$ en la prevalencia de la hipercalcemia asociada a la sarcoidosis (SAHC). Se encontró SAHC en el 6% de los pacientes investigados. Estudios adicionales realizados en 21 de los 97 pacientes con SAHC que reportaron suplementación con vitamina D$_3$ mostraron una mejoría en la hipercalcemia al suspender la suplementación de calcio y vitamina D [116]. Por otro lado, el estudio realizado por Saidenberg-Kermanac'h et al., demostró que la suplementación con vitamina D$_3$ durante seis meses en diversas

concentraciones (se definieron los siguientes grupos de tratamiento: 1–100,000, 100,000–200,000 y más de 200,000 unidades de vitamina D_3) no presento un efecto significativo en los niveles de calcitriol o calcio en suero, pero aumentó la concentración de calcidiol de forma dependiente de la dosis [117].

El estudio retrospectivo anteriormente mencionado realizado por Kamphuis et al., también evaluó el efecto de la suplementación diaria de calcio (500 mg) y vitamina D_3 (400 UI) en pacientes con sarcoidosis, así como en el desarrollo de la hipercalcemia. El tratamiento investigado no tuvo un impacto significativo en los niveles séricos de calcidiol y calcitriol. De los 104 pacientes con deficiencias corregidas de calcio y vitamina D_3, solo cinco desarrollaron hipercalcemia, pero ninguno de ellos presentó niveles elevados de 1,25(OH)2-vitamina D_3, lo que sugiere la seguridad de la suplementación probada [119]. Un estudio aleatorizado, controlado con placebo, en un grupo de 27 pacientes con sarcoidosis normocalcémica y niveles de calcidiol por debajo de 50 nmol/l (77% europeos, 8% indios, 8% otros) mostró resultados interesantes. Estos pacientes recibieron colecalciferol 50,000 UI semanalmente durante cuatro semanas, seguido de la misma dosis mensualmente durante los siguientes 11 meses. Se observó un aumento significativo en los niveles séricos tanto de calcidiol como de calcitriol, de 40 nmol/l a 80 nmol/l y de 109 pmol/l a 141 pmol/l, respectivamente (no se observaron cambios significativos en estos parámetros en el grupo de placebo). A pesar de que la suplementación de vitamina D_3 no afectó los niveles de calcio en suero o en orina, se registró un caso significativo de hipercalcemia en uno de los individuos evaluados [127].

Es importante mencionar los datos obtenidos por Capolongo et al., de 86 pacientes con sarcoidosis (85% afroamericanos, 15% caucásicos), donde se observó que el 73.8% de los pacientes presentaban niveles insuficientes de calcidiol (<75 nmol/l). De los 86 pacientes con deficiencia de vitamina D_3, 16 recibieron tratamiento con ergocalciferol con una dosis de 50,000 UI una vez por semana durante 12 semanas. La suplementación con vitamina D aumentó significativamente los niveles séricos de calcidiol de 42 nmol/l a 82 nmol/l, al tiempo que disminuyó los niveles séricos de calcitriol de 101 pmol/l a 52 pmol/l. Al igual que en el estudio de Bolland, no se observaron cambios significativos en la función pulmonar en respuesta al tratamiento. Se observaron efectos adversos de la suplementación con vitamina D_3 en tres de los 16 pacientes, quienes presentaron aumentos en los índices de calcio en suero y/o orina, aunque estas alteraciones fueron leves, asintomáticas y reversibles.

Es importante destacar que los datos presentados también indicaron la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina, lo cual, según los autores, sugiere la supresión de la actividad inmunológica granulomatosa. Además, los autores relacionaron la disminución observada en el nivel de calcitriol en respuesta a la suplementación con vitamina D_3 con la inhibición de la producción autónoma de 1,25-$(OH)_2$-vitamina D_3 por las células inmunes asociadas al granuloma [126]. Según los datos presentados, la frecuencia de hipercalcemia variaba según la población investigada y la estrategia de suplementación con vitamina D_3; sin embargo, la incidencia más alta registrada fue del 7.7% [116, 117, 119, 126, 127]. A pesar de esto, debido al efecto ambiguo de la suplementación con vitamina D_3 en el curso y desarrollo de la sarcoidosis pulmonar, se requieren más estudios clínicos con muestras más extensas de pacientes.

EL PAPEL DE LA VITAMINA D_3 EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

La neumonitis por hipersensibilidad (HP) es una enfermedad que forma parte de las enfermedades pulmonares intersticiales en la que la inhalación constante de diversos antígenos puede desencadenar una reacción inmune de hipersensibilidad en el tracto respiratorio de individuos susceptibles, pudiendo llegar en casos graves a la fibrosis pulmonar [88,128]. Esta enfermedad puede ser provocada por una amplia variedad de antígenos, como hongos, bacterias, proteínas de plantas y animales, metales y productos químicos [128]. Dependiendo del tipo de antígeno y su origen, se han identificado diversas formas de HP, como la neumonitis del agricultor, la fiebre del grano, la neumonitis del aficionado a las aves, la neumonitis del cultivador de setas y la neumonitis del humidificador. A pesar de las diferentes variantes de HP, el curso clínico de la enfermedad es similar [128,129]. Debido a la amplia exposición a diversos antígenos que desencadenan la HP en entornos laborales, domésticos o de ocio, esta enfermedad es una de las principales causas de fibrosis pulmonar a nivel mundial [130]. Lamentablemente, no existe una estrategia terapéutica efectiva para la fibrosis pulmonar en la progresión de la HP, lo que resulta en una baja tasa de supervivencia (3-5 años) [131,132].

Dado que los mecanismos principales en el desarrollo de la fibrosis pulmonar en la neumonitis por hipersensibilidad (HP) implican alteraciones en la reparación del epitelio pulmonar afectado debido a la inflamación crónica, se planteó en este estudio que un tratamiento efectivo debería combinar la restauración del equilibrio inmunológico, así como la inhibición de la transición del epitelio al mesénquima (EMT) que causa la fibrosis [133,134]. Estos criterios son cumplidos de manera óptima por el calcitriol. Como se mencionó anteriormente, la vitamina D_3 influye sobre las células involucradas en las respuestas inmunitarias pulmonares a los antígenos que desencadenan la HP en todos los niveles, incluido el epitelio de las vías respiratorias, los macrófagos alveolares, las células dendríticas, las células T, las células B, y por lo tanto, según los autores, puede modular la progresión de la fibrosis en el curso de la HP.

Una de las características más importantes de la vitamina D_3, que podría estar directamente implicada en la prevención y tratamiento de la fibrosis pulmonar observada durante la neumonitis por hipersensibilidad, es su impacto en la producción de catelicidina. El estudio actual evidenció una deficiencia significativa de catelicidina en la etapa avanzada de la fibrosis pulmonar [135-137]. Además, investigaciones previas realizadas en el modelo experimental con ratones murino de neumonitis por hipersensibilidad mostraron que la catelicidina exógena (CRAMP - péptido antimicrobiano relacionado con la catelicidina) suprimió tanto las respuestas inmunitarias como el desarrollo de la fibrosis.

El efecto beneficioso de la catelicidina, que se descubrió, se basa en mantener el equilibrio en el número de células inmunitarias (macrófagos, linfocitos: B, Tc, Th, Treg, NK) y la producción de citoquinas (IFN-γ, TNF-α, TGF-β1, IL-1β, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12α, IL-13). Sin embargo, el tratamiento con CRAMP no evitó por completo el desarrollo de fibrosis, probablemente debido a que las inhalaciones con el péptido exógeno no lograron restablecer el nivel fisiológico de catelicidina [134].

Un argumento adicional para el uso de vitamina D_3 en la terapia de la neumonitis por hipersensibilidad se basa en su capacidad para modular la transición epitelial a mesenquimal (EMT), cuya importancia para la fibrosis pulmonar ha sido ampliamente evidenciada. Se ha demostrado en varios estudios que el calcitriol inhibe la EMT a través de la inducción de la expresión de genes que codifican moléculas de adhesión y polaridad celular (por ejemplo, ocludinas, claudinas, E-cadherina, queratina), esenciales para el mantenimiento del fenotipo epitelial. Además, el calcitriol influye en la expresión de varios factores de transcripción (Snai1, Snai2, ZEB1, ZEB2) que inducen la EMT [140]. Estudios específicos para la región pulmonar han demostrado que el calcitriol atenúa el impacto estimulante del TGF-β1 en la motilidad celular, y en la expresión de Snai1, N-cadherina y vimentina en células epiteliales bronquiales humanas, e inhibe la EMT inducida por TGF-β1 en células alveolares tipo II humanas primarias [141].

En un estudio reciente realizado por los autores del presente estudio. El cual se enfoca directamente en la prevención y tratamiento de la HP, ha demostrado un efecto beneficioso de las inhalaciones de catelicidina en el desarrollo de la fibrosis [134]. Este tratamiento también se relacionó al restablecer niveles fisiológicos de marcadores de miofibroblastos y marcadores epiteliales, así como factores de transcripción relacionados con la transición epitelial-mesenquimal. A pesar de esto, la catelicidina endógena no logró suprimir completamente el proceso de transición epitelial-mesenquimal, posiblemente debido a la dificultad para mantener una concentración fisiológica adecuada del péptido probado [133].

A pesar de que hay evidencia científica que sugiere la posibilidad de utilizar vitamina D_3 en el tratamiento de la HP, hasta el momento nadie ha investigado esta hipótesis. Por lo tanto, este estudio se enfocó en evaluar el uso de calcidiol y calcitriol en la prevención y tratamiento de la fibrosis pulmonar asociada con la progresión de la HP, lo cual es algo único e innovador. Se realizó en un modelo de ratones con HP ampliamente validado, donde la fibrosis pulmonar fue inducida por un extracto de Pantoea agglomerans (un factor etiológico conocido de la HP) administrado durante 28 días a una cepa de ratones propensos a la fibrosis [142,143]. El estudio se llevó a cabo en ratones con deficiencia de vitamina D_3 en la dieta y en ratones con una cantidad adecuada de vitamina D_3. Para evitar toxicidad, la vitamina D_3 se administró directamente en el tracto respiratorio mediante inhalaciones, lo cual es un enfoque único y relevante para individuos en riesgo de desarrollar fibrosis pulmonar.

El proyecto debe verificar lo siguiente:

1) la eficacia de la vitamina D_3 en la prevención y/o tratamiento de la fibrosis pulmonar;
2) describir cómo la vitamina D_3 administrada a través de alimentos e inhalaciones influye sobre el tejido pulmonar en condiciones normales y patológicas;
3) ampliar el conocimiento sobre el mecanismo molecular de acción de la vitamina D_3 durante el desarrollo de la HP, centrándose en su impacto en la transición de células epiteliales a mesenquimatosas y en las respuestas inmunitarias, incluyendo el nivel de catelicidina endógena.

CONCLUSIONES

En esta revisión se investigaron datos clínicos significativos sobre el papel de la vitamina D_3 en la patogénesis de diversas enfermedades respiratorias. La mayoría de los resultados indican que una deficiencia de vitamina D_3 incrementa el riesgo y agrava el progreso de enfermedades como el asma, fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar idiopática, COVID-19 y sarcoidosis. Aunque es evidente la importancia de la deficiencia de vitamina D_3 en el desarrollo y exacerbación de estas enfermedades pulmonares, la suplementación con vitamina D no siempre ha demostrado ser una estrategia terapéutica efectiva. Esto se debe, en gran parte, a la complejidad de alcanzar y mantener niveles fisiológicos óptimos de calcitriol en condiciones patológicas complejas. Los pacientes con las enfermedades pulmonares mencionadas suelen presentar múltiples comorbilidades y defectos metabólicos que interfieren en la síntesis de calcitriol, lo que hace que simplemente incrementar la ingesta de vitamina D mediante alimentos, suplementos o fármacos sea insuficiente.

Este desafío se complica debido al riesgo de una sobredosis de vitamina D, que aunque es poco común, puede llevar a hipercalcemia, hipercalciuria e hiperfosfatemia. Si no se maneja adecuadamente, esto puede resultar en la formación de cálculos renales, calcificación de los vasos sanguíneos y del parénquima de órganos [7]. Este riesgo podría minimizarse mediante la administración directa de vitamina D_3 en el tracto respiratorio por nebulización. Sin embargo, a excepción de este estudio enfocado en la HP, no existen ensayos clínicos que hayan investigado esta modalidad de administración, a pesar de que parece una opción lógica para enfermedades respiratorias. Esto destaca la necesidad de mayor investigación en el papel de la vitamina D_3 en la prevención y tratamiento de enfermedades pulmonares.

Referencias

1. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2012; 95(6):1357–1364. https://doi.org/10.3945/ajcn.111.031070
2. Machado Cda S, Venancio VP, Aissa AF, et al. Vitamin D3 deficiency increases DNA damage and the oxidative burst of neutrophils in a hypertensive rat model. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2016; 798–799:19–26. https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2016.01.005
3. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, et al. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. Physiol Rev. 2016; 96(1):365–408. https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015
4. Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator. Nutrients. 2018; 10(11):1656. https://doi.org/10.3390/nu10111656
5. Adams JS, Hewison M. Extrarenal expression of the 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase. Arch Biochem Biophys. 2012; 523(1):95–102. https://doi.org/10.1016/j.abb.2012.02.016
6. Borel P, Caillaud D, Cano NJ. Vitamin D bioavailability: state of the art. Crit Rev Food Sci Nutr. 2015; 55(9):1193–205. https://doi.org/10.1080/10408398.2012.688897
7. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. Rev Endocr Metab Disord. 2017; 18(2):153–165. https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1

8. Rusińska A, Płudowski P, Walczak M, et al. Vitamin D supplementation guidelines for general population and groups at risk of vitamin D deficiency in Poland-recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the expert panel with participation of national specialist consultants and representatives of scientific societies-2018 update. Front Endocrinol (Lausanne). 2018; 9:246. https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00246
9. Sutton AL, MacDonald PN. Vitamin D: more than a "bone-a-fide" hormone. Mol Endocrinol. 2003; 17(5):777–791. https://doi.org/10.1210/me.2002-0363
10. Pike JW, Meyer MB, Lee SM, et al. The vitamin D receptor: contemporary genomic approaches reveal new basic and translational insights. J Clin Invest. 2017; 127(4):1146–1154. https://doi.org/10.1172/jci88887
11. Zmijewski MA, Carlberg C. Vitamin D receptor(s): In the nucleus but also at membranes? Exp Dermatol. 2020; 29(9):876–884. https://doi.org/10.1111/exd.14147
12. Barry EL, Rees JR, Peacock JL, et al. Genetic variants in CYP2R1, CYP24A1, and VDR modify the efficacy of vitamin D3 supplementation for increasing serum 25-hydroxyvitamin D levels in a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99(10):E2133–137. https://doi.org/10.1210/jc.2014-1389
13. Bahrami A, Sadeghnia HR, Tabatabaeizadeh SA, et al. Genetic and epigenetic factors influencing vitamin D status. J Cell Physiol. 2018; 233(5):4033–4043. https://doi.org/10.1002/jcp.26216
14. Rozmus D, Płomiński J, Augustyn K, et al. rs7041 and rs4588 Polymorphisms in Vitamin D Binding Protein Gene (VDBP) and the Risk of Diseases. Int J Mol Sci. 2022; 23(2):933. https://doi.org/10.3390/ijms23020933
15. Al-Daghri NM, Mohammed AK, Bukhari I, et al. Efficacy of vitamin D supplementation according to vitamin D-binding protein polymorphisms. Nutrition. 2019; 63–64:148–154. https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.02.003
16. Di Rosa M, Malaguarnera M, Nicoletti F, Malaguarnera L. Vitamin D3: a helpful immuno-modulator. Immunology. 2011 Oct; 134(2):123–39. https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2011.03482.x
17. Wei R, Christakos S. Mechanisms Underlying the Regulation of Innate and Adaptive Immunity by Vitamin D. Nutrients. 2015; 7(10):8251–8260. https://doi.org/10.3390/nu7105392
18. Ahmad S, Arora S, Khan S, et al. Vitamin D and its therapeutic relevance in pulmonary diseases. J Nutr Biochem. 2021; 90:108571. https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2020.108571
19. Chun RF, Liu PT, Modlin RL, et al. Impact of vitamin D on immune function: lessons learned from genome-wide analysis. Front Physiol. 2014; 5:151. https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00151
20. Small AG, Harvey S, Kaur J, et al. Vitamin D upregulates the macrophage complement receptor immunoglobulin in innate immunity to microbial pathogens. Commun Biol. 2021; 4(1):401. https://doi.org/10.1038/s42003-021-01943-3
21. Anand SP, Selvaraj P. Effect of 1, 25 dihydroxyvitamin D(3) on matrix metalloproteinases MMP-7, MMP-9 and the inhibitor TIMP-1 in pulmonary tuberculosis. Clin Immunol. 2009; 133(1):126–131. https://doi.org/10.1016/j.clim.2009.06.009
22. Sadeghi K, Wessner B, Laggner U, et al. Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogenassociated molecular patterns. Eur J Immunol. 2006; 36(2):361–370. https://doi.org/10.1002/eji.200425995
23. Almerighi C, Sinistro A, Cavazza A, et al. 1Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits CD40L-induced pro-inflammatory and immunomodulatory activity in human monocytes. Cytokine. 2009; 45(3):190–197. https://doi.org/10.1016/j.cyto.2008.12.009
24. Adorini L, Penna G, Giarratana N, et al. Dendritic cells as key targets for immunomodulation by Vitamin D receptor ligands. J Steroid Biochem Mol Biol. 2004; 89–90(1–5):437–441. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2004.03.013

25. Piemonti L, Monti P, Sironi M, et al. Vitamin D3 affects differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells. J Immunol. 2000; 164(9):4443–4451. https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.9.4443
26. Penna G, Amuchastegui S, Giarratana N, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 selectively modulates tolerogenic properties in myeloid but not plasmacytoid dendritic cells. J Immunol. 2007; 178(1):145–153. https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.1.145
27. Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator. Nutrients. 2018;10(11):1656. https://doi.org/10.3390/nu10111656
28. Daniel C, Sartory NA, Zahn N, et al. Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. J Pharmacol Exp Ther. 2008; 324(1):23–33. https://doi.org/10.1124/jpet.107.127209
29. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. Nat Rev Immunol. 2008; 8(9):685–698. https://doi.org/10.1038/nri2378
30. Baeke F, Korf H, Overbergh L, et al. Human T lymphocytes are direct targets of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the immune system. J Steroid Biochem Mol Biol. 2010; 121(1–2):221–227. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.03.037
31. Chen S, Sims GP, Chen XX, et al. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. J Immunol. 2007; 179(3):1634–1647. https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.3.1634
32. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. J Immunol. 2004; 173(5):2909–2912. https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.5.2909
33. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. Science. 2006; 311(5768):1770–1773. https://doi.org/10.1126/science.1123933
34. Chakraborty K, Ghosh S, Koley H, et al. Bacterial exotoxins downregulate cathelicidin (hCAP-18/LL-37) and human betadefensin 1 (HBD-1) expression in the intestinal epithelial cells. Cell Microbiol. 2008; 10(12):2520–2537. https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2008.01227.x
35. Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. Clin Endocrinol (Oxf). 2012; 76(3):315–325. https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04261.x
36. Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of vertebrates. C R Biol. 2004; 327(6):539–549. https://doi.org/10.1016/j.crvi.2003.12.007
37. Kościuczuk EM, Lisowski P, Jarczak J, et al. Cathelicidins: family of antimicrobial peptides. A review. Mol Biol Rep. 2012; 39(12):10957–10970. doi: 10.1007/s11033-012-1997-x. Epub 2012 Oct 14. https://doi.org/10.1007/s11033-012-1997-x
38. van Harten RM, van Woudenbergh E, van Dijk A, et al. Cathelicidins: immunomodulatory antimicrobials. Vaccines (Basel). 2018; 6(3):63. https://doi.org/10.3390/vaccines6030063
39. Gombart AF. The vitamin D-antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection. Future Microbiol. 2009; 4(9):1151–1165. https://doi.org/10.2217/fmb.09.87
40. Steinstraesser L, Koehler T, Jacobsen F, et al. Host defense peptides in wound healing. Mol Med. 2008; 14(7–8):528–37. https://doi.org/10.2119/2008-00002.steinstraesser
41. Hansdottir S, Monick MM, Hinde SL, et al. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense. J Immunol. 2008; 181(10):7090–7099. https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.10.7090
42. Quirt J, Hildebrand KJ, Mazza J, et al. Asthma. Allergy Asthma Clin Immunol. 2018; 14(Suppl 2):50. https://doi.org/10.1186/s13223-018-0279-0

43. Zhao DD, Yu DD, Ren QQ, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to childhood asthma: A meta-analysis. Pediatr Pulmonol. 2017; 52(4):423–429. https://doi.org/10.1002/ppul.23548
44. Nasiri-Kalmarzi R, Abdi M, Hosseini J, et al. Association of vitamin D genetic pathway with asthma susceptibility in the Kurdish population. J Clin Lab Anal. 2020; 34(1):e23039. https://doi.org/10.1002/jcla.23039
45. Fawzy MS, Elgazzaz MG, Ibrahim A, et al. Association of groupspecific component exon 11 polymorphisms with bronchial asthma in children and adolescents. Scand J Immunol. 2019; 89(3):e12740. https://doi.org/10.1111/sji.12740
46. Paraskakis E Iordanidou M Tavridou A, et al. Vitamin D receptor and vitamin D binding protein polymorphisms are associated with asthma control in children. Eur Respir J 2012; 40(Suppl.56)4569. https://www.ers-education.org/lr/show-details/?idP=123093
47. Randolph AG, Yip WK, Falkenstein-Hagander K, et al. Vitamin D-binding protein haplotype is associated with hospitalization for RSV bronchiolitis. Clin Exp Allergy. 2014; 44(2):231–237. https://doi.org/10.1111/cea.12247
48. Brehm JM, Acosta-Pérez E, Klei L, et al. Vitamin D insufficiency and severe asthma exacerbations in Puerto Rican children. Am J Respir Crit Care Med. 2012; 186(2):140–146. https://doi.org/10.1164/rccm.201203-0431oc
49. Chinellato I, Piazza M, Sandri M, et al. Vitamin D serum levels and markers of asthma control in Italian children. J Pediatr. 2011; 158(3):437–441. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.08.043
50. Beyhan-Sagmen S, Baykan O, Balcan B, et al. Association Between Severe Vitamin D Deficiency, Lung Function and Asthma Control. Arch Bronconeumol. 2017; 53(4):186–191. English, Spanish. https://doi.org/10.1016/j.arbres.2016.09.010
51. Korn S, Hübner M, Jung M, Blettner M, Buhl R. Severe and uncontrolled adult asthma is associated with vitamin D insufficiency and deficiency. Respir Res. 2013; 14(1):25. https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-25
52. Tachimoto H, Mezawa H, Segawa T, et al. Improved control of childhood asthma with low-dose, short-term vitamin D supplementation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Allergy. 2016; 71(7):1001–9. https://doi.org/10.1111/all.12856
53. Zosky GR, Hart PH, Whitehouse AJ, et al. Vitamin D deficiency at 16 to 20 weeks' gestation is associated with impaired lung function and asthma at 6 years of age. Ann Am Thorac Soc. 2014; 11(4):571–577. https://doi.org/10.1513/annalsats.201312-423oc
54. Denlinger LC, King TS, Cardet JC, et al. Vitamin D supplementation and the risk of colds in patients with asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2016; 193(6):634–641. https://doi.org/10.1164/rccm.201506-1169oc
55. Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, et al. Cystic fibrosis. Lancet. 2021; 397(10290):2195–2211. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32542-3
56. Elkin SL, Fairney A, Burnett S, et al. Vertebral deformities and low bone mineral density in adults with cystic fibrosis: a cross-sectional study. Osteoporos Int. 2001; 12(5):366–372. https://doi.org/10.1007/s001980170104
57. Grey V, Atkinson S, Drury D, et al. Prevalence of low bone mass and deficiencies of vitamins D and K in pediatric patients with cystic fibrosis from 3 Canadian centers. Pediatrics. 2008; 122(5):1014–1020. https://doi.org/10.1542/peds.2007-2336
58. Neville LA, Ranganathan SC. Vitamin D in infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. J Paediatr Child Health. 2009; 45(1–2):36–41. https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2008.01432.x
59. Daley T, Hughan K, Rayas M, et al. Vitamin D deficiency and its treatment in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2019; 18(Suppl.2):S66-S73. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.022

60. Walkowiak J, Lisowska A, Blaszczyński M. The changing face of the exocrine pancreas in cystic fibrosis: pancreatic sufficiency, pancreatitis and genotype. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2008; 20(3):157–160. https://doi.org/10.1097/meg.0b013e3282f36d16
61. Boyle MP, Noschese ML, Watts SL, et al. Failure of high-dose ergocalciferol to correct vitamin D deficiency in adults with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 172(2):212–217. https://doi.org/10.1164/rccm.200403-387oc
62. Green D, Carson K, Leonard A, et al. Current treatment recommendations for correcting vitamin D deficiency in pediatric patients with cystic fibrosis are inadequate. J Pediatr. 2008; 153(4):554–559. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.04.058
63. Rovner AJ, Stallings VA, Schall JI, et al. Vitamin D insufficiency in children, adolescents, and young adults with cystic fibrosis despite routine oral supplementation. Am J Clin Nutr. 2007; 86(6):1694–1699. https://doi.org/10.1093/ajcn/86.5.1694
64. Gronowitz E, Larkö O, Gilljam M, et al. Ultraviolet B radiation improves serum levels of vitamin D in patients with cystic fibrosis. Acta Paediatr. 2005; 94(5):547–552. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2005.tb01937.x
65. Khazai NB, Judd SE, Jeng L, et al. Treatment and prevention of vitamin D insufficiency in cystic fibrosis patients: comparative efficacy of ergocalciferol, cholecalciferol, and UV light. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94(6):2037–2043. https://doi.org/10.1210/jc.2008-2012
66. Grossmann RE, Zughaier SM, Liu S, et al. Impact of vitamin D supplementation on markers of inflammation in adults with cystic fibrosis hospitalized for a pulmonary exacerbation. Eur J Clin Nutr. 2012; 66(9):1072–1074. https://doi.org/10.1038/ejcn.2012.82
67. McCauley LA, Thomas W, Laguna TA, et al. Vitamin D deficiency is associated with pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis. Ann Am Thorac Soc. 2014; 11(2):198–204. https://doi.org/10.1513/annalsats.201208-068oc
68. Olszowiec-Chlebna M, Koniarek-Maniecka A, Brzozowska A, Błauż A, Rychlik B, Stelmach I. Vitamin D inhibits pro-inflammatory cytokines in the airways of cystic fibrosis patients infected by Pseudomonas aeruginosa- pilot study. Ital J Pediatr. 2019; 45(1):41. https://doi.org/10.1186/s13052-019-0634-x
69. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. Clin Chest Med. 2014; 35(1):71–86. https://doi.org/10.1016/j.ccm.2013.10.004
70. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, et al. Estimates of optimal vitamin D status. Osteoporos Int. 2005; 16(7):713–716. https://doi.org/10.1007/s00198-005-1867-7
71. Janssens W, Lehouck A, Carremans C, et al. Vitamin D beyond bones in chronic obstructive pulmonary disease: time to act. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 179(8):630–636. https://doi.org/10.1164/rccm.200810-1576pp
72. Malinovschi A, Masoero M, Bellocchia M, et al. Severe vitamin D deficiency is associated with frequent exacerbations and hospitalization in COPD patients. Respir Res. 2014; 15(1):131. https://doi.org/10.1186/s12931-014-0131-0
73. Førli L, Halse J, Haug E, et al. Vitamin D deficiency, bone mineral density and weight in patients with advanced pulmonary disease. J Intern Med. 2004; 256(1):56–62. https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01337.x
74. Janssens W, Bouillon R, Claes B, et al. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene. Thorax. 2010; 65(3):215–220. https://doi.org/10.1136/thx.2009.120659
75. Persson LJ, Aanerud M, Hiemstra PS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with low levels of vitamin D. PLoS One. 2012; 7(6):e38934. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038934
76. Fu L, Fei J, Tan ZX, et al. Low vitamin D status is associated with inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Immunol. 2021; 206(3):515–523. https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000964

77. Sluyter JD, Camargo CA, Waayer D, et al. Effect of monthly, high-dose, long-term vitamin D on lung function: a randomized controlled trial. Nutrients. 2017; 9(12):1353. https://doi.org/10.3390/nu9121353
78. Alavi Foumani A, Mehrdad M, Jafarinezhad A, et al. Impact of vitamin D on spirometry findings and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2019; 14:1495–1501. https://doi.org/10.2147/copd.s207400
79. Zendedel A, Gholami M, Anbari K, et al. Effects of vitamin D intake on FEV1 and COPD exacerbation: a randomized clinical trial study. Glob J Health Sci. 2015; 7(4):243–248. https://doi.org/10.5539/gjhs.v7n4p243
80. Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, et al. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. Ann Intern Med. 2012; 156(2):105–114. https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-2-201201170-00004
81. Martineau AR, James WY, Hooper RL, et al. Vitamin D3 supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ViDiCO): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2015; 3(2):120–130. https://doi.org/10.1016/s2213-2600(14)70255-3
82. Rafiq R, Prins HJ, Boersma WG, et al. Effects of daily vitamin D supplementation on respiratory muscle strength and physical performance in vitamin D-deficient COPD patients: a pilot trial. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017; 12:2583–2592. https://doi.org/10.2147/copd.s132117
83. Li X, Liu X, Xu Y, et al. The correlation of vitamin D level and vitamin D-binding protein gene polymorphism in chronic obstructive pulmonary disease. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2014; 53(4):303–307.
84. Horita N, Miyazawa N, Tomaru K, et al. Vitamin D binding protein genotype variants and risk of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. Respirology. 2015; 20(2):219–225. https://doi.org/10.1111/resp.12448
85. Khanna R, Nandy D, Senapati S. Systematic review and meta-analysis to establish the association of common genetic variations in vitamin D binding protein with chronic obstructive pulmonary disease. Front Genet. 2019; 10:413. https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00413
86. Ishii T, Motegi T, Kamio K, et al. Association of group component genetic variations in COPD and COPD exacerbation in a Japanese population. Respirology. 2014; 19(4):590–595. https://doi.org/10.1111/resp.12277
87. Liu YM, Nepali K, Liou JP. Idiopathic pulmonary fibrosis: current status, recent progress, and emerging targets. J Med Chem. 2017; 60(2):527–553. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00935
88. Ziesche R, Golec M, Samaha E. The RESOLVE concept: approaching pathophysiology of fibroproliferative disease in aged individuals. Biogerontology. 2013; 14(6):679–685. https://doi.org/10.1007/s10522-013-9453-4
89. Aryal S, Nathan SD. An update on emerging drugs for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Expert Opin Emerg Drugs. 2018; 23(2):159–172. https://doi.org/10.1080/14728214.2018.1471465
90. Abuserewa ST, Duff R, Becker G. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Cureus. 2021; 13(5):e15360. https://doi.org/10.7759/cureus.15360
91. Ma D, Peng L. Vitamin D and pulmonary fibrosis: a review of molecular mechanisms. Int J Clin Exp Pathol. 2019; 12(9):3171–3178.
92. Kasthuri RS, Glover SL, Boles J, et al. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor as key regulators of global hemostasis: measurement of their levels in coagulation assays. Semin Thromb Hemost. 2010; 36(7):764–771. https://doi.org/10.1055/s-0030-1265293

93. Finklea JD, Grossmann RE, Tangpricha V. Vitamin D and chronic lung disease: a review of molecular mechanisms and clinical studies. Adv Nutr. 2011; 2(3):244–253. https://doi.org/10.3945/an.111.000398
94. Fischer KD, Agrawal DK. Vitamin D regulating TGF-β induced epithelial-mesenchymal transition. Respir Res. 2014; 15(1):146. https://doi.org/10.1186/s12931-014-0146-6
95. Jiang F, Yang Y, Xue L, et al. 1α,25-dihydroxyvitamin D3 attenuates TGF-β-induced pro-fibrotic effects in human lung epithelial cells through inhibition of epithelial-mesenchymal transition. Nutrients. 2017; 9(9):980. https://doi.org/10.3390/nu9090980
96. Faverio P, Fumagalli A, Conti S, et al. Nutritional assessment in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective multicentre study. ERJ Open Res. 2022; 8(1):00443–2021. https://doi.org/10.1183/23120541.00443-2021
97. Tzilas V, Bouros E, Barbayianni I, et al. Vitamin D prevents experimental lung fibrosis and predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Pulm Pharmacol Ther. 2019; 55:17–24. https://doi.org/10.1016/j.pupt.2019.01.003
98. Yang L, Zhai Z, Zhang J. The role of serum 1,25-dihydroxy vitamin D3 and PCT in idiopathic pulmonary fibrosis. Int J Gen Med. 2022; 15:8081–8092. https://doi.org/10.2147/ijgm.s386984
99. Yavari M, Mousavi SAJ, Janani L, et al. Effects of supplementation of vitamins D, C and E on idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): a clinical trial. Clin Nutr ESPEN. 2022; 49:295–300. https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2022.03.035
100. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: a review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. Viruses. 2021; 13(2):202. https://doi.org/10.3390/v13020202
101. Lumbers ER, Head R, Smith GR, et al. The interacting physiology of COVID-19 and the renin-angiotensin-aldosterone system: Key agents for treatment. Pharmacol Res Perspect. 2022; 10(1):e00917. https://doi.org/10.1002/prp2.917
102. Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, et al. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. PLoS One. 2020; 15(9):e0239252. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239252
103. Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A, et al. Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. FEBS J. 2020; 287(17):3693–3702. https://doi.org/10.1111/febs.15495
104. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, et al. 25-hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR for SARSCoV-2. Nutrients. 2020; 12(5):1359. https://doi.org/10.3390/nu12051359
105. Abdollahi A, Kamali Sarvestani H, Rafat Z, et al. The association between the level of serum 25(OH) vitamin D, obesity, and underlying diseases with the risk of developing COVID-19 infection: A casecontrol study of hospitalized patients in Tehran, Iran. J Med Virol. 2021; 93(4):2359–2364. https://doi.org/10.1002/jmv.26726
106. Nogues X, Ovejero D, Pineda-Moncusí M, et al. Calcifediol Treatment and COVID-19-Related Outcomes. J Clin Endocrinol Metab. 2021; 106(10):e4017-e4027. https://doi.org/10.1210/clinem/dgab405
107. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, et al. Effect of a single high dose of vitamin D3 on hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA. 2021; 325(11):1053–1060. https://doi.org/10.1001/jama.2020.26848
108. Mariani J, Antonietti L, Tajer C, et al. High-dose vitamin D versus placebo to prevent complications in COVID-19 patients: multicenter randomized controlled clinical trial. PLoS One. 2022; 17(5):e0267918. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267918
109. Bassatne A, Basbous M, Chakhtoura M, et al. The link between COVID-19 and VItamin D (VIVID): a systematic review and metaanalysis. Metabolism. 2021; 119:154753. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154753

110. Llanos O, Hamzeh N. Sarcoidosis. Med Clin North Am. 2019; 103(3):527–534. https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.12.011
111. Kaiser Y, Eklund A, Grunewald J. Moving target: shifting the focus to pulmonary sarcoidosis as an autoimmune spectrum disorder. Eur Respir J. 2019; 54(1):1802153. https://doi.org/10.1183/13993003.021532018
112. Jain R, Yadav D, Puranik N, et al. Sarcoidosis: causes, diagnosis, clinical features, and treatments. J Clin Med. 2020; 9(4):1081. https://doi.org/10.3390%2Fjcm9041081
113. Starshinova AA, Malkova AM, Basantsova NY, et al. Sarcoidosis as an Autoimmune Disease. Front Immunol. 2020; 10:2933. https://doi.org/10.3389%2Ffimmu.2019.02933
114. Targowski T. Differences in the metabolism of vitamin D in sarcoidosis. Post N Med. 2016; XXIX (10):750–752.
115. Locke LW, Schlesinger LS, Crouser ED. Current sarcoidosis models and the importance of focusing on the granuloma. Front Immunol. 2020; 11:1719. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01719
116. Baughman RP, Janovcik J, Ray M, et al. Calcium and vitamin D metabolism in sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2013; 30(2):113–120.
117. Saidenberg-Kermanac'h N, Semerano L, Nunes H, et al. Bone fragility in sarcoidosis and relationships with calcium metabolism disorders: a cross sectional study on 142 patients. Arthritis Res Ther. 2014; 16(2):R78. https://doi.org/10.1186%2Far4519
118. Kavathia D, Buckley JD, Rao D, et al. Elevated 1, 25-dihydroxyvitamin D levels are associated with protracted treatment in sarcoidosis. Respir Med. 2010; 104(4):564–570. https://doi.org/10.1016%2Fj.rmed.2009.12.004
119. Kamphuis LS, Bonte-Mineur F, van Laar JA, et al. Calcium and vitamin D in sarcoidosis: is supplementation safe? J Bone Miner Res. 2014; 29(11):2498–2503. https://doi.org/10.1002/jbmr.2262
120. Newman LS, Rose CS, Maier LA: Sarcoidosis. N Engl J Med. 1997; 336:1224–1235. https://doi.org/10.1056/nejm199704243361706
121. Wilsher ML. Seasonal clustering of sarcoidosis presenting with erythema nodosum. Eur Respir J. 1998; 12:1197–1199. https://doi.org/10.1183/09031936.98.12051197
122. Demirkok SS, Basaranoglu M, Akinci ED, et al. Analysis of 275 patients with sarcoidosis over a 38 year period; a single-institution experience. Respir Med. 2007; 101:1147–1154. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.11.013
123. Swigris JJ, Olson AL, Huie TJ, et al. Sarcoidosis-related mortality in the United States from 1988 to 2007. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 183(11):1524–1530.
124. Gerke AK, Yang M, Tang F, et al. Increased hospitalizations among sarcoidosis patients from 1998 to 2008: a population-based cohort study. BMC Pulm Med. 2012; 12:19. https://doi.org/10.1186/1471-2466-12-19
125. Mirsaeidi M, Machado RF, Schraufnagel D, et al. Racial difference in sarcoidosis mortality in the United States. Chest. 2015; 147(2):438–449. https://doi.org/10.1378%2Fchest.14-1120
126. Capolongo G, Xu LH, Accardo M, et al. Vitamin-D status and mineral metabolism in two ethnic populations with sarcoidosis. J Investig Med. 2016; 64(5):1025–1034. https://doi.org/10.1136/jim-2016-000101
127. Bolland MJ, Wilsher ML, Grey A, et al. Randomised controlled trial of vitamin D supplementation in sarcoidosis. BMJ Open. 2013; 3(10):e003562. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003562
128. Spagnolo P, Rossi G, Cavazza A, et al. Hypersensitivity pneumonitis: a comprehensive review. J Investig Allergol Clin Immunol.2015; 25(4):237–250.
129. Nogueira R, Melo N, Novais E, et al. Hypersensitivity pneumonitis: Antigen diversity and disease implications. Pulmonology. 2019; 25(2):97–108. https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2018.07.003

130. Rittig AH, Hilberg O, Ibsen R, et al. Incidence, comorbidity and survival rate of hypersensitivity pneumonitis: a national populationbased study. ERJ Open Res. 2019; 5(4):00259–2018. https://doi.org/10.1183/23120541.00259-2018

131. Churg A, Sin DD, Everett D, et al. Pathologic patterns and survival in chronic hypersensitivity pneumonitis. Am J Surg Pathol. 2009; 33(12):1765–1770. https://doi.org/10.1097/pas.0b013e3181bb2538

132. Lima MS, Coletta EN, Ferreira RG, et al. Subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis: histopathological patterns andsurvival. Respir Med. 2009; 103(4):508–515. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.12.016

133. Lemieszek MK, Rzewski W, Golec M, et al. Pantoea agglomerans chronic exposure induces epithelial-mesenchymal transition in human lung epithelial cells and mice lungs. Ecotoxicol Environ Saf. 2020; 194:110416. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.110416

134. Lemieszek MK, Sawa-Wejksza K, Golec M, et al. Beneficial impact of cathelicidin on hypersensitivity pneumonitis treatment-In vivo studies. PLoS One. 2021; 16(5):e0251237. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251237

135. Golec M, Reichel C, Mackiewicz B, et al. Cathelicidin LL-37, granzymes, TGF-beta1 and cytokines levels in induced sputum from farmers with and without COPD. Ann Agric Environ Med. 2009; 16(2):289–297.

136. Golec M, Reichel C, Lemieszek M, et al. Cathelicidin LL-37 in bronchoalveolar lavage and epithelial lining fluids from COPD patients and healthy individuals. J Biol Regul Homeost Agents. 2012; 26(4):617–625.

137. Lemieszek M, Golec M, Reichel C, et al. Levels of antimicrobial peptide LL-37 in BALF and ELF from patients with pulmonary fibrosis. European Respiratory Journal 2013a; 42(Suppl.57):P5126. https://erj.ersjournals.com/content/42/Suppl_57/P5126

138. Willis BC, Borok Z. TGF-beta-induced EMT: mechanisms and implications for fibrotic lung disease. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2007; 293(3):L525-L534. https://doi.org/10.1152/ajplung.00163.2007

139. Tanjore H, Xu XC, Polosukhin VV, et al. Contribution of epithelialderived fibroblasts to bleomycin-induced lung fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 180(7):657–665. https://doi.org/10.1164/rccm.200903-0322oc

140. Larriba MJ, García de Herreros A, Muñoz A. Vitamin D and the epithelial to mesenchymal transition. Stem Cells Int. 2016; 2016:6213872. https://doi.org/10.1155/2016/6213872

141. Zheng S, Yang J, Hu X, et al. Vitamin D attenuates lung injury via stimulating epithelial repair, reducing epithelial cell apoptosis and inhibits TGF-β induced epithelial to mesenchymal transition. Biochem Pharmacol. 2020; 177:113955. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113955

142. Lemieszek M, Chilosi M, Golec M, et al. Mouse model of hypersensitivity pneumonitis after inhalation exposure to different microbial antigens associated with organic dusts. Ann Agric Environ Med. 2011; 18(1):159–168.

143. Lemieszek MK, Chilosi M, Golec M, et al. Age influence on hypersensitivity pneumonitis induced in mice by exposure to Pantoea agglomerans. Inhal Toxicol. 2013b; 25(11):640–650. https://doi.org/10.3109/08958378.2013.827284