



“INMUNONUTRICIÓN: MODULACIÓN DE LA
FUNCIÓN INMUNITARIA A TRAVÉS DE LOS
MICRONUTRIENTES DE LA DIETA EN EL ÁMBITO
CLÍNICO” (REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA)



Autor del trabajo: Inés Bordonaba Bel

Tutor: Carlos Serón Arbeloa

Departamento de Medicina

Fecha de presentación:

24 de junio de 2021

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El percentil 97,5% de ingesta resulta de fundamental a la hora de determinar, los niveles de micronutrientes óptimos de la dieta. Pero, una vez establecida una deficiencia, así como ciertas patologías se plantea la hipótesis del beneficio del aporte a través de la suplementación (sp) sobre la modulación inmunitaria, especialmente de la vitamina A (Vit. A) y la vitamina D (Vit. D).

OBJETIVOS: Analizar la implicación inmunológica de la sp de Vit. A y la Vit. D. Evaluar los posibles beneficios de la sp en un estado de deficiencia, así como en distintas patologías. Además, se examinará cómo se correlacionan las deficiencias de estos micronutrientes con la inmunosupresión o aparición de patologías y se estudiará si se producen efectos adversos tras la sp.

MATERIAL Y MÉTODOS: Búsqueda bibliográfica a través de bases de datos Google Académico y Pubmed.

RESULTADOS: La sp. de Vit. A podría disminuir el desarrollo de Th17, regular el equilibrio Th1/Th2, mejorar la actividad NK y mejorar la respuesta de IgG al toxoide tetánico. La sp de Vit. D descendería marcadores de la inmunidad innata, así como activaría las células T CD4+. Se registraron beneficios tras la sp de Vit. A como la prevención de alteraciones inmunológicas relacionadas con la obesidad, una mejora del microbiota o reducción mortalidad en VIH. La sp. con Vit. D participaría en la prevención de enfermedades autoinmunes y reducción de complicaciones en VIH. La deficiencia de Vit. A propiciaría proporciones anormales de células T, así como los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D se asociarían inversamente con infecciones del tracto respiratorio. No se encontraron efectos adversos tras sp.

CONCLUSIONES: La sp. de Vit. A, así como la sp. con Vit. D estarían involucradas en el sistema inmune por diversas vías, que propiciarían una prevención de patologías y deficiencias (correlacionadas con inmunosupresión y morbilidad). La sp. sería óptima en períodos de tiempo corto-medio para evitar posibles problemáticas a largo plazo.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Contexto de la situación	1
1.3 ¿Qué son los micronutrientes?	3
1.4 Epidemiología relacionada	3
1.5 Antecedentes del tema de estudios	5
2. OBJETIVOS	6
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	6
4. RESULTADOS	7
4.1 Vitamina A	7
4.2 Vitamina D	10
5. DISCUSIÓN.....	14
5.1 VITAMINA A Y SISTEMA INMUNITARIO	14
5.1.1 OBESIDAD E IMPLICACIONES INMUNOLÓGICAS	14
5.1.2 RESERVAS VITAMINA A, DEFICIENCIA E INMUNIDAD.....	17
5.1.2.1 Inmunidad innata.....	18
5.1.2.2 Inmunidad específica.....	20
5.1.2.3 Mortalidad y morbilidad en niños	23
5.1.2.4 Virus de la inmunodeficiencia humana	24
5.2 VITAMINA D Y SISTEMA INMUNITARIO	26
5.2.1 RESERVA VITAMINA D, DEFICIENCIA E INMUNIDAD.....	26
5.2.1.1 Inmunidad innata.....	27
5.2.1.2 Inmunidad específica.....	28
5.2.1.3 Enfermedades autoinmunes.....	29
5.2.1.3.1 Esclerosis múltiple (EM)	29
5.2.1.3.2 Lupus eritematoso sistémico (LES)	31
5.2.1.3.3 Artritis reumatoide (AR).....	32
5.2.1.3.4 Diabetes mellitus tipo I (TID).....	33
5.2.1.4 Virus de la inmunodeficiencia humana	34
6. CONCLUSIONES	37
7. BIBLIOGRAFÍA	39
ANEXOS	47

ABREVIATURAS

- Suplementación = sp
- Vitamina A = Vit. A
- Vitamina D = Vit. D
- Células natural killer = NK
- Encuesta Nacional de Ingesta Dietética = ENIDE
- Aporte dietético recomendado = RDA
- Ingesta diaria recomendada = IDR
- Límite superior de ingesta tolerable = UL
- Interleucina= IL
- Factor de crecimiento transformante beta = TGF- β
- Interferón gamma = IFN- γ
- Interferón gamma inductor de proteína 10= IP10
- Inmunoglobulina G = IgG
- Inmunidad mediada por células = CMI
- Inmunodeficiencia común variable = IDCV
- Factor de necrosis tumoral alfa = TNF α
- Inmunoglobulina A = IgA
- Célula mononuclear de sangre periférica = PBMC
- Polihidroxialcanoato = PHA
- Virus de la inmunodeficiencia humana = VIH
- 25-hidroxivitamina D, HyD = 25 (OH) D
- Infecciones del tracto respiratorio= ITR
- Infecciones del tracto respiratorio superior= URTI
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica = EPOC
- Colecalciferol = Vit. D (3)

- Proteína inflamatoria de macrófagos beta = MIP-1 β
- Proteína quimiotáctica de monocitos-1 = MCP-1
- "Regulación tras la activación, células T normales expresadas y secretadas" = RANTES
- Adenosín trifosfato = ATP
- Esclerosis múltiple = EM
- EM remitente recurrente = EMRR
- EM primaria progresiva = EMPP
- Interferón alfa = IFN- α
- Artritis reumatoide = AR
- Artritis reumatoide en edad temprana = eRA
- Artritis inducida por colágeno= CIA
- Precursores de osteoclastos= pOC
- Metotrexato= MTX
- Metilprednisolona= GC
- Diabetes mellitus tipo I = T1D
- Células T reguladoras = Tregs
- Deficiencia vitamina D = VDD
- Suficiencia vitamina D = VDS
- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida = SIDA
- European Food Safety Authority = EFSA
- Food and Nutrition Board = FNB

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Contexto de la situación

La influencia que ejercen los distintos micronutrientes sobre la inmunocompetencia ha cobrado relevancia en la actualidad, remarcando la estrecha relación que existe entre el sistema inmunitario y el ámbito nutricional. ⁽¹⁾ Distintas vitaminas incluyendo la vitamina A, D, E, C, B6, B12 y ácido fólico; y minerales como zinc, hierro, selenio, cobre y magnesio ejercen un papel vital como cofactores de diversas vías metabólicas, siendo considerados fundamentales para la integridad y el correcto funcionamiento del sistema inmunitario ^(1,2)

De esta manera, para una eficiente mecánica del sistema inmune son necesarios unos adecuados niveles de estos micronutrientes ⁽³⁾ así como una óptima disponibilidad de estos ⁽⁴⁾. Los requerimientos de estos compuestos bioquímicos se explican por motivos como la necesidad de producir nuevas moléculas durante el proceso de las respuestas inmunes. Asimismo, estos micronutrientes son importantes por su utilización en las etapas de división y diferenciación celular de las células encargadas de atacar y eliminar al patógeno que invade al organismo.

Hay que resaltar, además, que, otras funciones en las que está involucrado el sistema inmune pueden verse alteradas por determinados desequilibrios en los niveles de los nutrientes o por distintas causas relacionadas con el ámbito nutricional. Entre dichas funciones se pueden incluir, en primer lugar, la comunicación bidireccional que está normalmente establecida con los sistemas endocrino y nervioso a través de hormonas y neurotransmisores; por otro lado, el mantenimiento de la propia homeostasis inmunitaria o el retorno a un equilibrio tras las respuestas llevadas a cabo por las células inmunocompetentes; y, por último, el fenómeno ejercido por el sistema inmune de tolerancia hacia lo propio, conllevando a no reaccionar de forma negativa contra las células del mismo organismo. ⁽¹⁾

Así pues, se pone de manifiesto la relevancia del papel de los micronutrientes, que están implicados en las vías de las distintas líneas de defensa, englobando la primera línea de defensa -barreras físicas y bioquímicas-, la respuesta inmune innata o inespecífica y la respuesta inmune adaptativa, específica o adquirida. ⁽⁴⁾

1.2 ¿Qué es el sistema inmunitario?

El sistema inmunitario es un sistema fisiológico complejo que, al tener constancia y reconocimiento de la identidad particular del sujeto, se encarga de defender al organismo de los agentes extraños ((virus, bacterias, hongos, parásitos, levaduras, pólenes, toxinas, células cancerígenas, proteínas alimentarias, etc.) ^(1,3). Hay que resaltar que, los elementos que lo constituyen participan en importantes funciones de manera integrada con otros sistemas del individuo. ⁽¹⁾

En la protección del organismo, la primera línea de defensa está constituida por las barreras físicas y bioquímicas, en las que están englobadas la piel, las mucosas (intestinal, nasal, etc.), las distintas secreciones (lisozima, componentes antibacterianos del sudor, el pH ácido del estómago y otras secreciones) así como la flora bacteriana. ⁽¹⁾

Sin embargo, si los patógenos consiguen atravesar esta primera barrera, el sistema inmunitario pone en funcionamiento mecanismos para una defensa activa que se divide en dos tipos: la respuesta inmune inespecífica o innata y la respuesta inmune específica, adaptativa o adquirida. Hay que destacar que, la diferencia fundamental que existe entre ambos tipos es que la respuesta inmunitaria adquirida presenta memoria y alta especificidad con respecto a un patógeno determinado. ⁽¹⁾

Durante estos procesos inmunológicos las células inmunocompetentes -leucocitos- tienen un papel fundamental, así como una serie de factores solubles (citoquinas, complemento, anticuerpos) ⁽¹⁾ Se denomina respuesta inmunitaria a la coordinación de una respuesta por parte de estas células y todos los elementos inmunocompetentes integrados orientados a la eliminación de los microbios patógenos y otras sustancias que invaden el organismo. ⁽⁵⁾

De forma más concreta, dentro de la inmunidad innata las células implicadas son los fagocitos que incluyen a los granulocitos –basófilos, eosinófilos y neutrófilos– monocitos y macrófagos. Por otro lado, también están involucradas las células naturales killer (NK) y moléculas como las proteínas del complemento y algunas citoquinas, las cuales son mediadoras de la inflamación. ^(1,3)

Hay que destacar que esta parte de la defensa inmunológica es inespecífica, no existe una necesidad de que haya habido una exposición al patógeno con anterioridad, por lo que funciona a través de unos mecanismos estándar, con una actuación rápida, indiscriminada e inmediata. ^(1,3)

Por el contrario, la respuesta adquirida precisa de células con mayor especialización, los linfocitos B y T, que actúan a través de un reconocimiento específico del antígeno.

La activación de estos linfocitos va a generar factores (citoquinas y anticuerpos) que van a permitir neutralizar los antígenos regulando la respuesta inmune. Asimismo, se tiene constancia de la participación de las células natural killer (NK) en este tipo de defensa activa. ^(1, 3) Hay que tener en cuenta que esta respuesta no aparece de forma tan rápida, sin embargo, es más efectiva y eficaz. ⁽¹⁾

De esta manera, el sistema inmunitario permite la eliminación de los agentes patógenos y evita la generación de patologías. El óptimo funcionamiento inmunológico se ha establecido como un buen y adecuado marcador del estado de la salud de cada sujeto. ⁽³⁾

1.3 ¿Qué son los micronutrientes?

El concepto “micronutrientes” se refiere a los elementos indispensables que los seres vivos -incluyendo propiamente al ser humano- requieren en reducidas cantidades para el óptimo desempeño de las diferentes funciones que ejercen en el organismo. De esta forma, adquieren el nombre de micronutrientes debido a los mínimos, pero esenciales requerimientos diarios (microgramos o miligramos). Un adecuado aporte propiciará un mantenimiento correcto de la salud del individuo. ⁽⁶⁾ De manera general, resaltar que, no son sintetizados por el organismo; por ende, su obtención depende de la alimentación diaria del individuo. ⁽⁶⁾

Hay que resaltar, de forma más específica que desempeñan funciones metabólicas fundamentales como cofactores enzimáticos, al estar presentes en la integración de la estructura de diversas enzimas -grupos prostéticos- o, asimismo, al acompañarlas -coenzimas-. Son esenciales para el desarrollo y crecimiento del organismo, para el correcto funcionamiento del sistema inmunológico, la utilización por vías metabólicas de diversos macronutrientes, así como otras funciones metabólicas y fisiológicas, entre ellas la hemostasia. ^(6,7) En este grupo de sustancias químicas podemos encontrar dos subgrupos, las vitaminas y los minerales.

1.4 Epidemiología relacionada

La dieta que prevalece en la población española corresponde a la dieta mediterránea. Los últimos estudios sobre la relación correspondiente dieta-salud han demostrado una menor incidencia de ciertas patologías crónicas degenerativas, así como un mantenimiento óptimo del sistema inmunitario humano ⁽⁸⁾

Sin embargo, se pone de manifiesto a partir de datos obtenidos de la Encuesta Nacional de Ingesta Dietética (ENIDE) obtenidos de una Evaluación Nutricional de la Dieta Española que existe una ingesta mejorable de ciertos micronutrientes esenciales de la dieta. ⁽⁹⁾

Hay que destacar primeramente que, en España, así como en otros países europeos se efectúan encuestas de manera periódica sobre las cantidades totales de alimentos que de forma real son consumidos, mediante la herramienta, por ejemplo, de recuentos de 24 horas, registrándose varios días de la semana. De esta manera, es posible llegar a la determinación de las cantidades aproximadas de los nutrientes tomados a través la dieta y seguidamente poder efectuar desgloses por edad, sexo, hábitat y comarcas o regiones. Estas encuestas, así pues, permiten llegar a calcular la media y los diferentes percentiles y, de esta forma, poder compararlos con las RDA (Aportes dietéticos recomendados) a fin de determinar qué porcentaje del total de la población o segmentos de la ésta no llega a suplir el 100% de las RDA para los diferentes nutrientes. ⁽¹⁰⁾

Resaltar que, el percentil 97,5% de ingesta resulta de esencial importancia a la hora de la prevención de excesos de determinados nutrientes, así como sus déficits, y de esta manera poder fijar, a nivel general y europeo, los niveles mínimos y máximos de micronutrientes óptimos. ⁽¹⁰⁾

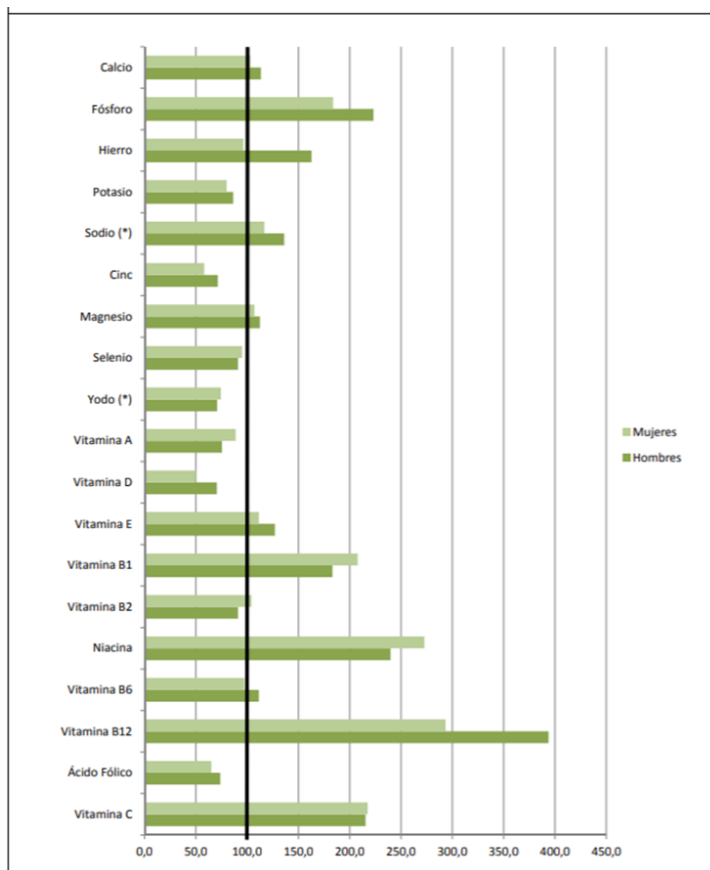


Figura 1. Comparación de las ingestas de micronutrientes según sexo para la población española (%) en relación con las ingestas diarias recomendadas (IDRs) según los datos de ENIDE. ⁽⁹⁾

Retomando lo citado con anterioridad, según la ENIDE y, como se puede visualizar en la tabla, los niveles mejorables de ingestión de micronutrientes en la población española corresponden con el ácido fólico, vitamina D, vitamina A, yodo, selenio, zinc y potasio. ⁽⁹⁾

Hay que tener en cuenta que, las deficiencias de estos compuestos bioquímicos están involucradas en propiciar una debilitación en el funcionamiento del sistema de defensa del organismo, afectando al óptimo desarrollo de las respuestas inmunitarias, que conllevan a una desregulación de la equilibrada respuesta del hospedador, dando lugar a experimentar mayor susceptibilidad a distintas infecciones, con un incremento en la morbimortalidad. ⁽³⁾

Sin embargo, una vez establecida la deficiencia, así como ciertas patologías prevalentes en la sociedad española se plantea la hipótesis del beneficio del aporte de ciertos micronutrientes a través de la suplementación (sp) correctamente establecida sobre la modulación del sistema inmune.



Figura 2. Nivel de ingesta observado en cuanto al riesgo de ingesta inadecuada y riesgo de efectos adversos. ⁽¹¹⁾

Resaltar que, en el presente trabajo se analizará de forma más profunda la Vitamina A (Vit. A) y la Vitamina D (Vit. D), vitaminas liposolubles destacadas, su involucración en el sistema inmunológico desde el punto de vista clínico. Se tendrá en cuenta durante la investigación si pudieran surgir problemas tras el aporte excesivo de un micronutriente, tras superar el límite superior de ingesta tolerable (UL).

1.5 Antecedentes del tema de estudios

El apartado del rol de la Vit. A en el sistema inmunitario fue investigado por **Huang et al.** ⁽¹²⁾ a través una revisión bibliográfica en el que se incluyen tanto estudios en animales, in vitro, así como con sp humanos. Por otro lado, en cuanto a la Vit. D una revisión bibliográfica destacada es la de **Aranow, C.**, ⁽¹³⁾ que incluyó estudios en cuanto al tipo similares a **Huang et al.** ⁽¹²⁾ pero, en este caso sobre la Vit. D. Estos estudios fueron importantes para focalizar y decidir la línea de investigación presente.

2. OBJETIVOS

1. Analizar en qué medida la suplementación de Vit. A y la Vit. D están implicadas en el funcionamiento del sistema inmune.
2. Evaluar los posibles beneficios de la suplementación de estos micronutrientes sobre el sistema inmunológico en un estado de deficiencia, así como en distintas patologías prevalentes en la población española, desde un punto de vista clínico.
3. Examinar cómo se correlacionan las deficiencias de la Vit. A y la Vit. D con la inmunosupresión o la aparición de patologías, desde un punto de vista inmunológico.
4. Estudiar si se producen efectos adversos marcados tras la administración de los suplementos de estos micronutrientes en las muestras analizadas.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

La búsqueda de los correspondientes estudios científicos para la realización de la presente revisión bibliográfica se ha hecho a través de bases de datos Google Académico y Pubmed. El siguiente trabajo se ha dividido en dos partes destacadas, en las que se ha llevado a cabo una búsqueda individualizada para cada una de ellas. Hay que resaltar que todos los artículos recogidos son en inglés, así como se han realizado en diversos países del mundo asegurando de esta manera una gran variabilidad en los sujetos de estudio y metodología utilizada. En la búsqueda correspondiente al primer apartado sobre la Vit. A en el sistema inmune se han utilizado palabras para la investigación como vitamin A, immunity, immune system, beta-carotene, supplementation, innate immunity, t cells, obesity, morbidity, mortality y VIH. Por otro lado, en cuanto a la segunda parte se han utilizado palabras de búsqueda como vitamin d, immunity, immune system, supplementation, b cells, t cells, cholecalciferol, autoimmune disease, esclerosis multiple, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, diabetes mellitus type 1 y VIH. Resaltar que, en ambas partes, en la barra de búsqueda en ocasiones se ha establecido la combinación de 2 o tres palabras citadas. A su vez, se han usado limitadores de búsqueda como en la base de datos Pubmed estableciendo - Article type - Randomized Controlled Trial.

4. RESULTADOS

Se han revisado un total de 33 estudios experimentales en humanos con sp e implicaciones inmunológicas, subdivididos en dos micronutrientes destacados, la vitamina A (17 estudios) y la vitamina D (16 estudios). A su vez, cada parte ha sido seccionada por subapartados englobando cada uno de ellos una temática relacionada con el micronutriente en cuestión. Por otro lado, resaltar que sólo se han revisado los resultados de estudios experimentales en humanos, el resto de bibliografía ha sido aportada con la finalidad de apoyar explicaciones o añadir datos epidemiológicos a la investigación. La importancia del trabajo presente está relegada en estos estudios.

4.1 Vitamina A

Se ha efectuado un análisis de 17 estudios sobre la sp de la Vit. A en el sistema inmunológico segmentado en varios apartados temáticos: Obesidad e implicaciones inmunológicas (2 estudios) y Reservas vitamina A, deficiencia e inmunidad ((15 estudios totales) inmunidad innata (3 estudios), inmunidad específica (5 estudios), mortalidad y morbilidad en niños (3 estudios), virus de la inmunodeficiencia humana (4 estudios). Los resultados recopilados de todos estos estudios se describen en la **Tabla 1. A** ordenados por antigüedad dentro de cada temática, con toda la información correspondiente a intervención, propósito, muestra etc. Resaltar así, que en este apartado en específico se abordarán sólo resultados.

De esta manera, en cuanto al ámbito de “**Obesidad e implicaciones inmunológicas**”, **Farganhi et al. (2013)**⁽¹⁴⁾ obtuvieron tras su estudio una reducción significativa en las concentraciones séricas de IL-1 β en los sujetos con obesidad tratadas con Vit. A., una reducción de las concentraciones séricas de IL-4 e IL-13 en sujetos obesos y no obesos tratados con Vit. A. y una reducción significativa en la relación IL-1 β / IL-4 en el grupo obeso tratado con Vit. A. Otro estudio posterior de **Farganhi et al. (2016)**⁽¹⁵⁾ recogieron un aumento de IL-6 en mujeres obesas en comparación el grupo de mujeres no obesas y un descenso de TGF- β e IL-17 después de la sp con Vit. A en mujeres no obesas y no obesas. Asimismo, los resultados demostraron unas relaciones positivas entre IL-17 e IL-10, IL-10 e IFN- γ y TGF- β e IL-17, así como unos niveles IL-10 también se redujeron en mujeres no obesas posterior a la sp con Vit. A.

Como se ha citado con anterioridad, el apartado de “**Reservas vitamina A, deficiencia e inmunidad**” consta de varios subapartados siendo el primero de ellos el de **1) “Inmunidad innata”**. Los resultados de esta parte, como el estudio de **Santos et al. (1996)**⁽¹⁶⁾ destacaron que los hombres ancianos sp tuvieron una actividad de células NK significativamente mayor que los hombres ancianos con placebo. A su vez, se destacó una correlación positiva significativa entre el porcentaje de células NK CD16⁺ y la actividad de las células NK. No hubo diferencias significativas en la producción de IL-2, ni diferencias significativas en la actividad de las células NK debido a la sp en el grupo de mediana edad.

Por otra parte, **Ahmad et al. (2009)**⁽¹⁷⁾ encontraron una correlación positiva entre las reservas de Vit. A del grupo tratado y células NK, así como una asociación marginal para las células NKT. Además, obtuvieron que la explosión oxidativa de los monocitos estaba aumentada con la suplementación, así como el IP10 sérico. Las reservas de Vit. A del grupo suplementado tendieron a asociación negativa con IL-6 y con IL-17.

Otro estudio como el de **Huda et al. (2019)**⁽¹⁸⁾ mostró que la abundancia de Bifidobacterium en la primera infancia fue menor en los niños que en las niñas. Los niños que recibieron sp tuvieron mayor abundancia que los niños que recibieron placebo. A su vez, el tratamiento no afectó sobre la Proteobacteria y se encontraron asociaciones positivas de retinol plasmático con Actinobacteria (el filo que contiene Bifidobacterium) así como Akkermansia, para niñas en la infancia tardía.

En cuanto al subapartado 2) "*Inmunidad específica*" el estudio de **Semba et al. (1992)**⁽¹⁹⁾ observó que los niños clínicamente con parámetros óptimos y xeroftálmicos que recibieron el tratamiento con Vit. A tuvieron una respuesta de IgG significativamente mayor al toxoide tetánico que los niños clínicamente con parámetros normales y xeroftálmicos que recibieron placebo.

Otra investigación posterior de **Semba et al. (1993)**⁽²⁰⁾ obtuvo tras su análisis que, el grupo que había estado suplementado con Vit. A tenía proporciones más elevadas de CD4 / CD8, proporciones más incrementadas de linfocitos T CD4 sin un tratamiento previo y proporciones más bajas de linfocitos T CD8, CD45RO que el grupo placebo. La deficiencia de Vit. A tenía anomalías inmunitarias subyacentes en subconjuntos de células T y reversibles con la sp con Vit. A.

Por otra parte, los resultados de **Ramham et al. (1997)**⁽²¹⁾ demostraron que los sujetos con concentraciones séricas adecuadas de retinol tras sp tuvieron una proporción mayor de pruebas de CMI (Inmunidad mediada por células) positivas que sujetos con placebo y los sujetos con concentraciones bajas de retinol tras sp, no hubo efectos sobre respuesta de CMI. A su vez, el CMI fue mejor en sujetos bien nutridos independiente de la suplementación.

Además, **Aukrust et al. (2001)**⁽²²⁾ destacaron que gran parte sujetos con IDCV (Inmunodeficiencia común variable) tenían niveles reducidos de Vit. A comparando con los controles sanos. La sp con Vit. A en pacientes con niveles disminuidos de Vit. A produjo un incremento de los niveles de IL-10 y disminución de los TNF α . Asimismo, la suplementación con Vit. A mejoró la producción de IgG estimulada por anti-CD40, niveles de IgA y PBMC estimuladas por PHA.

Ahmad et al. (2009)⁽²³⁾ cerraban este subapartado de inmunidad específica con unos resultados en los que se mostró en sus resultados que los linfocitos, recuentos de células T vírgenes y la blastogénesis de células T tenían una correlación significativa y positiva con las reservas de Vit.A. La IL-2, IL-4 y TNF α aumentaron de manera significativa en el grupo de Vit.A, pero no placebo tras de la sp. La producción de IL-10 se correlacionó negativamente con las reservas de Vit.A.

Con relación al subapartado de 3) **“Mortalidad y morbilidad en niños”, Sommer et al. (1986)**⁽²⁴⁾ demostraron que, entre los niños de 12 a 71 meses al inicio del estudio, la mortalidad en los grupos control fue un 49% mayor que en aquellas que se suministraron los suplementos. Asimismo, el impacto de la sp con Vit. A pareció ser superior en niños que en niñas.

Por otro lado, en el estudio **Rahmathullah et al. (1990)**⁽²⁵⁾ se observó unos resultados en los que el riesgo de mortalidad y morbilidad se redujo en el grupo tratado con Vit. A siendo menos de la mitad en el grupo de control. El riesgo se redujo más entre los niños menores de 3 años y entre los que padecían desnutrición crónica, manifestada por el retraso del crecimiento.

Daulaire et al. (1992)⁽²⁶⁾ con una línea investigativa similar estuvieron en sus resultados que el riesgo de muerte para los niños de 1 a 59 meses con suplementos fue un 26% menor que en las comunidades sin suplementos. La reducción de la mortalidad fue mayor entre los niños de 6 a 11 meses. La tasa de mortalidad por diarrea también se redujo.

En cuanto al último subapartado de **“Reservas vitamina A, deficiencia e inmunidad” de 5) “Virus de la inmunodeficiencia humana”** el estudio de **Semba et al. (1993)**⁽²⁷⁾ obtuvo unos resultados en los que más del 15% de seropositivos tenían niveles de Vit. A deficientes. Los seropositivos tuvieron niveles medios de Vit.A inferiores que seronegativos, así como la deficiencia de Vit. A se asoció con niveles más bajos de CD4 tanto seropositivos como en seronegativos. Además, en los seropositivos la deficiencia de Vit. A se asoció también con un incremento de la mortalidad.

Hanekom et al. (2000)⁽²⁸⁾, asimismo, constataron con su estudio que no se mejoró las respuestas serológicas de la vacuna contra la gripe en sujetos tratados con Vit. A, pero redujo el aumento de la carga viral del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) 14 días después de la vacunación.

Filteau et al. (2001)⁽²⁹⁾, por otra parte, demostraron que la Vit. A se asoció con una excreción de lactulosa más baja en controles de la semana 1 y 14 tras nacer lo que estableció que el efecto de la Vit. fue el mantenimiento de integridad de las uniones intestinales estrechas. A su vez la Vit. A no propició

diferencias en permeabilidad intestinal de lactantes no infectados, pero evitó aumento de proporción de lactantes infectados por el VIH.

Por último, los resultados de **Neves et al. (2005)**⁽³⁰⁾, mostraron que la dosis de 600.000 UI indujo un incremento medio significativo en los niveles séricos de 0,47 $\mu\text{mol} / \text{L}$ en 3 meses. A su vez, la dosis de 300.000 UI mostró un aumento medio de 0,29 $\mu\text{mol} / \text{L}$. Por contra, los pacientes que no recibieron terapia presentaron un descenso en los niveles de retinol. Sujetos con una peor respuesta a la sp presentaron una mayor pérdida urinaria de retinol al comienzo del estudio. Resaltar que, 6 pacientes finalizaron el estudio con niveles marginales de retinol sérico, así como uno de ellos siguió teniendo unos niveles séricos de Vit.A más disminuidos a los normales, aún tratados con Vit A.

De esta forma, se recopilan los resultados de los todos estudios de este micronutriente correspondiente, la Vit. A.

4. 2 Vitamina D

Se ha realizado una revisión de 16 estudios sobre la suplementación de la Vit. D en el sistema inmunológico en un apartado destacado denominado “Reservas vitamina D, deficiencia e inmunidad”. Dentro de éste se engloban las investigaciones según la temática correspondiente. Así pues, los distintos subapartados serían inmunidad innata (3 estudios), inmunidad específica (2 estudios), enfermedades autoinmunes ((8 estudios) distribuidos en esclerosis múltiple (3 estudios), lupus eritematoso sistémico (2 estudios), artritis reumatoide (1 estudio), diabetes mellitus tipo I (2 estudios)) y virus de la inmunodeficiencia humana (3 estudios). Los resultados recogidos de todos estos estudios se describen en la Tabla 2-Vit.D. ordenados por antigüedad dentro de cada temática, con toda la información correspondiente a intervención, propósito, muestra etc. Resaltar así, que en este apartado en específico se abordarán sólo resultados.

De esta forma, dentro del gran apartado de “Reservas vitamina D, deficiencia e inmunidad” se encuentra en el primer subapartado de *1) “Inmunidad innata”*, el cual recoge estudios como el de **Laaksi et al. (2007)**⁽³¹⁾, que mostró que los sujetos con niveles séricos de 25 (OH) D - 25-hidroxivitamina D <40 nmol / L tuvieron más días de ausencia en el servicio militar por infección respiratoria comparada por el grupo control. Se encontró una asociación entre las concentraciones séricas de 25 (OH) D y la cantidad de ejercicio físico antes de la inducción al servicio militar, así como unos niveles de 25 (OH) D inferiores en sujetos que fumaban que en los sujetos del grupo control.

En la línea investigativa similar se encuentra el estudio de **Ginde et al. (2009)**⁽³²⁾ cuyos resultados constataron que la mediana del nivel sérico de 25 (OH) D fue de 29 ng / ml en sujetos URTI (Infecciones

del tracto respiratorio superior) de manera reciente. Posterior al ajuste de características clínicas y demográficas, los niveles más bajos de 25 (OH) D estuvieron asociados de manera independiente con las URTI recientes. Se produjo a su vez una asociación entre el nivel de 25 (OH) D y URTI aparentemente ser más potente en personas con EPOC (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y asma. Los niveles séricos de 25 (OH) D estuvieron asociados inversamente con las URTI.

Por otro lado, **Bischoff-Ferrari et al. (2011)**⁽³³⁾ en su correspondiente investigación obtuvo unos resultados en los que los niveles medios de 25 (OH) D incrementaron a 69,5 ng / ml en el grupo HyD. Los niveles medios de 25 (OH) D también aumentaron a 31,0 ng / ml con un aumento lento en el grupo de Vit. D3. De esta forma, ambos tipos de Vit D contribuyeron a un descenso de 5 de los siete marcadores de inmunidad innata, significativamente mayor con HyD para eotaxina, IL-12, MCP-1 y MIP-1b.

En el subapartado de 2) **“Inmunidad específica” Konijeti et al. (2015)**⁽³⁴⁾ demostraron que las dosis con 4000 UI de vitamina D3 bajó la liberación intracelular de CD4 + ATP en 95,5 ng / ml. Asimismo, las dosis con 400 UI de vitamina D3 redujeron la liberación intracelular de CD4 + ATP en 0,5 ng / ml. Vit. D3 en dosis altas más probabilidades que la Vit. D3 en dosis bajas de reducir la liberación de ATP CD4 +.

El estudio de **Goncalves-Mendes et al. (2019)**⁽³⁵⁾ también fue incluido en esta temática, en el cual se observó que los niveles de 25- (OH) D en suero aumentaron después de la sp. No se observaron diferencias en los niveles de catelicidina sérica, anticuerpos y producción de ROS en aquellos tratados con colecalciferol frente a los placebos en el periodo de evaluación de la respuesta a la vacunación antigripal (V3). En este periodo, además, se observaron niveles plasmáticos más bajos de TNF α e IL-6 y niveles más altos de TFG β . La relación de Th1 / Th2 fue menor en el tratado con Vit. D tras el tratamiento justo antes de llevarse a cabo la vacunación.

El siguiente subapartado 3) **“Enfermedades autoinmunes”** está, asimismo, dividido, en las distintas patologías autoinmunes. En cuanto a la esclerosis múltiple (EM) encontramos estudios como el de **Munger et al. (2006)**⁽³⁶⁾ que realizaron un estudio sobre la EM en el que mostraron que entre la población “Raza/etnia blanca” analizada el riesgo de EM bajó de manera significativa con el aumento de los niveles de [25 (OH) D]. Se observó una relación inversa con el riesgo de EM que fue más sólida para los niveles de [25 (OH) D] medidos antes de la edad de 20 años. Los sujetos de “Raza/etnia negra e hispana” que tenían niveles más bajos de [25 (OH) D] que los blancos, no fueron encontradas asociaciones significativas entre la Vit. D y el riesgo de EM.

Por otra parte, **Correale et al. (2011)**⁽³⁷⁾ en base a su investigación obtuvo unos resultados en los que niveles de 25 (OH) Vit. D y 1,25 (OH) (2) Vit. D, fueron de forma significativa más bajos en los sujetos con EMRR (EM remitente recurrente) que en el grupo de los controles. Los niveles en los pacientes que sufrieron recaídas estuvieron más disminuidos que durante las remisiones. Además, los pacientes con EMPP (EM primaria progresiva) mostraron valores de forma similar a los controles. La proliferación de células T CD4 + recién aisladas y células T específicas de MBP estuvo inhibida de manera significativa por la Vit. D 1,25 (OH) (2). Vit D activada mejoró el desarrollo de células productoras de IL-10 y descendió el número de las células secretoras de IL-6 e IL-17. A su vez, la Vit. D incrementó la expresión y la actividad biológica deIDO provocando un ascenso significativo en el número de células T reguladoras CD4 + CD25 +.

Asimismo, **Rolf et al. (2017)**⁽³⁸⁾ mostró un descenso significativo de los síntomas depresivos en EM dentro del grupo de vitamina D3, una tendencia hacia la reducción dentro del grupo de placebo, sin embargo, sin disminuciones significativamente distintas entre los grupos. A su vez, no se detectaron reducciones en el equilibrio de citocinas anti y proinflamatorias, secretadas por parte de los leucocitos estimulados y células T CD8 +, en el grupo tratado con la Vit. D3 en comparación con el grupo de placebo.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es otra de las enfermedades autoinmunes destacadas. **Terrier et al. (2012)**⁽³⁹⁾ con una muestra de pacientes con LES e hipovitaminosis D obtuvo unos resultados en los que se observó que los niveles de 25 (OH) D se incrementaron de forma drástica con la con Vit. D. Así pues, la Vit. D fue bien tolerada e indujo un incremento preferencial de las células T CD4 + vírgenes, un ascenso de las Tregs y un descenso de las células efectoras Th1 y Th17. La Vit. D también indujo una baja de las células B de memoria y de los anticuerpos anti-ADN.

Por otra parte, **Abdel et al. (2017)**⁽⁴⁰⁾ evaluaron la prevalencia de la deficiencia de vitamina D en pacientes con LES con unos resultados en los que la deficiencia de Vit. D fue prevalente en el 20,30% de los casos, mientras que la insuficiencia se observó en el 42,40% del grupo global de sujetos. Los niveles de 25 (OH) D3 descendieron de forma significativa en el grupo de patología grave y en el conjunto de pacientes con nefritis lúpica. A su vez, se encontró una correlación negativa significativa entre el nivel de 25 (OH) D3 el IFN- α y su la expresión génica en todos los sujetos; más destacable en grupo con nefritis lúpica.

En la parte de artritis reumatoide se encuentra el estudio de **Boundonno et al. (2017)**⁽⁴¹⁾ en el que se obtuvieron unos resultados que constataban que los pacientes con eRA (artritis reumatoide en edad temprana) difieron de manera significativa de los controles para los niveles de 25-OH Vit. D,

subconjuntos de células Th con incremento de células CD4 + / IFN γ +, CD4 + / IL4 +, CD4 + / IL17A + y CD4 + / IL17A + / IFN γ +, y ascenso de pOC (precursores de osteoclastos) no clásicos. Incremento de TNF α , TGF β 1, RANKL, IL23 e IL-6. Entre los parámetros de experimentación de los OC no clásicos, la IL-6 y IL-23 se correlacionaron de manera grave sobre la actividad de la enfermedad. El tratamiento estándar con MTX (metotrexato) y GC (Metilprednisolona) fue eficaz para descender la IL-23, sin embargo, no afectaba al subconjunto Th ni a los pOC. En cambio, el uso combinado de 300.000 UI de colecalciferol propició una mejora significativa en el efecto del tratamiento sobre la salud general y global de los pacientes con eRA.

Por otro lado, y en cuanto a la Diabetes mellitus tipo I (T1D) **Treiber et al. (2015)**⁽⁴²⁾ observaron que la capacidad supresora de Treg incrementó con colecalciferol desde el inicio a 3, 6 y 12 meses y la modificación de la capacidad de supresión desde el inicio a 12 meses fue significativamente superior con colecalciferol que placebo. El calcio sérico y la parathormona se mantuvieron dentro del rango óptimo y normal.

A su vez, **Bogdanou et al. (2016)**⁽⁴³⁾ mostraron en su estudio con una muestra de sujetos con T1D que los perfiles de las células T no cambiaron significativamente; sin embargo, el cambio intraindividual de Tregs entre mujeres y hombres fue distinto con un incremento significativamente más fuerte en los varones. La mediana de 25 (OH) D3 aumentó a 38,8 ng / ml y los hombres mostraron un incremento significativamente más potente.

Por último, dentro del gran apartado de “**Reservas vitamina D, deficiencia e inmunidad**” se encuentra el subapartado de 4) “**Virus de la inmunodeficiencia humana**”. Se incluye el estudio de **Bang et al. (2012)**⁽⁴⁴⁾ que ponía de manifiesto que no hubo cambios significativos de los subconjuntos de linfocitos T estudiados en los grupos de tratamiento en comparación con el grupo de placebo. Los aumentos en la 1,25-dihidroxitamina D se asociaron con incrementos en los linfocitos T CD4 + activados y Tregs (Células T reguladoras) en modelos ajustados. Los cambios en la hormona paratiroidea se correlacionaron inversamente con las Treg. A su vez, los fumadores tenían niveles más altos de linfocitos T CD4 + no tratados previamente, linfocitos T CD8 + no tratados previamente y Treg.

Por otra parte, **Ezeamama et al. (2015)**⁽⁴⁵⁾ con una muestra de seropositivos recogieron los datos correspondientes en los que se observó unos recuentos absolutos de linfocitos T CD4 + recuperados durante el seguimiento persistentemente más bajos para deficiencia e insuficiencia basal de Vit.D en relación con los participantes con niveles normales de Vit.D. A su vez, el mayor déficit de células T CD4 + absolutas recuperadas se produjo en participantes VDD (Deficiencia Vit. D) frente a VDS (Suficiencia Vit. D) .

Para finalizar, **Eckard et al. (2018)**⁽⁴⁶⁾ con unos resultados que muestran que tras sp en jóvenes VIH-seropositivos con 25 (OH) D se vio incrementada de forma significativa dentro de cada grupo de dosis, con la mayor elevación de las concentraciones (≥ 30 ng / ml) en el grupo de dosis alta. La activación de CD4 y CD8 y los monocitos inflamatorios descendieron de manera significativa en el grupo de dosis alta.

5. DISCUSIÓN

5. 1 VITAMINA A Y SISTEMA INMUNITARIO

5.1.1 OBESIDAD E IMPLICACIONES INMUNOLÓGICAS.

Una encuesta Nacional de Salud en España (MSCBS) constataba en 2017 que en niños comprendidos entre 2 y 17 años existía un 28,6% de exceso de peso (18,3% sobrepeso, IMC superior a 25 kg/m²) (10,3% obesidad, IMC superior a 30 kg/m²). Por otro lado, se ponía de manifiesto que para la población con una edad superior a 18 años tenía una prevalencia de exceso de peso de un 54,5% (37,07% sobrepeso, IMC superior a 25 kg/m²) (17,43% obesidad, IMC superior a 30 kg/m²), con una mayor proporción de hombres.⁽⁴⁷⁾ De esta manera, se resalta como el exceso de peso ha ido incrementando durante el transcurso de los años, observándose esta diferencia en datos registrados en 2007 que manifestaban que en la población adulta española (rango de edad de 25-60 años) la prevalencia de obesidad era del 14,5%.⁽⁴⁸⁾

En relación con estos hechos, un creciente cuerpo de evidencia científica sugiere que la obesidad se asocia con un estado de inflamación crónica de bajo grado y, que la presencia de esta inflamación sistémica relaciona la obesidad con una multitud de comorbilidades diabetes, hipertensión, apnea obstructiva del sueño, patología coronaria, y varios tipos de cánceres.^(49, 50)

Recientemente, varios estudios han comunicado el aumento de la prevalencia de células Th1 en la obesidad, como una mayor prevalencia de células T secretoras de interferón (IFN) - γ en niños obesos que, en controles sanos, así como una menor proporción de células T CD4 + productoras de interleucina (IL)-4 que en niños no obesos^(51, 52). Por otro lado, otros estudios recientes han revelado el posible papel del sublinaje de las células Th17-T en los trastornos metabólicos autoinmunitarios que están asociados con la obesidad.⁽⁵³⁾

En base a lo informado, se han realizado estudios experimentales en humanos sobre la implicación e importancia de la *vitamina A* en estos acontecimientos. **Farganhi et al**⁽¹⁴⁾ realizó una investigación sobre el posible papel de la vitamina A para regular el equilibrio de células Th1/Th2 inmunitarias y la inflamación en la obesidad.

La regulación de un óptimo equilibrio entre las células Th1 y Th2 es necesaria para controlar numerosas enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, la enfermedad inflamatoria intestinal y otros trastornos autoinmunitarios. ^(14, 51)

Se llevó a cabo un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo con una evaluación de parámetros bioquímicos como la interleucina (IL)-1 β , el factor de necrosis tumoral (TNF)- α , la IL-4 y la IL-13 sérica antes y 4 meses después de la intervención. ⁽¹⁴⁾

Hay que tener en cuenta que, la interleucina (IL)-1 β es secretada por monocitos y macrófagos cuando es producida una infección e injuria, y liberada en respuesta al TNF- α , el cual tiene, entre otros, como células de origen las células Th1. Por otra parte, las células Th2 secretan varias otras interleucinas (**IL-4**, IL-5, IL-10 e IL-13) así como desencadenan respuestas contra diversos microorganismos extracelulares. ⁽⁴⁾

Los resultados del estudio demostrarían una reducción significativa de las concentraciones séricas de IL-1 β en los sujetos con obesidad tratados con suplemento de vitamina A (dosis palmitato de retinilo 25.000 UI/D). Asimismo, las concentraciones séricas de IL-4 e IL-13 se redujeron en sujetos obesos y no obesos tratados con vitamina A ($p < 0,05$). También se observó una disminución significativa en la relación IL-1 β / IL-4 en el grupo obeso que fue tratado con vitamina A. ⁽¹⁴⁾

De esta manera, y como se muestra en el estudio, la obesidad se asociaría con citocinas que aumentan de forma sistemática o local en la obesidad. Se incluyen la IL-1 β , IL-6, TNF- α e IL-18.

Se cita que, los niveles elevados de IL-1 β en la obesidad tienen un mayor factor de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2, también se ha identificado que la IL-1 β podría ser llegar a ser un mediador clave en el desarrollo de patologías arteriales coronarias como una combinación de estado autoinmune y autoinflamatorio ^(14, 54). La disminución de las concentraciones séricas de IL-1 β después de la intervención con la vitamina A se debió a la acción de la vitamina en la disminución de la expresión del gen IL-1 β . ⁽¹⁴⁾

Otro aspecto que resaltó el estudio es que las concentraciones séricas de IL-4 e IL-13 también se redujeron después del tratamiento en ambos grupos. Este hallazgo fue inconsistente con los hallazgos registrados por **Farganhi et al** de modelos in vitro que se habían realizado con anterioridad, sin embargo, aún es cuestionable si estos resultados pueden extrapolarse a modelos in vivo o no. Otro mecanismo esencial es la acción contrarreguladora de la obesidad de las citocinas antiinflamatorias versus inflamatorias. ⁽¹⁴⁾

Por lo tanto, se puede concebir que la reducción de las citocinas proinflamatorias IL-1 β y TNF- α después de la intervención con vitamina A conduciría a una reducción de IL-4 e IL-13 en una retroalimentación

contrarreguladora. Sin embargo, hay que resaltar que, aunque la IL-4 es considerada una citoquina antiinflamatoria, recientemente se ha informado de varias acciones pro aterogénicas de la IL-4 en el proceso de regulación positiva de la expresión génica de la proteína quimioatrayente de los monocitos 1 así como en la reducción de la biodisponibilidad del óxido nítrico. Por ende, la reducción de IL-4 sérica provocada por la suplementación con vitamina A podría tener un efecto positivo en la disminución de las características inflamatorias de la obesidad. ^(14, 55)

En conclusión, los datos de los resultados de **Farganhi et al** establecieron que la vitamina A es capaz de reducir la IL-1 β sérica y suprimir la relación IL-1 β / IL-4. Considerando los efectos beneficiosos de estas alteraciones en la disminución de los trastornos autoinmunes, se puede plantear la hipótesis de que la sp con Vit. A podría ser beneficiosa en prevenir las alteraciones inmunológicas relacionadas con la obesidad. ⁽¹⁴⁾

Otro estudio posterior de **Farganhi et al** realizado en el año 2016 pone de manifiesto otros aspectos relevantes sobre el papel de la vitamina A, la obesidad y el sistema inmunológico. En este caso se llevó a cabo una investigación del efecto de la sp con Vit. A en las citoquinas séricas relacionadas con Th17 (IL-6, IL-17, IFN γ) y Treg (TGF- β , IL-10) en 56 mujeres obesas y 28 no obesas, de edades similares, en etapa fértil reproductiva. ⁽¹⁵⁾

Hay que tener en cuenta que, **las células Th17**, tras revisiones actuales y reconocidas por la comunidad científica son el tercer tipo de células colaboradoras. ⁽⁵⁶⁾ Se ha descrito que ejercen un efecto proinflamatorio involucrado en las interconexiones de la inmunidad inespecífica y específica. Por otro lado, las Tregs son las llamadas células T reguladoras, linfocitos T que suprimen o regulan el sistema inmunitario y sus células. ⁽⁵⁷⁾

En comparación con el anterior estudio se prosiguió una metodología muy similar, un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, con una dosis de palmitato de retinilo 25.000 UI/D [\sim 7576 equivalente de retinol (RE) / d] para el grupo suplementado, en el que se determinó el perfil de citoquinas en el suero que estaban relacionadas con Th17 y Treg, al inicio y tras los 4 meses de la intervención. ^(14, 15)

En los resultados, se observaron unas concentraciones basales significativamente más elevadas de IL-6 en mujeres obesas en comparación el grupo de mujeres no obesas. Sin embargo, hay que resaltar que, las concentraciones iniciales de otras citoquinas no fueron significativamente distintas entre los dos grupos. Por otra parte, las concentraciones medias de TGF- β e IL-17 descendieron significativamente después de la suplementación con vitamina A en mujeres no obesas y no obesas, de forma respectiva. Asimismo, se obtuvieron unas relaciones positivas entre IL-17 e IL-10, IL-10 e IFN- γ y TGF- β e IL-17 entre en el total de participantes. Los niveles séricos de IL-10 también se redujeron significativamente en mujeres no obesas posterior a la suplementación con vitamina A. ⁽¹⁵⁾

De esta manera fueron muy destacados los resultados ya que mostraban por primera vez que la sp con Vit. disminuiría de forma significativa las concentraciones séricas de TGF- β e IL-17 en mujeres obesas y no obesas. ⁽¹⁵⁾

Hay que resaltar que la la IL-17 es un potente mediador de la autoinmunidad que participa en el proceso proinflamatorio de distintas enfermedades autoinmunes, como, por ejemplo, la artritis reumatoide (AR), la artritis inducida por colágeno (CIA) y la esclerosis múltiple en humanos (EM) ⁽⁵⁸⁾. Por ende, los agentes terapéuticos que disminuyan la producción de IL-17 podrían ser beneficiosos para el control de las enfermedades autoinmunes, siendo la Vit. A uno de ellos tras el análisis del estudio. ⁽¹⁵⁾

De esta manera y teniendo en cuenta los datos citados con anterioridad, en relación con una prevalencia de obesidad en edad superior a 18 años de un 17,43% (IMC superior a 30 kg/m²) así como en niños comprendidos entre 2 y 17 años con un porcentaje del 10,3% de obesidad (IMC superior a 30 kg/m²), se hace presente que un alto porcentaje de la población española puede tener las células Th1 incrementadas, así como citoquinas como la IL-1 β , IL-6, TNF- α e IL-18. Por otro lado, el sublinaje de las células Th17-T asociados con la obesidad también podría tener un papel en los trastornos y metabólicos autoinmunitarios. Tras la valoración de los estudios se plantea que la sp con vitamina A podría ser beneficiosa en prevenir las alteraciones inmunes relacionadas con la obesidad. ^(14, 15, 47)

Se utilizaron en ambos ensayos la misma dosis de palmitato de retinilo 25.000 UI/D [\sim 7576 equivalente de retinol (RE) / d]. Se necesitan más estudios de mayores tamaños de muestra para para corroborar o posiblemente rechazar estos hallazgos. ^(14, 15)

5. 1. 2 RESERVAS VITAMINA A, DEFICIENCIA E INMUNIDAD

Los datos obtenidos de la Ingesta Nacional de Encuesta Dietética (ENIDE) en España refleja que la ingesta media notificada de vitamina A es aproximadamente de 750 μ g ER/día en varones y un poco más baja, entre 650 μ g ER/día y 740 μ g ER/día, en las mujeres. ⁽⁹⁾

Hay que tener en cuenta que la información disponible sobre esta vitamina parece señalar que es vital mantener un nivel plasmático de retinol superior 20 μ /dl para la prevención de las manifestaciones deficitarias, y que con unos niveles de 30 μ /dl podría ser óptima para asegurar unas reservas mínimas del micronutriente en cuestión. De esta forma, se ha estudiado que estos niveles se pueden conseguir con una ingesta de 900 μ /día de retinol. ⁽¹¹⁾

Por ejemplo, las tablas CESNID se elaboraron con el método indirecto a través de una recopilación de datos una vez ya existentes. De esta manera se establecen unos promedios de las tablas de referencia más importantes. ⁽¹¹⁾

Teniendo en cuenta estos datos, las ingestas medias analizadas necesitarían elevarse para suplir de buena manera las reservas, sobre todo en varones, siendo indicativo de una posible deficiencia. ^(9, 11)

Sin embargo, hay que tener en cuenta que existirían unos límites: 570 y 1250 μg . Cantidades superiores podrían provocar toxicidad por Vit. A cuando se produce una ingesta diaria constante, procedente de suplementos o alimentos, superior a 15.000 μ de retinol en el adulto. ⁽¹¹⁾

En cambio, una vez ya prevalente la deficiencia, así como ciertas patologías destacadas en la sociedad española se plantea el beneficio del aporte de ciertos micronutrientes a través de la suplementación correctamente establecida sobre la modulación del sistema inmune. Se tendrá en cuenta si pudiera ocasionarse problemas si las dosis superan el límite superior de ingesta tolerable (UL). ⁽¹¹⁾

5.1.2.1 Inmunidad innata

La primera línea de defensa del organismo comprende tanto las superficies externas como internas del cuerpo, que conforman barreras físicas y bioquímicas contra los patógenos. En esta categoría se encuentra la piel, las mucosas (intestinal, nasal, etc.), diversas secreciones (componentes antibacterianos del sudor, lisozima, el pH ácido del estómago, otras secreciones...) así como los microorganismos de la flora bacteriana. ^(1, 4)

El estado de la vitamina A se ha demostrado que afecta en la inmunidad intestinal y la integridad epitelial (factores que están involucrados en la modulación del desarrollo del microbioma) en estudios como el de **Huda et al.** ⁽¹⁸⁾ El objetivo prioritario consistió en determinar si la suplementación Vit. A en niños afectó en la abundancia de Bifidobacterium o de Proteobacteria en la infancia.

Se obtuvieron resultados notorios ya que la regresión lineal mostró que la abundancia de Bifidobacterium en la primera infancia fue menor en los niños que en las niñas, sin embargo, los niños que recibieron suplementación con vitamina A tuvieron mayor abundancia que los niños que recibieron placebo. El tratamiento con vitamina A no afectó en la abundancia de la Proteobacteria. Por otro lado, se observaron, asimismo, asociaciones específicas de sexo para el estado de Vit. A, incluidas asociaciones positivas de retinol plasmático con Actinobacteria (el filo que contiene Bifidobacterium) así como Akkermansia, un género con posibles beneficios destacados para la salud, para niñas en la infancia tardía. ⁽¹⁸⁾

De esta manera, se ponía de manifiesto que un mejor estado de Vit. A en la infancia podría influir en la salud tanto en esta etapa como en periodos posteriores de la vida al promover el establecimiento de una microbiota óptima y saludable. ⁽¹⁸⁾

Siguiendo la línea de la inmunidad inespecífica, un estudio realizado pondría de manifiesto si puede ser necesario niveles más elevados de Vit. A para mantener la función inmunológica innata normal.

De esta manera, se partió del dato de las reservas óptimas de Vit. A en el hígado, por encima de la concentración mínima recomendada de 0.070 $\mu\text{mol} / \text{g}$ utilizada para el establecimiento de la (RDA), basada en el mantenimiento de la función de la retina. ⁽¹⁷⁾

Ahmad et al. llevaron a cabo un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 8 semanas con una muestra de varones sanos (de 20 a 30 años) con un nivel bajo de retinol sérico ($<1 \cdot 22 \text{ mmol} / \text{l}$) y una proteína hematológica y reactiva normal ($<5 \text{ mg} / \text{l}$). Su objetivo fue proponer si eran necesarios elevados para mantener la función inmune innata normal. Los sujetos fueron aleatorizados para recibir vitamina A ($4 \times 60 \text{ mg}$ de retinol equivalente) o placebo (aceite de maíz) (días 7, 12, 17, y 22). ⁽¹⁷⁾

Los resultados mostraron una correlación positiva significativa entre las reservas de vitamina A del grupo tratado y las células NK de sangre periférica, así como una asociación similar, marginalmente significativa para las células NKT. Por otro lado, también se demostró una explosión oxidativa de los monocitos incrementada. Asimismo, se midieron moléculas como la quimiocina IP10, que es inducida por células Th1 productoras de $\text{IFN}\gamma$ en muchos tipos de células. El IP10 sérico aumentó en respuesta a la suplementación con vitamina A y asociándose de forma positiva con las reservas de vitamina A en el hígado. ⁽¹⁷⁾

Por otro parte, las reservas de vitamina A del grupo suplementado tendieron a asociarse negativamente con IL-6 ($P = 0,07$) y con IL-17 ($P < 0,05$). Además, las concentraciones séricas normalizadas de IL-6 e IL-17 analizadas juntas fueron negativamente. Hay que tener en cuenta que, la IL-6 es una citocina proinflamatoria que puede promover el desarrollo de células Th17. ⁽¹⁷⁾

De esta manera, con este estudio se establecería que la vitamina A puede descender el desarrollo de Th17 en seres humanos, sugiriendo que una dieta alta en vitamina A podría disminuir el riesgo o la gravedad de la enfermedad autoinmune, pero también notifica que las respuestas protectoras mediadas por Th17 (por ejemplo, contra *Candida albicans*) también podrían estar disminuidas. ⁽¹⁷⁾

Por otro lado, y con relación a la línea de investigación de la inmunidad innata y las células NK un estudio realizado por **Santos et al.** informó de que hombres ancianos (65-84 años) suplementados con betacaroteno (50 mg de lurotina en días alternos) tuvieron una actividad de células NK significativamente mayor que los hombres ancianos que recibieron placebo. Se trató de un estudio a largo plazo, de 10-12 años siendo un estudio que representa el primer análisis de los efectos a largo plazo de suplementación con betacaroteno sobre la actividad de las células NK en una población sana que envejece. ⁽¹⁶⁾

Hay que tener en cuenta que, para este estudio transversal, doble ciego, controlado con placebo se utilizó como suplemento un betacaroteno, que tiene actividad provitamina A. En el intestino de mamíferos, las enzimas β -caroteno 15-15'-oxigenasa (BCO1) y 9,10 oxigenasa (BCO2), son aquellas que transforman estos carotenoides en la vitamina A. ^(16, 59)

En los resultados también se vio una correlación positiva significativa entre el porcentaje de células NK CD16 y la actividad de las células NK ($r = 0,471$, $P = 0,002$). Sin embargo, la IL-2, un estimulador fundamental de la expansión clonal de las células NK, no contribuyó al aumento de la actividad de las células NK observada entre los sujetos ancianos suplementados debido a que no se detectaron diferencias significativas en la producción de IL-2 como resultado de suplementación de betacaroteno. ⁽¹⁶⁾

De esta manera, se pondría de manifiesto, que una mayor ingesta de betacaroteno por parte de las personas mayores pudiera ser beneficiosa para mejorar la actividad de las células NK, aumentando potencialmente la vigilancia viral y tumoral y proporcionando un posible vínculo entre la ingesta de betacaroteno y ciertos cánceres. Esto se debe a que la evidencia sugiere que existe un papel fundamental para la actividad de las células NK contra los tumores. ^(16, 60)

En conclusión, y en base a estos estudios, se muestra que las reservas de vitamina A estarían asociadas con concentraciones más elevadas de células NK, que eliminan células cancerosas y protegerían contra infecciones virales, mayor producción de ROS (Especies reactivas del oxígeno) por monocitos estimulados, sugiriendo una protección incrementada contra infecciones bacterianas. Asimismo, las reservas de vitamina A estarían asociadas a concentraciones séricas más incrementadas de la quimiocina IP10, indicando una mayor respuesta a los patógenos que provocan respuestas Th1, y concentraciones séricas más disminuidas de IL-17 e IL-6, lo que sugiriendo una menor respuesta potencial a los microorganismos patógenos que provocan respuestas de las Th17. ^(16,17,18)

5.1.2.2 Inmunidad específica

Ahmad et al. realizaron un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 8 semanas para determinar, asimismo, y como ya habían planteado con anterioridad con parámetros analizados para la inmunidad innata, si eran necesarios niveles más altos para mantener la función inmunológica normal, esta vez, con mediciones de factores de la inmunidad específica. ⁽²³⁾

Basados en una concentración mínima recomendada de $0.070 \mu\text{mol} / \text{g}$ de reservas hepáticas de vitamina A los sujetos fueron aleatorizados para recibir vitamina A (240 mg en cuatro dosis) o placebo durante las semanas 2 y 3. ⁽²³⁾

El presente estudio encontró una correlación positiva significativa entre las reservas de vitamina A y las células T totales o vírgenes en sangre periférica. IL-2, IL-4 y TNF α estimulados por mitógenos

aumentaron de forma significativa en el grupo de vitamina A, pero no en el grupo placebo después de la suplementación, mientras que la creación de IL-10 se correlacionó significativa y negativamente con las reservas de vitamina A. El análisis de regresión lineal segmentado reveló que los recuentos de células T vírgenes y la blastogénesis de células T se asociaron positivamente con las reservas de vitamina A por encima pero no por debajo de $0 \cdot 070$ mmol / g de hígado. ⁽²³⁾

Esto ponía de manifiesto la sugerencia de que el nivel de índice actual de $0 \cdot 070$ μ mol / g para establecer la RDA sería óptimo para mantener la respuesta protectora a la inmunización, pero que los incrementos por encima de este nivel pueden 'mejorar' la proliferación y producción de células T específicas de antígeno y de algunas citoquinas. ⁽²³⁾

Otro estudio realizado por **Semba et al.** marcó un objetivo de llegar a la determinación de que, si la deficiencia de Vit. A estaba asociada con anomalías en subconjuntos de células T y si la sp con Vit. A afectaba a los subconjuntos de células T. Demostraron que en la deficiencia de vitamina A tenía proporciones anormales de subconjuntos de células T (una mayor proporción de células CD8, una menor proporción de CD4-CD8 y una menor cantidad de células T CD4 vírgenes), que fue revertida después de la sp con Vit. A. ⁽²⁰⁾

Rahmah et al., por otra parte, corroboraron que, en un estudio con una muestra de infantes, menores de 6 meses, aquellos con concentraciones séricas adecuadas de retinol ($> 0,7$ μ mol / L) posteriormente a la suplementación, los infantes suplementados tuvieron una proporción significativamente mayor de pruebas de CMI (Inmunidad mediada por células) positivas que los infantes con placebo (prueba de chi-cuadrado: 8,99, $P = 0,008$). Sin embargo, entre los infantes con concentraciones bajas de retinol sérico ($<0,7$ μ mol / L) después de la sp, la sp de Vit. A no tuvo ningún efecto sobre la respuesta de CMI. ⁽²¹⁾

Hay que resaltar que, el CMI fue mejor en infantes bien nutridos independiente de la suplementación. De esta manera, y, por otro lado, se pondría de manifiesto que múltiples deficiencias de micronutrientes podrían provocar una inmunidad celular general deprimida. En estas circunstancias, la sp con un solo micronutriente, como la Vit. A, podría no llegar a ser eficaz para mejorar su sistema inmunológico, poniendo en relieve y demostrando la sinergia de todos los micronutrientes para un óptimo funcionamiento del sistema inmunitario. ⁽²¹⁾

Asimismo, se ha estudiado la respuesta inmunitaria a la inmunización contra el tétanos como medida de la inmunocompetencia. **Semba et al.** con un ensayo clínico aleatorizado, doble enmascarado controlado con placebo estudió niños clínicamente con parámetros normales ($n=118$) y niños con xeroftalmia leve ($n=118$) que fueron asignados aleatoriamente para recibir vitamina A oral (60,000 μ g de retinol equivalente) o recibir placebo. Dos semanas después del tratamiento, los niños fueron inmunizados con la vacuna contra la difteria-tos ferina-tétanos. ⁽¹⁹⁾

Se obtuvieron unos resultados que demostraron que los niños clínicamente con parámetros óptimos y xeroftálmicos que recibieron el tratamiento con vitamina A tuvieron una respuesta de IgG significativamente mayor al toxoide tetánico que los niños clínicamente con parámetros normales y xeroftálmicos que recibieron placebo ($P < 0.05$).⁽¹⁹⁾

Hay que citar que, según el Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría 2021 en base a las Recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas, la vacuna frente a la difteria, el tétanos y la tosferina (DTPa/Tdpa).se establecería en 5 dosis comprendidas entre el periodo de tiempo de 2 y 4 meses hasta los 12-14 años. De esta manera y según los resultados, la ingestión de vitamina A con anterioridad a las dosis indicadas mejorarían la respuesta de IgG al toxoide tetánico.⁽⁶¹⁾

Por otra parte, la Vit. A también está implicada dentro de la inmunidad adquirida y específica en el proceso de las células B. En un estudio de **Aukrust et al.** examinaron el posible papel de la deficiencia de Vit. A en la inmunodeficiencia común variable (IDCV). Hay que resaltar que, la IDCV es un conjunto de síndromes de deficiencia propios de las células B con una producción de los anticuerpos alterada. Asimismo, se producen infecciones bacterianas recurrentes como una de las manifestaciones principales, sin embargo, las disfunciones inmunológicas también pueden incluir macrógrafos y células T.⁽²²⁾

Los resultados concluyeron que la mayor parte de los pacientes con IDCV tenían niveles reducidos de Vit. A en comparación con los controles sanos. La deficiencia de Vit. A se asoció con la aparición de esplenomegalia e infecciones bacterianas crónicas, así como con niveles incrementados de neopterina.⁽²²⁾

Asimismo, la suplementación con vitamina A mejoró la producción de IgG estimulada por anti-CD40, los niveles de IgA en suero y la proliferación de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) estimuladas por fitohemaglutinina (PHA).⁽²²⁾

Por otro lado, la sp con Vit. A en pacientes con niveles disminuidos de vitamina A dio como resultado un incremento de los niveles de interleucina-10 (IL-10) y una disminución de los niveles del factor de necrosis tumoral alfa (TNFalfa)⁽²²⁾

Así pues, se midió un incremento en los niveles de IL-10 tras la suplementación con Vit. A en pacientes con niveles bajos de este micronutriente, en contraposición con los resultados del estudio anteriormente citado de **Ahmad et al.** La diferencia puede deberse a las diferentes características de la muestra, por ejemplo, el hecho de que en la investigación de **Aukrust et al.** participaron pacientes con IDCV, factor para tener en cuenta. Por otro lado, las dosis de Vit. A administradas durante las intervenciones eran muy distintas. De esta manera puede ser un aspecto fundamental, sin embargo, se necesitan más estudios para observar la modulación de IL-10 por parte de la Vit. A.^(22, 23)

5.1.2.3 Mortalidad y morbilidad en niños

Según los datos de la Oficina Europea de Estadística (Eurostat), España ha disminuido un total de un 44,9% el índice de mortalidad en los últimos 20 años. El proceso ha sido positivo partiendo de los datos en 1998, con una tasa de mortalidad infantil de 4,9 muertes por cada 1.000 nacidos vivos hasta el 2,7% estimada en 2018. Estos datos son óptimos y habría que estudiar los factores que han propiciado esta evolución, de esta forma, hay que establecer qué papel desempeñaría la vitamina A en el descenso de la morbilidad y mortalidad infantil. ⁽⁶²⁾

Rahmathullah et al. con un objetivo prioritario de determinar si el consumo constante de Vit. A (al menos equivalente a la cantidad diaria recomendada) mejora la morbilidad y mortalidad en niños con deficiencia clínica y desnutrición en este micronutriente obtuvo destacados resultados. ⁽²⁵⁾

El riesgo de mortalidad y morbilidad disminuyó en el grupo tratado con Vit. A. El riesgo en el grupo tratado con Vit. A fue menos de la mitad que en el grupo de control. Asimismo, hay que destacar que el riesgo descendió más entre los niños menores de 3 años y entre los que padecían desnutrición crónica, manifestada por el retraso del crecimiento. ⁽²⁵⁾

Los resultados de este estudio basado en la comunidad indican de forma clara y relevante que para tratar y paliar la deficiencia clínica de Vit.A aseguraría un consumo constante de Vit. A al menos equivalente a la cantidad diaria recomendada mejorando la supervivencia de los niños y reforzando su sistema inmunitario. ⁽²⁵⁾

Hay que destacar y poner de manifiesto que las tasas de mortalidad fueron de 10,5 por 1000 en el grupo de control en comparación con 4,8 por 1000 en el grupo tratado. De esta manera, podría ser muy posible que fuera un factor importante en la reducción durante los 20 años de la mortalidad infantil en España. ⁽⁶²⁾

Sommer et al. en un ensayo comunitario aleatorizado y controlado demostró que, entre los niños de 12 a 71 meses al inicio del estudio, la mortalidad en los grupos control fue un 49% mayor que en aquellas que se suministraron los suplementos. Fue un estudio que precedió al de **Rahmathullah et al.** que corroboraba que la Vit. A tiene un papel en la reducción de la mortalidad y morbilidad infantil. Sin embargo, hay que destacar que el impacto de la suplementación con Vitamina A pareció ser superior en niños que en niñas. ^(24,25)

Otro estudio como el de **Daulaire et al.** mostraron que una sola dosis alta de Vit. A administrada a todos los niños menores de 5 años disminuyó de forma significativa el riesgo de muerte entre una población desnutrida con alta mortalidad y prevalencia de xeroftalmia. De forma más específica, el riesgo de muerte para los niños de 1 a 59 meses en las comunidades que recibieron suplementos fue un 26% más

bajo que en las comunidades sin suplementos. La tasa de mortalidad por la patología diarrea también estuvo reducida. ⁽²⁶⁾

Se utilizaron dosis altas de vitamina A, sin embargo, no se encontraron consecuencias adversas significativas asociadas con la administración de estas dosis a los sujetos en el periodo de las 3 semanas que duró el ensayo correspondiente.

5.1.2.4 Virus de la inmunodeficiencia humana

Según los datos sobre la vigilancia epidemiológica del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en España en 2019 se notificaron 2.698 casos nuevos diagnósticos de VIH, con una proporción significativamente mayor en varones, englobando un porcentaje del 85,8% sobre el total. De esta forma, y aunque la mejora respecto a décadas anteriores es destacable, la tasa es superior a la media de los países de Europa Occidental, así como a la media de la Unión Europea. ⁽⁶³⁾

La Vit. A es un micronutriente fundamental para la correcta función inmunológica, y su deficiencia parece ser un factor de riesgo importante para la progresión de la enfermedad durante la infección por VIH. ⁽²⁷⁾ Se establece que es bastante frecuente entre los pacientes infectados por el VIH, incluso en países con elevado desarrollo económico. ⁽³⁰⁾

Con relación a estos hechos, **Semba et al.** demostró que la deficiencia de Vit. A puede ser común durante la infección por VIH-1 así como la deficiencia de vitamina A está asociada con una reducción de las células T CD4 circulantes y un incremento de la mortalidad. ⁽²⁷⁾

De esta manera, se constató que más del 15% de los individuos seropositivos al VIH-1 tenían niveles plasmáticos de Vit. A más bajos a 1,05 $\mu\text{mol} / \text{L}$, un nivel compatible con la deficiencia de este micronutriente. Por otro lado, los individuos VIH-1-seropositivos tenían niveles medios de vitamina A en plasma inferiores que los individuos VIH-1-seronegativos. Asimismo, un hecho significativo fue que la deficiencia de vitamina A se asoció con niveles más bajos de CD4 tanto en individuos seropositivos como en individuos seronegativos. En los participantes positivos VIH, la deficiencia de vitamina A se asoció también con un incremento de la mortalidad. ⁽²⁷⁾

Por otra parte, hay que tener en cuenta que la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda en cuanto al tratamiento de la deficiencia de vitamina A en pacientes adultos que están infectados por el VIH las mismas dosis que las recomendadas para pacientes VIH negativos, correspondiente a una dosis única de 200.000 UI para individuos que son asintomáticos y 10.000 UI / d durante 3 meses en los casos la enfermedad ocular, xeroftalmia. ⁽⁶⁴⁾ Sin embargo y como pone de manifiesto **Neves et al.** faltan estudios clínicos que demuestren la eficacia de este esquema planteado. De esta manera, la propuesta de su estudio fue realizar una evaluación de la eficacia de la suplementación con altas dosis de retinol en

pacientes infectados por el VIH con deficiencia de vitamina A. ⁽³⁰⁾ Hay que resaltar que, todos los pacientes estudiados perdieron cantidades destacadas de retinol en la orina.

Se obtuvieron resultados de que la dosis de 600.000 UI indujo un incremento medio significativo en los niveles séricos de 0,47 $\mu\text{mol} / \text{L}$ en el período de tres meses. Por otro lado, aquellos que recibieron 300.000 UI mostraron un aumento medio de 0,29 $\mu\text{mol} / \text{L}$. Por contra, los pacientes que no recibieron terapia sustitutiva presentaron un descenso significativo en los niveles de retinol sérico, observándose en los valores iniciales y finales de 1,77 $\mu\text{mol} / \text{L}$ y 1,55 $\mu\text{mol} / \text{L}$. ⁽³⁰⁾

Se puso en relevancia que los individuos con una peor respuesta a la suplementación presentaron una mayor pérdida urinaria de retinol al comienzo del estudio. Asimismo, en la presente serie, incluso con una suplementación media de 771428 UI de retinol durante todo el período de seguimiento, y una dosis 3,8 veces superior a que es recomendada por la OMS seis pacientes finalizaron el estudio con niveles marginales de retinol sérico, así como uno de ellos siguió teniendo unos niveles séricos de Vit. A más disminuidos a los normales. ⁽³⁰⁾

Estos aspectos ponían de manifiesto que, ante una alta pérdida urinaria de este nutriente, podía existir la necesidad de volver a redefinir la dosis ideal para el tratamiento de las personas que están infectadas por el VIH. ⁽³⁰⁾

Por otro lado, también se han realizado estudios en cuanto a la vacunación, la Vit.A y pacientes seropositivos al VIH. De esta manera, un ejemplo destacado es el estudio aleatorizado doble ciego de **Hanekom et al.** en el que se partió con un objetivo de evaluar si la terapia con vitamina A antes de la vacunación contra la gripe mejoraría las correspondientes respuestas serológicas a esta vacuna. También se evaluó si los cambios en la carga viral del VIH después de la vacunación serían modulados por esta terapia con vitamina A. ⁽²⁸⁾

De esta manera, se administró Vit. A a niños infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana antes de la vacunación contra la gripe. Se obtuvo resultados como la no mejora de las respuestas serológicas tras la vacuna, sin embargo, sí disminuyó el incremento de la carga viral del virus de la inmunodeficiencia humana 14 días tras la vacunación. (1) Resaltar que el grupo seleccionado tenía unos niveles normales de vitamina A (niveles plasmáticos $>10 \mu\text{g} / \text{dL}$) ⁽²⁸⁾

Hay que citar que, en este estudio, la terapia con vitamina A no aumentó las respuestas serológicas a la vacunación contra la gripe en niños infectados por el VIH. En un estudio tratado con anterioridad (Apartado Inmunidad Adquirida), los niños indonesios (VIH-seronegativos) tenían una respuesta mayor de anticuerpos (IgG) al toxoide tetánico (un antígeno que es dependiente de células T similar a la vacuna contra la gripe) después del tratamiento con vitamina A. Resaltar que, la deficiencia manifiesta de vitamina A (niveles plasmáticos $<10 \mu\text{g} / \text{dL}$) era frecuente; por contra, ninguno de los niños estudiados

en este estudio tenía una deficiencia manifiesta de vitamina A. De esta manera, se destaca que esta diferencia puede explicar el por qué la vitamina A no mejoró las respuestas serológicas en la correspondiente cohorte. ⁽²⁸⁾

Asimismo, se observó en el estudio las diferencias significativas en cuanto a la carga viral de VIH tras la vacunación, comparando el grupo placebo (con un aumento de la carga viral de VIH) y el tratado con vitamina A (con una disminución de la carga viral del VIH), y, aunque probablemente sólo tengan una importancia clínica marginal, se necesitan más estudios para destacar de forma más específica y profunda este efecto modulador. ⁽²⁸⁾

Por otra parte, y según los datos de España recopilados en 2019 hay que tener en cuenta que, aunque el porcentaje es mínimo (0,1% sobre un total de n=2.698), sigue persistiendo la transmisión materno-infantil del VIH. ⁽⁶³⁾

Filteau et al. tras la realización de un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de Vit. A durante el embarazo obtuvieron los resultados que sustentaban la suplementación con Vit. A en mujeres embarazadas VIH-seropositivas puede prevenir el deterioro de la integridad intestinal en el subgrupo de sus bebés que fueron infectados con una transmisión materno-infantil. Hay que tener en cuenta que se han observado efectos teratogénicos por la ingestión de embarazadas de suplementos de Vit. A en ciertas dosis; por ende, sería recomendable no ingerirlos en primer trimestre del embarazo. En este ensayo se realizó en aproximadamente la semana 29 de embarazo. ^(11, 29)

De esta manera, mejorar el estado de vitamina A de los lactantes infectados por el VIH podría disminuir su morbilidad gastrointestinal. ⁽²⁹⁾

5. 2 VITAMINA D Y SISTEMA INMUNITARIO

5.2.1 RESERVA VITAMINA D, DEFICIENCIA E INMUNIDAD

Los requerimientos de Vit. D pueden satisfacerse por la exposición de la luz solar y por el consumo de alimentos o ingestión de suplementos. Hay que citar que, las necesidades de Vit. D podrían verse modificados por la edad o situaciones especiales como la lactancia o el embarazo. Distintas sociedades científicas recomiendan suplementar con 600 UI para prevenir el déficit de este micronutriente, sin embargo, aún existe controversia. Por ejemplo y en cuanto a lo citado, las recomendaciones de la EFSA (European Food Safety Authority) y FNB (Food and Nutrition Board) no variarían en función a la lactancia o el embarazo en comparación con las mujeres adultas.

Como se ha comentado con anterioridad también existen tablas como CESNID que donde establecen unos promedios de las tablas de referencia más importantes. ⁽¹¹⁾

Según los datos obtenidos de la Ingesta Nacional de Encuesta Dietética (ENIDE) en España la toma de este micronutriente observada de Vit. D es mayor en hombres (4,28 µg/día) que en mujeres (3,65 µg/día). Tras realizar una comparación con las IDR españolas que se establecen en este estudio se observa que no se alcanzan los niveles establecidos de referencia, de forma especial en los tramos de edad más avanzados, en concreto en mujeres comprendidas entre una franja de edad de 45 y 64 años. De esta forma, se registrarían ingestas inferiores al 80% de las IDR pudiendo ser un indicativo de deficiencia. Resaltar que, el percentil 97,5% de ingesta resulta de destacada importancia a la hora de la prevención de excesos de determinados nutrientes, así como sus déficits. ^(9,11)

Sin embargo, siguiendo la misma línea investigativa de la Vit. A una vez ya prevalente la deficiencia, así como ciertas patologías destacadas en la sociedad española se plantea el beneficio del aporte de ciertos micronutrientes a través de la suplementación óptimamente establecida sobre la modulación del sistema inmune. Se estudiará si pudieran ocasionarse problemas de las dosis al superar el límite superior de ingesta tolerable (UL).

5.2.1.1 Inmunidad innata

El mantenimiento de un óptimo funcionamiento y preservación de la primera línea de defensa del organismo, así como de la respuesta inmunitaria innata o inespecífica es crucial para la protección frente a patógenos invasores. La evidencia científica sugiere que la Vit. D tiene un papel destacado en la inmunidad innata, incluyendo la prevención de (ITR). De esta forma, **Ginde et al.** con la presunción de que niveles séricos de 25-hidroxivitamina D (25 [OH] D) están asociados de forma inversa con la ITR superior reciente (URTI) autoinformada realizaron una investigación para su constatación. ⁽³²⁾

Se obtuvieron unos resultados en los que la mediana del nivel sérico de 25 (OH) D fue de 29 ng / ml de los participantes informaron de una URTI de manera reciente. Incluso posterior al ajuste de las características clínicas y demográficas, los niveles más descendidos de 25 (OH) D estuvieron asociados de manera independiente con las URTI recientes. Asimismo, la asociación entre el nivel de 25 (OH) D y URTI pareció ser más potente en personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma. De esta forma, se estableció que los niveles séricos de 25 (OH) D estaban asociados inversamente con las URTI. ⁽³²⁾

Hay que tener en cuenta que, los niveles de Vit. D fluctúan durante el año. Sin embargo, a pesar de que las tasas de infecciones estacionales fueron variables, (más bajas en el verano y más elevadas en el invierno), la asociación de niveles más disminuidos de Vit. D en suero e infección se mantuvo durante cada periodo o temporada. ⁽³²⁾

Otro estudio relacionado es el realizado por **Laaksi et al.**, se partió de un objetivo primordial de explorar si existía una asociación entre la insuficiencia de vitamina D y la infección aguda del tracto respiratorio en hombres jóvenes. ⁽³¹⁾

Se trató de un estudio transversal con una muestra total de 800 reclutas militares en Finlandia, estratificando a estos varones según los niveles séricos de Vit. D. Se encontró una asociación en la que los reclutas con niveles más disminuidos de Vit. D perdieron de forma significativa más días de servicio activo debido a las URTI que los reclutas con niveles más elevados de Vit. D (por encima de 40 nmol). De forma resumida se puede citar que se ha realizado una constatación de que la deficiencia de Vit. D conlleva a un desequilibrio inmunitario innato frente a infecciones. ⁽³¹⁾

Por otro lado, se ha probado el efecto de la 25 (OH) D (HyD) en comparación con la Vit. D (3) en los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D (25 (OH) D) y los marcadores de inmunidad innata. **Bischoff-Ferrari et al.** realizaron este estudio, en el que midieron 7 marcadores de inmunidad innata (eotaxina - citoquina quimiotáctica de eosinófilos-, interleucina [IL] -8, IL-12, proteína inducida por interferón gamma de 10 kDa [IP- 10], proteína inflamatoria de macrófagos beta [MIP-1 β], proteína quimiotáctica de monocitos-1 [MCP-1], y "Regulación tras la activación, células T normales expresadas y secretadas" [RANTES]). ⁽³³⁾

Se obtuvieron unos resultados en los que ambos tipos de Vit. D contribuyeron a un descenso en cinco de los siete marcadores de inmunidad innata, de forma significativa más pronunciada con HyD para eotaxina, MCP-1, IL-12, y MIP-1 β . Se relaciona de manera positiva estos hechos debidos, por ejemplo, RANTES e IP-10 ambas quimiocinas desempeñan un papel importante en la patogenia del asma, al igual que los eosinófilos, los cuales son reclutados en los pulmones por la eotaxina. ⁽³³⁾

Los datos experimentales y de observación apoyan de esta manera la función de la Vit. D en la respuesta inmune de este tipo.

5. 2. 1. 2 Inmunidad específica

En el campo de la inmunidad adquirida se han realizado estudios como el de **Konijeti et al.**, ⁽³⁴⁾ en el que se partió de un objetivo principal de determinar si la vitamina D3 oral influía en la activación de los linfocitos T en humanos con deficiencia de Vit. D. En esta investigación participaron adultos con esta deficiencia de Vit. D e hipertensión en etapa I anterior o inicial no tratada. Una vez reunida la muestra, los sujetos al azar fueron asignados a dosis bajas (400 UI diarias) o altas (4000 UI diarias) de Vit. D3 oral durante el periodo de 6 meses.

Los resultados recogieron unos datos en los que el tratamiento con 4000 UI de vitamina D3 disminuyó la liberación intracelular de CD4 + ATP en 95,5 ng / ml. Por contra, 400 UI de vitamina D3 redujeron la liberación intracelular de CD4 + ATP en 0,5 ng / ml. En un modelo de probabilidades proporcionales, la Vit. D3 en dosis altas tenía más probabilidades que la Vit. D3 en dosis bajas de reducir la liberación de ATP CD4 +. De esta manera, se encontró que que la vitamina D3 en altas dosis disminuyó de manera significativa la activación de las células T CD4 + en comparación con la Vit. D3 en bajas dosis, lo que proporciona una evidencia resaltable en humanos de que la Vit. D podía influir en la inmunidad mediada por células. ⁽³⁴⁾

Por otro lado, en cuanto a la respuesta de la vacunación **Goncalves-Mendes et al.** realizaron un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con una base investigativa a constatar de que si la sp con Vit. D en personas de la tercera edad con deficiencia podría mejorar la seroprotección y la respuesta inmunitaria contra la vacunación de la gripe. ⁽³⁵⁾

Se encontró que los niveles de 25- (OH) D en suero incrementaron después de la sp. Sin embargo, no se observaron diferencias en los niveles de catelicidina sérica, anticuerpos y producción de ROS en los grupos tratados con Vit. D frente a placebo. Se observaron en una fase del estudio niveles plasmáticos más bajos de TNF α e IL-6, y niveles más elevados de TGF β . La relación Th1 / Th2 fue menor en el grupo de Vit. D en en período final de 3 meses tras la suplementación. ⁽³⁵⁾

Así pues, se ponía de manifiesto que la suplementación con Vit. D podría promover un nivel plasmático más elevado de TGF β en respuesta a la vacunación contra la gripe sin una mejora de la producción de anticuerpos. Asimismo, esta sp parecía dirigir la polarización de los linfocitos hacia una respuesta inmunitaria tolerogénica. ⁽³⁵⁾

5. 2. 1 .3 Enfermedades autoinmunes

5.2.1.3.1 Esclerosis múltiple (EM)

Según las cifras recogidas sobre la población española en el Atlas de EM en España hay 55.000 personas con esta patología. Además, la prevalencia es de 120 casos por cada 100.000 habitantes, es decir, 1 de cada 800 personas tiene la enfermedad de EM. Se ha calculado que de media hay 158 personas diagnosticadas de manera mensual. Estos datos son recopilados en el año 2020. ⁽⁶⁵⁾

De esta manera, para los españoles que la sufren la EM puede tener un importante impacto en la calidad de vida. La inflamación local en el sistema nervioso central (SNC) conlleva a alteraciones en la conexión y señalización de las neuronas que están afectadas, lo que da lugar a una gran variedad de síntomas,

como disfunción sensorial o motora entre ellos. Además, es frecuente el trastorno depresivo en la EM.
(38)

Rolf et al. en relación con la evidencia científica de que en los pacientes con EM los síntomas depresivos son comunes y, tanto la depresión como la EM se han asociado con una deficiencia de la Vit D plantearon los objetivos de su correspondiente estudio. (38, 66)

Dado que los procesos sobre la inflamación mediados por citoquinas desempeñan un papel en la patogenia de estos dos trastornos, plantearon una investigación orientada a demostrar si la suplementación con Vit. D3 reducía los síntomas depresivos en la EM a través de sus características inmunomoduladoras. El grupo de muestra estaba conformado por sujetos entre 18-55 años con EMRR (EM remitente recurrente). (38)

Los resultados se obtuvieron con puntuaciones de depresión antes y después del ensayo con la sp medidas mediante la subescala de depresión de la Escala de depresión hospitalaria (HADS) (HADS-D). Se mostró un descenso significativo dentro del grupo de vitamina D3, una tendencia hacia la reducción dentro del grupo de placebo, sin embargo, sin disminuciones significativamente distintas entre los grupos. Asimismo, no se detectaron reducciones en el equilibrio de citocinas anti y proinflamatorias, secretadas por parte de los leucocitos estimulados y células T CD8 +, en el grupo tratado con la Vit. D3 en comparación con el grupo de placebo. (38)

Por lo tanto, no se encontró evidencia destacada en cuanto a la reducción de los síntomas depresivos o biomarcadores relacionados con la suplementación con Vit. D3 en pacientes con EM en esta investigación, por ello se necesitan más estudios para determinar si es beneficiosa la Vit. D3 en la depresión manifiesta en la EM. (38)

Por otro lado, **Correale et al.** llevaron a cabo una investigación más general sobre los supuestos mecanismos reguladores de la Vit. D en la patogénesis de la EM. Se analizó una muestra compuesta por pacientes con EM clínicamente definida, en los que se encontraban sujetos con EM remitente recurrente (EMRR) durante la remisión, pacientes con EM RR durante la recaída y sujetos EM primaria progresiva (EMPP). Además, se estudió la comparación con un grupo control sin esta patología. (37)

Se obtuvieron unos resultados en los que los niveles de 25 (OH) Vit. D y 1,25 (OH) (2) Vit. D, fueron de forma significativa más bajos en los sujetos con EMRR que en el grupo de los controles. Asimismo, los niveles en los pacientes que sufrieron recaídas estuvieron más disminuidos que durante las remisiones. Por contra, los pacientes con EMPP mostraron valores de forma similar a los controles.

Además, la proliferación de células T CD4 + recién aisladas y células T específicas de MBP estuvo inhibida de manera significativa por la Vit. D 1,25 (OH) (2).⁽³⁷⁾

Por otra parte, la Vit D activada mejoró el desarrollo de células productoras de IL-10 y descendió el número de las células secretoras de IL-6 e IL-17. Otro resultado concluyente fue que la 1,25 (OH) (2) Vitamina D también incrementó la expresión y la actividad biológica deIDO (indolamina 2,3-dioxigenasa), provocando un ascenso significativo en el número de células T reguladoras CD4 + CD25 +.⁽³⁷⁾

De esta forma y en su conjunto, estos hallazgos ponían de manifiesto que la 1,25 (OH) (2) vitamina D jugaría un papel destacado en la homeostasis de los linfocitos T durante el curso de la EM.⁽³⁷⁾

Por otra parte, el estudio **Munger et al.** buscó determinar si los niveles de 25-hidroxivitamina D están asociados con el riesgo de padecer esta patología, tan recurrente en la población española.

Entre la población categorizada “Raza/etnia blanca” el riesgo de EM disminuyó de manera significativa con el aumento de los niveles de 25-hidroxivitamina D. Hay que destacar que, la relación inversa con el riesgo de EM fue particularmente sólida para los niveles de 25-hidroxivitamina D medidos antes de la edad de 20 años. Entre los sujetos categorizados como “Raza/etnia negra e hispana” que tenían niveles más bajos de 25-hidroxivitamina D que los blancos, no fueron encontradas asociaciones significativas entre la Vit. D y el riesgo de EM.⁽³⁶⁾

Este último resultado como se cita en el estudio puede deberse al tamaño de muestra más pequeño, así como a los niveles más bajos de 25-hidroxivitamina D que pueden haber descendido el poder de detección de una asociación en este grupo.⁽³⁶⁾

Sin embargo, y como se pone de manifiesto de forma general la Vit. D podría tener un papel destacado en el transcurso y en la disminución del riesgo de la EM.⁽³⁶⁾

5.2.1.3.2 Lupus eritematoso sistémico (LES)

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una de las patologías reumáticas sistémicas que se dan con más frecuencia, y, con una incidencia en ascenso. En la población española, su prevalencia aproximada es de 9 por 10.000 habitantes. Pese a que su pronóstico ha ido mejorando, es un hecho que la calidad de vida de este paciente es claramente inferior a la de la población general, así como se tiene constancia de que el riesgo de muerte es de 2 a 3 veces superior.⁽⁶⁷⁾

Se trata de una patología autoinmune dependiente de linfocitos B y T caracterizada por la aparición de autoanticuerpos, depleción de (Tregs) e incremento de linfocitos Th17. A su vez, los niveles aumentados de IFN- α están asociados de forma íntima con manifestaciones de la patología, abarcando la creación de los autoanticuerpos, así como manifestaciones hematológicas, renales, hematológicas y del SNC. ^(39, 68)

Bajo toda esta evidencia científica, **Terrier et al.** en un estudio prospectivo evaluaron los efectos inmunológicos y la seguridad de la suplementación con Vit. D en sujetos con LES con hipovitaminosis D. ⁽³⁹⁾

Así pues, se obtuvieron unos resultados en los que los niveles séricos de 25 (OH) D se incrementaron de forma drástica con la suplementación con Vit. D. Además, la Vit. D fue bien tolerada e indujo un incremento preferencial de las células T CD4 + vírgenes, un ascenso de las Tregs y un descenso de las células efectoras Th1 y Th17. Hay que resaltar que, la Vit. D también indujo una baja de las células B de memoria y de los anticuerpos anti-ADN. Un hecho destacado fue, asimismo que, no se observó brotes de LES durante el período de seguimiento de los 6 meses. ⁽³⁹⁾

Por otra parte, **Abdel et al.** evaluaron la prevalencia de la deficiencia de vitamina D en pacientes con LES. Asimismo, analizaron la posible asociación entre esta deficiencia y las manifestaciones clínicas del LES, y su efecto sobre la expresión del gen del interferón alfa (IFN- α) y el nivel sérico. ⁽⁴⁰⁾

La deficiencia de vitamina D fue prevalente en el 20,30%, mientras que la insuficiencia se observó en el 42,40% del grupo global de sujetos. Los niveles de 25 (OH) D3 descendieron de forma significativa en el grupo de patología grave y en el conjunto de pacientes con nefritis lúpica. A su vez, hubo una correlación negativa significativa entre el nivel de 25 (OH) D3 el IFN- α y su la expresión génica en todos los sujetos; siendo más destacable en el grupo con nefritis lúpica. ⁽⁴⁰⁾

De esta manera, los estudios sugerirían el papel beneficioso de la Vit. D en la modulación inmunológica en los pacientes con LES. ⁽⁴⁰⁾

5.2.1.3.3 Artritis reumatoide (AR)

La artritis reumatoide (AR) es una patología inflamatoria crónica con un impacto notable sobre la vida del propio paciente. En España se ha estimado una prevalencia aproximada del 0,5%, superior en mujeres y en áreas urbanas. A su vez, tiene una incidencia al año de 8,3 casos/100.000 adultos que tienen una edad mayor a 16 años. ⁽⁶⁹⁾

La modulación del sistema inmunitario parte de la Vit. D en el transcurso de esta patología se ha reflejado en estudios como el de **Boudonno et al.**, el objetivo prioritario de este estudio fue realizar una evaluación de las diferencias en los subtipos de células T auxiliares y precursores de osteoclastos (pOC) en sangre entre los sujetos pacientes afectados por AR en edad temprana (eRA). En el estudio participaron a su vez un grupo de controles sanos. ⁽⁴¹⁾

En la primera etapa de la investigación se compararon entre los sujetos control y eRA los niveles de Vit. D 25OH, subtipos de las células T auxiliares, pOC, incluidas las citoquinas clásicas y neoclásicas y proinflamatorias al inicio. ⁽⁴¹⁾

De forma posterior, los pacientes con eRA fueron asignados de forma aleatoria al tratamiento con: metotrexato (MTX) 15 mg por semana y metilprednisolona (GC) por la vía oral 2-4 mg al día más colecalciferol 300,000 UI (N = 21) o placebo (n = 18) en tan sólo una sola administración. Hay que resaltar que los controles sanos no participaron en esta fase de análisis. ⁽⁴¹⁾

Se encontraron resultados en los que se mostró que los pacientes con eRA difirieron de manera significativa de los controles emparejados por sexo y edad para los niveles de 25-OH Vit. D, subconjuntos de células Th con incremento de células CD4 + / IFN γ +, CD4 + / IL4 +, CD4 + / IL17A + y CD4 + / IL17A + / IFN γ +, y ascenso de pOC no clásicos. ⁽⁴¹⁾

Asimismo, también se registró un incremento de TNF α , TGF β 1, RANKL, IL23 e IL-6. Entre los parámetros de experimentación de los OC no clásicos, la IL-6 y IL-23 se correlacionaron de manera grave sobre la actividad de la enfermedad. ⁽⁴¹⁾

Por otra parte, dado que se establecía que el tratamiento estándar con MTX y GC es capaz de llegar a mejorar los síntomas en la clínica, en el estudio de **Boudonno et al.** se mostraba que el tratamiento estándar es eficaz para descender la IL-23, sin embargo, no afectaba al subconjunto Th ni a los pOC. En cambio, el uso combinado de colecalciferol propició una mejora significativa en el efecto del tratamiento sobre la salud general y global de los pacientes con eRA. ⁽⁴¹⁾

5.2.1.3.4 Diabetes mellitus tipo I (T1D)

Según la Federación Internacional de Diabetes (FID) más del 10% de los españoles adultos de más de 34 millones tiene la patología de diabetes. De manera más específica, la prevalencia de diabetes tipo I (T1D) es de 0,2-0,3% del total. Hay que resaltar que, la incidencia anual en menores de 14 años es de 9,5-16 / 100.000 habitantes al año, y, por otra parte, de 15 a 29 años es de 9,9 / 100.000 habitantes anuales. ⁽⁷⁰⁾

Aunque en una primera instancia puede parecer que este tipo de diabetes no está tan presente, es necesario destacar que es un trastorno crónico de carácter relevante.

La T1D está mediada por linfocitos T autoagresivos con un defecto subyacente de las Tregs. La deficiencia de Vit. D es muy prevalente en la T1D, lo que puede agravar la disfunción inmunitaria. De esta forma, **Bogdanou et al.** estudiaron si el tratamiento con dosis altas de Vit.D podría mejorar las Tregs y el metabolismo de estos sujetos ante la patología. ⁽⁴³⁾

Se obtuvieron unos resultados en los que los perfiles de las células T no cambiaron significativamente ($p > 2$) -también fueron unos parámetros analizados-; sin embargo, el cambio intraindividual de Tregs entre mujeres y hombres fue distinto con un incremento significativamente más fuerte en los varones. De esta manera, una dosis diaria de Vit. D de 4000 UI durante 3 meses fue óptimamente tolerada mejorando los Treg en sobre todo en hombres. ⁽⁴³⁾

Por otro lado, **Treiber et al.** examinaron si el colecalciferol podía modificar los defectos en las Tregs en la T1D. Se obtuvo que la capacidad supresora de Treg incrementó con colecalciferol desde el inicio a los 3, 6 y 12 meses. Asimismo, la modificación de la capacidad de supresión en el estudio fue significativamente superior con colecalciferol que en grupo de los placebos. ^(42, 43)

Estos hechos mostraron que el colecalciferol mejoraría la función supresora de Tregs en pacientes con T1D.

Se ponía de manifiesto con estos dos estudios que, la Vit. D podría servir como un posible agente en el desarrollo de específicas terapias de combinación inmunomoduladoras para la T1D. ^(42,43)

5.2.1.4 Virus de la inmunodeficiencia humana

La tendencia sobre las tasas de diagnósticos de VIH en el periodo de tiempo comprendido entre 2010-2019 fue descendente. Sin embargo, y, como se ha citado anteriormente en España, en 2019 se notificaron 2.698 nuevos casos. Hay que tener en cuenta que, el 32,3% de estos diagnósticos se observaron en el grupo de edad comprendido entre 30-39 años. Un 29,1% tenía una edad inferior a 30 años en el momento de la detección del VIH y el 11,9% tenía entre 15 y 24 años. Por otra parte, el porcentaje del 15,6% correspondía a sujetos de 50 años o más. De esta manera, se pone de manifiesto que gran parte de los nuevos sujetos diagnosticados con VIH son pacientes jóvenes. ⁽⁶³⁾

En concordancia con este hecho, **Eckard et al.** realizaron una investigación sobre los cambios en los marcadores de agotamiento y activación inmunitaria después de un periodo de 12 meses de suplementación en jóvenes VIH-seropositivos con supresión virológica e insuficiencia de la Vit. D. ⁽⁴⁶⁾

Resaltar que, la activación y el agotamiento inmunitarios están asociados con mayores complicaciones del VIH, como una peor reconstitución de las células T CD4 + posterior al comienzo la terapia antirretroviral combinada, una progresión más acelerada de la patología y una mayor mortalidad por todas las causas. Además, los jóvenes VIH-seropositivos también tienen un riesgo incrementado a desarrollar comorbilidades relacionadas con el VIH (deterioro neurocognitivo, enfermedades cardiovasculares, osteoporosis, enfermedad renal, neoplasias malignas no definitivas del SIDA...) durante el transcurso de su vida. ⁽⁴⁶⁾

Así pues, con un ensayo aleatorizado, de control activo y doble ciego se investigó con tres dosis distintas de vitamina D3 (18.000 [dosis estándar / control activo], 60.000 [una dosis moderada] y 120.000 UI / mes [una dosis alta]). Se obtuvieron unos resultados destacables tras los 12 meses de suplementación en los que la 25 (OH) D se vio incrementada de forma significativa dentro de cada grupo de dosis con la mayor elevación de las concentraciones (≥ 30 ng / ml) en el grupo de dosis alta.

Además, resaltar que la activación de CD4 y CD8 y los monocitos inflamatorios descendieron de manera significativa en el grupo de dosis alta. ⁽⁴⁶⁾

De esta forma, la sp con Vit. D descendió los marcadores de activación/ agotamiento de las células T y activación de monocitos en jóvenes VIH-seropositivos, sobre todos aquellos que recibieron las dosis más altas. ⁽⁴⁶⁾

Otro estudio relacionado con la sp con Vit. D se llevó a cabo por **Ezeamama et al.** con el objetivo de examinar la asociación entre la deficiencia de Vit.D, la insuficiencia de Vit.D frente parámetros normales y la mejora de las células T CD4 + durante el periodo de 18 meses de terapia antirretroviral de gran actividad. Los resultados recogieron los datos correspondientes en los que se observó unos recuentos absolutos de linfocitos T CD4 + recuperados durante el seguimiento persistentemente más bajos para deficiencia e insuficiencia basal de Vit.D en relación con los participantes con niveles normales de Vit.D. A su vez, el mayor déficit de células T CD4 + absolutas recuperadas se produjo en participantes VDD frente a VDS. ⁽⁴⁵⁾

Se ponía de manifiesto con los resultados que la sp con Vit.D podría mejorar la recuperación de las células T CD4 + durante la terapia antirretroviral de gran actividad. Asimismo, se puede resaltar la importancia del mantenimiento de los niveles normales de Vit.D. ⁽⁴⁵⁾

Por otra parte, y en relación a la línea de investigación **Bang et al.** plantearon un estudio con el objetivo de comprobar si la suplementación con Vit. D podría tener un efecto sobre los linfocitos T CD4 + o células T reguladoras (Tregs) en varones seropositivos. ⁽⁴⁴⁾

Se obtuvieron unos resultados en los que no se produjeron modificaciones significativas de los subconjuntos de linfocitos T estudiados en los conjuntos de tratamiento en comparación con el conjunto de sujetos placebo. Sin embargo, los incrementos en la 1,25-dihidroxitamina D se vieron asociados con una expansión de las Tregs y de células CD4 + activadas. ⁽⁴⁴⁾

Así pues, y en base al visionado de los estudios realizados sobre el VIH la vitamina D podría tener un efecto modulador, sobre todo, en cuanto a los linfocitos T CD4 +. ⁽⁴⁴⁾

Para finalizar, y tras el correspondiente estudio sobre en qué medida modularía la sp de Vit. A y Vit. D en el sistema inmunitario, así como examinar cómo se correlacionan las deficiencias de la Vit. A y la Vit. D con la aparición de patologías y evaluar los beneficios de estos micronutrientes sobre el sistema inmunológico en un estado de deficiencia y patologías, sería necesario responder al último objetivo en cuanto a los posibles efectos adversos de la sp.

Tras la comparación de los distintos estudios sobre la sp de Vit. A y Vit. D en las distintas patologías que pueden presentarse de manera prevalente en la población española, así como en los estados de deficiencia no se han encontrado efectos adversos ni problemática tras las intervenciones, considerando que las dosis utilizadas eran superiores al UL. Esto puede deberse a que las muestras de estudio eran pequeñas o que de forma general las intervenciones tenían una duración media de semana/meses, pudiendo no verse los efectos adversos a largo plazo.

Sin embargo, hay que tener en cuenta y cómo se ha comentado con anterioridad la (OMS) recomienda en cuanto al tratamiento de la deficiencia de vitamina A en pacientes adultos que están infectados por el VIH las mismas dosis que las recomendadas para pacientes VIH negativos, correspondiente a una dosis única de 200.000 UI para individuos que son asintomáticos y 10.000 UI / d durante 3 meses en los casos la enfermedad ocular, xeroftalmia. Sin embargo y como pone de manifiesto **Neves et al.** faltan estudios clínicos que demuestren la eficacia de este esquema planteado, con base argumental en lo citado lo que se pretende exponer es que las dosis altas pueden entrar en las recomendaciones. ^(30,64)

Como se observa en este caso específico la duración del tratamiento serían 3 meses, periodo de tiempo corto. De esta manera, y en base a los estudios recopilados, la sp con Vit.A y Vit.D podría generar beneficios en distintas patologías o en el estado de deficiencia desde un punto de vista inmunológico en períodos de tiempo corto-medio, aunque sería necesario realizar más estudios con muestras mayores y estudiar la dosis óptima de sp en cada patología individualizada y adecuada a los factores específicos de ésta.

6. CONCLUSIONES

-1) La sp. de Vit. A y Vit. D estarían implicadas en el funcionamiento del sistema inmune a través de varias vías:

-Vit. A: La sp de Vit. A conllevaría a una reducción significativa en la relación IL-1 β / IL-4, por ende, estaría involucrada en la regulación del equilibrio entre las células Th1 y Th2. A su vez, modula las concentraciones medias de TGF- β e IL-17, Vit. A implicada en su descenso.

La sp de Vit. A podría disminuir el desarrollo de Th17 en seres humanos. Por otra parte, las reservas de Vit. A tras sp se asociarían a concentraciones séricas más incrementadas de la quimiocina IP10, y concentraciones séricas más disminuidas de IL-17 e IL-6. También estaría implicada en una mejora de la actividad de las células NK, así como en revertir las proporciones anormales de subconjuntos de células T. La sp con Vit. A conllevaría a una mejor respuesta de IgG significativamente mayor al toxoide tetánico.

-Vit. D: La sp. de Vit. D tendría un papel en el descenso en cinco de siete marcadores de inmunidad innata. Además, la sp. con Vit. D en altas dosis disminuiría de manera significativa la activación de las células T CD4+. Por otra parte, podría promover un nivel plasmático más elevado de TGF β en respuesta a la vacunación contra la gripe, así como parecería dirigir la polarización de los linfocitos hacia una respuesta inmunitaria tolerogénica.

2) Los posibles beneficios de la sp. de estos micronutrientes sobre el sistema inmunológico en un estado de deficiencia, así como en distintas patologías prevalentes en la población española, desde un punto de vista clínico serían:

-Con relación a la **sp. Vit. A** podría ser beneficiosa en la prevención de las alteraciones inmunológicas relacionadas con la obesidad. Asimismo, un mejor estado de Vit. A tras sp. en la infancia podría influir en la salud tanto al promover el establecimiento de una microbiota óptima y saludable, como mayor abundancia de Bifidobacterium. Por otro lado, la sp. con Vit. A podría descender el riesgo o gravedad de la enfermedad autoinmune tras la reducción de Th17 en humanos, sin embargo, las respuestas protectoras mediadas por Th17 (por ejemplo, contra Candida albicans) también podrían estar decrecidas.

En las personas mayores la sp. con betacaroteno (provitamina A) podría ser beneficiosa para mejorar la actividad de las células NK, y con ello aumentar la vigilancia tumoral. A su vez, la sp con Vit. A en la IDC (con alta prevalencia de niveles bajos de Vit. A) podría tener un papel en una síntesis mejorada de inmunoglobulinas y respuestas inflamatorias reguladas negativamente. La sp de Vit. A mejoraría la morbilidad y mortalidad en los niños. Asimismo, tras la vacunación de la gripe la sp disminuiría el incremento de la carga viral en personas con VIH. Además, la sp con vitamina A en mujeres embarazadas VIH-seropositivas podría prevenir el deterioro de la integridad intestinal en el subgrupo de sus bebés que fueron infectados con una transmisión materno-infantil.

-En cuanto a la **sp. con Vit. D** podría incrementar los niveles séricos de (25 (OH) D) conllevando a la prevención de las posibles deficiencias. Por otra parte, la sp con Vit. D podría tener efectos beneficiosos en la protección contra las enfermedades autoinmunes. Con relación a la EM, la Vit. D parece jugar un papel destacado en la homeostasis de los linfocitos T así como en la disminución de riesgo a su padecimiento. En el LES podría mejorar el transcurso de la patología sobre la modulación inmunológica, de la misma manera ocurriría en la AR (el uso combinado de Vit. D con el tratamiento estándar podría mejorar el efecto del tratamiento sobre la salud general). A su vez, la Vit. D podría servir como un posible agente en el desarrollo de específicas terapias de combinación inmunomoduladoras para la T1D. Además, la sp con Vit. D podría descender los marcadores de activación/agotamiento de las células T y activación de monocitos en VIH-seropositivos, reduciendo el riesgo de complicaciones. Asimismo, en estos sujetos, la sp con Vit. D podría mejorar la recuperación de las células T CD4 + durante la terapia antirretroviral de gran actividad, así como en la expansión de las Tregs.

3) Las deficiencias de la Vit. A y la Vit. D están correlacionadas con la inmunosupresión o la aparición de patologías, desde un punto de vista inmunológico con aspectos como:

-La **deficiencia de Vit. A** propiciaría proporciones anormales de subconjuntos de células T. Resaltar que, con una inmunidad celular general deprimida de múltiples deficiencias de micronutrientes la sp con Vit. A, podría no llegar a ser eficaz para mejorar su sistema inmune, poniendo en relieve la sinergia de todos los micronutrientes para un óptimo funcionamiento del sistema inmunitario.

-Por otro lado, la deficiencia de Vit. A puede ser común durante la infección por VIH-1 así como estaría asociada con una reducción de las células T CD4 circulantes e incremento de su mortalidad.

-En cuanto a la **Vit. D**, los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D (25 [OH] D) se asociarían de forma inversa con la ITR superior reciente (URTI) autoinformada.

4) Tras la comparación de los distintos estudios sobre la sp de Vit. A y Vit. D no se han encontrado efectos adversos ni problemática tras las intervenciones, considerando que las dosis utilizadas eran superiores al UL.

Tras presentar las conclusiones específicas sobre en qué medida modularía la sp de Vit. A y Vit. D en el sistema inmunitario, así como examinar cómo se correlacionan las deficiencias de la Vit. A y la Vit. D con la aparición de patologías y evaluar los beneficios de estos micronutrientes sobre el sistema inmunológico en un estado de deficiencia y patologías, se llegaría a la conclusión final de que a sp con Vit.A y Vit.D podría generar beneficios en distintas patologías o en el estado de deficiencia desde un punto de vista inmunitario en períodos de tiempo corto-medio, aunque sería necesario realizar más estudios con muestras mayores y estudiar la dosis óptima de sp en cada patología individualizada y adecuada a los factores específicos de ésta.

7. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Nova E, Montero S, Gómez S, Marcos A. La estrecha relación entre la nutrición y el sistema inmunitario. En: Soporte Nutricional en el Paciente Oncológico. Gómez Candela C, Sastre Gallego A (eds). Barcelona: Glosa; 2004, pp. 9-21.
- 2.- Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M. Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections [Internet]. Vol. 12, Nutrients. MDPI AG; 2020. Available from: </pmc/articles/PMC7230749/>
- 3.- Marcos A, Gómez Martínez S. Inmunonutrición. 2.a.ed. Editorial Médica panamericana; 2020.
- 4.- Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. [cited 2021 Jun 17]; Available from: www.mdpi.com/journal/nutrients
- 5.- Abbas A, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología básica. Funciones y trastornos del sistema inmunitario 6.a.ed. Elsevier; 2020.
- 6.- Daza CH. Colombia Médica Malnutrición de micronutrientes. Estrategias de prevención y control. Vol. 32. 2001.
- 7.- Reynaud AC. Requerimientos de micronutrientes y oligoelementos. Rev. peru. ginecol. obstet. 2014(2); 60
- 8.- Carbajal, A. Manual de Nutrición y Dietética. Universidad Complutense de Madrid [portal en internet]. Disponible en: <https://www.ucm.es/data/cont/docs/>
- 9.- Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad, Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Evaluación Nutricional de la Dieta Española. II [portal en internet]. Disponible en: <http://badali.umh.es/assets/documentos/>
- 10.-García Gabarra A. Ingesta de Nutrientes: Conceptos y Recomendaciones Internacionales (2ª Parte) . Nutr Hosp [Internet]. 2006 21(4):437–84. Disponible en: www.gencat.cat/
- 11.- Salas-Salvadó J, Bonada i Sanjaume A, Trallero R, Saló ME. Nutrición y dietética clínica. 4.a.ed. Elsevier; 2019.

- 12.- Huang Z, Liu Y, Qi G, Brand D, Zheng S. Role of Vitamin A in the Immune System. *J Clin Med* [Internet]. 2018;7(9):258. Disponible en: www.mdpi.com/journal/jcm
- 13.- Aranow C. Vitamin D and the immune system. In: *Journal of Investigative Medicine* [Internet]. BMJ Publishing Group; 2011 p. 881–6. Disponible en: [/pmc/articles/PMC3166406/](http://pmc/articles/PMC3166406/)
- 14.- Farhangi MA, Keshavarz SA, Eshraghian M, Ostadrahimi A, Saboor-Yaraghi AA. Vitamin A Supplementation and Serum Th1- and Th2-Associated Cytokine Response in Women. *J Am Coll Nutr* [Internet]. 2013 Aug 32(4):280–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24024773/>
- 15.Farhangi MA, Akbar Saboor-Yaraghi A, Keshavarz SA, Saboor-Yaraghi AA. Vitamin A supplementation reduces the Th17-Treg-Related cytokines in obese and non-obese women. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(1):29–35.
16. Santos MS, Meydani SN, Leka L, Wu D, Fotouhi N, Meydani M, et al. Natural killer cell activity in elderly men is enhanced by β -carotene supplementation. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1996;64(5):772–7. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajcn/article/64/5/772/4655325>
17. Ahmad SM, Haskell MJ, Raqib R, Stephensen CB. Markers of innate immune function are associated with vitamin A stores in men. *J Nutr* [Internet]. 2009;139(2):377–85. Disponible en: <https://academic.oup.com/jn/article/139/2/377/4750929>
- 18.- Huda MN, Ahmad SM, Kalanetra KM, Taft DH, Alam MJ, Khanam A, et al. Neonatal Vitamin A Supplementation and Vitamin A Status Are Associated with Gut Microbiome Composition in Bangladeshi Infants in Early Infancy and at 2 Years of Age. *J Nutr* [Internet]. 2019;149(6):1075–88. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jn/nxz034>.
- 19.- Semba RD, Muhilal, Scott AL, Natadisastra G, Wirasasmita S, Mele L, et al. Depressed immune response to tetanus in children with vitamin A deficiency. *J Nutr* [Internet]. 1992 Jan 1;122(1):101–7. Disponible en: <https://academic.oup.com/jn/article/122/1/101/4754799>
- 20.- Semba RD, West KP, Ph, Sommer A, Griffin DE, Ward BJ, et al. Abnormal T-cell subset proportions in vitamin-A-deficient children. *Lancet* [Internet]. 1993 Jan 2 [cited 2021 Jun 23];341(8836):5–8. Disponible en: <http://www.thelancet.com/article/014067369392478C/fulltext>
- 21.- Rahman MM, Mahalanabis D, Alvarez JO, Wahed MA, Islam MA, Habte D. Effect of early vitamin A supplementation on cell-mediated immunity in infants younger than 6 mo. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1997;65(1):144–8. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajcn/article/65/1/144/4655421>
- 22.- Aukrust P, Müller F, Ueland T, Svoldal AM, Berge RK, Frøland SS. Decreased vitamin A levels in common variable immunodeficiency: Vitamin A supplementation in vivo enhances immunoglobulin production and downregulates inflammatory responses. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2001 Mar 1 30(3):252–9. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365->

2362.2000.00619.x

- 23.- Ahmad SM, Haskell MJ, Raqib R, Stephensen CB. Vitamin A status is associated with T-cell responses in Bangladeshi men. *Br J Nutr* [Internet]. 2009;102(6):797–802. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/S0007114509316165>
- 24.- Sommer A, Djunaedi E, Loeden AA, Tarwotjo I, West KP, Tilden R, et al. IMPACT OF VITAMIN A SUPPLEMENTATION ON CHILDHOOD MORTALITY. A Randomised Controlled Community Trial. *Lancet*. 1986;327(8491):1169–73.
- 25.- Rahmathullah L, Underwood BA, Thulasiraj RD, Milton RC, Ramaswamy K, Rahmathullah R, et al. Reduced Mortality among Children in Southern India Receiving a Small Weekly Dose of Vitamin A. *N Engl J Med* [Internet]. 1990 Oct 4 [cited 2021 Jun 23];323(14):929–35. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199010043231401>
- 26.- Daulaire NMP, Starbuck ES, Houston RM, Church MS, Stukel TA, Pandey MR. Childhood mortality after a high dose of vitamin A in a high risk population. *Br Med J* [Internet]. 1992 ;304(6821):207–10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1739794/>
- 27.- Semba RD, Graham NMH, Caiaffa WT, Margolick JB, Clement L, Vlahov D. Increased Mortality Associated With Vitamin A Deficiency During Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection. *Arch Intern Med* [Internet]. 1993 Sep 27 153(18):2149–54. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/617846>
- 28.- Hanekom WA, Yogeve R, Heald LM, Edwards KM, Hussey GD, Chadwick EG. Effect of vitamin A therapy on serologic responses and viral load changes after influenza vaccination in children infected with the human immunodeficiency virus. *J Pediatr* [Internet]. 2000 136(4):550–2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10753259/>
- 29.- Filteau SM, Rollins NC, Coutoudis A, Sullivan KR, Willumsen JF, Tomkins AM. The effect of antenatal vitamin A and β -carotene supplementation on gut integrity of infants of HIV-infected South African women. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2001;32(4):464–70. Disponible en: https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2001/04000/The_Effect_of_Antenatal_Vitamin_A_and_Carotene.14.aspx
- 30.- Neves FF, Vannucchi H, Jordão AA, Figueiredo JFC. Recommended dose for repair of serum vitamin A levels in patients with HIV infection/AIDS may be insufficient because of high urinary losses. *Nutrition*. 2005 May 1;22(5):483–9.
- 31.- Laaksi I, Ruohola JP, Tuohimaa P, Auvinen A, Haataja R, Pihlajamäki H, et al. An association of serum vitamin D concentrations < 40 nmol/L with acute respiratory tract infection in young Finnish men. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2007 Sep 1;86(3):714–7. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17823437/>

32.- Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Association between Serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* [Internet]. 2009 Feb 23;169(4):384–90. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19237723/>

33.- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Stöcklin E, Sidelnikov E, Willett WC, Edel JO, et al. Oral supplementation with 25(OH)D3 versus vitamin D3: Effects on 25(OH)D levels, lower extremity function, blood pressure, and markers of innate immunity. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2011 Jan [cited 2021 Jun 23];27(1):160–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22028071/>

34.- Konijeti GG, Arora P, Boylan MR, Song Y, Huang S, Harrell F, et al. Vitamin D supplementation modulates t cell-mediated immunity in humans: Results from a randomized control trial. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2015 Feb 1;101(2):533–8. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26653112/>

35.- Goncalves-Mendes N, Talvas J, Dualé C, Guttmann A, Corbin V, Marceau G, et al. Impact of Vitamin D supplementation on influenza vaccine response and immune functions in deficient elderly persons: A randomized placebo-controlled trial. *Front Immunol* [Internet]. 2019;10(FEB). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30800121/>

36.- Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *J Am Med Assoc* [Internet]. 2006 Dec 20;296(23):2832–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17179460/>

37.- Correale J, Ysrraelit MC, Gaitán MI. Vitamin D-mediated immune regulation in Multiple Sclerosis. *J Neurol Sci*. 2011;311:23–31.

38.- Rolf L, Muris A-H, Bol Y, Damoiseaux J, Smolders J, Hupperts R. Vitamin D 3 supplementation in multiple sclerosis: Symptoms and biomarkers of depression. 2017 [cited 2021 Jun 18]; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2017.04.017>

39.- Terrier B, Derian N, Schoindre Y, Chacara W, Geri G, Zahr N, et al. Restoration of regulatory and effector T cell balance and B cell homeostasis in systemic lupus erythematosus patients through vitamin D supplementation. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2012 Oct 17;14(5). Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23075451/>

40.- Abdel Galil SM, El-Shafey AM, Abdul-Maksoud RS, El-Boshy M. Interferon alpha gene expression and serum level association with low vitamin D levels in Egyptian female patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* [Internet]. 2017 Feb 1;27(2):199–209. Disponible en:

<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203317716321>

41.- Buondonno I, Rovera G, Sassi F, Rigoni MM, Lomater C, Parisi S, et al. Vitamin D and immunomodulation in early rheumatoid arthritis: A randomized doubleblind placebo-controlled study. PLoS One [Internet]. 2017 Jun 1; 12(6). Disponible en: </pmc/articles/PMC5459341/>

42.- Treiber G, Prietl B, Fröhlich-Reiterer E, Lechner E, Ribitsch A, Fritsch M, et al. Cholecalciferol supplementation improves suppressive capacity of regulatory T-cells in young patients with new-onset type 1 diabetes mellitus - A randomized clinical trial. Clin Immunol [Internet]. 2015 Dec 1;161(2):217–24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26277548/>

43.- Bogdanou D, Penna-Martinez M, Filmann N, Chung TL, Moran-Auth Y, Wehrle J, et al. T-lymphocyte and glycemic status after vitamin D treatment in type 1 diabetes: A randomized controlled trial with sequential crossover. Diabetes Metab Res Rev [Internet]. 2016 Mar;33(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27764529/>

44.- Bang U, Kolte L, Hitz M, Nielsen SD, Schierbeck L, Andersen O, et al. Correlation of increases in 1,25-dihydroxyvitamin D during vitamin D therapy with activation of CD4+ T lymphocytes in HIV-1-infected males. HIV Clin Trials [Internet]. 2012 Jan 1;13(3):162–70. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22592096/>

45.- Ezeamama AE, Guwatudde D, Wang M, Bagenda D, Kyeyune R, Sudfeld C, et al. Vitamin-D deficiency impairs CD4+T-cell count recovery rate in HIV-positive adults on highly active antiretroviral therapy: A longitudinal study. Clin Nutr [Internet]. 2015 Oct 1;35(5):1110–7. Disponible en: </pmc/articles/PMC5289410/>

46.- Eckard AR, O’Riordan MA, Rosebush JC, Lee ST, Habib JG, Ruff JH, et al. Vitamin D supplementation decreases immune activation and exhaustion in HIV-1-infected youth. Antivir Ther [Internet]. 2018 ; 23(4):315–24. Disponible en: </pmc/articles/PMC6070412/>

47.- Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad, Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en España en el informe “The heavy burden of obesity” (OCDE 2019) y en otras fuentes de datos. [portal en internet]. Disponible en: <https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/>

- 48.- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Campañas 2007 – Prevención de la obesidad infantil [portal en internet]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/>
- 49.- Samartin S, Chandra R: Obesity, overnutrition and the immunesystem. *Nut Res* 21:243–262, 2001.4.
- 50.- Caterson I, Hubbard V, Bray G, Grunstein R, Hansen B, Hong Y, Labarthe D, Seidell J, Smith S: Prevention conference VII: obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: group III: worldwide comorbidities of obesity. *Circulation* 110:476–483, 2004.
- 51.- Pacifico L, Renzo L, Anania C, Osborn J, Ippoliti F, Schiavo E, Chiesa C: Increased T-helper interferon- γ -secreting cells in obese children. *Eur J Endocrinol* 154:691–697, 2006.7.
- 52.- Svec P, Vasarhelyi B, Paszthy B, Korner A, Kovacs L, Tulassay T, Treszl A: Do regulatory T cells contribute to Th1 skewness in obesity? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 115:439–443, 2007
- 53.- Winer S, Paltser G, Chan Y, Tsui H, Engleman E, Winer D, et al. Obesity predisposes to Th17 bias. *Eur J Immunol*. 2009;39(9):2629-35.
- 54.- Osborn O, Gramb H, Zorrillac E, Conti E, Bartfai T: Insights into the roles of the inflammatory mediators IL-1, IL-18 and PGE2 in obesity and insulin resistance. *Swiss Med Wkly* 138:665–673, 2008
- 55.- Walch L, Massade L, Dufilho M, Brunet A, Rendu F: Pro-atherogenic effect of interleukin-4 in endothelial cells: modulation of oxidative stress, nitric oxide and monocyte chemoattractant protein-1 expression. *Atherosclerosis* 187:285–291, 2006.
- 56.- Bettelli E, Korn T, Kuchroo VK. Th17: the third member of the effector T cell trilogy. Vol. 19, *Current Opinion in Immunology*. Elsevier Current Trends; 2007. p. 652–7.
- 57.- Moncrieffe H. Células T reguladoras (Tregs). *British Society for immunology*. [portal en internet]. Disponible en: <https://www.immunology.org/es/public-information/>
- 58.- Zhou L, Ivanov II, Spolski R, Min R, Shenderov K, Egawa T, et al. IL-6 programs T(H)-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways. *Nat Immunol*. 2007;8(9):967-74.

- 59.- Murillo E, Menchaca D. PO525. ACTIVIDAD PROVITAMINA A DE CAROTENOIDES β ,K DEL MAMEY (*Pouteria sapota*) [portal en internet]. Disponible en: <https://www.alanrevista.org>
- 60.- Romee R, Rosario M, Berrien-Elliott MM, Wagner JA, Jewell BA, Schappe T, et al. Cytokine-induced memory-like natural killer cells exhibit enhanced responses against myeloid leukemia. *Sci Transl Med* [Internet]. 2016 Sep 21 8(357). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27655849/>
- 61.- Comité Asesor de Vacunas. Asociación Española de Pediatría. CALENDARIO DE VACUNACIONES AEP 2021 [portal en internet]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales>
- 62.- Eurostat. Infant mortality halved between 1998 and 2018. [portal en internet]. Disponible en: <https://ec.europa.eu/eurostat>
63. Ministerio de sanidad. VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DEL VIH y SIDA EN ESPAÑA 2019. [portal en internet]. [actualizado 30 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.msrebs.es/>
- 64.- Vitamin A supplements: a guide to their use in the treatment and prevention of vitamin A deficiency and xerophthalmia. Geneva: World Health Organization; 1997.
- 65.- MS international federation. Atlas de EM. 3.a. ed. [portal en internet]. [actualizado Sept 2020]. Disponible en: <https://esclerosismultiple.com/wp-content/>
- 66.- Milaneschi Y, Hoogendijk W, Lips P, et al., The association between low vitamin D and depressive disorders, *Mol. Psychiatry* 19 (2014) 444–451.
- 67.- Rúa-Figueroa I, López-Longo FJ, Calvo-Alén J, Galindo-Izquierdo M, Loza E, García de Yébenes MJ, et al. Registro nacional de pacientes con lupus eritematoso sistémico de la Sociedad Española de Reumatología: Objetivos y metodología. *Reumatol Clin* [Internet]. 2014 Jan 1;10(1):17–24. Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org/es-registro-nacional-pacientes-con-lupus-articulo-S1699258X13001071>
- 68.- Encalada-García C. Células dendríticas e interferones en el lupus eritematoso sistémico [Internet]. Vol. 24, *Revista Colombiana de Reumatología*. Asociación Colombiana de Reumatología; 2017. p. 177–84. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-reumatologia>
- 69.- García De Yébenes M, Loza E. Artritis reumatoide: epidemiología e impacto sociosanitario. *Reumatol Clínica* [Internet]. 2018 Jun;14(Supl.2):3–6. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-artritis-reumatoide-epidemiologia>

70.- Lopez-Bastida J, Boronat M, Moreno JO, Schurer W. Costs, outcomes and challenges for diabetes care in Spain. *Global Health* [Internet]. 2013 May 1;9(1):17. Disponible en: [/pmc/articles/PMC3658938/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24011111/)

ANEXOS

Autor/ Año/País	Diseño del estudio	Nutriente	Duración estudio	Grupo de estudio	Intervención	Propósito	Resultados
Farganhi et al. 2013 Irán. (14)	Ensayo aleatorizado doble ciego, controlado con placebo	Vit. A	4 meses	84 mujeres -Obesas: n=56 - [IMC]) 30-39,9 kg / m ² -No obesas: n=28 [IMC]) -18,5-24,9 kg / m ²	Mujeres obesas se asignadas al azar (2 grupos) para recibir Vit. A (palmitato de retinilo 25.000 UI/D) o placebo. Las mujeres no obesas recibieron 25.000 UI/d de palmitato de retinilo.	Evaluar la habilidad de la Vit. A para regular el equilibrio de células Th1/Th2 inmunitarias y la inflamación en la obesidad.	-Reducción significativa en las concentraciones séricas de IL-1 β en los sujetos con obesidad tratadas con Vit. A. -Reducción concentraciones séricas de IL-4 e IL-13 en sujetos obesos y no obesos tratados con Vit. A. Reducción significativa en la relación IL-1 β / IL-4 en el grupo obeso tratado con Vit. A.
Farganhi et al. 2016 Irán. (15)	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Vit. A	4 meses	84 mujeres -Obesas: n=56 - [IMC]) 30-39,9 kg / m ² -No obesas: n=28 [IMC]) -18,5-24,9 kg / m ²	Mujeres obesas se asignadas al azar (2 grupos) para recibir Vit. A (palmitato de retinilo 25.000 UI/D) o placebo. Las mujeres no obesas recibieron 25.000 UI/d de palmitato de retinilo.	Investigar el efecto de la suplementación con Vit. A en las citoquinas séricas relacionadas con Th17 (IL-6, IL-17, IFN γ) y Treg (TGF- β , IL-10).	-Aumento de IL-6 en mujeres obesas en comparación el grupo de mujeres no obesas -Descenso de TGF- β e IL-17 después de la suplementación con Vit. A en mujeres no obesas y no obesas. - Relaciones positivas entre IL-17 e IL-10, IL-10 e IFN- γ y TGF- β e IL-17. -Niveles IL-10 también se redujeron en mujeres no obesas posterior a la suplementación con Vit. A.

Autor/ Año/País	Diseño del estudio	Nutriente	Duración estudio	Grupo de estudio	Intervención	Propósito	Resultados
Santos et al. 1996 USA. (16)	Estudio transversal, doble ciego, controlado con placebo	Pro-vitamina A (beta-caroteno)	10-12 años	n=59 hombres sanos (n=38 de media edad, 51-64 años) (n=21 hombres mayores, 65-86 años)	Sujetos asignados aleatoriamente para recibir placebo / betacaroteno, ambos o ninguno. Dosis de betacaroteno= 50 mg en días alternos.	Examinar el efecto de la sp de betacaroteno en la actividad de las células NK.	-Los hombres ancianos suplementados tuvieron una actividad de células NK significativamente mayor que los hombres ancianos con placebo. -Correlación positiva significativa entre el porcentaje de células NK CD16 ⁺ y la actividad de las células NK -No diferencias significativas en la producción de IL-2. -No diferencias significativas en la actividad de las células NK debido a la suplementación en el grupo de mediana edad.
Ahmad et al. 2009 Bangladesh (17)	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Vit. A	8 semanas	n=36 hombres bengalíes sanos (de 20 a 30 años) con un nivel bajo de retinol sérico.	-Aleatorización para recibir Vit. A (240 mg en 4 dosis) (4 x 60 mg equivalentes de retinol) o placebo (aceite de maíz) durante las semanas 2 y 3 del estudio (días 7, 12, 17 y 22).	Investigar el papel de la suplementación de la vitamina A en la inmunidad innata.	-Correlación positiva entre las reservas de Vit. A del grupo tratado y células NK. -Asociación marginal para las células NKT. -Explosión oxidativa de los monocitos aumentada. -IP10 sérico aumentó con suplementación. -Reservas de Vit. A del grupo suplementado tendieron a asociación negativa con IL-6 y con IL-17.

Autor/ Año/País	Diseño del estudio	Nutriente	Duración estudio	Grupo de estudio	Intervención	Propósito	Resultados
Huda et al. 2019 Bangladesh (18)	Ensayo controlado aleatorio	Vit. A	2 años	n=306 lactantes de Bangladesh	Sujetos asignados al azar para recibir una dosis de Vit. A (50 000 UI) o placebo. Muestras de heces a las 6, 11 y 15 semanas y a los 2 años para la medición del microbiota.	Determinar si la sp Vit. A en niños afectó en la abundancia de Bifidobacterium o Proteobacteria.	-La abundancia de Bifidobacterium en la primera infancia fue menor en los niños que en las niñas. Los niños que recibieron sp tuvieron mayor abundancia que los niños que recibieron placebo. -El tratamiento no afectó sobre la Proteobacteria. -Asociaciones positivas de retinol plasmático con Actinobacteria (el filo que contiene Bifidobacterium) así como Akkermansia, para niñas en la infancia tardía.
Semba et al. 1992 Indonesia. (19)	Ensayo clínico aleatorizado, doble enmascarado y controlado con placebo	Vit. A	5 semanas	n=236 niños en edad preescolar, de 3 a 6 años (n=118 niños clínicamente con parámetros normales, n=118 niños con xeroftalmia leve).	Asignados al azar para recibir Vit. A oral o placebo para un total de 4 grupos de estudio. 2 semanas después - vacuna. 3 semanas después medición respuesta (IgG) al tétanos.	Evaluar el estado inmunológico en la deficiencia leve de vitamina A.	Los niños clínicamente con parámetros óptimos y xeroftálmicos que recibieron el tratamiento con vitamina A tuvieron una respuesta de IgG significativamente mayor al toxoide tetánico que los niños clínicamente con parámetros normales y xeroftálmicos que recibieron placebo.

Autor/ Año/País	Diseño del estudio	Nutriente	Duración estudio	Grupo de estudio	Intervención	Propósito	Resultados
Semba et al. 1993 Indonesia (20)	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	Vit. A	5 semanas	n=55 entre las edades correspondientes a 3 y 6 años – 30 con xeroftalmía y 25 sin esta.	Los sujetos fueron divididos en 2 grupos en los que 26 niños recibieron suplementos de Vit. A (60 mg de retinol equivalente) y 29 recibieron placebo.	Determinar si la deficiencia de Vit. A está asociada con anomalías en subconjuntos de células T y la suplementación con Vit. A afecta en éstas.	-Grupo que había estado suplementado con Vit. A tenía proporciones más elevadas de CD4 / CD8, proporciones más incrementadas de linfocitos T CD4 sin un tratamiento previo y proporciones más bajas de linfocitos T CD8, CD45RO que el grupo placebo. La deficiencia de Vit. A tienen anomalías inmunitarias subyacentes en subconjuntos de células T y son reversibles con la suplementación con Vit. A.
Ramham et al. 1997 Bangladesh (21)	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Vit. A	Aprox. 4 meses	n=120 infantes (<6 meses) que reciben cada una de las 3 vacunas DPT / OPV.	Los sujetos aleatorizados para recibir Vit. A (n=62) o placebo (n=58) con cada una de las tres vacunas DPT/OPV a intervalos mensuales.	Comprobar la respuesta de CMI en los infantes tratados con Vit. A así como el grupo placebo.	-Sujetos con concentraciones séricas adecuadas de retinol tras suplementación, tuvieron una proporción mayor de pruebas de CMI positivas que sujetos con placebo -Sujetos con concentraciones bajas de retinol tras suplementación, no efectos sobre respuesta de CMI. - El CMI fue mejor en sujetos bien nutridos independiente de la suplementación.

Autor/ Año/País	Diseño del estudio	Nutriente	Duración estudio	Grupo de estudio	Intervención	Propósito	Resultados
Aukrust et al. 2001 Noruega. (22)	2 partes del estudio: -Estudio longitudinal -Estudio abierto de sustitución de Vit. A no controlado con placebo.	Vit. A	4 años	n=36 pacientes, 20 pacientes con IDCV y 16 controles. Todos niveles séricos de alanina amino- transferasa <50 U L-1 y niveles de creatinina <100 mmol L-1.	Análisis pacientes IDCV y control Vit. A durante la prueba longi- tudinal. Y, estudio una solución de Vit. A (6500 UI / día) o placebo durante período de 6 meses.	Examinar el posible papel de la deficiencia de Vit. A en la immunodeficien- cia común variable (IDCV)	Gran parte sujetos con IDCV niveles re- ducidos de Vit. A comparando con los controles sanos. La suplementación con Vit. A en pacientes con niveles dismi- nuidos de Vit. A – incremento de los niveles de IL-10 y disminución de los TNFalfa. -Suplementación con Vit. A mejoró la producción de IgG estimulada por anti-CD40, niveles de IgA y PBMC estimuladas por PHA.
Ahmad et al. 2009 Bangla- desh (23)	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Vit. A	8 semanas	n=36 hombres bengalíes sanos (de 20 a 30 años) con un nivel bajo de retinol sérico.	Los sujetos fueron aleatorizados para recibir Vit. A (240 mg en 4 dosis) (4 x 60 mg equiva- lentes de retinol) o placebo durante las semanas 2 y 3 del estudio (días 7, 12, 17 y 22)	Investigar el papel de la suplementación de la vitamina A en cuanto número de linfocitos T y B, la respuesta proliferativa y de citocinas.	-Linfocitos, recuentos de células T vírgenes y la blastogénesis de células T correlación significativa y positiva con las reservas de Vit.A. -IL-2, IL-4 y TNFa aumentaron de manera significativa en el grupo de Vit.A, pero no placebo después de la suplementación. -Producción de IL- 10 se correlacionó negativamente con las reservas de Vit.A.

Autor/ Año/País	Diseño del estudio	Nutriente	Duración estudio	Grupo de estudio	Intervención	Propósito	Resultados
Sommer et al. 1986 Indonesia (24)	Ensayo comunitario aleatorizado y controlado	Vit. A	1 año	n=25.939 niños en edad escolar	Tratados con Vit. A (n=229) con 2 cápsulas con 200.000 UI de Vit.A alternadas y grupo control (n=221). Grupo control otros suplementos.	Analizar el impacto de la suplementación de Vit. A en la mortalidad infantil	Entre los niños de 12 a 71 meses al inicio del estudio, la mortalidad en los grupos control fue un 49% mayor que en aquellas que se suministraron los suplementos. Impacto de la suplementación con Vit. A pareció ser superior en niños que en niñas.
Rahmathullah et al. 1990 India. (25)	Ensayo aleatorizado, controlado, ensayo clínico enmascarado	Vit. A y Vit. E	1 año	n=15.419 niños en edad preescolar	Sujetos en 206 grupos, asignándose de manera alternativa en tratados o control. Solución de 8,7 μ mol (8333 UI o 2500 μ g) de Vit. A y 46 μ mol de Vit. E en tratados y vit E sola el grupo control.	Determinar que el consumo constante de Vit. A mejora la morbilidad y mortalidad en niños con deficiencia en Vit. A	-Riesgo de mortalidad y morbilidad se redujo en el grupo tratado con Vit. A siendo menos de la mitad en el grupo de control. El riesgo se redujo más entre los niños menores de 3 años y entre los que padecían desnutrición crónica, manifestada por el retraso del crecimiento.

Autor/ Año/País	Diseño del estudio	Nutriente	Duración estudio	Grupo de estudio	Intervención	Propósito	Resultados
Daulaire et al. 1992 USA (26)	Ensayo controlado oportunista.	Vit. A y Vit. E	3 semanas	n=7.197 niños menores de 5 años, divididos en subdistritos.	Se administró una cápsula única de alta dosis de palmitato de retinol (con Vit. E) en 3786 niños y 3411 niños en observación – sin placebos.	Determinar si una sola dosis alta de Vit.A administrada a niños con mortalidad y desnutrición podría afectar a la mortalidad.	-El riesgo de muerte para los niños de 1 a 59 meses con suplementos fue un 26% menor que en las comunidades sin suplementos. La reducción de la mortalidad fue mayor entre los niños de 6 a 11 meses. La tasa de mortalidad por diarrea también se redujo.
Semba et al. 1993 USA (27)	Estudio con seguimiento longitudinal	Vit. A	El tiempo de seguimiento medio aprox (\pm EE) fue de 22,8 \pm 1,1 meses	n=179 sujetos	*Revisar	Determinar si los niveles plasmáticos de Vit. A están asociados con el estado inmunológico y el resultado clínico durante la infección (VIH-1)	-Más del 15% de seropositivos tenían niveles de Vit.A deficientes. Seropositivos tenían niveles medios de Vit.A inferiores que seronegativos. -La deficiencia de Vit. A se asoció con niveles más bajos de CD4 tanto seropositivos como en seronegativos. Seropositivos la deficiencia de Vit. A se asoció también con un incremento de la mortalidad.

Autor/ Año/País	Diseño del estudio	Nutriente	Duración estudio	Grupo de estudio	Intervención	Propósito	Resultados
Hanekom et. al 2000 USA (28)	Estudio aleatorizado doble ciego	Vit. A	42 días	n= 59 niños seropositivos- VIH	Se administró Vit. A oral (200.000 UI en cápsulas de gel) o un placebo de aparición idéntica en los días 0 y 1 de estudio, de manera aleatoria. Día 14, se llevó a cabo la vacunación contra la gripe.	-Examinar si la terapia con Vit. A antes de la vacunación contra la gripe mejoraría las respuestas serológicas y si cambios en la carga viral.	-No mejoró las respuestas serológicas de la vacuna en sujetos tratados con Vit. A, pero redujo el aumento de la carga viral del virus de la inmunodeficiencia humana 14 días después de la vacunación.
Filteau et al. 2001 Sudáfrica (29)	Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	Vit. A	Aprox. 26 semanas	n=238 bebés de mujeres sudafricanas infectadas por el VIH.	Semana 29 aprox. de embarazo aleatorización ya sea 5,000 UI/día de palmitato de retinilo+30 mg de β -caroteno o pla- cebo. -En parto mujeres del grupo de Vit. A 200.000 UI de palmitato de retinilo y placebo el otro grupo. Control posterior bebés.	Comprobar si suplementación con Vit. A en mujeres embarazadas seropositivas puede prevenir el deterioro de la integridad intestinal en sus bebés.	-La Vit. A se asoció con una excreción de lactulosa más baja en controles de la semana 1 y 14 tras nacer lo que establece que el efecto de la Vit. A fue el mantenimiento de integridad de las uniones intestinales estrechas. -La Vit. A no diferencias en permeabilidad intestinal de lactantes no infectados, pero evitó aumento de proporción de lactantes infectados por el VIH.

Autor/ Año/País	Diseño del estudio	Nutriente	Duración estudio	Grupo de estudio	Intervención	Propósito	Resultados
Neves et al. 2005 Brasil <i>(30)</i>	No indicado	Vit. A	9 meses	n= 25 adultos seropositivos- VIH	Los sujetos recibieron una dosis de palmitato de retinol que oscilaba entre 300.000 UI y 600.000 U, según el nivel sérico obtenido en cada evaluación.	Evaluar la eficacia de la suplementación con altas dosis de retinol en pacientes con el VIH y deficiencia de Vit. A	-Dosis de 600.000 UI indujo un incremento medio significativo en los niveles séricos de 0,47 $\mu\text{mol} / \text{L}$ en 3 meses. -Dosis de 300.000 UI mostrará un aumento medio de 0,29 $\mu\text{mol} / \text{L}$. Por contra, los pacientes que no recibieron terapia presentaron un descenso en los niveles de retinol. Sujetos con una peor respuesta a la suplementación presentaron una mayor pérdida urinaria de retinol al comienzo del estudio. -6 pacientes finalizaron el estudio con niveles marginales de retinol sérico, así como uno de ellos siguió teniendo unos niveles séricos de vitamina A más disminuidos a los normales, aún tratados con Vit A.

Tabla 1. Estudios recopilados sobre la vitamina A

Autor/ Año/País	Diseño del estudio	Nutriente	Duración estudio	Grupo de estudio	Intervención	Propósito	Resultados
Laaksi et al. 2007 Finlandia. <i>(31)</i>	Estudio transversal	Vit. D	6 meses	(n = 800) hombres jóvenes finlandeses	Medición concentraciones séricas de [25 (OH) D] y seguimiento durante 6 meses contabilizando el número de días de ausencia del servicio militar debido a una infección respiratoria.	Explorar si existe una asociación entre la insuficiencia de Vit. D y la infección aguda del tracto respiratorio.	-Sujetos con niveles séricos de 25 (OH) D <40 nmol / L -- más días de ausencia del servicio por infección respiratoria que el grupo control. Asociación entre las concentraciones séricas de 25 (OH) D y la cantidad de ejercicio físico antes de la inducción al servicio militar. Niveles de 25 (OH) D inferiores en sujetos que fumaban que en sujetos control.
Ginde et al. 2009 USA <i>(32)</i>	Estudio analítico secundario a una muestra transversal	Vit. D	6 años	n=18.883 participantes de 12 años o más	Se examina la asociación entre el nivel de 25 (OH) D y la URTI reciente. Análisis ajustado por factores demográficos y clínicos	Examinar si los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D (25 [OH] D) están asociados de forma inversa con la ITR superior reciente (URTI) autoinformada.	Mediana del nivel sérico de 25 (OH) D fue de 29 ng / ml en sujetos URTI de manera reciente. Posterior al ajuste de características clínicas y demográficas, los niveles más bajos de 25 (OH) asociados de manera independiente con las URTI recientes. Asociación entre el nivel de 25 (OH) D y URTI pareció ser más potente en personas con EPOC y asma. Niveles séricos de 25 (OH) D asociados inversamente con las URTI.

Autor/ Año/País	Diseño del estudio	Nutriente	Duración estudio	Grupo de estudio	Intervención	Propósito	Resultados
Bischoff- Ferrari et al. 2011 Suiza. (33)	Estudio aleatorio doble ciego	Vit. D	4 meses	n= 20 mujeres posmeno- páusicas blancas de 50 a 70 años, con buena salud en general	Sujetos aleatorizados para recibir 20 µg de HyD o 20 µg (800 UI) de vitamina D3 por día de manera - doble ciego. Medición en 14 visitas durante 4 meses, los niveles sanguíneos de 25 (OH) D, la presión arterial y 7 marcadores de inmunidad innata.	Probar el efecto de la 25 (OH) D3 (HyD) en comparación con la Vit. D3 en los niveles sanguíneos de (25 (OH) D), la PA, la función de las extremidades inferiores y los marcadores de inmunidad innata.	Niveles medios de 25 (OH) D incrementaron a 69,5 ng / ml en el grupo HyD. Niveles medios de 25 (OH) D aumentaron a 31,0 ng / ml con un aumento lento en el grupo de Vit. D3. Ambos tipos de Vit D contribuyeron a un descenso de 5 de los siete marcadores de inmunidad innata, significativamente mayor con HyD para eotaxina, IL-12, MCP-1 y MIP-1b.
Konijeti et al. 2015 USA. (34)	Estudio complemen- tario al DAY- LIGHT, un ensayo con- trolado alea- torio, multicéntrico, doble ciego.	Vit. D	6 meses	n=38 pacientes adultos con deficiencia de Vit. D e HTA en etapa I	Sujetos asignados al azar a dosis bajas (400 UI diarias) o altas (4000 UI diarias) de vitamina D3 oral durante 6 meses.	Determinar si la vitamina D3 oral influye en la activación de las células T en humanos con deficiencia de vitamina D.	Dosis con 4000 UI de vitamina D3 bajó la liberación intracelular de CD4 + ATP en 95,5 ng / ml. Dosis con 400 UI de vitamina D3 redujeron la liberación intracelular de CD4 + ATP en 0,5 ng / ml. Vit. D3 en dosis altas más probabilidades que la Vit. D3 en dosis bajas de reducir la liberación de ATP CD4 +.

Autor/ Año/País	Diseño del estudio	Nutriente	Duración estudio	Grupo de estudio	Intervención	Propósito	Resultados
Goncalves- Mendes et al. 2019 Francia (35)	Ensayo aleatoriza- do, doble ciego, controlado con placebo	Vit. D	3 meses	n=38 mayores a 65 años con suero de vitamina D <30 ng / ml	Aleatorización para recibir 100.000 UI / 15 días de colecalciferol (D, n = 19) o placebo (P, n = 19), durante 3 meses. La vacunación antigripal se llevó a cabo al final de este período (V2) y la res- puesta a la vacuna evaluación tras 28 días	Analizar si la suplementación con Vit. D en personas de la tercera edad con deficiencia podría mejorar la seroprotección y la respuesta inmunitaria contra la gripe.	Niveles de 25- (OH) D en suero aumentaron después de la suplementación. No se observaron diferencias en los niveles de catelicidina sérica, anticuerpos y producción de ROS en los grupos D frente a P en V3. En V3- evaluación tras 28 días se observaron niveles plasmáticos más bajos de TNF α e IL-6 y niveles más altos de TGF β . Relación Th1 / Th2 fue menor en el grupo D en V2.
Munger et al. 2006 USA (36)	Estudio prospectivo anidado de casos y controles	Vit. D	No indicado, pero, se constata que los datos usados son del 1992 a 2004.	n=771 sujetos - (n=257 casos de EM) (n= 514 controles sanos)	Cada caso se comparó con 2 controles con características similares. Estado de Vit. D se calculó promediando los niveles de [25 (OH) D] de 2 o más muestras recolectadas antes de los síntomas iniciales de EM.	Examinar si los niveles de 25- hidroxivitamina D están asociados con el riesgo de EM.	En “Raza/etnia blanca” el riesgo de EM bajó con el aumento de los niveles de [25 (OH) D]. Relación inversa con el riesgo de EM fue más sólida para los niveles de [25 (OH) D] medidos antes de 20 años. Sujetos de “Raza/etnia negra e hispana” que tenían niveles más bajos de [25 (OH) D] que los blancos, no fueron encontradas asociaciones entre la Vit. D y el riesgo de EM.

Autor/ Año/País	Diseño del estudio	Nutriente	Duración estudio	Grupo de estudio	Intervención	Propósito	Resultados
Correale et al. 2011 Argentina. (37)	No indicado	Vit. D	1 año y medio	n=192 sujetos - (n=132) pacientes hispanos con EM clínicamente definida, 58 con EM remitente recurrente (EMRR) durante la remisión, 34 pacientes con EMRR durante la recaída y 40 casos de EM primaria progresiva (EMPP). (n=60) individuos sanos.	Se realizaron mediciones clínicas a los sujetos para la obtención de los resultados.	Estudiar los supuestos mecanismos reguladores de la Vit. D en la patogénesis de la EM.	Niveles de 25 (OH) Vit. D y 1,25 (OH) (2) Vit. D, fueron de forma significativa más bajos en los sujetos con EMRR que en el grupo de los controles. Niveles en los pacientes que sufrieron recaídas estuvieron más disminuidos que durante las remisiones. Pacientes con EMPP mostraron valores de forma similar a los controles. Además, la proliferación de células T CD4 + recién aisladas y células T específicas de MBP estuvo inhibida de manera significativa por la Vit. D 1,25 (OH) (2). Vit D activada mejoró el desarrollo de células productoras de IL-10 y descendió el número de las células secretoras de IL-6 e IL-17. Vit. D incrementó la expresión y la actividad biológica deIDO provocando un ascenso significativo en el número de células T reguladoras CD4 + CD25 +.

Autor/ Año/País	Diseño del estudio	Nutriente	Duración estudio	Grupo de estudio	Intervención	Propósito	Resultados
Rolf et al. 2017 Países bajos. (38)	Estudio piloto aleatori- zado	Vit. D	48 semanas	n=40 pacientes con EM remitente recurrente (EMRR) entre 18 y 55 años	Los pacientes con EMRR recibieron suplementos de vitamina D3 (n = 20; 14.000 UI / día) o placebo (n = 20) durante 48 semanas.	Probar si la suple- mentación con Vit. D3 reducía los síntomas depresivos en la EM a través de sus características inmuno- moduladoras.	Descenso dentro del grupo Vit. D3, una tendencia hacia la reducción dentro de placebos. Sin bajadas significativas distintas entre los grupos. -No detección de reducciones en equilibrio de citocinas anti y proinflamatorias, secretadas por parte de los leucocitos estimulados y T CD8 +, en el grupo tratado con la Vit. D3 en comparación con el grupo de placebo.
Terrier et al. 2012 Francia (39)	Estudio prospec- tivo	Vit. D	6 meses y 4 semanas	n=20 pacientes con LES con hipovitami- nosis D	Suplementación con vitamina D (100.000 UI de colecalciferol semana durante 4 semanas, por seguido de 100.000 UI de colecalciferol por mes durante 6 meses	Evaluar los efectos inmunes y la seguridad de la suplementación con Vit. D en sujetos con LES con hipovitaminosis D	-Niveles de 25 (OH) D se incrementaron de forma drástica con la con Vit. D. Vit. D fue bien tolerada e indujo un incre- mento preferencial de las células T CD4 + vírgenes, un ascenso de las Tregs y un descenso de las células efectoras Th1 y Th17. -Vit. D también indujo una baja de las células B de memoria y de los anticuerpos anti-ADN.

Autor/ Año/País	Diseño del estudio	Nutriente	Duración estudio	Grupo de estudio	Intervención	Propósito	Resultados
Abdel et al. 2017 Egipto <i>(40)</i>	No indicado	Vit. D	No indicado	n=223 mujeres (n=123) pacientes egipcias con LES y (n=100) mujeres como grupo de control sano.	Evaluación de los niveles séricos de Vit. D 25 (OH) D3 e IFN- α mediante un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). La expresión del gen de IFN- α se midió a través de un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).	Evaluar la prevalencia de la deficiencia de Vit. D en sujetos con LES. Asimismo, analizar la relación entre esta deficiencia y las manifestaciones del LES, la actividad de la patología y su efecto sobre la expresión del gen del interferón alfa (IFN- α) y el nivel sérico.	La deficiencia Vit. D prevalente en el 20,30%, mientras que la insuficiencia se observó en el 42,40% del grupo global de sujetos. Los niveles de 25 (OH) D3 descendieron de forma significativa en el grupo de patología grave y en el conjunto de pacientes con nefritis lúpica. -Correlación negativa significativa entre el nivel de 25 (OH) D3 el IFN- α y su la expresión génica en todos los sujetos; más destacable en grupo con nefritis lúpica.

Autor/ Año/País	Diseño del estudio	Nutriente	Duración estudio	Grupo de estudio	Intervención	Propósito	Resultados
Boundo- nno et al. 2017 Italia. (41)	Ensayo paralelo, aleatorizado controlado con placebo, doble ciego	Vit. D	3 meses	n=70 sujetos (mujeres con eRA (n=39), mujeres sanas - control (n=31)	2 fases: 1) Comparación entre los sujetos control y eRA los niveles de Vit. D 25OH, subtipos de las células T auxiliares, pOC, incluidas las citoquinas clásicas y neoclásicas y proinflamatorias al inicio. 2) Pacientes con eRA fueron asignados de forma aleatoria al tratamiento con: metotrexato (MTX) 15 mg por semana y metilprednisolona (GC) por la vía oral 2-4 mg al día más colecalciferol 300,000 UI (N = 21) o placebo (n = 18) en tan sólo una sola administración.	Realizar una evaluación de las diferencias en los subtipos de células T auxiliares y precursores de osteoclastos (pOC) en sangre entre los sujetos pacientes afectados por AR en edad temprana (eRA)	Pacientes con eRA difieron de manera significativa de los controles para los niveles de 25-OH Vit. D, subconjuntos de células Th con incremento de células CD4 + / IFN γ +, CD4 + / IL4 +, CD4 + / IL17A + y CD4 + / IL17A + / IFN γ +, y ascenso de pOC no clásicos. Incremento de TNF α , TGF β 1, RANKL, IL23 e IL-6. Entre los parámetros de experimentación de los OC no clásicos, la IL-6 y IL-23 se correlacionaron de manera grave sobre la actividad de la enfermedad. Tratamiento estándar con MTX y GC es eficaz para descender la IL-23, sin embargo, no afectaba al subconjunto Th ni a los pOC. En cambio, el uso combinado de 300.000 UI de colecalciferol propició una mejora significativa en el efecto del tratamiento sobre la salud general y global de los pacientes con eRA.

Autor/ Año/País	Diseño del estudio	Nutriente	Duración estudio	Grupo de estudio	Intervención	Propósito	Resultados
Treiber et al. 2015 Austria. (42)	Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	Vit. D	12 meses	n=30 sujetos jóvenes con T1D de nueva aparición	Aleatorización de sujetos a suministro de colecalciferol (70 UI / kg de peso corporal / día) o placebo durante 12 meses.	Examinar si el colecalciferol podría modificar los defectos en las Tregs en la T1D.	Capacidad supresora de Treg incrementó con colecalciferol desde el inicio a 3, 6 y 12 meses y la modificación de la capacidad de supresión desde el inicio a 12 meses fue significativamente superior con colecalciferol que placebo. El calcio sérico y la parathormona se mantuvieron dentro del rango óptimo y normal.
Bogdanou et al. 2016 Alemania (43)	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con diseño cruzado	Vit. D	3 meses	n=39 sujetos con T1D (19 mujeres y 20 hombres)	Los sujetos recibieron durante 3 meses colecalciferol 4000 UI / d seguido de 3 meses de placebo o la alternativa secuencial.	Estudiar si el tratamiento con dosis altas de Vit.D podría mejorar las Tregs y el metabolismo de estos sujetos ante la patología.	-Perfiles de las células T no cambiaron significativamente ($p > 2$) -también fueron unos parámetros analizados-; sin embargo, el cambio intraindividual de Tregs entre mujeres y hombres fue distinto con un incremento significativamente más fuerte en los varones. -Mediana de 25 (OH) D3 aumentó a 38,8 ng / ml y los hombres mostraron un incremento significativamente más potente.

Autor/ Año/País	Diseño del estudio	Nutriente	Duración estudio	Grupo de estudio	Intervención	Propósito	Resultados
Bang et al. 2012 Dinamarca (44)	Estudio aleatorizado controlado con placebo	Vit. D	16 semanas	n=61 hombres VIH-seropositivos incluidos, 51 completaron el protocolo.	Los sujetos fueron asignados al azar a 1 de 3 tratamientos diarios: 1) 0,5-1,0 µg de calcitriol y 1200 UI (30 µg) de colecalciferol, 2) 1200 UI de colecalciferol o 3) placebo.	Comprobar si la suplementación con Vit. D podría tener un efecto sobre los linfocitos T CD4 + o células T reguladoras (Tregs) en varones seropositivos.	No cambios significativos de los subconjuntos de linfocitos T estudiados en los grupos de tratamiento en comparación con el grupo de placebo. Los aumentos en la 1,25-dihidroxitamina D se asociaron con incrementos en los linfocitos T CD4 + activados y Tregs en modelos ajustados. Los cambios en la hormona paratiroidea se correlacionaron inversamente con las Treg. Los fumadores tenían niveles más altos de linfocitos T CD4 + no tratados previamente, linfocitos T CD8 + no tratados previamente y Treg.

Autor/ Año/País	Diseño del estudio	Nutriente	Duración estudio	Grupo de estudio	Intervención	Propósito	Resultados
Ezeama- ma et al. 2015 Uganda (45)	Estudio prospectivo	Vit. D	18 meses	n=398 adultos VIH- seropositivos	Datos usados de un ensayo aleatorizado de micronutrientes controlado con placebo (25 (OH) D). El recuento de células T CD4 + se midió repe- tidamente en meses 0, 3, 6, 12 y 18.	Examinar la asociación entre la deficiencia de Vit.D, la insuficiencia de Vit.D frente parámetros normales y la mejora de las células T CD4 + durante el periodo de terapia antirretroviral de gran actividad.	Recuentos absolutos de linfocitos T CD4 + recuperados durante el seguimiento persistentemente más bajos para deficiencia e insuficiencia de Vit.D en relación con los participantes con niveles normales de Vit.D. Mayor déficit de células T CD4 + absolutas recuperadas se produjo en participantes VDD frente a VDS.
Eckard et al. 2018 USA (46)	Ensayo aleatorizado de control activo y doble ciego	Vit. D	12 meses	n=51 jóvenes (edad 8- 26 años) VIH- seropositivos que reciben terapia antirretroviral combinada con niveles iniciales de (25 (OH) D) ≤30 ng / ml	3 dosis mensuales distintas de Vit. D3 [18.000 UI / mes (dosis estándar / control activo), 60.000 UI / mes (dosis moderada) o 120.000 UI / mes (dosis alta).	Investigar las modificaciones en la activación inmunitaria y los marcadores de agotamiento tras la suplementación en jóvenes infectados por el VIH con supresión viroológica e insuficiencia de Vit. D.	Tras suplementación 25 (OH) D se vió incrementada de forma significativa dentro de cada grupo de dosis con la mayor elevación de las concentraciones (≥30 ng / ml) en el grupo de dosis alta. Activación de CD4 y CD8 y los monocitos inflamatorios que descendieron de manera significativa en el grupo de dosis alta.

Tabla 2. Estudios recopilados vitamina D.