



Departament de Medicina / Universitat Autònoma de  
Barcelona

Treball de recerca de tercer cicle per accedir al reconeixement de  
la suficiència investigadora  
Setembre 2012

**TUBERCULOSI, INFECCIÓ I MALALTIA EN RELACIÓ  
AMB NIVELLS DE VITAMINA D**

Autor: Erika Esteve Palau

Director: Dr. Hernando Knobel Freud

**Annex 1**  
**CERTIFICAT DEL DIRECTOR O CO-DIRECTOR DEL TREBALL DE**  
**RECERCA**

Professor Hernando Knobel Freud, del Departament de Medicina de la Universitat  
Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR,

que el treball titulat **TUBERCULOSI, INFECCIÓ I MALALTIA EN RELACIÓ AMB NIVELLS DE VITAMINA D** ha estat realitzat sota la meva direcció pel llicenciat **Erika Esteve Palau**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna/Diagnòstic per la Imatge (curs 2011-2012), a la convocatòria de setembre.

Barcelona, 8 d'agost de dos mil dotze.

## ÍNDEX

1. RESUM.....	4
2. INTRODUCCIÓ.....	4
3. MATERIAL I MÈTODES.....	5
4. RESULTATS .....	6
5. DISCUSSIÓ.....	10
6. CONCLUSIONS.....	17
7. BIBLIOGRAFIA.....	18

## 1. RESUM

La vitamina D (vitD) és principalment coneguda per la seva implicació en el metabolisme fosfo-càlcic i la patologia òssia. Tanmateix, nombrosos estudis han demostrat que també té un paper important en altres patologies, entre les quals les malalties infeccioses com ara la tuberculosi. El present estudi pretén avaluar aspectes clínics i epidemiològics de pacients amb infecció tuberculosa en els quals s'han determinat nivells sèrics de vitD, i comprovar, d'una banda, si existeix relació entre el dèficit de vitD i el risc de desenvolupar malaltia activa, i, d'altra, si aquest dèficit es relaciona amb formes extrapulmonars i/o més greus de la malaltia. Es un estudi observacional retrospectiu, en el qual s'han inclòs un total de 86 pacients amb tuberculosi activa i 80 contactes amb infecció latent. Malgrat que a l'estudi univariat sembla haver una associació entre els nivells de vitD i la forma clínica de tuberculosi, a l'anàlisi multivariat no es va trobar una associació significativa entre els nivells més baixos de vitD i la forma de presentació de la malaltia (extrapulmonar o greu). En canvi, es va detectar una associació significativa entre el dèficit greu de vitD i la malaltia tuberculosa activa quan es comparen pacients i contactes amb infecció latent.

## 2. INTRODUCCIÓ

La tuberculosi és una malaltia fisiopatològicament multifactorial, que està considerada un problema de salut mundial degut a la seva elevada prevalença i morbi-mortalitat. És una infecció causada per *Mycobacterium tuberculosis* i, amb les condicions adequades, pot arribar a tenir una elevada contagiositat. Es transmet per via respiratòria a través de microgotes que porten el bacil fins al tracte respiratori inferior. Un cop arribat al pulmó, *M. tuberculosis* és detectat pels receptors Toll-like dels macròfags alveolars, activant-se la resposta immunitària a la infecció que inclou un conjunt de processos de gran complexitat. Diversos estudis han demostrat una possible susceptibilitat genètica a desenvolupar la malaltia, com són mutacions en els gens NRAMP1, MCP-1, del receptor de IFN- $\gamma$  i la vitamina D (vitD), entre d'altres.

Un nombre creixent d'estudis recents han suggerit que la vitD podria intervenir de forma consistent en el sistema immunitari, cardiovascular i en la prevenció del

càncer<sup>1,2,3,49</sup>. Al 1983 es va descobrir el receptor de la vitD i la seva presència en cèl·lules immunomoduladores, que avançava les accions immunitàries de la vitD i la seva possible aplicació en patologia humana<sup>4</sup>. En múltiples estudis transversals s'han documentat nivells sèrics baixos de vitD en pacients amb infecció tuberculosa activa o latent, sense poder-se demostrar la causa-efecte<sup>5</sup>. Uns altres estudis confirmen la intervenció dels metabòlits de la vitD en els processos d'immuno-regulació, estant implicats en la primera línia de defensa antituberculosa mitjançant l'expressió d'un pèptid antimicrobià, la catelicidina. Aquests metabòlits són moduladors de la funció macrofàgica i han demostrat *in vitro* la seva capacitat d'inhibir el creixement intracel·lular de *M. tuberculosis*<sup>6</sup>. A més, estudis experimentals han demostrat que la teràpia amb vitD millora la defensa front a *M. tuberculosis*<sup>7</sup>

L'objectiu del present estudi és avaluar els aspectes clínics i epidemiològics en una cohort d'individus en els quals es van determinar nivells sèrics de vitD.

La hipòtesi que es planteja és si existeix relació entre aquests nivells sèrics de vitD i la malaltia tuberculosa, i per altra banda si el dèficit de vitD s'associa més a malaltia extrapulmonar i/o formes greus de d'infecció tuberculosa.

### 3. MATERIAL I MÈTODES

Es tracta d'un estudi observacional, retrospectiu, en el qual es van recollir dades clíniques i epidemiològiques de pacients amb diagnòstic de tuberculosi activa i pacients contactes d'aquests mateixos malalts amb infecció tuberculosa latent, entre gener de 2010 i juny de 2012 en la Unitat de Tuberculosi de l'Hospital del Mar de Barcelona.

Es van incloure a l'estudi tots els casos en qui es va realitzar determinació dels nivells de 25-OH VitD al Laboratori de Referència de Catalunya, per mètode d'electroquimioluminescència, considerant-se com a valors de referència en rang òptim 30-80 ng/ml, i valors insuficients 20-30 ng/ml. En el present estudi es considera dèficit de VitD nivells inferiors a 20 ng/ml i dèficit greu nivells inferiors a 10 ng/ml.

Es va establir el diagnòstic de malaltia tuberculosa activa en els pacients amb confirmació microbiològica de creixement de *M. tuberculosis complex* en cultiu, PCR i/o citologia o biòpsia compatible.

Es va considerar infecció tuberculosa latent un resultat positiu per a la prova de Mantoux i/o Quantiferon® en una persona amb antecedents de contacte recent amb un malalt diagnosticat de tuberculosi activa.

Es van definir els casos de malaltia activa segons la seva localització (pulmonar, serositis, meningitis, ganglionar, disseminada/miliar i altres), i es van agrupar en Pulmonar / Extrapulmonar i Greu / No greu, considerant-se com a casos greus la meningitis tuberculosa i la tuberculosi disseminada.

Es van diferenciar cinc grups ètnics: caucàsics europeus, caucàsics no europeus, mongoloides (asiàtics), negres (africans) i i mestissos, agrupant-se posteriorment segons una variable categòrica en blancs i no blancs, considerant-se com blancs els caucàsics europeus i com no blancs la resta. Per avaluar la presència de malalties de base, es va utilitzar com a índex de comorbilitat l'Escaleta de Comorbilitat de Charlson.

L'anàlisi descriptiva de les variables es va realitzar calculant les mitjanes i medianes. Per l'anàlisi de les variables categòriques es va utilitzar la prova de  $\chi^2$  i per les variables quantitatives, la prova U de Mann-Whitney. Així mateix, es va realitzar una anàlisi de regressió logística per al càlcul ajustat del risc associat al dèficit de VitD. Per l'estudi estadístic es va utilitzar el paquet SPSS versió 16.

#### 4. RESULTATS

Es van incloure en l'anàlisi 86 pacients amb malaltia tuberculosa activa i 80 contactes amb infecció tuberculosa latent.

Quant a l'anàlisi descriptiva de pacients amb malaltia activa, 51 eren homes (59,3%) i 35 dones (40,7%), amb una edat mitjana ( $\pm$ DS) de 41,4 (18,2) anys. Eren de raça blanca 44 (51,2%). Els nivells mitjans de VitD ( $\pm$ DS) van ser 12,4 (9,3) ng/ml i la mediana 9,2 (rang interquartil: 5,2-19). Entre els pacients amb malaltia

activa es van detectar nivells deficitaris de VitD (<20 ng/ml) en 65 (75,6%) casos i amb dèficit greu (<10 ng/ml) en 47 casos (54,7%).

La localització de la malaltia activa va ser la següent: 42 pulmonar, 21 ganglionar, 7 disseminada/miliar, 5 meningitis, 5 serositis i 6 d'altres localitzacions.

En la taula 1 es pot observar que, del total de pacients amb tuberculosi activa greu (15), 7 (46,7%) tenien un dèficit greu de VitD, i dels pacients amb tuberculosi activa no-greu (71) tenien dèficit greu 40 de VitD (p = 0,5)

La taula 2 mostra que la proporció de pacients amb dèficit greu de VitD (<10 ng/ml) és major en en els casos amb localització extrapulmonar en comparació amb els casos amb localització pulmonar (p = 0,009). L'anàlisi de regressió logística múltiple de factors associats a les formes extrapulmonars va donar els següents resultats: VitD < 10 ng/ml: OR: 2,38 (IC 95%: 0,93-6,06; p = 0,07), Raça no blanca: OR 2,75 (IC 95%: 1,08-7; p = 0,03).

Taula1. Comparació dèficit greu de VitD entre TB greu i TB no-greu

	TB greu	TB No greu
VitD < 10 ng/ml	7	40
VitD ≥ 10 ng/ml	8	31
Total	15 (17,4%)	71 (82,6%)

Taula 2. Comparació de dèficit greu de VitD entre TB pulmonar i TB extrapulmonar

	TB pulm	TB extrapulm
VitD < 10 ng/ml	25	14
VitD ≥ 10 ng/ml	17	30
Total	42 (48,8%)	44 (51,2%)

Taula 3. Anàlisi de regressió logística múltiple de factors associats a TB extrapulmonar

Factor	OR	IC 95%	P
VitD < 10 ng/ml	2,38	0,93-6,06	0,07
Raça No blanca	2,75	1,08-7	0,03

Les taules a continuació mostren els resultats de l'estudi comparatiu entre malaltia tuberculosa activa i infecció tuberculosa latent.

En la taula 4. es comparen l'edat, el sexe, la raça i els nivells de VitD entre els pacients amb malaltia tuberculosa activa i els pacients amb infecció tuberculosa latent.

En la taula 5. s'exposa l'anàlisi de regressió logística dels factors associats a malaltia tuberculosa. S'observa que el dèficit greu de VitD es un factor de risc independent per presentar malaltia tuberculosa activa.



Taula 4. Comparació entre TB malaltia activa i TB infecció latent

	TB malaltia (N 86)	TB infecció (N 80)	<i>P</i>
Edat mitjana (DS)	41,4 (18,2)	43 (16,8)	NS
VitD			
Mitjana (DS)	12,4 (9,4)	15,8 (11,8)	0,04
Mediana (rang interquartil)	9,2 (5,3-19,25)	13,85 (7,1-22,6)	0,04
VitD < 20 (%)	65 (75,6)	58 (72,5)	NS
VitD < 10 (%)	47 (54,7)	30 (37,5)	0,03
Homes (%)	51 (59,3)	35 (40,7)	0,04
Dones (%)	35 (40,7)	45 (56,3)	
Raça			
Blanca (%)	44 (51,2)	43 (53,8)	NS
No blanca (%)	42 (48,8)	37 (46,3)	

Taula 5. Anàlisi de regressió logística de factors associats a TB malaltia activa

Factor	OR	IC 95%	<i>P</i>
VitD < 10 ng/ml	2,02	1,04-3,93	0,04
Sexe Home	1,9	0,96-3,71	0,06
Raça No blanca	0,7	0,34-1,42	0,3

## 5. DISCUSSIÓ

Al present estudi, la principal troballa és que el dèficit greu de VitD és un factor de risc independent de malaltia tuberculosa activa front a tuberculosi latent. També hem observat una tendència, molt a prop de la significació estadística, en quant al risc de presentar tuberculosi extrapulmonar en malalts amb dèficit greu de la hormona. Per tant, la deficiència greu de VitD en els pacients del nostre estudi s'associa a formes més greus de tuberculosi.

### Tuberculosi: epidemiologia i malaltia

La tuberculosi és una malaltia infecciosa transmissible causada per les espècies del complex *Mycobacterium tuberculosis*, té una evolució crònica i es caracteritza per la formació de granulomes. En els anys 60 es creia que, des del punt de vista epidemiològic, estava controlada, però encara avui, per l'evolució demogràfica, l'aparició de noves epidèmies (VIH/SIDA) i, especialment, per les enormes diferències socioeconòmiques que afecten grans àrees del planeta, la tuberculosi continua essent un problema de salut pública a nivell mundial. En aquells contexts on la tuberculosi és més mortífera (països en vies de desenvolupament, bosses de pobresa de les grans ciutats), les eines disponibles pel diagnòstic, el tractament i la prevenció de la malaltia no han permès assolir el seu control. Segons la O.M.S. s'estima que un terç de la població mundial està infectada per *M. tuberculosis*, el que representa un reservori que seguirà generant casos durant molts anys.

Entre els problemes microbiològics associats a l'eradicació de la tuberculosi destaquen: el creixement lent del micobacteri, la sensibilitat relativament limitada dels mètodes bacteriològics, l'eficàcia subòptima de la vacuna BCG, l'increment de soques farmacorresistents i la falta de desenvolupament de nous fàrmacs. Segons dades de la O.M.S., la taxa d'incidència de tuberculosi estimada a l'Estat Espanyol en 2007 fou de 30 casos per 100.000 habitants, i segons estimacions locals, aquesta situació és el producte de l'empitjorament epidemiològic ocorregut durant el període 1992-2006, atribuïble a dos factors principals: l'elevada prevalença de la infecció per VIH, especialment entre els addictes a drogues per via parenteral durant la primera dècada d'aquest període, i la influència dels moviments migratoris a partir de 2000<sup>8,9</sup>.

La via d'entrada del bacil tuberculós a l'organisme es realitza des del tracte respiratori, a través de microgotes de saliva que contenen els micobacteris, i que tenen una grandària suficientment petita (1-2  $\mu\text{m}$ ) per assolir la via respiratòria distal. Un cop el bacil ha arribat al pulmó, poden establir-se quatre situacions, algunes de les quals es pensa que no són mútuament excloents. 1. La resposta immunitària inicial de l'hoste pot eliminar tota la població bacil·lar de forma efectiva, i per tant la persona no desenvolupa la malaltia. 2. El microorganisme pot créixer i multiplicar-se immediatament, causant una tuberculosi primària. 3. Els bacils poden romandre metabòlicament poc o gens actius, "adormits", no provocant malaltia activa, però sí, eventualment, una replicació bacteriana de molt baix nivell, la qual cosa rep el nom d'infecció latent. 4. Els microorganismes en estat de latència poden, contràriament, reiniciar la seva multiplicació accelerada amb expansió tissular, resultant finalment en una malaltia activa, condició que rep el nom de reactivació tuberculosa<sup>10</sup>.

Un pacient bacilífer, és a dir, amb malaltia respiratòria clínicament aparent i amb expectoració de bacils viables, pot resultar extremadament contagiós. Depenent del grau de contagiositat de la font d'infecció, el nombre de persones que podrien estar exposades al bacil tuberculós és variable, perquè també intervenen factors com la durada de l'estat contagiós del cas infectiu, i el nombre i la naturalesa de les diferents interaccions cas-contactes per unitat de temps de contagiositat. Per aquest motiu no resulta fàcil concretar el concepte d' "exposició". S'entén per exposició significativa el contacte entre dos individus en una proximitat suficient per permetre mantenir una conversa entre ells o, dins d'espais confinats, on el reemplaçament d'aire (ventilació) ha estat incomplet entre les visites successives de dues persones<sup>11</sup>.

### *Mecanismes de defensa contra la tuberculosi*

La primera línia de defensa amb la que s'enfronta *M. tuberculosis*, és el moc de les vies respiratòries superiors, donat que conté diverses substàncies solubles com lisozima, lactoferrina, defensines i catelicidines, que tenen activitat micobactericida. A més, al surfactant, a les vies respiratòries baixes, trobem les proteïnes surfactants A (SP-A) i D (SP-D), que opsonitzen el bacil<sup>12,13</sup>.

Un cop el micobacteri accedeix a les vies respiratòries baixes, opsonitzat o no, hi troba les cèl·lules epitelials i els macròfags alveolars. Aquí, el reconeixement del bacil es farà a través dels receptors Toll-like, expressats en la membrana dels macròfags. Posteriorment a la interacció entre el macròfag i el micobacteri, aquest passarà a l'entrada a la cèl·lula hoste i es produirà l'activació de cascades intracel·lulars amb la conseqüent producció de citoquines proinflamàtores, produint-se una resposta cel·lular Th1 efectiva contra el micobacteri. En aquest aspecte, és conegut que IL-12 i IFN- $\gamma$  són factors determinants en el desenvolupament d'una resposta cel·lular efectiva, i que les mutacions en els receptors d'aquestes citoquines s'han associat amb infeccions disseminades per *M. tuberculosis*<sup>14,15</sup>.

La genètica i el medi ambient juguen un paper important en la resistència o susceptibilitat a la tuberculosi. S'han dut a terme múltiples estudis per tal de conèixer quines són les molècules i/o mutacions genètiques associades amb el desenvolupament o resistència de la malaltia, per tal de trobar noves dianes terapèutiques. Diferents gens de l'hoste s'han associat amb una major susceptibilitat a desenvolupar malaltia tuberculosa, com són els del complex HLA. D'aquests, els al·lels típicament associats a major susceptibilitat són els HLA-DR2, així com mutacions en el receptor de IFN- $\gamma$ , el gen NRAMP1, el gen de la proteïna quimiotàctica de macròfags (MCP-1) o el receptor de la vitamina D entre d'altres<sup>16-20</sup>.

### Vitamina D i els seus efectes

La forma biològicament activa de la vitamina D (1,25 OH VitD) és una hormona esteroïdea. Les fonts d'obtenció de VitD són l'exposició a la llum solar (60-85%) i l'alimentació (15-40%). A nivell intestinal, la VitD, s'absorbeix al jejú en presència de sals biliars, posteriorment és transportada als teixits perifèrics per una proteïna transportadora (DBP, vitamin D-Binding-Protein). D'altra banda, la irradiació UV-B sobre la pell provoca el pas de 7-dehidrocolesterol (provitamina D<sub>3</sub>) a previtamina D<sub>3</sub> en la membrana plasmàtica dels queratinòcits de la pell. Ràpidament la previtamina D<sub>3</sub> passa a vitamina D<sub>3</sub> a causa de la temperatura de la pell. La vitamina D<sub>3</sub> procedent de la pell i la vitamina D procedent de la dieta, passen

posteriorment per dues hidroxilacions, la primera al fetge on es metabolitza a 25-OH vitamina D i la segona als ronyons, per transformar-se finalment en la forma biològicament activa, 1,25-dihidroxitamina D. El receptor de la vitamina D (VDR) està present en més de 30 teixits diferents (entre els quals pàncrees, miocardi, limfòcits, etc) la qual cosa implica un important paper de la vitamina D a molt diversos nivells de fisiopatologia humana.

En el nostre entorn no existeix l'hàbit de suplementar els aliments i, per tant, la font principal d'obtenció de VitD és l'exposició solar, tot i que, per diversos motius, la major part de la població no arriba a nivells òptims.

Tot i que no existeix un clar consens sobre els nivells òptims de 25-OH VitD en sèrum, en els últims anys s'ha establert com a punt de tall < 30 ng/ml per a insuficiència i < 20 ng/ml per a dèficit<sup>21</sup>.

Les molècules d'aquesta hormona que tenen interès clínic són la 1,25-OH VitD (calcitriol) i la 25-OH VitD (calcidiol). A l'hora de quantificar-les, es realitzen els mesuraments amb la 25-OH VitD, donat que té una vida mitja més llarga (21 dies, front els 3-5 dies de 1,25-OH VitD) i no se'n veuen alterats els nivells en la insuficiència renal.

La VitD és principalment coneguda pel seu paper en el metabolisme fosfo-càlcic i la seva implicació en patologia òssia. El seu dèficit s'ha relacionat clàssicament amb malalties com l'osteomalàcia, el raquitisme i l'osteoporosi.

La VitD ha demostrat tenir diversos efectes sobre altres teixits. De manera directa o indirecta, la VitD controla més de 200 gens, entre els quals es troben alguns implicats en la regulació de la proliferació i la diferenciació cel·lular, l'apoptosi i l'angiogènesi. Així, la VitD ha demostrat tenir un paper regulador del creixement cel·lular en alguns tipus de càncers, així com efectes cardiovasculars i efectes immunomoduladors. Estudis epidemiològics mostren que persones que viuen en latituds altes, presenten un major risc de tenir limfoma de Hodgkin, càncer de colon, pròstata, ovari i mama, entre d'altres, i que la mortalitat d'aquests és superior a la dels que viuen en latituds més baixes. El colon, la pròstata i el teixit mamari, entre d'altres, expressen l'enzim 25-hidroxitamina D-1 $\alpha$ -hidroxilasa, el qual converteix la 25-OH VitD en hormona activa, i aquesta controla localment gens que frenen la progressió tumoral, afavorint processos apoptòtics i evitant

l'angiogènesi. Existeix també evidència de que nivells inadequats de VitD i calci, i el fet de viure en latituds altes, poden ser factors independents que contribueixin a la patogènia i la progressió de la hipertensió i malalties cardiovasculars. La VitD té un paper immunomodulador, i s'ha vist que pacients que viuen en latituds altes tenen també més risc de desenvolupar malalties com l'esclerosi múltiple, diabetis tipus 1, malaltia de Crohn o l'osteoartritis. S'han realitzat, més a més, estudis en els quals l'administració de suplementes de VitD en pacients amb dèficit suposava una disminució en la incidència d'aquestes malalties<sup>22-28</sup>.

### Vitamina D i tuberculosi

Ja al segle XIX l'exposició solar s'utilitzava de forma empírica per tractar diverses malalties, entre les quals s'hi troba la tuberculosi. En 1855 a Eslovènia s'obria la primera estació termal per aplicar helioteràpia i en 1890, Konig realitzava laparotomies i exposició solar del peritoneu a 131 malalts de tuberculosi abdominal, referint millora en 107 d'ells<sup>5,29</sup>. També en aquesta època la terapèutica era dietètica, basada en l'oli de fetge de bacallà, ben conegut des que Darbey l'utilitzava en 1789 per al reumatisme<sup>5,30</sup>. Hess i Steenbock, per separat, van comprovar que aliments com la llet, cereals o l'oli, quan eren exposats al sol adquirien capacitat antirraquítica<sup>5,31,32</sup>. Posteriorment, Windaus va descobrir que es devia a l'activació de l'ergosterol i, per aquesta troballa, va rebre el Premi Nobel en 1927.

El descobriment del receptor de la vitamina D (VDR) en cèl·lules immunitàries va suggerir la participació de la VitD en la funció immunitària<sup>2,33</sup>. Es coneixen múltiples accions immunomoduladores, sobretot a nivell d'immunitat innata. El metabòlit actiu de la VitD (1,25-OH), indueix activitat antimicobacteriana *in vitro*<sup>34</sup>. Aquest metabòlit modula la resposta de l'hoste a la infecció micobacteriana induint nitrògen reactiu i intermediaris de l'oxigen, supressió de metaloproteases implicades en la patogènesi de la cavitació pulmonar, i inducció de la catelicidina, pèptid antimicrobià que indueix autofàgia. A més un cop arribat l'estímul de *M. tuberculosis* als TLR (comentat més amunt, Toll Like Receptor), els monòcits sintetitzen CYP27B1 (hidroxivitamina D-1 $\alpha$ -hidroxilasa), essent regulada a l'alta produint-se més VitD activa, la qual modula les respostes immunitàries mitjançant

la unió a receptors de la VitD expressats en nombroses cèl·lules, inclosos limfòcits T, B, NK i monòcits<sup>2,35-37</sup>.

Les diferències en quant a la susceptibilitat interracial a la tuberculosi podrien explicar-se segons una base genètica. El receptor de la VitD humana és polimòrfic, de fet, per la seva grandària podria tenir més de 100 polimorfismes, però no tots han estat identificats. Els més estudiats són BsmI, ApaI, TaqI i FokI. El polimorfisme que porta l'al·lel *t* en TaqI s'ha associat amb l'increment de la fagocitosi de *M. tuberculosis* induïda per VitD *in vitro*<sup>38</sup>. En canvi, el polimorfisme portador de l'al·lel *f* en FokI s'ha associat amb una reducció de la fagocitosi induïda per VitD<sup>38</sup> i més lenta conversió de l'esput en la tuberculosi pulmonar<sup>39</sup>. En un estudi recent publicat per Martineau, es va demostrar que l'administració de 2,5 mg de VitD<sub>3</sub> corregia de forma ràpida i segura el dèficit en pacients que estaven rebent la fase intensiva del tractament antimicrobià per la tuberculosi pulmonar, però no va mostrar una millora en la resposta al tractament de forma global. L'administració d'aquesta dosi de VitD<sub>3</sub> no va afectar al temps de conversió de l'esput de forma global en tota la població inclosa en l'estudi, però sí va disminuir el temps de conversió de forma significativa en pacients amb el genotip *tt* de TaqI<sup>7</sup>.

Són nombrosos els estudis que suggereixen que el dèficit de VitD s'associa a una major susceptibilitat a tenir infecció per *M. tuberculosis*<sup>40,41,48</sup>. Sita-Lumsden i col. van comprovar que els malalts tenien concentracions inferiors que els familiars amb dieta similar i exposició solar, sense influir el grau de pigmentació de la pell. A més va destacar que els familiars sans presentaven un augment estival de VitD sèrica, a diferència dels malalts<sup>40</sup>. Noaham i col. van publicar una metaanàlisi de 151 articles entre 1980 i 2006, resultant un elevat risc d'associació entre tuberculosi i dèficit de vitamina D<sup>41</sup>.

Tot i que sembla evident l'associació entre dèficit de VitD i tuberculosi, es necessiten més estudis prospectius per tal d'establir la direcció d'aquesta associació. De moment, es considera probable que nivells baixos de VitD puguin augmentar el risc de tuberculosi.

A aquest respecte el plantejament de cara al futur seria una possible teràpia concomitant amb suplementació de VitD. Ja en el passat s'havia tractat la tuberculosi amb VitD, i encara que el seu ús es va abandonar amb l'arribada dels

antibiòtics, recentment ha tornat a cobrar importància i a ser motiu de múltiples estudis. La major preocupació sobre les teràpies basades en VitD radica en els possibles efectes secundaris, entre els quals es poden desenvolupar reaccions inflammatòries i hipercalcèmia iatrogènica.

Martineau i col. van publicar al 2007 un treball en el que havien revisat tres assajos clínics i 10 series de casos en els quals s'havia utilitzat la VitD en el tractament de la tuberculosi pulmonar. L'administració de VitD era diària en uns estudis, a diferents dosis, i intermitent en altres, amb protocols molt variables. La dada més habitual va ser una reacció inflammatòria (febre, pèrdua de pes, elevació de VSG i empitjorament radiològic) que va ser observada entre el 4 i el 21% dels casos tractats i que s'iniciava a les 4 setmanes de l'inici del tractament. Aquestes manifestacions van ser més freqüents en els protocols amb dosis molt elevades (>100.000UI/dia) i desapareixien amb la suspensió del tractament i la posterior reintroducció a dosis inferiors<sup>42</sup>.

Existeix a més el risc d'hipercalcèmia iatrogènica en els pacients tractats amb VitD, encara que sembla que aquest és menor en tuberculosos que en persones sanes. Inicialment, aquesta alteració metabòlica es va explicar per la presumpta interacció amb la rifampicina i la isoniacida<sup>43</sup>, però també ocorre en tuberculosos no tractats<sup>42</sup>. La freqüència i el nivell d'hipercalcèmia varia molt en els diferents estudis realitzats, i a més, no sempre es va buscar de forma protocolitzada. Sembla que és més freqüent en els protocols amb dosis elevades de VitD.

En un treball publicat en 2011 per Sanders i col. es pretenia determinar si una única dosi anual de 500.000 UI de colecalciferol administrada via oral reduïa el nombre de fractures i millorava l'adherència al tractament amb VitD. El resultat va ser que aquesta única dosi elevada no únicament no reduïa les fractures, sinò que n'augmentava de forma global el risc<sup>44</sup>.

No existeix evidència d'altres efectes adversos en règims d'administració més freqüents, per la qual cosa l'administració diària, setmanal o mensual de VitD semblaria la millor opció actualment<sup>45</sup>. Científics i clínics recomanen mantenir uns nivells de 25-hidroxivitamina D d'almenys 30 ng/ml en persones d'edat avançada<sup>46</sup>.



Quant al present estudi, la principal troballa és que el dèficit greu de VitD és un factor de risc independent de malaltia tuberculosa activa front a tuberculosi latent. Malgrat ser un estudi retrospectiu i de no poder, per tant, treure conclusions de causalitat, el fet de que els pacients amb tuberculosi latent siguin els contactes dels pacients amb tuberculosi activa, és a dir, que, probablement, han estat exposats a la mateixa font de contagi i que pertanyen, a més, al mateix grup racial, suggereix que els nivells més elevats de VitD podrien estar exercint un paper protector de cara a desenvolupar una tuberculosi activa. Aquest paper està en consonància amb altres estudis<sup>40,41</sup>. No es va trobar relació entre els nivells de VitD i el desenvolupament de tuberculosi extrapulmonar, ni amb la gravetat de la tuberculosi. Aquests aspectes no havien estat abordats prèviament per la literatura. Resulta necessari destacar que el nombre de tuberculosis greus, és a dir, amb formes meníngies o disseminades, va ser molt petit i estaven, per altra banda, associades a patologies que produeixen immunosupressió greu.

Entre les limitacions de l'estudi s'ha de destacar que és prospectiu ni aleatori i que el nombre de malalts i de contactes infectats és relativament baix. L'estudi no permet concloure si és el dèficit de VitD el que afavoreix el desenvolupament de tuberculosi activa o és la tuberculosi activa la que disminueix els nivells de VitD. Una altra de les limitacions és que els nivells de VitD s'han obtingut en diferents períodes de l'any. És conegut que existeix variabilitat dels nivells de Vit D segons l'estació climatològica. Tanmateix, aquestes diferències van ser iguals per als pacients amb i sense malaltia activa.

Serien necessaris estudis d'intervenció amb una grandària mostral adequada per determinar si els suplementes de VitD resulten protectors pel desenvolupament de tuberculosi activa en àrees en les quals la prevalença de tuberculosi sigui elevada.

## 6. CONCLUSIONS

Hi ha una associació entre el dèficit de VitD sèrica i el risc de desenvolupar tuberculosi. Els estudis realitzats fins ara són de tipus transversal i no permeten establir la relació causa-efecte d'aquesta associació, per tant seria necessària la realització d'un ampli estudi prospectiu i aleatoritzat per tal d'aclarir aquest punt.

D'altra banda, tant assaigs preliminars com estudis experimentals suporten l'utilitat de la VitD com a teràpia complementària en el tractament de la tuberculosi, especialment en els pacients amb nivells deficitaris. No obstant, els assaigs clínics disponibles no són concloents, per la qual cosa serien necessaris d'altres prou potents per tal d'aclarir si la teràpia amb VitD és útil i quina és la dosi òptima a utilitzar en cada situació.

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Peterlik M. and Cross H.S. Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases. *European Journal of Clinical Investigation* (2005) 35, 290-304
2. Miller J. & Gallo RL. Vitamin D and innate immunity. *Dermatologic Therapy*, Vol. 23, 2010, 13-22
3. Holick MF. High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health. *Mayo Clinic Proceedings*; Mar 2006; 81, 3; *Health & Medical Complete* pg. 353
4. Provedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science* 1983; 221: 1181-83
5. Blanco Quirós A., Arranz Sanz E., Garrote Adrados JA. Luz solar, vitamina D y tuberculosis. *Bol Pediatr* 2009; 49: 220-226
6. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Is a Direct Inducer of Antimicrobial Peptide Gene Expression. *Journal of Immunology* 2004; 173; 2909-2912
7. Martineau AR, Timms PM, Bothamley GH. et al. High-dose vitamin D3 during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 337 242-250
8. Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la tuberculosis. Ministerio de Sanidad, Política social e Igualdad. Edición 2010. NIPO: 477-09-054-9
9. Global Tuberculosis Control: WHO report 2011. WHO/HTM/TB/2011.16
10. Schluger, NW and WN Rom. The Host Immune Response to Tuberculosis. 1998. *Am J Respir Crit Care Med*. 157: 679-691.

11. Bases epidemiológicas del control de la tuberculosis. Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias. Paris: UICTER; 1999. Disponible en: <http://www.theunion.org>
12. Ferguson JS, Schlesinger LS. Pulmonary surfactant in innate immunity and the pathogenesis of tuberculosis. *Tuber Lung Dis* 2000;80(6):293
13. Rosas Taraco AG, Arce Mendoza AY. Tuberculosis: Mecanismos de defensa, inmunopatogénesis y biomarcadores. *Revista Salud Pública y Nutrición. Vol8.No4. Enero-Marzo 2007.*
14. Zúñiga Ramos JA. Aspectos inmunogenéticos de la tuberculosis pulmonar. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex Vol.13.No4. Octubre-Diciembre 2000. Págs. 240-247*
15. van Crevel R, Ottenhoff TH and Der Meer JW. Innate immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. 2002. *Clin Microbiol Rev.* 15:294-309
16. Li X, Yang Y, Zhou F, Zhang Y, Lu H, et al. Polymorphisms and Tuberculosis Susceptibility: Updated Systematic Review and Meta-Analysis.(2011) SLC11A1 (NRAMP1) *PLoS ONE* 6(1): e15831. doi:10.1371/journal.pone.0015831
17. Thye T, Nejentsev S, Crispin M, et al. MCP-1 promoter variant -362C associated with protection from pulmonary tuberculosis in Ghana, West Africa. *Hum Mol Genet* (2009) 18 (2): 381-388
18. Sriram U, Selvaraj P, Kurian SM et al. HLA-DR2 subtypes & immune responses in pulmonary tuberculosis. *Indian J Med Res* 2001 Apr;113: 117-24
19. Rajeswari DN, Selvaraj P, Raghavan S et al. Influence of HLA-DR2 on perforin-positive cells in pulmonary tuberculosis. *Int J Immunogenet.* 2007 Oct; 34(5): 379-84
20. Singhal A, Jaiswal A, Virendra K et al. Modulation of Gamma Interferon Receptor 1 by *Mycobacterium tuberculosis*: a Potential Immune Response Evasive Mechanism. *Infect. Immun.* May 2007 vol.75 no.5 2500-2510
21. Drezner MK. Vitamin D deficiency. *Uptodate.* Feb. 2012
22. Delmiro A. AEBM XIII Jornada Interhospitalaria "Metabolismo fosfo-cálcico". Hospital Universitario 12 de Octubre.Servicio de Bioquímica Clínica. Febrero 2008.

23. Holick MF. High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health. *Mayo Clinic Proceedings*; Mar 2006; 81, 3; *Health & Medical Complete* pg 353
24. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6,suppl):1678S-1688S.
25. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:362-371
26. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev.* 2005;10:94-111
27. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology.* 2004;62:60-65
28. Mathieu C, Badenhoop K. Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art. *Trends Endocrinol Metab.* 2005;16:261-266
29. Roelandts R. The history of phototherapy: Something new under the sun? *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 926-930
30. Guy RA. The history of cod liver oil as a remedy. *Am J Dis Child* 1923; 26: 112-116
31. Hess AF, Lewis JM, Rivkin H. Clinical experience with irradiated ergosterol. *JAMA* 1928; 91: 783-95
32. Hess AF. The cure of infantile rickets by sunlight accompanied by an increase in the inorganic phosphate of the blood. *JAMA* 1922; 78: 29-32
33. Provvedinin DM, Tsoukas CD, Deftos LJ et al. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptors in human leukocytes. *Science* 1983; 221: 1181-83
34. Rook GA, Steele J, Fraher L, et al. Vitamin D<sub>3</sub>, gamma interferon, and control of proliferation of *Mycobacterium tuberculosis* by human monocytes. *Immunology* 1986; 57: 159-63
35. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311: 1770-73

36. Martineau AR, Wilkinson KA, Newton SM, et al. IFN- $\gamma$  and TNF-independent vitamin D-inducible human suppression of mycobacteria: The Role of Cathelicidin LL-37. *J Immunol* 2007; 178: 7190-98
37. Yuk JM, Shin DM, Lee HM, et al. Vitamin D, induces autophagy in human monocytes / macrophages via cathelicidin. *Cell Host Microbe* 2009; 6: 231-43
38. Selvaraj P, Chandra G, Jawahar MS et al. Regulatory role of vitamin D receptor gene variants of BsmI, ApaI, TqI, and FokI polymorphisms on macrophage phagocytosis and lymphoproliferative response to Mycobacterium tuberculosis antigen in pulmonary tuberculosis. *J Clin Immunol* 2004; 24: 523-32
39. Roth DE, Soto G, Arenas F, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and response to treatment of pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis* 2004; 190: 920-27
40. Sita-Lumsden A, Laphorn G, Swaminathan R et al. Reactivation of tuberculosis and vitamin D deficiency: the contribution of diet and exposure to sunlight. *Thorax* 2007; 62: 1003-07
41. Noaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008; 37: 113-9
42. Martineau AR, Honecker FU, Wilkinson RJ et al. Vitamin D in the treatment of pulmonary tuberculosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 793-798
43. Brodie MJ, Boobis AR, Hillyard CJ et al. Effect of rifampicin and isoniazid on vitamin D metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 32: 525-520
44. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ et al. Annual High-Dose Oral Vitamin D and Falls and Fractures in Older Women. A randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303(18): 1815-1822
45. Dawson-Hughes B, Harris SS. High-Dose Vitamin D Supplementation. Too Much of a Good Thing? *JAMA*, May 12, 2010-Vol.303. No.18
46. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour J-P, et al. IOF position statement: Vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporosis Int.* doi:10.1007/s00198-010-1285-3
48. Arnedo-Pena A, Juan-Cerdán JV, Romeu García A. et al. Latent tuberculosis infection, tuberculin skin test and vitamin D status in contacts of tuberculosis

patients: a cross-sectional and case-control study. *BMC Infectious Diseases* 2011, 11: 349

49. Güerri Fernández RC, Díez Pérez A, Mellibovsky Saidler L et al. La vitamina D como elemento inmunitario en las infecciones. *Med Clin (Barc)*. 2009 Sep 12;133(9):344-8