

## Revisión

# Luz solar, vitamina D y tuberculosis

A. BLANCO QUIRÓS<sup>1,3</sup>, E. ARRANZ SANZ<sup>2,3</sup>, J.A. GARROTE ADRADOS<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Área de Pediatría. Universidad de Valladolid. <sup>2</sup>Área de Inmunología. Universidad de Valladolid. <sup>3</sup>Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM)/CSIC Valladolid. <sup>4</sup>Hospital Clínico Universitario. Unidad de Investigación. Valladolid.

### RESUMEN

La helioterapia fue utilizada de forma empírica desde la medicina antigua hasta el siglo XX para tratar múltiples enfermedades, entre ellas la tuberculosis y la Vit D explicó algunas de las acciones de la luz solar. En 1983, se descubrió el receptor de Vit. D y su presencia en células inmunitarias sugirió las acciones inmunitarias de la Vit. D y su posible aplicación en la patología humana. Reiteradamente se han comunicado niveles séricos descendidos de Vit. D en enfermos con tuberculosis activa o latente, aunque estos ensayos transversales no pudieron probar el sentido de la causa-efecto. Además, estudios experimentales han probado que la Vit. D mejora la defensa frente a *M. tuberculosis*. Recientemente se comunicó que los macrófagos infectados por *M. tuberculosis*, a través de los receptores TLR1,2, activan la respuesta innata y además la producción local de Vit. D activa (1,25-OH) lo que explicaría la hipercalcemia y la calcificación del granuloma caseoso características de la tuberculosis. A la vista de estos datos, se ha aconsejado administrar Vit. D como terapéutica coadyuvante de la tuberculosis y en las formas resistentes. Sin embargo, los ensayos clínicos no han sido concluyentes por fallos metodológicos. Por otra parte, preocupa la conocida acción hipercalcemiante de la Vit. D y su modulación de los linfocitos Th1 que son fundamentales frente a microorganismos intracelulares, como *M. tuberculosis*. Sería recomendable la realización de potentes ensayos clínicos para aclarar si la terapia con Vit. D es útil y cuál es la dosis óptima a utilizar en cada situación.

**Palabras clave:** Tuberculosis; Helioterapia; Vitamina D, Inmunidad innata; Tratamiento.

### ABSTRACT

The heliotherapy was empirically used since antique medicine till XX century for treating many diseases, included tuberculosis, and the discovery of Vit. D has explained the effect of sunlight. The vitamin D receptor (VDR) was discovered in 1983, and their presence in immune cell suggested the immune role of Vit. D and its use in human pathology were considered. Low Vit. D serum levels were consistently reported in patients with active and latent tuberculosis, but these cross assays were enabling to prove the cause-effect sense. In other way, experimental studies proved that Vit. D increases the protection against tuberculosis. Recently, it was observed that macrophage cells infected with *M. tuberculosis* by TLR 2,1 receptors enhances simultaneously the innate immune response and the local production of active Vit. D (1,25-OH), that has explained the hypercalcemia and the calcification of the granulomas, two characteristic facts of tuberculosis disease. On view these findings, Vit. D has been advised as an adjuvant treatment of tuberculosis and for resistant cases. Nevertheless, the clinical assays have been not conclusive due to methodological fails. Besides, there is concern about the known hypercalcemic action of Vit. D and because it modulates the function of Th1 lymphocytes, that are essential for the defense against intracellular microorganisms, as *M. tuberculosis*. The Vit. D

Correspondencia: Prof. Alfredo Blanco Quirós. Facultad de Medicina. Pediatría. C/ Ramón y Cajal, 7. 47005 Valladolid  
Correo electrónico: ablanco@ped.uva.es

© 2009 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León  
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

therapy usefulness and the optimal doses for every situation need to be clarified with stronger assays.

**Key words:** Tuberculosis; Heliotherapy; Vitamin D; Innate immunity; Treatment.

## HISTORIA DE LA HELIOTERAPIA

Aunque ahora se habla mucho de los aspectos negativos de la insolación, el sol fue venerado a lo largo de la historia<sup>(1)</sup>. Sus beneficios para la salud fueron muy reconocidos en las civilizaciones antiguas, especialmente en Egipto, también en Grecia y Roma. De aquellos lejanos tiempos hay información aislada, anecdótica. Los Hindús trataban el vitíligo con baños de sol tras frotar la piel con plantas que mucho después, en 1947 se supo que contienen soralenos<sup>(2,3)</sup>, moderna farmacoterapia de la psoriasis. Entonces, los beneficios del sol se asociaban a la luz roja y al calor, porque los rayos ultravioletas no fueron descubiertos por Ritter hasta 1801<sup>(4,5)</sup>.

Ya en el siglo XIX, se tiene conocimiento de la apertura de la primera estación termal para aplicar helioterapia, Eslovenia 1855<sup>(5,6)</sup>, y de la queja de Florence Nithingale por la orientación del nuevo Royal Victoria Hospital de Netley (Southampton) que impedía la entrada de los rayos de sol en las habitaciones<sup>(7)</sup>. En 1877 Downes y Blunt afirman que los rayos solares matan el bacilo del ántrax<sup>(8)</sup> y en 1890 Palm<sup>(9)</sup> que tienen efectos terapéuticos sobre el raquitismo, aunque pasarían décadas antes de que estas acciones fueran aceptadas por la comunidad científica<sup>(5)</sup>. Una terapia que hoy consideraríamos inaceptable fue comunicada en 1890 por Konig, quien realizó laparatomías y exposición solar del peritoneo a 131 enfermos de tuberculosis abdominal, refiriendo mejoras en 107 de ellos<sup>(5,10)</sup>. Hasta finales del siglo XIX las terapias eran naturales (helioterapia) y se atribuye al investigador alemán Laman, en 1894, la primera utilización artificial (fototerapia) con una lámpara de carbono y un espejo parabólico para hacer converger los rayos<sup>(5)</sup>. El sistema fue perfeccionado en 1901 por Finsen pasando los rayos por soluciones acuosas coloreadas que filtraban los rayos ultravioleta. Este sistema lo aplicó con éxito a más de 900 enfermos de lupus vulgaris<sup>(11)</sup>, recibiendo por ello el premio Nobel en 1903, y siendo hasta ahora el único dermatólogo laureado.

En 1645 Daniel Whistler describió el raquitismo en inglés, y en 1650 Francis Glisson en latín dándole el nombre de "*Rachitide*", pero la etiología seguía siendo desconocida a principios del siglo XX, quizás porque su doble vertiente dietética y ambiental dificultaba los experimentos. En 1890 T Palm observó que una buena alimentación no evitaba el raquitismo a los niños de alta sociedad inglesa y recomen-

dó su profilaxis con baños de sol<sup>(9,12,13)</sup>, también Trousseau, en Francia, insistió en el papel de la falta de exposición al sol. No obstante, esos años la terapéutica era principalmente dietética, basada en aceite de hígado de bacalao, bien conocido por los ingleses desde que Darbey lo usó en 1789 para el reumatismo<sup>(12,14)</sup>. Hess y Steenbock, por separado, comprobaron que alimentos como leche, cereales o aceite, al ser soleados adquirían capacidad anti-raquítica<sup>(15,16)</sup>. Luego Windaus descubrió que se debía a la activación del ergosterol y recibió el Premio Nobel en 1927; él reconoció públicamente el mérito de Hess<sup>(17)</sup>, pero la Academia Sueca no premió a los descubridores del fenómeno, sino al que explicó cómo ocurría.

Las acciones terapéuticas del sol no se limitan al raquitismo, son muy variadas, como tratar depresiones estacionales. Se dice que médicos militares napoleónicos observaron en la campaña de Egipto que la exposición solar aceleraba la curación de las úlceras de los soldados<sup>(5,18)</sup>. Esta experiencia la desarrollaron médicos alemanes, suizos como Bernhard y franceses como Casanouve-Soulé, alcanzando su máxima práctica en la I Guerra Mundial, y aunque decreció con los antibióticos siguió usándose en la II Guerra, y aún en la actualidad para úlceras venosas, si bien se modernizó en forma de rayos láser<sup>(19-21)</sup>. En 1958 una monja enfermera accidentalmente descubrió la mejoría de la ictericia de un recién nacido expuesto al sol<sup>(22)</sup>, aunque no sería hasta después de 1980 cuando su uso artificial, fototerapia, se convirtió en práctica de elección.

## VITAMINA D E INMUNIDAD

El descubrimiento de receptor de Vit. D (VDR) en células inmunitarias sugirió la participación de la Vit. D en la función inmunitaria<sup>(23)</sup>. Se conocen múltiples acciones, preferentemente sobre la inmunidad innata. Así, la Vit. D facilita la diferenciación de precursores mieloides a macrófagos<sup>(24)</sup> y su función de quimiotactismo, fagocitosis y presentación de antígeno. En otro sentido, modula la activación de los linfocitos T, disminuyendo su proliferación ante mitógenos y antígenos, e inhibiendo la secreción de citoquinas como IL-2, IL-12 o TNF $\alpha$ , en la propia infección tuberculosa<sup>(25)</sup>. (Tabla I)

Un hallazgo más reciente fue que la Vit. D inhibe la activación Th1 ocasionando un efecto antiinflamatorio y protector frente a enfermedades autoinmunes medidas por células. Luego se probó que activa los linfocitos T reguladores (Treg) mediante la expresión de molécula Foxp3<sup>(26)</sup> y las células NKT<sup>(27,28)</sup>. Ambas estirpes celulares (Treg y NKT) tienen un papel central en enfermedades autoinmunes celulares, como esclerosis múltiple, artritis crónica, diabetes o

TABLA I. ACCIONES INMUNITARIAS DE LA VITAMINA D

- Acelera la diferenciación de precursores mieloides a monocitos/macrófagos
- Activa la respuesta innata mediada por TLR 1,2
- Incrementa la función de los macrófagos (quimiotactismo, fagocitosis, presentación Ag)
- Disminuye la proliferación de linfocitos frente a mitógenos o antígenos
- Modula la síntesis de citoquinas (IL-2, IL-12, TNF $\alpha$ )
- Frena la actividad Th1 (IL-12, IFN $\gamma$ ) y promueve la actividad Treg y NKT
- Disminuye producción de citoquinas pro-inflamatorias
- Bloquea la autoinmunidad experimental (encefalitis, tiroiditis, artritis, EII)
- Normaliza la función inmunitaria en raquíuticos y en hemodializados

enfermedad de Crohn, siendo imprescindibles para su producción en modelos animales (29). La respuesta Th1 es esencial para la respuesta frente a infecciones intracelulares, como la tuberculosis, aunque paradójicamente los tratamientos con Vit. D no comprometen la supervivencia de ratones infectados con *Candida* (29,30).

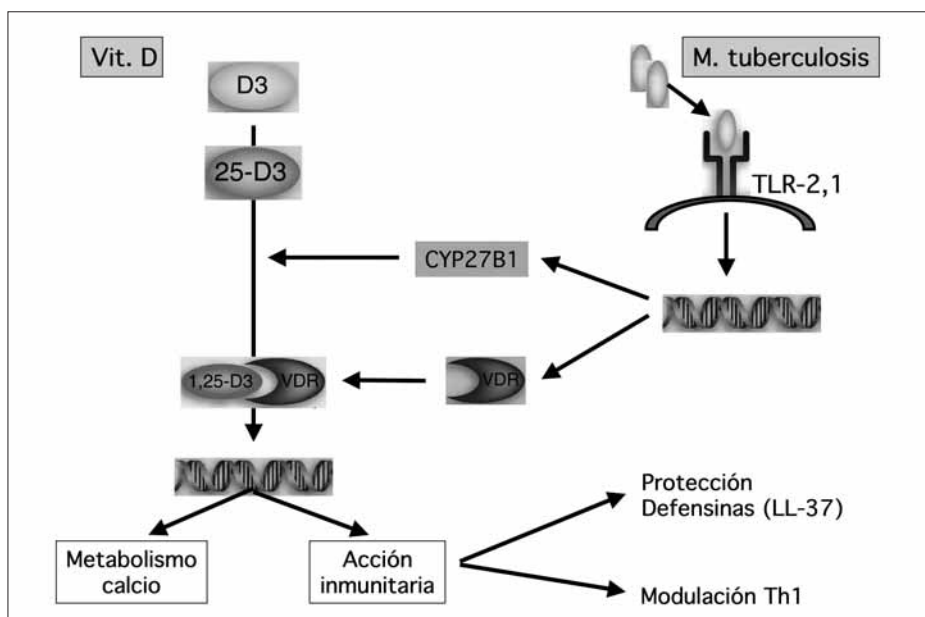
#### Péptidos antimicrobianos en la tuberculosis

Se sabe que células epiteliales y algunas sanguíneas sintetizan péptidos antimicrobianos (PAM) que antes habían recibido el nombre más genérico de "defensinas" (31) y que son capaces de matar determinados microorganismos, virus, hongos, protozoos o bacterias. Los mejor conocidos son las

beta-defensinas 2 y 3 y la LL-37, previamente denominada catelicidina, aunque más bien sea su predecesor (32-34).

El gen de la LL-37 tiene sitios de unión específicos para RVD apoyando la intervención de la Vit. D en su activación. Estudios de Liu y col. (35) indican que tras una infección tuberculosa y estimulación del TLR2/1, los monocitos sintetizan simultáneamente VDR, y CYP27B1, la enzima que hidroxila la D3-25OH convirtiéndola en su forma activa (D3-1,25OH) (Fig. 1). El VDR forma un complejo con la CYP27B1 que activa el promotor del gen del LL-37, un PAM que destruye *M. tuberculosis* situándose alrededor de las vacuolas celulares que los contienen. Además, su eficacia aumenta incubando las células con Vit. D (36,37). Este mecanismo bactericida mediado por Vit. D ocurre en monocitos y macrófagos, pero no en células dendríticas. Además es interesante que funciona con monocitos humanos pero no de ratón, animal que sucumbe a la infección tuberculosa. Esta diferencia se atribuye a un proceso evolutivo, pues mientras que el hombre se adaptó a vivir al sol, los ratones mantienen una actividad nocturna (38). Otra posible consecuencia es que la mayor sensibilidad a la tuberculosis de las personas de raza negra podría no ser exclusivamente genética, sino a niveles séricos inferiores de Vit. D, lo que podría ser fácilmente corregible.

La producción de PAM disminuye en alteraciones epiteliales, quemaduras, eczema atópico, gastroenteritis por *Shigella* (33,38) y la de D3-1,25 en tratamientos con ketoconazol o con ritonavir, para el SIDA. Parece recomendable que en ciertos individuos con alto riesgo de tuberculosis se haga una profilaxis con Vit. D.



**Figura 1.** La infección por *M. tuberculosis* a través de los receptores TLR 2-1 ocasiona la síntesis de la enzima (CYP27B1) que activa la Vit. D hidroxilando la molécula en el carbono 1. Además estimula la síntesis de receptor de Vit. D (VDR). El complejo formado por 1,25 D3 y su receptor se comporta como un factor nuclear que además de promover la síntesis de moléculas que participan en el metabolismo del calcio, también promueve la síntesis de múltiples moléculas que participan en el sistema inmune, como una defensina (LL-37) que facilita la destrucción intracelular de los *M. tuberculosis* fagocitados. Paralelamente se ejerce una función moduladora de la respuesta Th1. Estas acciones han sido observadas en macrófagos, pero no en cél. dendríticas (de Liu 2006).

TABLA II. GENES CANDIDATOS MODIFICANTES DE LA RESPUESTA FRENTE A *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

HLA-D	(HLA-DRB1*1501, *1502 y *1503; HLA-DQB1*02 y HLA-DQB1*05)
TLR2	(Arg753Gln)
SLC11A1 o NRAMP1	(INT4 y D543N)
Rab	(en Rab 5, Rab 7, Rab 13, Rab 24, Rab 27 <sup>a</sup> , Rab 33)
Citoquinas	(IL-10: -1082 A/A; INF $\gamma$ : +874; TNF $\alpha$ : -308 y -238; TGF $\beta$ 1: -509, +29, +915; IL-6: -174g)

## SUSCEPTIBILIDAD PARA LA TUBERCULOSIS

La mayor susceptibilidad a la tuberculosis de ciertas razas era conocida de antiguo y se atribuyó a factores inmunitarios relacionados con un menor contacto histórico con el *M. tuberculosis*, ahora ya se puede diferenciar una supuesta memoria inmunológica colectiva de una condición genética. Se comunicaron numerosas mutaciones y genes candidatos asociados a susceptibilidad para la tuberculosis (Tabla II). Así, el polimorfismo Arg753Gln del TLR2 inhibe la respuesta frente a *M. tuberculosis*<sup>(39)</sup> y la epidemiología molecular de los polimorfismos del gen VDR fue publicada por Zmuda<sup>(38)</sup>, referida a la tuberculosis y otras enfermedades. Sin embargo, como en similares estudios genéticos, los hallazgos son discordantes y algunos ocurren solo son válidos para poblaciones concretas<sup>(40)</sup>.

El mecanismo por el que influyen estas mutaciones en la tuberculosis no está claro, Lykouras y col.<sup>(39)</sup> revisaron los genes candidatos buscando explicaciones inmunitarias. Así, los haplotipos HLA-D se relacionan con la eficacia de la presentación de antígenos tuberculosos a las células efectoras. El TLR2 formando dímero con TLR1, es activado por *M. tuberculosis* y sus polimorfismos alteran la defensa innata frente a la tuberculosis. Los polimorfismos de varias citoquinas modifican su acción y la respuesta inmunitaria adquirida, a veces de forma contradictoria, aumentando la susceptibilidad a la infección, pero también alterando la expresión clínica, las reacciones hiperérgicas o las diseminaciones tuberculosas. Las modificaciones de moléculas como la SLC11A1 (antes NRAMP1) y las moléculas Rab, interfiere con la fusión de vesículas fagocitarias o el tránsito intracelular de antígenos tuberculosos.

### Gen del receptor de la vitamina D y tuberculosis

El gen del receptor de la vitamina D (VDR) está en el cromosoma 12q13.11, es bastante grande, unos 75kb, con extensas regiones 5' promotora que incluye 5 exones (1A-1F) y 3' reguladora. La región codificante tiene otros 8 exones<sup>(41)</sup>. Por su tamaño, podría tener más de 100 polimorfismos, pero

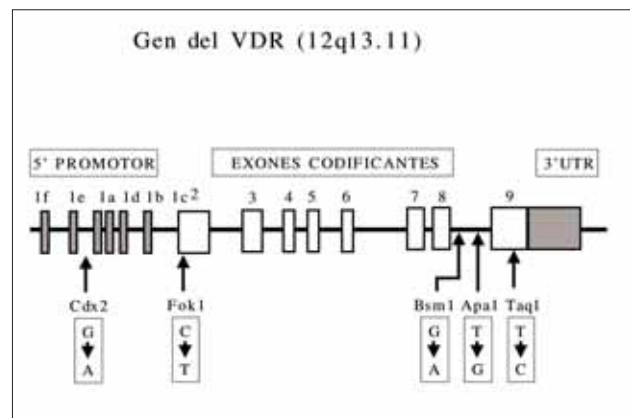


Figura 2. En el gen del receptor VDR se han identificado hasta ahora menos polimorfismos de los esperados por su tamaño y complejidad. Tres (Bsm, Apa y Taq) están muy juntos y cercanos al extremo 3' y otro (Fok) están muy alejados, en el exón 2. Mas recientemente se halló un 5º polimorfismo (Cdx) en la región del promotor. En los recuadros inferiores figuran las bases que son sustituidas.

sólo se identificaron unos 25, la mayoría anónimos, o sea sin efecto reconocido<sup>(42)</sup>. Los polimorfismos más estudiados son BsmI, ApaI y TaqI situados en el extremo 3' del gen, intrón 8 y exón 9, y un cuarto, FokI en el exón 2. Los 3 primeros, muy cercanos entre sí, están en desequilibrio de ligamiento, por lo que los haplotipos son más informativos que un polimorfismo por separado. Mas tarde se estudio un polimorfismo (Cdx2) en el promotor, cerca del exón 1E (Fig. 2).

La interpretación genética del VDR es difícil por varias razones: la repercusión funcional de los polimorfismos estudiados es mal conocida y algunos creen que no la tienen, sino que están ligados a otros aún desconocidos que son los realmente funcionantes<sup>(42)</sup>, además la variabilidad post-transcripcional del RNAm es muy alta, lo que unido a la ubicuidad del VDR y al pleiotropismo de la Vit. D, dificulta cualquier estudio de asociación genotipo/fenotipo.

Inicialmente se aceptó la asociación de polimorfismos del gen VDR con una mayor susceptibilidad a la tubercu-

losis<sup>(43-48)</sup>, aunque muchos resultados se restringían a situaciones muy concretas como población asiática Gujarati<sup>(45)</sup> africanos de Gambia<sup>(43,44)</sup>, tuberculosis espinal<sup>(49)</sup> o variaban dependiendo del sexo<sup>(50)</sup>. Wilbur y col.<sup>(51)</sup> encontraron asociación en una población indígena paraguaya, Aché, pero no en otra, Ava. Un posterior metaanálisis dirigido por Lewis<sup>(52)</sup> concluyó que aunque hay indicios de asociación entre susceptibilidad a la tuberculosis y polimorfismos TaqI y FokI, los estudios no son lo suficiente robustos y los resultados no son concluyentes. Ello no es óbice para que hallazgos previos en poblaciones concretas de África occidental se hayan vuelto a confirmar por otros autores<sup>(53)</sup>. También recientemente, la investigación se amplió a genes incluidos en la región 5' promotora con resultados muy sugerentes<sup>(54)</sup>.

## TUBERCULOSIS Y VITAMINA D

### Niveles séricos

La Vit. D participa en múltiples sistemas y no sólo en el metabolismo del calcio, por ello se afirma que mantener unos niveles séricos correctos es bueno para muchos tejidos<sup>(55)</sup>. Numerosos autores comunicaron niveles bajos de vitamina D en tuberculosos. Sita-Lumsden y col.<sup>(56)</sup> comprobaron que los enfermos tenían concentraciones inferiores que los familiares con similar dieta y exposición solar. También el número de casos con deficiencia de Vit. D (<21 mmol/L) era mayor en los enfermos, sin influir el grado de pigmentación de la piel. Fue interesante ver que los familiares sanos presentaban el conocido aumento estival de Vit. D sérica mientras que no ocurría en los enfermos<sup>(56)</sup>. Recientemente, también se recogieron valores descendidos en africanos inmigrantes en Australia con tuberculosis latente, o con antecedente de la enfermedad<sup>(57)</sup>. Noaham publicó en 2008<sup>(58)</sup> un metaanálisis de 151 artículos citados en MedLine desde 1980, de los que sólo pudo elegir 7 homogéneos y resultando un alto riesgo (70%) de asociación entre tuberculosis y descenso sérico de Vit. D. Todos los estudios eran transversales y hasta que no se haga un estudio prospectivo, que necesariamente deberá ser muy amplio, el sentido de la relación causa - efecto no se aclarará. De momento se considera probable que los niveles bajos de Vit. D aumentan el riesgo de tuberculosis<sup>(58)</sup> y si algún día se confirmase que los factores ambientales no justifican el descenso de Vit. D en los tuberculosos<sup>(56)</sup>, entonces habría que investigar una base genética.

### Tratamiento de la tuberculosis con Vit. D

La tuberculosis ya fue tratada con Vit. D y aunque su uso se abandonó con la llegada de los antibióticos, en tiempos

recientes volvió a ser motivo de atención. Martineau y col.<sup>(59)</sup> planearon hacer un meta-análisis pero la metodología era demasiado heterogénea para ello. Finalmente recogieron 3 ensayos clínicos realizados con escaso rigor y defectuosa equiparación caso-control, de los que uno era exclusivamente pediátrico<sup>(60)</sup>, y además analizaron 10 series de casos. La administración de Vit. D fue diaria en unos estudios, variando de 400 a 100.000 UI, y en otros intermitente con protocolos muy diferentes. En el ensayo clínico pediátrico el grupo tratado con Vit. D ganó mas peso pero no se valoró estadísticamente, ni se analizaron otros criterios de mejoría<sup>(60)</sup>. En los otros dos ensayos el efecto de la Vit. D no se analizó<sup>(59)</sup>. En las 10 series de casos el efecto de la Vit. D fue diferentemente comentados. El dato mas habitual fue una reacción inflamatoria que se observó entre el 4 y el 21% de los casos tratados y que ocurría unas 4 semanas después del inicio terapéutico con Vit. D. Consistía en fiebre, pérdida de peso, elevación de la VSG y empeoramiento de la imagen radiológica<sup>(59)</sup>. La reacción inflamatoria se observó directamente en los enfermos con lesión cutánea o adenopatías cervicales<sup>(59)</sup>. Estas manifestaciones eran mas frecuentes en los protocolos con dosis muy altas (>100.000 UI/día) y desaparecían con la suspensión del tratamiento y reintroducción con dosis inferiores.

La mayor preocupación de las terapias con Vit. D radica en la posible hipercalcemia iatrogénica, aunque parece que este riesgo es menor en los tuberculosos que en las personas sanas. Inicialmente se explicó por una presunta acción hipocalcemiante de la rifampicina y de la isoniacida<sup>(61)</sup>, pero también ocurre en tuberculosos no tratados<sup>(59)</sup>. La frecuencia y nivel de la hipercalcemia es muy diferente en las diferentes publicaciones y además no siempre se buscó de manera protocolizada. Hay gran variabilidad individual y aunque no es exactamente dosis-dependiente, aparece con mayor frecuencia en protocolos con dosis de Vit. D más altas. La respuesta paradójica al tratamiento anti-infeccioso, con empeoramiento de las lesiones a su inicio, es conocida en la infección por VIH, pero mucho mas rara en la tuberculosis, aunque se afirma que su frecuencia aumenta en los tratados con Vit. D<sup>(62)</sup>.

Recientemente Martineau y col.<sup>(63)</sup> realizaron un estudio con una dosis única de 2,5 mg de Vit. D a 192 adultos en contacto con enfermos, comprobándose mediante un test de luminiscencia desencadenado por BCG, el aumento de la respuesta in vitro en los tratados sin limitación de la respuesta de INF $\gamma$ <sup>(63)</sup>. En otro estudio experimental, el tratamiento con Vit. D aumentó la eficacia de los macrófagos frente a *M. tuberculosis* y se probó que era debido a la activación de un gen (TACO) que participa en la maduración de los fagosomas y con ello en la destrucción de *M. tuberculosis* en el interior de los macrófagos<sup>(64)</sup>.

## COMENTARIO FINAL

Tanto los ensayos preliminares, como los estudios experimentales, apoyan la utilidad de la Vit. D como terapéutica complementaria de la tuberculosis, especialmente en poblaciones con riesgo de una posible deficiencia. No obstante, los datos clínicos disponibles aún no son concluyentes y se está a la espera del resultado de varios ensayos clínicos fase III que actualmente están en marcha<sup>(65)</sup>:

- <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00419068>  
<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00507000>  
<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00366470>  
<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00677339>  
<http://www.controlled-trials.com/ISRCTN35212132>

## BIBLIOGRAFÍA

- Wilton P. Cod-liver oil, vitamin D and the fight against rickets. *Can Med Assoc J* 1995; 152: 1516-17
- Fahmy IR, Abu-Shady H, Schönberg A, Sina A. A crystalline principle from *Ammi majus* L. *Nature* 1947; 160: 468-469
- Fahmy IR, Abu-Shady H. *Ammi majus* Linn: the isolation and properties of ammoidin, ammidin and majudin, and their effect in the treatment of leukoderma. *Q J Pharmacol* 1948; 21: 499-503.
- Ritter JW. Bemerkungen zu Herschels's neueren Untersuchungen über das Licht. In: *Physisch-Chemische Abhandlungen, in chronologischen Folge. II Band.* Leipzig: Reclam; 1806 pag. 81-107
- Roelandts R. The history of phototherapy: Something new under the sun? *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 926-930
- Barth J, Köhler U. *Photodermatologie in Dresden, ein historischer Abriss. Festschrift anlässlich des 75. Geburtstages von Prof Dr H-E Kleine-Natrop (1917-1985).* Dresden: 1992
- Royal Victoria Hospital, Netley. From a special correspondent. *Br Med J* 1966; 5484: 412-413
- Saleeby CW. *Sunlight and health.* 3rd ed. London: Nisbet & Co 1923-1926.
- Palm TA. The geographical distribution and aetiology of rickets. *The Practitioner* Oct/Nov 1890
- Ziegelroth. Die elektrische belichtung bei lupus. *Blatter fur Klinische hydrotherapie* 1895; Juni: 138-140
- Montgomery FH. The present status of phototherapy. *J Cut Dis* 1903; 21: 529-548
- Rajakumar K. Vitamin D, Cod-liver oil, sunlight, and rickets: A historical perspective. *Pediatrics* 2003; 112: 132e-135e
- Hess AF, Unger LJ. The cure of infantile rickets by artificial light and sunlight. *JAMA* 1921; 77: 39-41
- Guy RA. The history of cod liver oil as a remedy. *Am J Dis Child* 1923; 26: 112-116
- Hess AF, Lewis JM, Rivkin H. Clinical experience with irradiated ergosterol. *JAMA* 1928; 91: 783-95.
- Hess AF. The cure of infantile rickets by sunlight accompanied by an increase in the inorganic phosphate of the blood. *JAMA* 1922; 78: 29-32.
- Rajakumar K, Thomas SB. Reemerging nutritional rickets. A historical perspective. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 335-341
- Bernhard O. *Light treatment in surgery.* London. Edward Arnold & Co. 1926
- Sugrue ME, Carolan J, Leen EJ, Feeley TM, Moore DJ, Shanik GD. The use of infrared laser therapy in the treatment of venous ulceration. *Ann Vasc Surg* 1990; 4: 179-181
- Schindl A, Schindl M, Pernerstorfer-Schon H, Mossbacher U, Schindl L. Low intensity laser irradiation in the treatment of recalcitrant radiation ulcers in patients with breast cancer-long-term results of 3 cases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000; 16: 34-37
- Cullum N, Nelson EA, Flemming K, Sheldon T. Systematic reviews of woundcare management: (5) beds; (6) compression; (7) laser therapy, therapeutic ultrasound, electrotherapy and electromagnetic therapy. *Health Technol Assess* 2001; 5: 1-221
- Cremer RJ, Perryman PW, Richards DH. Influence of light on the hyperbilirubinemia of infants. *Lancet* 1958; 1: 1094-97
- Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science* 1983; 221: 1181-83
- Koeffler HP, Amatruda T, Ikekawa N, Kobayashi Y, DeLuca HF. Induction of macrophage differentiation of human normal and leukemic myeloid stem cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3 and its fluorinated analogues. *Cancer Res* 1984; 44: 5624-28.
- Vidyarani M, Selvaraj P, Jawahar MS, Narayanan PR. 1,25 Dihydroxyvitamin D3 modulated cytokine response in pulmonary tuberculosis. *Cytokine* 2007; 40: 128-134
- Scott-Browne J, Shafiani S, Tucker-Heard G, Ishida-Tsubota K, Fontenot JD, Rudensky AY, et al. Expansion and function of Foxp3-expressing T regulatory cells during tuberculosis. *J Exp Med* 2007; 204: 2159-69
- Adorini L, Penna G, Giarratana N, Uskokovic M. Tolerogenic dendritic cells induced by vitamin D receptor ligands enhance regulatory T cells inhibiting allograft rejection and autoimmune diseases. *J Cell Biochem* 2003; 88: 227-233
- Yu S, Cantorna MT. The vitamin D receptor is required for iNKT cell development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 5207-5212
- Cantorna MT, Yu S, Bruce D. The paradoxical effects of vitamin D on type 1 mediated immunity. *Mol Aspects Med* 2008 May 4. [Epub ahead of print]
- Cantorna MT, Hulet DA, Redaelli C, Brandt CR, Humpal-Winter J, Sollinger HW, Deluca HF. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 prolongs graft survival without compromising host resistance to infection or bone mineral density. *Transplantation* 1998; 66: 828-831
- Adams JS, Liu PT, Chun R, Modlin RL, Hewison M. Vitamin D in defense of the human immune response. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1117: 94-105
- Zaslloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature* 2002; 415: 389-395

33. Gallo RL. Antimicrobial peptides in human health and disease. Horizon Press Norwich UK 2005
34. Zanetti M. The role of cathelicidins in the innate host defenses of mammals. *Curr Issues Mol Biol.* 2005; 7: 179-196
35. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311: 1770-73
36. Liu PT, Modlin RL. Human macrophage host defense against Mycobacterium tuberculosis. *Curr Opin Immunol* 2008 Jul 1. [Epub ahead of print]
37. Zasloff M. Fighting infections with vitamin D. *Nature Med* 2006; 12: 388-390
38. Zmuda JM, Cauley JA, Ferrell RE. Molecular epidemiology of vitamin D receptor gene variants. *Epidemiol Rev* 2000; 22: 203-217
39. Lykouras D, Sampsonas F, Kaparianos A, Karkoulias K, Tsoukalas G, Spiropoulos K. Human genes in TB infection: Their role in immune response. *Monaldi Arch Chest Dis* 2008; 69: 24-31
40. Buu N, Sanchez F, Schurr E. The BCG host-resistance gene. *J Infect Dis* 2000; 31 (supl.3): S81-S85
41. Genomos. <http://www.genomos.eu/genes.html> (2008, 24 julio)
42. Uitterlinden AG, Fang Y, van Meurs JBJ, van Leeuwen H, Pols HAP. Vitamin D receptor gene polymorphisms in relation to vitamin D related disease states. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89: 187-193
43. Bellamy R, Ruwende C, Corrah T, McAdam KP, Thursz M, Whittle HC. Tuberculosis and chronic hepatitis B virus infection in Africans and variation in the vitamin D receptor gene. *J Infect Dis* 1999; 179: 721-724
44. Bellamy R, Beyers N, McAdam KP, Ruwende C, Gie R, Samaai P, et al. Genetic susceptibility to tuberculosis in Africans: a genome-wide scan. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 8005-09
45. Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z, Patel P, Pasvol G, Lalvani A, et al. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study. *Lancet* 2000; 355: 618-21.
46. Whitfield GK, Remus LS, Jurutka PW, Zitzer H, Oza AK, Dang HTL, et al. Functionally relevant polymorphisms in the human nuclear vitamin D receptor gene. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 177: 145-59.
47. Selvaraj P, Kurian SM, Chandra G, Reetha AM, Charles N, Narayanan PR. Vitamin D receptor gene variants of BsmI, ApaI, TaqI, and FokI polymorphisms in spinal tuberculosis. *Clin Genet* 2004; 65: 73-6.
48. Selvaraj P, Chandra G, Kurain SM, Reetha AM, Narayanan PR.. Association of vitamin D receptor gene variants of BsmI, ApaI, and FokI polymorphisms with susceptibility or resistance to pulmonary tuberculosis. *Curr Sci* 2003; 84: 1564-68
49. Selvaraj P, et al. Vitamin D receptor and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in spinal tuberculosis. *Curr Sci* 2000; 79: 986-989
50. Selvaraj P, Narayanan PR, Reetha AM. Association of vitamin D receptor genotypes with the susceptibility to pulmonary tuberculosis in female patients and resistance in female contacts. *Indian J Med Res* 2000; 111: 172-179
51. Wilbur AK, Kubatko LS, Hurtado AM, Hill KR, Stone AC. Vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility to tuberculosis in native Paraguayans. *Tuberculosis* 2007; 87: 329-37
52. Lewis SJ, Baker I, Davey Smith G. Meta-analysis of vitamin D receptor polymorphisms and pulmonary tuberculosis risk. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005; 9: 1174-7.
53. Olesen R, Wejse C, Velez DR, Bisseye C, Sodemann M, Aaby P, et al. DC-SIGN (CD209), pentraxin 3 and vitamin D receptor gene variants associate with pulmonary tuberculosis risk in West Africans. *Genes Immun.* 2007; 8: 456-67
54. Selvaraj P, Alagarasu K, Harishankar M, Vidyarani M, Narayanan PR. Regulatory region polymorphisms of vitamin D receptor gene in pulmonary tuberculosis patients and normal healthy subjects of south India. *Int J Immunogenet* 2008; 35: 251-254
55. Bikle DD. What is new in vitamin D: 2006-2007? *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 383-388
56. Sita-Lumsden A, Laphorn G, Swaminathan R, Milburn HJ. Reactivation of tuberculosis and vitamin D deficiency: the contribution of diet and exposure to sunlight. *Thorax* 2007; 62: 1003-07
57. Gibney KB, MacGregor L, Leder K, Torresi J, Marshall C, Ebeling PR, Biggs BA. Vitamin D deficiency is associated with tuberculosis and latent tuberculosis infection in immigrants from sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis.* 2008; 46: 443-6
58. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008; 37: 113-9.
59. Martineau AR, Honecker FU, Wilkinson RJ, Griffiths CJ. Vitamin D in the treatment of pulmonary tuberculosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 793-798
60. Morcos MM, Gabr AA, Samuel S, Kamel M, el Baz M, el Beshry M, et al. Vitamin D administration to tuberculous children and its value. *Boll Chim Farm* 1998; 137: 157-164
61. Brodie MJ, Boobis AR, Hillyard CJ, Abesasekera G, Stevenson JC, MacIntyre I, et al. Effect of rifampicin and isoniazid on vitamin D metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 32: 525-530
62. Hawkey CR, Yap T, Pereira J, Moore DAJ, Davidson RN, Pasvol G, et al. Characterization and management of paradoxical upgrading reactions in HIV-uninfected patients with lymph node tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1368-1371
63. Martineau AR, Wilkinson RJ, Wilkinson KA, Newton SM, Kampmann B, Hall BM, et al. A single dose of vitamin D enhances immunity to mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 208-213
64. Anand PK, Kaul D, Sharma M. Synergistic action of vitamin D and retinoic acid restricts invasion of macrophages by pathogenic mycobacteria. *J Microbiol Immunol Infect* 2008; 41: 17-25
65. Ralph AP, Kelly PM, Anstey NM. L-arginine and vitamin D: novel adjunctive immunotherapies in tuberculosis. *Trends Microbiol* 2008; 16: 336-344.