



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



ARTÍCULO DE OPINIÓN

Vitamina D

Vitamin D

J. Romaní de Gabriel

Hospital ParcTaulí Sabadell, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

«Science commits suicide when it adopts a creed»
Thomas Huxley

La vitamina D es una molécula existente en los seres vivos desde etapas tempranas de la evolución¹. La capacidad de la luz ultravioleta para activar su síntesis la convierte en un sistema de señalización y activación de muy diversas vías metabólicas. Ligada desde sus inicios a la regulación del metabolismo óseo, es solo en épocas recientes cuando se la ha implicado en una pléyade de funciones metabólicas más allá del mantenimiento de la masa esquelética². Dichas funciones irían desde la regulación del sistema inmunitario a la protección frente al cáncer, las infecciones, el síndrome metabólico, o el dolor crónico. Esta revisión de las funciones de ciertas vitaminas no es exclusiva de la vitamina D. En los últimos años se ha implicado el déficit de vitamina C en la patogenia de la aterosclerosis, o el de vitamina E en el cáncer de próstata, por poner solo unos ejemplos. Esta sorprendente redefinición de las funciones de las vitaminas, junto con el hecho de que la vitamina D parece ser deficitaria en importantes grupos de población en el mundo industrializado³, ha convertido el tema en objeto de numerosos estudios y especulaciones.

La vitamina D existe ya en organismos primitivos como el fitoplancton (hecho que explica que el pescado azul, que se alimenta de él, sea rico en la vitamina y la principal fuente dietética de la misma). A lo largo de la evolución, la molécula se va convirtiendo en un importante regulador de la homeostasis del calcio y la masa ósea. La extinción de los dinosaurios podría estar en relación con un fallo en la síntesis de vitamina D. Hace unos 65 millones de años, el impacto de un meteorito en el Golfo de México veló la atmósfera con la consiguiente disminución de irradiación

ultravioleta en la superficie terrestre⁴. Especies con una enorme masa esquelética como los dinosaurios fueron incapaces de mantener una correcta homeostasis del calcio en estas circunstancias y se extinguieron. En cambio, los pequeños mamíferos, antecesores de los primates, de costumbres nocturnas, menor masa ósea, y menos dependientes de la luz ultravioleta, pudieron sobrevivir en estas adversas circunstancias⁵. A medida que avanza la evolución y que el cerebro de los primates aumenta de tamaño, es necesario optimizar los mecanismos de termorregulación para asegurar un óptimo funcionamiento del tejido neuronal. Esto se consigue perdiendo pelo, aumentando el número y la actividad de las glándulas sudoríparas, y oscureciendo el color de la piel para proteger a dichas glándulas de la acción deletérea de la radiación ultravioleta. Estas teorías explicarían que los primates más evolucionados tuvieran ya la piel oscura, que además añadía una importante acción protectora contra la degradación del ácido fólico por la luz^{5,6}. El folato es una molécula esencial para la reproducción y la perpetuación de la especie, ya que tiene un importante efecto preventivo de los defectos del tubo neural.

Sin embargo, la piel oscura tiene una menor capacidad para sintetizar vitamina D, inconveniente que sería poco relevante en las zonas tropicales y subtropicales que habitaron los primeros seres humanos, con un índice de irradiación ultravioleta muy elevado.

Más tarde, las migraciones del *Homo sapiens* hacia zonas templadas van determinando un gradiente de blanqueamiento de la piel que es mayor cuanto más se avanza hacia los polos del planeta. Esto ocurre para que el organismo sea capaz de mantener la síntesis de vitamina D en áreas donde la radiación ultravioleta es más baja. Además, está demostrado que los fototipos bajos son más resistentes al frío, lo cual añadiría una ventaja de supervivencia ante las épocas de glaciación.

Correo electrónico: jromani@tauli.cat

Sin embargo, las recientes migraciones de la especie humana han situado importantes grupos de población con fototipos altos en zonas templadas, como los afroamericanos en EE.UU. o los hindúes en el Reino Unido, circunstancia que los convierte en un grupo de riesgo de déficit de vitamina D. Al mismo tiempo, poblaciones de fototipo bajo han colonizado zonas muy soleadas (el ejemplo más típico es la población blanca de Australia), y esto hace que su piel tenga un riesgo muy elevado de cáncer cutáneo. Sorprendentemente, algunas de estas poblaciones pueden tener también una vitamina D insuficiente como consecuencia de extremar la fotoprotección. El hecho de haber encontrado poblaciones deficitarias en vitamina D incluso en países muy soleados nos hace plantearnos si la exposición ultravioleta podría llegar a ser subóptima en ciertos grupos con un modo de vida sedentario y que trabajan en locales cerrados donde la luz ultravioleta es sustituida únicamente por luz visible. De hecho, los primeros casos graves de raquitismo asociado a déficit extremo de vitamina D se describen en el Reino Unido al inicio de la revolución industrial. Los cambios de hábitat, del campo a la ciudad, el trabajo en locales cerrados, y la mala alimentación provocaron una auténtica epidemia de enfermedad ósea.

La vitamina D puede alcanzar concentraciones plasmáticas suficientes gracias a su producción activada por la luz ultravioleta. El aporte dietético es bajo, y los únicos alimentos ricos en ella, como el pescado azul, son muy poco consumidos en una dieta occidental estándar. De hecho, la mayoría de la vitamina D aportada por la dieta viene contenida en la leche o la margarina en forma de suplementos. Por ello, el concepto de vitamina D podría sustituirse con toda lógica por el de «hormona D», ya que es el propio organismo el que debe sintetizarla en una situación habitual de carencia de aporte suficiente por la dieta.

Se ha estimado que una exposición suberitematogena, de 5 a 20 min, a la radiación ultravioleta B (el pico óptimo de síntesis se sitúa alrededor de los 296 nm) puede producir una síntesis de 20.000 unidades de la vitamina. En el momento en que se alcanza esta cantidad, es la propia radiación ultravioleta la que degrada la vitamina adicional producida y limita la producción. Además, la propia aparición del eritema y el bronceado resultante de las repetidas exposiciones son también factores limitantes. El mecanismo del bronceado está perfectamente diseñado, ya que su carácter retardado permite inicialmente conseguir una síntesis alta de vitamina para limitarla posteriormente, cuando el organismo ha conseguido niveles suficientes.

La vía metabólica de la vitamina D es sobradamente conocida, pero conviene actualizar ciertos conceptos. La luz ultravioleta desencadena la producción de colecalciferol a partir del dehidrocolesterol. En el hígado es transformado en calcidiol, y este en calcitriol (la forma activa) en el riñón. El calcitriol renal se destina de forma preferente para la vía del metabolismo óseo. En los últimos años se ha descrito la síntesis de calcitriol en muchos otros tejidos, una vía no preferente que podría alterarse en situaciones de déficit relativo de vitamina D. Este calcitriol extrarenal estaría implicado en varias funciones autocrinas y paracrinas, en relación con el cáncer, la regulación del sistema inmunitario, y todo el conjunto de funciones recientemente descubiertas y que están siendo objeto de estudio. Algunos autores sugieren que una situación de deficiencia de la vitamina no

provocaría las mismas alteraciones que una situación de insuficiencia. Por debajo de 5 ng/ml de calcidiol sérico, la vía del calcitriol renal está comprometida, y la consecuencia inmediata es la alteración del metabolismo del calcio, con hiperparatiroidismo secundario, resorción ósea, osteomalacia, osteoporosis o incluso raquitismo. Entre 5 y 20 ng/ml de calcidiol, el organismo tendería a conservar la vía del calcitriol renal, pero con un compromiso de la síntesis en otros tejidos, mermando funciones autocrinas y paracrinas de la vitamina D y ocasionando otras alteraciones. A partir de 30 a 35 ng/ml de calcidiol, puede considerarse que los niveles son suficientes para no comprometer ninguna de las vías.

Las grandes preguntas son: ¿qué niveles de calcidiol debemos considerar suficientes?; ¿los niveles de vitamina D son suficientes en la población occidental?; ¿lo son en todas las épocas del año?; ¿qué factores pueden influenciar esta suficiencia o insuficiencia?; ¿significa algo tener niveles insuficientes? Las respuestas podrían comenzar a clarificarse en esta década, pero todavía es pronto para extraer conclusiones categóricas. En este momento podemos decir que, hablando en términos objetivos (calcidiol en sangre), hasta un 50% de la población del mundo desarrollado podría tener niveles subóptimos (entre 5 y 20 ng/ml) en los meses menos soleados del año, en especial en las poblaciones de fototipo elevado que habitan en zonas templadas del planeta, en los ancianos, en las mujeres, y en personas sedentarias y obesas. Sin embargo, esta situación de insuficiencia se ha objetivado incluso en jóvenes sanos residentes en zonas tanto templadas como subtropicales^{7,8} (Hawai, India, Brasil, Arizona, sur de Florida, Australia), y no existe hoy por hoy una explicación convincente para este hecho. Se puede especular que el modo de vida «occidental» añade al sedentarismo y la dieta inadecuada una exposición subóptima a la luz ultravioleta durante una gran parte del año, sustituyendo una exposición diaria, continuada y gradual por una exposición recreacional de fin de semana y vacaciones, por ende perjudicial desde el punto de vista de la inducción de cáncer cutáneo. Es interesante resaltar un estudio de Brian Diffey⁹ donde concluye que, en el Reino Unido, el 60% de la exposición solar anual se obtiene en los fines de semana de mayo a agosto y en las 2 semanas de vacaciones estivales, es decir, solo en 46 días (un 12% de los 365 días anuales) se registra más de la mitad de la exposición solar de todo un año.

En este momento la literatura médica recoge una pléyade de publicaciones que ligan la insuficiencia de vitamina D con numerosos procesos patológicos¹⁰, más allá de la osteoporosis. Los estudios recientes aseguran que la vitamina D ejerce importantes funciones sobre el sistema inmunitario. Actuaría fundamentalmente interaccionando con las células dendríticas, modificando la secreción de interleuquinas por las mismas. Promovería una respuesta tipo Th₂, inhibiendo la respuesta autoinmune mediada por los linfocitos T cooperadores. Así, el déficit de vitamina D se ha implicado con numerosas enfermedades autoinmunes: enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus tipo 1, esclerosis múltiple y artritis reumatoide, entre otras.

En el confuso escenario de la posible patología por déficit de vitamina D, un apartado sumamente importante correspondería a un conjunto de neoplasias¹¹ (mama, ovario,

colon, próstata, mieloma, etc.) en los que se ha demostrado que el gradiente de exposición solar registra una relación inversa con la incidencia. Es importante y paradójico resaltar cómo se ha asociado la mayor supervivencia de los enfermos con melanoma con una exposición solar y una vitamina D más alta después del diagnóstico¹².

En dermatología, una enfermedad en la que se especula una relación con el déficit de vitamina D podría ser la psoriasis. Aparte de la eficacia de los análogos tópicos de la vitamina D en su tratamiento, el efecto beneficioso de la fototerapia con UVB de banda estrecha podría ser explicado en parte por un aumento local de síntesis de la vitamina, y la conocida relación del síndrome metabólico con la psoriasis grave podría venir mediada por esta vía, entre otras. Además, el déficit se ha relacionado de forma sólida con el síndrome metabólico, y en especial con la obesidad. Algunos autores han formulado la teoría de que la vitamina D actúa como un regulador de la masa corporal, y que la disminución de la radiación ultravioleta previa al invierno prepara el organismo de los mamíferos para la hibernación aumentando el almacenamiento de grasa. En situaciones de déficit de la vitamina, la tendencia al sobrepeso es la norma. Asimismo, dicho déficit se ha relacionado con la hipertensión, la resistencia insulínica y la enfermedad cardiovascular, aunque la interpretación de los resultados de ciertos estudios debe realizarse intentando eliminar factores de confusión. Por último, hay que mencionar la posible implicación de la vitamina D en enfermedades mentales como el autismo o la depresión, en el dolor crónico y la fibromialgia, y en una lista cada vez más larga de procesos patológicos. Todos estos datos deben valorarse todavía con cautela.

Los dermatólogos, como administradores habituales de los consejos dados a la población sobre los hábitos de exposición solar, tenemos una responsabilidad muy clara en la prevención del cáncer cutáneo. Hay una relación sólida demostrada entre la exposición solar y el cáncer de piel, y en especial entre la exposición intensa en cortos periodos de tiempo y el melanoma. Creemos que todavía es pronto para recomendar claramente una mayor exposición al sol a la luz de las nuevas publicaciones que relacionan un déficit de vitamina D con esa larga lista de procesos patológicos.

Una idea lógica que deriva de todas estas nuevas evidencias sería asegurar el aporte de vitamina D mediante unos suplementos dietéticos correctos y adecuados a cada población y su riesgo personalizado de déficit. ¿Para qué correr riesgos innecesarios recomendando más exposición solar a determinadas personas de fototipo bajo si nos arriesgamos a contribuir a la carcinogénesis cutánea? Sin embargo, no parece tan sencillo asegurar los niveles adecuados solo con suplementos en la dieta, ya que ni las fuentes naturales ni los productos lácteos suplementados pueden llegar a aportar el mínimo necesario en ciertas personas. Parece más razonable determinar niveles de calcidiol en las poblaciones de riesgo y recetar suplementos adicionales si es necesario. El margen entre el beneficio terapéutico y la posibilidad de intoxicación (calcidiol >150 ng/dl) parece ser, sin embargo, relativamente estrecho. Tenemos el antecedente de las intoxicaciones por exceso de suplementos de vitamina D en EE.UU. después de la II Guerra Mundial, que se siguieron de una

legislación más estricta que la europea en esta materia. Además, la respuesta individual a los suplementos orales parece ser extremadamente variable, por lo que el mantenimiento de los niveles debe ser supervisado con determinaciones periódicas¹³. Queda por aclarar el gran misterio de por qué la vitamina D es insuficiente en un parte importante de la población a pesar de una exposición solar y/o una suplementación oral en principio suficientes.

Como hemos podido ver, el tema de la vitamina D en medicina está sujeto todavía a numerosas controversias. Gran parte de los hallazgos publicados puede ser meramente circunstancial, y no es el momento de tomarlos como guía de actuación para recomendar a nuestros pacientes una mayor exposición al sol. Debemos estar muy atentos a los próximos años, que pueden traer un esclarecimiento más completo sobre las funciones de la vitamina D y los efectos de su insuficiencia. Para acabar, mencionar nuevamente la cita de Huxley que encabeza este artículo, pero incluso parafrasearla diciendo que «la ciencia se suicida cuando adopta un credo, pero es aún peor si lo hace antes de tiempo».

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Wolf G. The discovery of vitamin D: the contribution of Adolf Windhaus. *J Nutr.* 2004;134:1299-302.
2. Lehmann B. Role of the vitamin D3 pathway in healthy and diseased skin – facts, contradictions and hypotheses. *Exp Dermatol.* 2008;18:97-108.
3. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:1080-6.
4. Jablonski NG, Chaplin G. The evolution of human skin coloration. *Journal of Human Evolution.* 2000;39:57-106.
5. Jablonsky NG, Chaplin G. Human skin pigmentation as an adaptation to UV radiation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:8962-8.
6. Off MK, Steindal AD, Porojnicu AC, Juzeniene A, Vorobey A, Johnsson A, et al. Ultraviolet photodegradation of folic acid. *J Photochem Photobiol.* 2005;80:47-55.
7. Binkley N, Novotny R, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2130-5.
8. Peters BS, dos Santos LC, Fisberg M, Wood RJ, Martini LA. Prevalence of vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. *Ann Nutr Metab.* 2009;54:15-21.
9. Diffey B. Comunicación oral en el Photobiology and Phototherapy course. Dundee (UK). 2010.
10. Bischoff-Ferrari H. Health effects of vitamin D. *Dermatol Ther.* 2010;23:23-30.
11. Davis CD. Vitamin D and cancer. Current dilemmas and future research needs. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:565-9.
12. Newton-Bishop JA, Beswick S, Randerson-Moor J, Chang YM, Affleck P, Elliott F, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with Breslow thickness at presentation and survival from melanoma. *J Clin Oncol.* 2009;21:1135-7.
13. Aloia JF, Patel M, Dimaaano R, Li-NG M, Talwar SA, Mikhail M, et al. Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:1952-8.