

PARTE 1: VITAMINA D, LA HORMONA DISFRAZADA DE VITAMINA

La importancia de la vitamina D en el organismo va más allá de lo que pensamos. Llegar a los niveles diarios y en sangre recomendados, nos ayudará a evitar varios problemas de salud.



Introducción

En este artículo vamos a tratar la que, probablemente, podemos considerar la vitamina más importante de todas. Digo esto porque, aunque se la llama vitamina, este compuesto se comporta más como una hormona, con todo lo que eso conlleva. Esta será la parte inicial e introductoria a un próximo artículo donde hablaré sobre la relación entre el déficit de esta vitamina y ciertas patologías.

De todas sus acciones la más conocida y estudiada es la relacionada con la salud ósea. Niveles adecuados de esta vitamina **mantienen el metabolismo calcio-fósforo dentro de la normalidad.**

Sabemos que la fuente natural de vitamina D es la síntesis cutánea inducida por la radiación solar, seguido en muy menor medida de fuentes alimentarias, siendo el aceite de pescado el de mayor cantidad. Los alimentos no modificados donde no hay una adicción sintética de esta vitamina, suponen un aporte insuficiente y la población se ve condicionada a la exposición solar, algo que en algunas latitudes y en algunos contextos de la sociedad moderna, se vuelve difícil e insuficiente.

En la actualidad, en muchos países la industria alimentaria enriquece alimentos como la leche o los cereales con esta vitamina. No obstante, **se estima que más del 50% de la población está en riesgo de padecer deficiencia de vitamina D.**

Podemos decir también que es una hormona muy antigua puesto que se ha encontrado fitoplancton del océano Atlántico, presente desde hace más de 750 millones de años, con la capacidad de producir vitamina D mediante la exposición a la luz solar.

¿Cómo se crea esta vitamina en el cuerpo?

La encontramos de dos formas en la naturaleza, como vitamina D2 (ergocalciferol) y como vitamina D3 (colecalciferol). En el ser humano la mayoría proviene de **la transformación cutánea del 7-dehidrocolesterol en colecalciferol** (paso 1, figura 1) gracias a la luz solar (luz ultravioleta de una longitud de onda entre 290 y 315nm). A medida que la vitamina D3 se sintetiza, se libera al espacio extracelular y penetra en el sistema cardiovascular a través de la dermis, donde una proteína la transporta al hígado.

Una vez pasamos del 7-hidrocolesterol a vitamina D inerte, necesita de dos hidroxilaciones para ser biológicamente activa. La primera se lleva a cabo **en el hígado donde se da a lugar a la 25(OH) vitamina D** (paso 2, figura 1), principal forma circulante y cuyos niveles sanguíneos son los utilizados para valorar el estado de déficit, normalidad o intoxicación.

La segunda hidroxilación se produce principal y fundamentalmente **en el riñón, donde se convierte en la forma biológicamente activa, la 1,25(OH)2 vitamina D** (paso 3, figura 1). Podemos ver el proceso completo en la siguiente imagen:

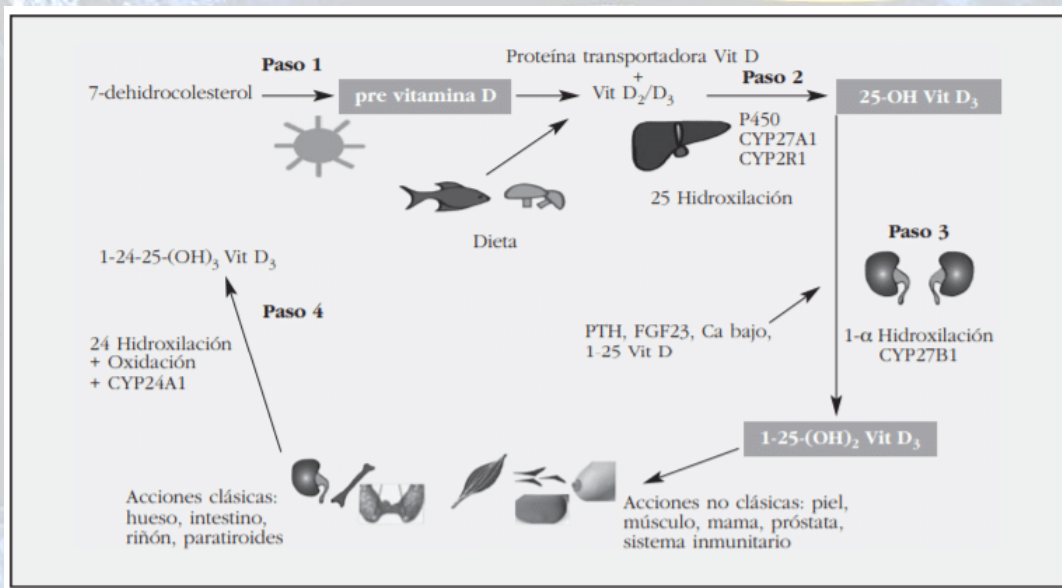


Figura 1. Esquema con los diferentes pasos en la síntesis y metabolización de la vitamina D (Pliego & Solán, 2014).

Algunas de las funciones de la vitamina D

Posee varias funciones, entre ellas podemos ver la más conocida, aumentar la absorción intestinal y la reabsorción renal de calcio y fósforo. Pero su efecto no se queda solo en ese punto sobre el sistema óseo, puesto que estimula directamente la diferenciación de osteoblastos y la producción de proteínas de unión al calcio óseo. Resumiendo, **actúa como una verdadera hormona manteniendo la homeostasis del calcio para que desempeñe sus funciones de cara a mantener una buena calidad de los huesos y reducir una pérdida de masa ósea.**

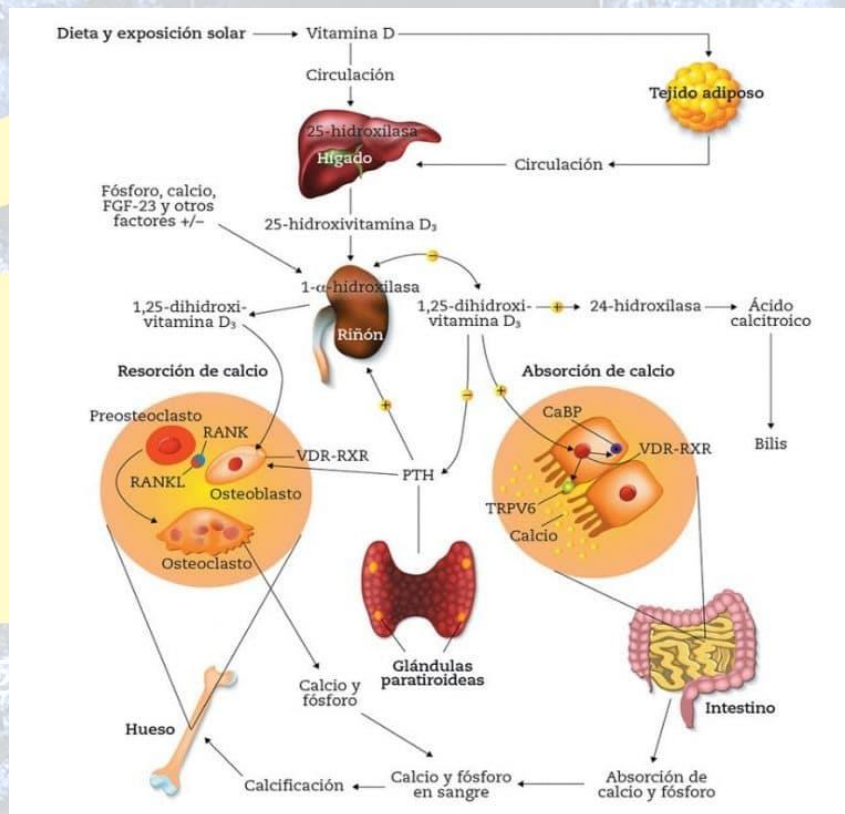


Figura 2. Síntesis y metabolismo de la vitamina D en la regulación del metabolismo del calcio, el fósforo y el hueso. (Arenal, Cortés, Fustero, & Cortés, 2019)

Cambiando a las no relacionadas con el sistema óseo, tenemos funciones auto-paracrinas como el desarrollo neurológico, la inmunomodulación natural, la diferenciación del sistema inmune, regulación del crecimiento celular, etc. También desempeña un papel importante en distintos tejidos debido a que participa en una gran multitud de funciones fisiológicas.

Por tanto, sabiendo todo esto podemos suponer que un déficit de vitamina D puede estar relacionado con una gran multitud de patologías, tanto agudas como crónicas. Algunos ejemplos podrían ser su relación en alteraciones óseas y del metabolismo del calcio, algunos tipos de cáncer, diabetes, enfermedad cardiovascular, obesidad, enfermedades inmunitarias como la esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.

Su déficit habitualmente se relaciona con el raquitismo en niños (ablandamiento y debilitamiento de los huesos) pero, como veremos en el siguiente artículo, incluso podemos encontrar mucha evidencia que relaciona su déficit con el agravamiento de salud en pacientes con COVID-19.

En la siguiente tabla de podemos ver muchas de sus funciones:

- Mantiene la concentración de calcio intracelular y extracelular en rango fisiológico. Para ello:
 1. Estimula la resorción ósea
 2. Induce el paso de *stem cell* a osteoclastos maduros
 3. Aumenta la absorción intestinal de calcio
 4. Aumenta la síntesis de proteína transportadora de calcio intestinal
 5. Aumenta la absorción intestinal de fósforo
 6. Aumenta la reabsorción renal de calcio y fósforo
- Actúa como agente antiproliferativo en cultivos de células tumorales:
 1. Induce su diferenciación
 2. Aumenta la apoptosis de líneas cancerosas
- Actúa sobre el sistema inmune:
 1. Induce la diferenciación de monolitos a macrófagos
 2. Aumenta la tasa de fagocitosis
 3. Aumenta la producción de enzimas lisosomales
 4. Disminuye la producción de interleucina (IL) 2
 5. Aumenta la IL 10
- Inhibe la proliferación y diferenciación de queratinocitos de la piel
- Reduce la actividad de la renina plasmática y los niveles de angiotensina II

Tabla 1. Funciones de la vitamina D en el organismo (Valero Zanuy & Hawkins Carranza, 2007).

Métodos de análisis de la vitamina D, y valores de referencia

El método más común es la medición de concentración plasmática de 25 (OH) D. Sus valores se corresponden a una deficiencia si es menor a 20 y una insuficiencia si es entre 20 y 30ng/ml:

25(OH) vitamina D (ng/ml)	25(OH) vitamina D (nmol/l)	Diagnóstico
<20	<50	Deficiencia de vitamina D
20-30	50-75	Insuficiencia de vitamina D
>30	>75	Niveles suficientes de vitamina D

Tabla 2. Valores de referencia de vitamina D en suero (Pliego & Solán, 2014).

Estos niveles son objeto de debate aún a día de hoy. **El IOM** (instituto de medicina de los EEUU) establece la RDA en base a lograr un nivel de 50nmol/l (20ng/ml), lo que da una RDA de 600 UI para población de 1 a 70 años, subiendo a 800 UI para los mayores de 70 años.

En cambio, la **Sociedad de Endocrinología**, entre otros organismos como la IOF (International Osteoporosis Foundation) recomiendan niveles superiores a 30ng/ml para lo que la RDA aumentaría a 900-1200 UI diarias como mínimo. En concreto, la sociedad de endocrinología recomienda 1500-2000 UI diarias.

Como veremos más adelante, existe incluso algún estudio que critica errores estadísticos en los cálculos de la IOM, pero hoy en día se siguen considerando válidos y la RDA se mantiene en base a su recomendación.

En cualquier caso, y para zanjar este tema, **es importante saber interpretar que la IOM hace recomendaciones a la población sana en general mientras que las sociedades médicas tienden a hacer recomendaciones más enfocadas a pacientes y a casos especiales**, lo que explicaría la recomendación de la sociedad de endocrinología.

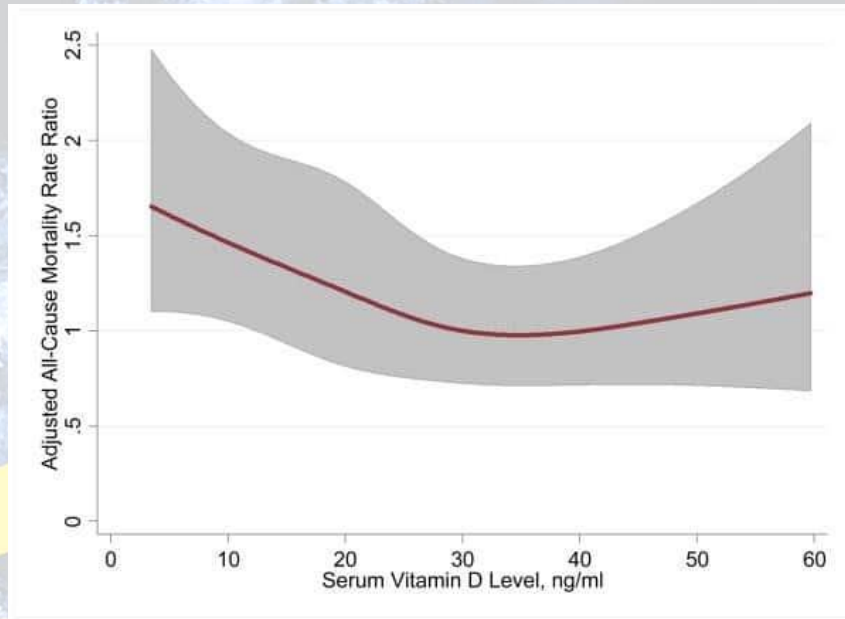
De hecho, los dos organismos confluyen en recomendaciones como la de que la suplementación podría alcanzar las 2000 UI/día en determinados pacientes (obesos, osteoporóticos, con exposición solar muy limitada, con problemas de absorción, etc.) (Pliego & Solán, 2014).

Si hablamos del margen de toxicidad, se asume en general a valores superiores a 150ng/ml, aunque no hay motivo alguno para querer buscar niveles tan altos y salvo casos concretos, difícilmente se llegará por una simple exposición solar y menos por la dieta.

Dosis excesivas no aportan más beneficios, el riesgo de hipervitaminosis D puede llevar a una hipercalcemia y a otros problemas asociados. No obstante, como comentaba, el margen de seguridad es elevado, harían falta dosis mucho más altas de 4000 UI/día (rondando las 10000 UI/día) mantenidas en el tiempo durante muchos días para llegar a esa intoxicación detectando hipercalcemia e hiperfosfatemia.

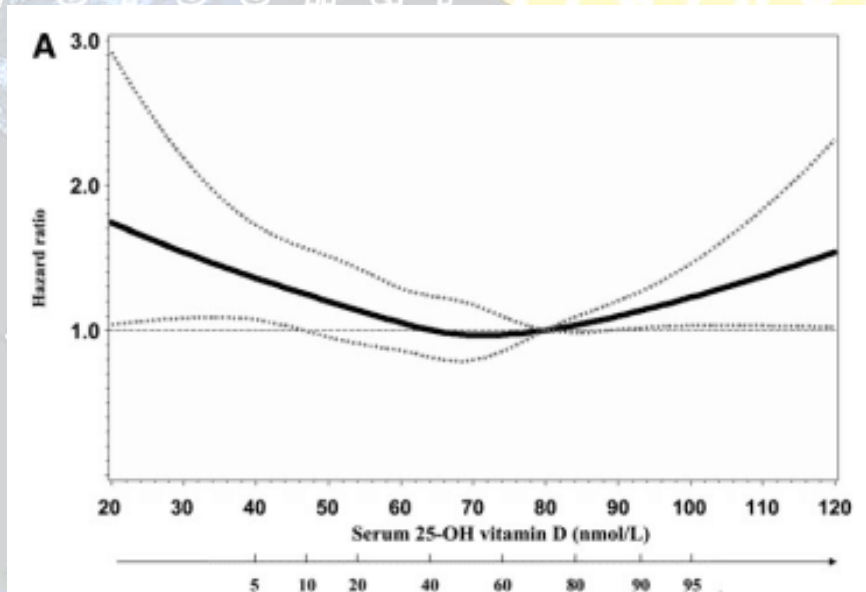
Sin embargo, se han visto estudios donde la relación entre niveles de 25 (OH)vit D y mortalidad no es lineal, de modo que al igual que a niveles bajos hay mayor mortalidad, a niveles altos no tóxicos también.

Melamed y colaboradores (Melamed, Michos, Post, & Astor, 2008), comprobaron un incremento del riesgo de causas de mortalidad en mujeres con niveles inferiores a 20ng/ml pero también en niveles superiores a 50ng/ml. Por eso **parece evidenciarse un fenómeno en curva de U donde los extremos potencian el riesgo de mortalidad**, podemos observarlo en la gráfica:



Gráfica 1. Mortalidad por todas las causas y niveles séricos de vitamina D (Melamed, Michos, Post, & Astor, 2008).

Lo mismo observamos en este estudio de 2010 de Michaëlsson y colaboradores (Michaëlsson et al., 2010), donde se observó un **50% de mayor mortalidad en 1194 varones de edad media de 71 años con niveles medios de 18.5ng/ml pero también en niveles más altos de 39ng/ml**. Podemos verlo en la siguiente gráfica:



Gráfica 2. Mortalidad vs cantidad de 25(OH)D en forma de U (Michaëlsson et al., 2010).

En ese mismo estudio, se compara la mortalidad relacionada con cáncer (gráfica 3 B) y mortalidad cardiovascular (gráfica 3 C):

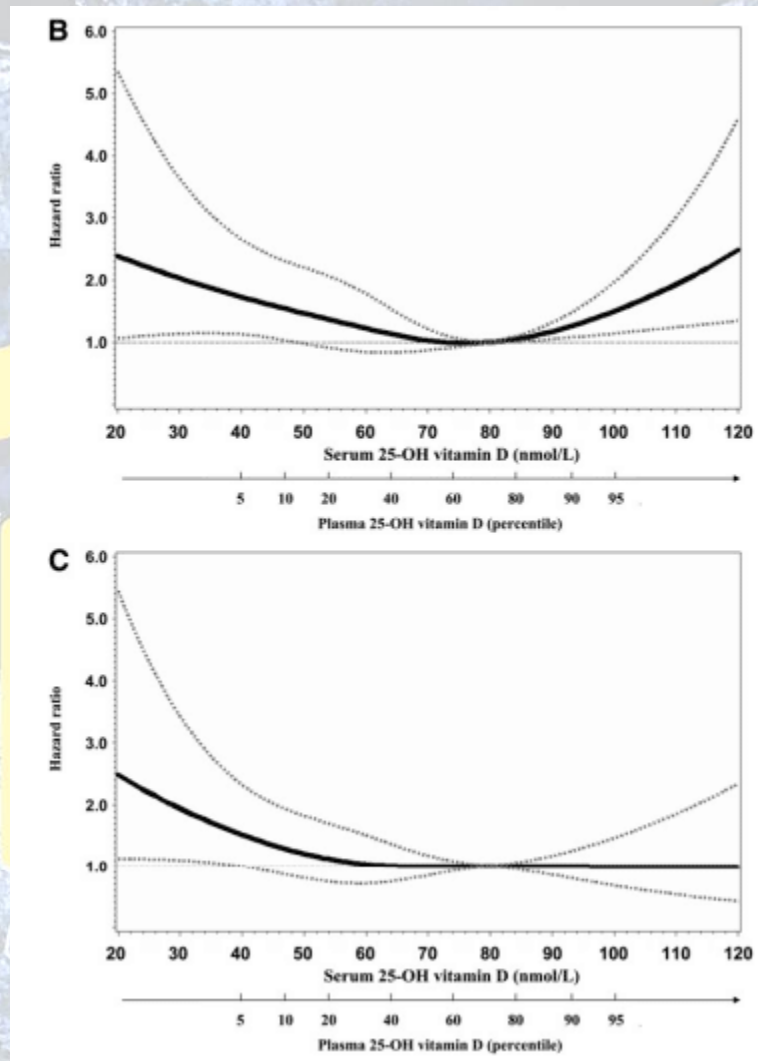


Gráfico 3. Mortalidad y niveles de vitamina D en cáncer (B) y enfermedad cardiovascular (C) (Michaëlsson et al., 2010).

Esto nos puede indicar que la mortalidad a dosis altas favorece la aparición de ciertas enfermedades, en este caso una mayor frecuencia de cáncer que, de problemas cardiovasculares. Aunque lo que queda claro en todos los estudios, es que **a mayores dosis no aparecen mayores beneficios**.

Por todo ello, podemos considerar que un rango no muy superior a 30ng/ml es más que suficiente.

Prevalencia del déficit de vitamina D

Probablemente muchos de los lectores de este blog, llegados a este punto pensarán “yo tomo lo suficiente el sol, nunca he notado ningún problema relacionado con esta vitamina”. Esto puede ser cierto o puede que no, los efectos ante déficits moderados pueden ser lentos, podemos vivir varios meses con cierta escasez de esta vitamina sin sufrir sus consecuencias.

Además, no solo depende de la “vida en exterior” que hagamos, también importa la latitud donde se vive, factores genéticos como el tipo de piel, horario y frecuencia de esa exposición solar... Con un poco de sentido común ya podemos entender que, si vives en zonas frías, por mucho que salgas al sol irás con ropa encima y por lo tanto la superficie de piel en contacto con la luz solar será escasa.

No obstante, eso tampoco quiere decir que viviendo en zonas cálidas puedas despreocuparte, ya que el estilo de vida también influye mucho. Por ejemplo, en un estudio de 2011 (González-Padilla et al., 2011) se observó como en Gran Canaria (Islas Canarias) había una elevada prevalencia de hipovitaminosis D entre estudiantes de medicina, algo que puede sorprender debido a que sus conocimientos en materia de salud son superiores a la población media. De 103 estudiantes, solo el 38% tenía unos niveles adecuados. **El resto presentaba niveles inferiores a 30ng/ml y un 32% presentaba niveles inferiores a 20ng/ml.**

Esto sorprende al ser un grupo poblacional que vive cerca del ecuador y que, por lo tanto, puede recibir luz solar de forma habitual. El problema es que la sociedad actual tiende a esconderse del sol, evitamos la exposición y cada vez existen más trabajos en interiores. En este caso, al ser estudiantes, podemos suponer que pasan muchas horas encerrados estudiando, por lo que su exposición al sol es insuficiente.

Podemos observarlo también en países con una gran cantidad de luz solar, como la India o los Emiratos Árabes. Esto se explica precisamente por ser culturas que se protegen del sol con largas vestimentas y que evitan esa exposición. Además, son poblaciones que genéticamente presentan una piel más oscura, lo cual dificulta la producción de esta vitamina.

Esta deficiencia en nuestro país también es algo más habitual de lo que muchos podríamos pensar. Sobre todo, encontramos una gran prevalencia en ancianos, sobre todo los institucionalizados ya que es un grupo poblacional que, **aunque tiene unos requerimientos más llevados de esta vitamina, su exposición solar tiende a ser menor a la del adulto joven.**

En otro estudio realizado en población anciana (Quesada, Jans, Benito, Jimenez, & Bouillon, 1989) indica que, ya en 1989, se observó este fenómeno en Córdoba (zona que también recibe muchas horas de luz solar durante el año). Se analizaron los niveles de 25(OH)D, entre jóvenes adultos y ancianos (media de edad de 77 años). El grupo anciano era el que menor cantidad presentaba, sobre todo en aquellos con patologías crónicas en residencias u hospitalizados.

Resumiendo, y centrándonos en España, tenemos estudios que indican que entorno a un **80% de los individuos mayores de 65 años posee niveles inferiores a 20ng/ml, y que entre la población menor a 65 años ese porcentaje llega al 40%**. Esto es debido a los factores mencionados, sumado a un consumo escaso de alimentos ricos en esta vitamina (bajo consumo de pescado azul salvaje) y unido también a que gran parte del país está por encima del paralelo 35°N, nivel desde el cual se considera que la posibilidad de sintetizar vitamina D en invierno y primavera es escasa (Varsavsky et al., 2017).

Finalmente, a todo esto, debemos sumar casos particulares donde existe deficiencia secundaria a patologías:

Tabla Mecanismos patogénicos y causas de carencia de vitamina D

Extrínseca

- Ingesta inadecuada*
- Escasa exposición a la luz solar*
- Uso de cremas con filtro de radiaciones ultravioletas (factor de protección > 8)*
- Hiperpigmentación cutánea*

Intrínseca

Edad avanzada (disminución de la síntesis cutánea de vitamina D)

Malabsorción:

- Gastrectomía (total, parcial, bypass gástrico)
- Enfermedades intestinales (p. ej., enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn)
- Cirrosis biliar primaria
- Insuficiencia pancreática (p. ej., fibrosis quística)
- Tratamiento con colestiramina
- Colostasis crónicas

Incremento del catabolismo de la vitamina D:

- Anticonvulsivantes
- Antirretrovirales para VIH
- Tuberculostáticos
- Hiperparatiroidismo

Enfermedad ósea de Paget

Enfermedades granulomatosas crónicas

Algunos linfomas

Obesidad (disminución de la biodisponibilidad de vitamina D)

Deficiencia de 25-hidroxilación hepática

Hepatopatía crónica grave/cirrosis hepática

Deficiencia de 1 α -hidroxilación renal

Insuficiencia renal crónica

Raquitismo dependiente de vitamina D tipo-I

Hipoparatiroidismo

Pseudohipoparatiroidismo

Pérdida renal de 25-hidroxivitamina D

Síndrome nefrótico

Anomalías del receptor de 1,25-OH-vitamina D

Raquitismo dependiente de vitamina D-tipo II

Tabla 3. Estados patológicos donde se favorece el déficit de vitamina D (Varsavsky et al., 2017).

Requerimientos de vitamina D y suplementación

Como ya he comentado en un apartado anterior, los requerimientos han sido variados y discutidos a lo largo del tiempo por muchas asociaciones e instituciones. Encontramos distintas recomendaciones por rangos de edad, siendo niños y ancianos los que más dependen de correctos niveles para el crecimiento y el mantenimiento del sistema óseo.

Los niveles diarios recomendados han rondado las 600 UI (15mcg), cantidad diaria recomendada (RDA) en países como EEUU o Canadá por la IOM (Institutes of Medicine). Podemos verlo en la siguiente tabla:

Etapa de la vida	Cantidad recomendada
Bebés hasta los 12 meses	10 mcg (400 UI)
Niños de 1 a 13 años	15 mcg (600 UI)
Adolescentes de 14 a 18 años	15 mcg (600 UI)
Adultos de 19 a 70 años	15 mcg (600 UI)
Adultos mayores de 71 años	20 mcg (800 UI)
Mujeres y adolescentes embarazadas o en período de lactancia	15 mcg (600 UI)

Tabla 4. Extraída de: <https://ods.od.nih.gov/pdf/factsheets/VitaminD-DatosEnEspanol.pdf>

No obstante, hay estudios en los que se sospecha que esta recomendación puede estar muy por debajo de las necesidades reales. En una investigación de 2014 (Veugelers & Ekwaru, 2014) se analizó las recomendaciones y su fundamentación observando un posible error estadístico en el cálculo de la RDA.

Concretamente vieron que el IOM (Instituto de Medicina) encargado de emitir recomendaciones dietéticas en EEUU y Canadá, analizó 10 estudios de suplementación llevados a cabo en meses de invierno y en lugares con latitudes superiores al paralelo 50 norte. Como varios de ellos examinaban más de una dosis de suplementación, en total se analizaron 32 promedios de estudio. Mediante métodos estadísticos, en los que no vamos a entrar, se determinó que la forma de alcanzar un nivel promedio de 25(OH)D de 50nmol/L era con un aporte diario de 600UI de vitamina D. En la siguiente gráfica sacada del mismo estudio, podemos ver la comparativa entre los resultados del IOM (líneas verdes) y los recalculados por el estudio (línea discontinua roja).

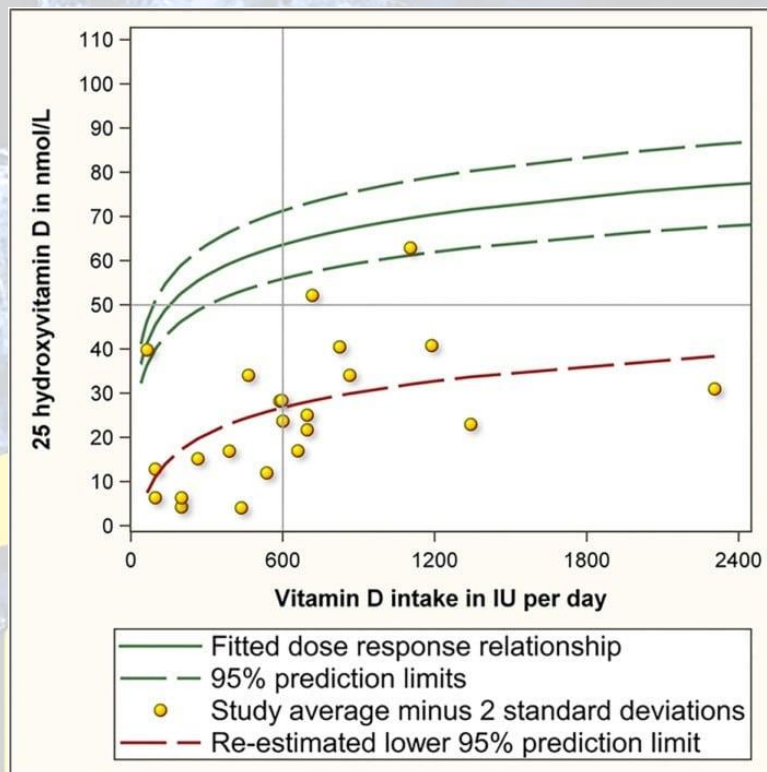


Gráfico 4. Relación entre el cantidad consumida de vitamina D y niveles séricos, recalculados respecto a los expuestos por la IOM (Veugelers & Ekwaru, 2014)

En otro estudio de Castle y colaboradores (Castle et al., 2020) se comparó a tres grupos de mujeres mayores (entre 50 y 70 años) a los que se administraron cantidades de 600UI, 2000UI y 4000UI diarias. Se les dividió al azar en doble ciego y el estudio duró todo un año. Los investigadores, tras analizar varios parámetros, observaron mejoras en la memoria y aprendizaje en el grupo de 2000UI, pero no en el de 4000UI.

Existen múltiples estudios con resultados controvertidos. No obstante la recomendación más seguida a nivel internacional es la de la **IOM con una RDA diaria de 600 UI/día o 800 UI/día si se es mayor a 70 años.**

Aportando mi granito de arena, pienso que la mejor recomendación es asegurar una exposición solar regular y analítica periódica si se sospecha de riesgo de niveles bajos. A niveles prácticos la RDA diaria no es un buen indicador para la población ya que no van a poder calcular cuanta vitamina D están sintetizando ni cuanta ingiriendo. Por eso, **analizando los niveles de 25(OH)D podemos establecer qué nivel de déficit existe y poner tratamiento acorde a esos niveles.**

En nuestro país se siguen recomendaciones similares a las descritas anteriormente ya que la SEEN (Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición) las acepta como válidas. No obstante, en poblaciones mayores de 65 años se recomienda un aporte superior a los 600UI, llegando a las 1000UI diarias para

mejorar la salud ósea y reducir el riesgo de fracturas. A los adultos de 50 a 65 años se recomienda 800UI (Varsavsky et al., 2017).

A la hora de suplementar, existen distintas presentaciones. Al ser una vitamina de vida media aproximada de 2 semanas, uno de los fármacos más prescritos es el Hidroferol en ampollas de 16000UI (266 mcg). Suele ser el tratamiento más prescrito, siendo una ampolla cada 15 días el más habitual para cubrir esa necesidad de 1000 UI/diarias.



Ampollas de hidroferol.

Esa cantidad que contiene es de calcifediol, una prohormona que se produce en el hígado por hidroxilación del colecalciferol (vitamina D3). Así pues, **tenemos la vitamina D2, D3 y calcifediol como posibilidades para su suplementación.** Vamos a esclarecer cual tiene una mayor evidencia y utilidad.

En un estudio de Lehmann y colaboradores (Lehmann et al., 2013) se compara la D2 con la D3. Se trata de un ensayo aleatorizado controlado en el que se suplementó con 2000 UI de vitamina D2 a un grupo, 2000 UI de D3 a otro grupo y, finalmente, un placebo al tercer grupo. Previo al inicio del estudio se analizaron los niveles en suero para que los tres grupos fuesen similares, llevándose a cabo en una población en una latitud elevada (Alemania) y durante el invierno, viendo que la media estaba por debajo de los niveles adecuados.

En los resultados observamos que los dos grupos que sí suplementaron mejoraron sus niveles séricos, al contrario que el placebo, que empeoró. Comparando los dos grupos suplementados, el mayor aumento se observa en el grupo de vitamina D3, además de una disminución más rápida en las semanas posteriores en el grupo de la D2.

Por lo tanto, podemos afirmar que la suplementación con Colecalciferol (D3) es superior, pero... **¿y en comparación al calcifediol que se prescribe por los médicos?**

En un estudio muy reciente (Pérez-Castrillón et al., 2021) se nos resuelve el dilema. Se suplementó a dos grupos de mujeres posmenopáusicas con niveles inferiores a 20ng/ml, un grupo con 25000 UI mensuales de Vitamina D3 durante 12 meses y el otro grupo con 16000 UI mensuales de Calcifediol.

En los resultados podemos ver que, **aunque el grupo de Calcifediol consumía la mitad de unidades internacionales, mejoró considerablemente en comparación al de vitamina D3**. Concretamente el primer mes el grupo con Calcifediol ya lograron superar los 30ng/ml un 13.5% de las participantes en el estudio mientras que en el grupo de Vitamina D3 ninguna participante lo logró. En el cuarto mes, el 35% del grupo Calcifediol lo había logrado en comparación del 8.2% del otro grupo. Podemos observarlo en el siguiente gráfico:

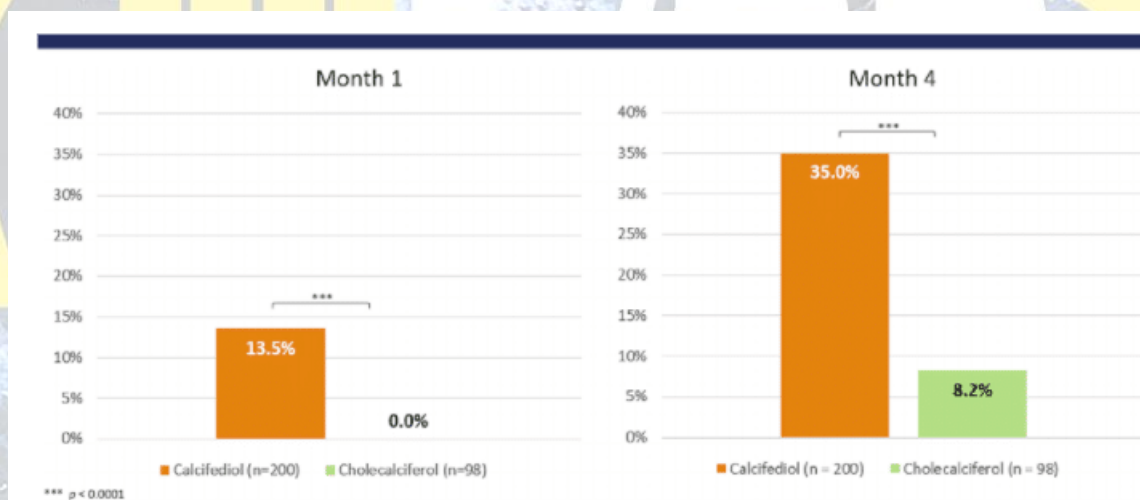


Gráfico 5. Porcentajes de pacientes con valores superiores a los 30 ng/ml, suplementadas con vit D3 o calcifediol, a os 1 y 4 meses. (Pérez-Castrillón et al., 2021)

Por lo tanto, el Calcifediol parece ser el suplemento estrella para el tratamiento del déficit de Vitamina D, necesitando menores cantidades en comparación a la suplementación de Vitamina D3.

Como dato importante, el Calcifediol **se prescribe normalmente bajo receta médica (probablemente por su mayor potencia ya que podría inducir a toxicidad bajo un uso inadecuado)**. La mayoría de suplementos comerciales sin receta aportan vitamina D3 (colecalfiferol) y por eso sus recomendaciones de uso suelen ser superiores a la media de 1000 UI diarias, siendo las 2000 UI la recomendación más habitual.

Finalmente, para terminar este apartado con cierta polémica, la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia, en la revisión de 2019 sobre el

tratamiento de la hipovitaminosis D (Arenal et al., 2019) concluye cosas contradictorias al uso tan habitual del Calcifediol, y de las dosis elevadas y espaciadas en el tiempo. Resumiendo, algunas claves del tratamiento farmacológico que describe son:

- Se deben evitar pautas de administración anual con dosis muy altas por su riesgo en la toxicidad y sobre todo en el aumento en el riesgo de caídas y fracturas observado.
- Igual que recomienda la IOM, es mejor evitar formas hidroxiladas (como el Calcifediol) por su vida media más corta y con metabolitos activos, lo cual supone un mayor riesgo de hipercalcemia.
- Dichas formas hidroxiladas pueden ser útiles para un tratamiento inicial de choque para lograr niveles adecuados en un menor tiempo pero deben evitarse en tratamientos de mantenimiento.
- La monitorización del mantenimiento debe durar 3-4 meses con productos de colecalciferol prioritariamente al tener vida media de hasta 60 días y favorecer niveles plasmáticos más estables, predecibles y mantenidos en el tiempo.
- Se considera el colecalciferol (vitamina D3) más seguro para su utilización como suplemento gracias a su mejor relación beneficio/riesgo.

Así que, para cerrar el apartado, podemos concluir que **el Calcifediol favorece una acción más rápida a la hora de reestablecer los niveles pero resulta un compuesto más peligroso en su uso, y por lo tanto el colecalciferol es la sustancia de elección en tratamientos de mantenimiento y para la población general.**

Suplementación vs exposición solar, ¿es lo mismo?

Desde este blog queremos hacer hincapié en la necesidad de realizarse analíticas periódicas y de suplementar en base a los resultados antes que presuponerlos, y añadir altas dosis sin conocimiento. También queremos reflejar la importancia de la exposición solar controlada, es un hecho que la exposición solar es superior a la suplementación debido a que dicha exposición no solo nos beneficia en la producción de vitamina D, también promueve múltiples reacciones que influyen en la regulación de ritmos circadianos, estado anímico, etc. Es por eso, por lo que siempre que sea posible, la mejor forma de "suplementar" será la de exponerse al sol para sintetizarla en nuestra piel.

Por ejemplo, en el estudio citado anteriormente donde se observó la insuficiencia de vitamina D en estudiantes de medicina canarios, la solución adecuada no sería suplementar sino simplemente mejorar hábitos y aumentar la exposición al sol. En cambio, en el estudio de ancianos institucionalizados, los que tengan problemas de movilidad o estén encamados, difícilmente podrán mejorar su exposición al sol, por lo que son unos buenos candidatos a la suplementación.

Tomar esa pastilla o ampolla de vitamina D nos lo pone muy cómodo y fácil, por eso es fácil que caigamos en esa conducta y nos despreocupemos. Pero podemos demostrar que no obtendremos los mismos beneficios ya que la exposición al sol no solo nos servirá para sintetizar vitamina D ni la suplementación con vitamina D se asemeja al 100% a los beneficios de la exposición solar.

Para entender la importancia de esto, podemos recurrir a este estudio de 2013 (Martínez-nicolás, Ortiz-tudela, Rol, & Madrid, 2013) en el que se observa la relación entre la exposición solar y los ritmos circadianos. Se analizaron a 88 voluntarios jóvenes (de 18 a 23 años) que fueron monitorizados ambulatoriamente durante una semana registrando temperatura, exposición solar y patrón de sueño.

Entre los hallazgos vemos que un patrón de exposición solar reducido y/o fragmentado influye en un sueño ineficaz y en una mayor fragmentación de este. También vemos que **una exposición solar por la mañana, estable, duradera y con buena intensidad luminosa, produce una mejor estabilidad y avance de fase en los ritmos de sueño-vigilia y en la temperatura periférica.** El simple hecho de exponerse al sol no solo puede mejorar los niveles de vitamina D sino también mejorar, entre otros, el descanso nocturno y la recuperación.

Este tema puede ser también controvertido ya que nos presenta un gran dilema. Se nos insiste mucho con que debemos evitar el sol y protegernos para evitar daños sobre la piel o, en el peor de los casos, la aparición de melanomas. Se no puede presentar el dilema del ratio beneficio/riesgo que existe ante dicha exposición solar.

En primer lugar, hay que ser sensatos y evitar las horas de mayor incidencia, en este caso la exposición solar a primeras horas de la mañana o últimas de la tarde sería la forma adecuada de hacerlo. **La aparición de cáncer de piel se relaciona a las quemaduras de la misma**, por lo que en esas horas del día la exposición será mucho más segura, pero a su vez suficiente para obtener los beneficios, tanto del sol matutino como del ocaso (también importante en la regulación de ritmos circadianos).

Muchos médicos recomiendan evitar la exposición solar al completo sin uso de cremas de protección solar o ropa que cubra la piel. No obstante, la U.S Preventive Services Task Force (organismo de EEUU centrado en la prevención de enfermedades), en un documento de 2018 centrado en la declaración de recomendaciones (US Preventive Services Task Force, 2018) actualizó sus recomendaciones y **ahora recomienda que los médicos sean selectivos a la hora de dar dichas recomendaciones y que esto no sea una recomendación generalizada.**

Lo principal será el sentido común. Priorizar la exposición solar a la suplementación siempre que sea posible y suficiente, pero también vigilar dicha exposición solar para evitar un daño mayor sobre la piel.

Contenido de vitamina D en alimentos

Como he comentado antes, pocos alimentos contienen esta vitamina y en cantidades suficientes. Los ácidos grasos de pescados azules son la fuente alimentaria más rica (salmón, atún, sardina, caballa...), seguido de los huevos, mantequilla, hígado y otras vísceras.

Pero no solo importa el tipo de alimento sino la calidad, no contendrá la misma cantidad de vitamina D (igual que de omega 3) un salmón de piscifactoría que uno salvaje. Esto dificulta aún más el aporte que se extrae de los alimentos y por lo tanto podemos afirmar que **la fuente principal ha de ser la exposición solar, si esta se imposibilita, habrá que recurrir a la suplementación o al consumo de alimentos fortificados.**

Además, como vimos en **artículos** anteriores, no parece ser buena idea recurrir a alimentos como huevos o mantequilla con mucha frecuencia para cubrir estas necesidades ya que, ante población con un fuerte nivel oxidativo, los niveles de colesterol LDL (sobre todo oxidado) se verán aumentados.

Recurrir a alimentos fortificados con vitamina D (entre otras vitaminas y minerales) es algo muy frecuente en países con pocas horas de luz solar, como pueden ser los países nórdicos. En otros países como EEUU, el aporte de vitamina D mediante alimentos fortificados supone un 30-40% del total. En cambio, en España es una práctica poco habitual (excepto en algunos tipos de lecho concretos) debido al mito de que tenemos suficiente sol durante el año y que con eso es probablemente suficiente. Podemos suponer que por eso España tiene una incidencia de vitamina D insuficiente en comparación a EEUU, que sí fortifica varios productos alimenticios.

No obstante, esto también tiene un inconveniente muy claro, se fortifica principalmente la leche, por lo que depende de si se consume dicha leche y de la cantidad diaria, el aporte será nulo, escaso, normal, excesivo... No supone una prescripción médica, y aporta aleatoriamente dosis de vitamina D a la población que consume dichas leches. Por ejemplo, en este estudio en Canadá (Vatanparast, Calvo, Green, & Whiting, 2010), se estudió la ingesta de alimentos en la Encuesta de Salud Comunitaria Canadiense, en un total de 34780 personas. La ingesta dietética media de vitamina D procedente de alimentos fue de 5.8 mcg/día (232 UI/día). Se observó que los productos lácteos aportaron el 49% de la vitamina D dietética. En la siguiente tabla podemos ver tanto en niños de 1 a 8 años como en mayores de 9, como se reparte el aporte de vitamina D proveniente de alimentos.

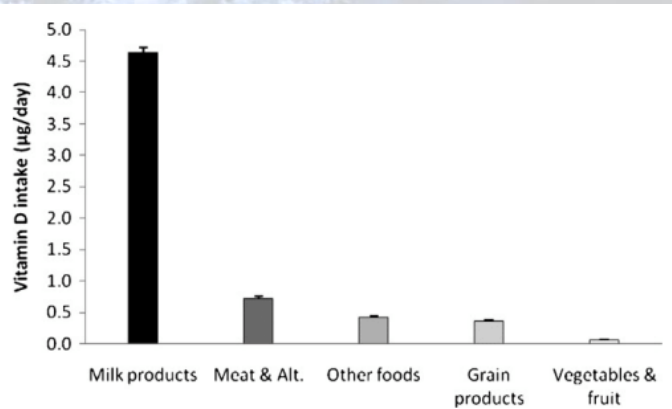


Fig. 1. Vitamin D intake (mean ± SEM, µg/day) of Canadian children age 1-8 years.

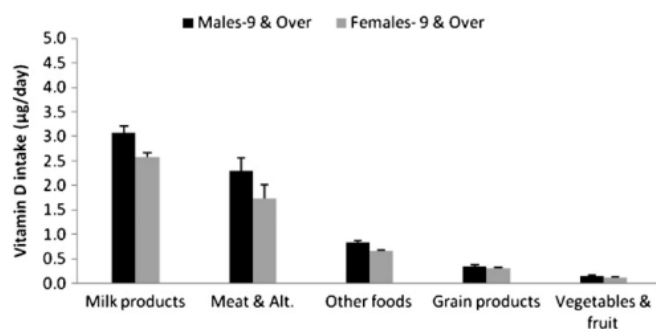


Fig. 2. Vitamin D intake (mean ± SEM, µg/day) of Canadians from food groups in males and females age 9 and over.

Gráfico 6. Cantidades de vitamina D consumida a través de los alimentos, en niños canadienses de 1 a 8 años (arriba) y mayores de 9 años (abajo) (Vatanparast et al., 2010).

Estos resultados en un país como Canadá resultan insuficientes ya que, al ser de una latitud elevada y con una exposición solar muy reducida, la fortificación de lácteos y distintos alimentos es algo habitual. No obstante, como podemos ver en este estudio, **el consumo a través de la fortificación resulta insuficiente**. De hecho, los autores concluyen como una necesidad, que la fortificación sea con mayores dosis de vitamina D en los lácteos así como en otros alimentos, además de promover un mayor consumo de pescado azul. También afirman, como ya he comentado anteriormente, que **aumentar el consumo de huevo, margarina fortificada y carnes grasas no sería la mejor opción debido a las actuales recomendaciones dietéticas para el manejo del colesterol**.

Biodisponibilidad

Para terminar este primer artículo sobre la vitamina D, no debemos olvidarnos que en el consumo de alimentos ricos en esta vitamina o el consumo de suplementos orales, **la biodisponibilidad será también un factor importante** en la obtención de niveles en suero adecuados.

Su absorción intestinal se verá condicionada a los alimentos con los que la vamos a ingerir. Para analizarlo y sacar unas conclusiones claras, nos vamos a centrar en dos revisiones sistemáticas.

En la primera revisión de 2015 (Borel, Caillaud, & Cano, 2015) sacamos las siguientes conclusiones:

- Tanto ergocaliferol (D2) como colecalciferol (D3) aparentemente se absorben con una eficacia similar, en cambio el colecalciferol se absorbe mejor. Esto parece explicar la superioridad de este a la hora de lograr niveles adecuados de 25(OH)D con menor dosis.
- La cantidad de grasa con la que se ingieren no parecen modificar/aumentar significativamente la biodisponibilidad.
- **Los poliésteres de sacarosa (Olestra) y la tetrahidrolipstatina (Orlistat) disminuyen su absorción.** Estos medicamentos son inhibidores de lipasas utilizados en tratamientos contra la obesidad, por lo tanto, en pacientes con esta medicación deberíamos controlar sus niveles de vitaminas liposolubles.
- Aparentemente a mayor edad no hay una peor absorción de la vitamina.
- Hay sospechas sobre la influencia de la fibra dietética y el tipo, pero no existen suficientes estudios bien planteados.

En la segunda revisión de 2018 (Silva & Furlanetto, 2018) se analizaron 2069 artículos de los que 46 cumplieron los criterios de inclusión. Las conclusiones son similares a las anteriores con la diferencia de que en este caso sí se observa una mejor absorción cuando se consumió con comidas que contenían grasas, aunque también afirman que existe igualmente absorción sin necesidad de vehículos grasos o aceitosos.

Además, encuentran relación entre los patrones de absorción de vitamina D con los de colesterol. Concluyen que se absorbe a través de difusión pasiva y un mecanismo que involucra los transportadores de membrana, especialmente los transportadores de colesterol y por eso pueden mantener esa estrecha relación.

Puntos clave

👉 Su función principal y más conocida es a nivel óseo, aunque parece influir en la mayoría de órganos

👉 Existe una deficiencia generalizada de esta vitamina, incluso en países en latitudes adecuadas para recibir suficiente exposición solar, debido al estilo de vida y costumbres de sus habitantes.

👉 La prevalencia de déficit es mayor en adultos mayores, siendo estos además un grupo poblacional con unas necesidades aumentadas.

👉 Los niveles saludables se consideran cuando la 25(OH)D en suero es superior a 30ng/ml, aunque existe cierta controversia en si la población sana tendría suficiente con niveles superiores a 20ng/ml.

👉 Los principales organismos de salud determinan que la RDA diaria de esta vitamina es de 600-800ui/día, aunque se sigue cuestionando a día de hoy.

👉 La mejor presentación si tenemos que suplementar, es el colecalciferol (D3).

👉 La exposición solar es la mejor forma para cumplir los requerimientos diarios de vitamina D. Si no hay circunstancias clínicas que nos lo impidan.

👉 El consumo a través de alimentos fortificados no parece ser la mejor opción, por las bajas cantidades incluidas y el difícil manejo de las cantidades por la población general.

BIBLIOGRAFÍA

📄 Arenal, J. M. C., Cortés, M. G. B., Fustero, J. Z., & Cortés, V. B. (2019). Actualización en el tratamiento con colecalciferol en la hipovitaminosis D desde atención primaria. *Medicina general y de familia*, 8(2), 68-78.

📄 Borel, P., Caillaud, D., & Cano, N. J. (2015). Vitamin D bioavailability: state of the art. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 55(9), 1193-1205. <https://doi.org/10.1080/10408398.2012.688897>

📄 Castle, M., Fiedler, N., Pop, L. C., Schneider, S. J., Schluskel, Y., Sukumar, D., ... Shapses, S. A. (2020). Three Doses of Vitamin D and Cognitive Outcomes in Older Women: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *The Journals of Gerontology: Series A*, 75(5), 835-842. <https://doi.org/10.1093/gerona/glz041>

📄 González-Padilla, E., Soria López, A., González-Rodríguez, E., García-Santana, S., Mirallave-Pescador, A., Groba Marco, M. del V., ... Sosa Henríquez, M. (2011). Elevada prevalencia de hipovitaminosis D en los estudiantes de medicina de Gran Canaria, Islas Canarias (España). *Endocrinología y Nutrición*, 58(6), 267-273. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2011.03.002>

📄 Lehmann, U., Hirche, F., Stangl, G. I., Hinz, K., Westphal, S., & Dierkes, J. (2013). Bioavailability of vitamin D(2) and D(3) in healthy volunteers, a randomized placebo-controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(11), 4339-4345. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4287>

📄 Martínez-nicolás, A., Ortiz-tudela, E., Rol, Á., & Madrid, J. A. (2013). Influencia de la exposición a la luz sobre el sistema circadiano. *Vigilia y Sueño*, 25, 1-15.

📄 Melamed, M. L., Michos, E. D., Post, W., & Astor, B. (2008). 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Archives of Internal Medicine*, 168(15), 1629-1637. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.15.1629>

📄 Michaëlsson, K., Baron, J. A., Snellman, G., Gedeberg, R., Byberg, L., Sundström, J., ... Melhus, H. (2010). Plasma vitamin D and mortality in older men: a community-based

prospective cohort study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 92(4), 841-848. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29749>

▣ Pérez-Castrillón, J. L., Dueñas-Laita, A., Brandi, M. L., Jódar, E., Del Pino-Montes, J., Quesada-Gómez, J. M., ... Chinchilla, S. P. (2021). Calcifediol is superior to cholecalciferol in improving vitamin D status in postmenopausal women: a randomized trial. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4387>

▣ Pliego, E. T., & Solán, X. N. (2014). ¿Cómo utilizar la vitamina D y qué dosis de suplementación sería la más idónea para tener el mejor balance eficacia / seguridad? *Rev Osteoporos Metab Miner*, 6, 1-4.

▣ Quesada, J. M., Jans, I., Benito, P., Jimenez, J. A., & Bouillon, R. (1989). Vitamin D status of elderly people in Spain. *Age and Ageing*, 18(6), 392-397. <https://doi.org/10.1093/ageing/18.6.392>

▣ Silva, M. C., & Furlanetto, T. W. (2018). Intestinal absorption of vitamin D: a systematic review. *Nutrition Reviews*, 76(1), 60-76. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nux034>

▣ US Preventive Services Task Force. (2018). Behavioral Counseling to Prevent Skin Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, 319(11), 1134-1142. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.1623>

▣ Valero Zanuy, M., & Hawkins Carranza, F. (2007). Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas de vitamina D. *REEMO*, 16(4), 63-70. [https://doi.org/10.1016/S1132-8460\(07\)73506-7](https://doi.org/10.1016/S1132-8460(07)73506-7)

▣ Varsavsky, M., Rozas Moreno, P., Becerra Fernández, A., Luque Fernández, I., Quesada Gómez, J. M., Ávila Rubio, V., ... Muñoz Torres, M. (2017). Recomendaciones de vitamina D para la población general. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 64, 7-14. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2016.11.002>

▣ Vatanparast, H., Calvo, M. S., Green, T. J., & Whiting, S. J. (2010). Despite mandatory fortification of staple foods, vitamin D intakes of Canadian children and adults are inadequate. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 121(1-2), 301-303. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.03.079> Veugelers, P. J., & Ekwaru, J. P. (2014, octubre). A statistical error in the estimation of the recommended dietary allowance for vitamin D. *Nutrients*. <https://doi.org/10.3390/nu6104472>

PARTE 2: EL IMPRESCINDIBLE PAPEL DE LA VITAMINA D EN LAS ENFERMEDADES

Los niveles insuficientes de vitamina D en sangre, se asocian con peor pronóstico de múltiples enfermedades, así como, con mayor probabilidad de sufrirlas.



Como ya vimos en el **artículo** anterior, esta vitamina que actúa como una hormona, está relacionada con una infinidad de funciones. La intención de esta segunda parte es centrarnos en su relación con una gran multitud de patologías, y ver que nos dice la evidencia científica actual sobre ello.

Las causas de su déficit van más allá de una baja exposición solar, varias patologías pueden causar un déficit secundario y a su vez varios medicamentos pueden reducir su biodisponibilidad o alterar su metabolismo. Entre todos los factores que pueden alterar nuestros niveles de vitamina D, los principales son:

- Inadecuada exposición solar ya sea por incapacidad (movilidad reducida...) como por estilo de vida y vestimenta, también por el uso de cremas con elevado filtro solar.
- Ambiente de baja incidencia de rayos UV (latitudes elevadas, épocas del año...).
- Factores fisiológicos (tipo de piel, obesidad, síndromes malabsortivos, cirugía bariátrica, enfermedad hepática o renal, embarazo...).
- Baja ingestión de vitamina D con los alimentos.
- Toma de medicamentos como antiepilépticos, antirretrovirales, glucocorticoides, laxantes, antiácidos, inhibidores de lipasas...
- Edad avanzada (menor capacidad de síntesis cutánea).

Y entre las consecuencias de niveles reducidos (**menores de 20ng/ml**) mantenidos en el tiempo encontramos diversas patologías, algunas con una relación más directa y otras más indirectas. Las más estudiadas y con mayor relevancia son:

- Las relacionadas con el sistema óseo y muscular como el raquitismo, osteoporosis, osteoartritis, debilidad muscular...
- Enfermedades autoinmunes como diabetes mellitus tipo 1, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide...
- Distintos tipos de cáncer (mama, colon, próstata, páncreas...).
- Diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico.
- Enfermedad coronaria e HTA.
- Mayor riesgo de infección (aquí recientemente se ha podido comprobar su relación con el COVID-19, lo veremos más adelante).
- A nivel mental y neurodegenerativas como depresión, esquizofrenia, Alzheimer...

Como veremos largo y tendido, la vitamina D está involucrada en mayor o menor medida en una gran multitud de enfermedades, puesto que es una base importante de nuestra salud. Es un componente fundamental para la gestión de varios sistemas, no solo a nivel óseo sino también inmunológico y neuronal.

Puedes ver un resumen tanto de las causas como las consecuencias en la figura 1:

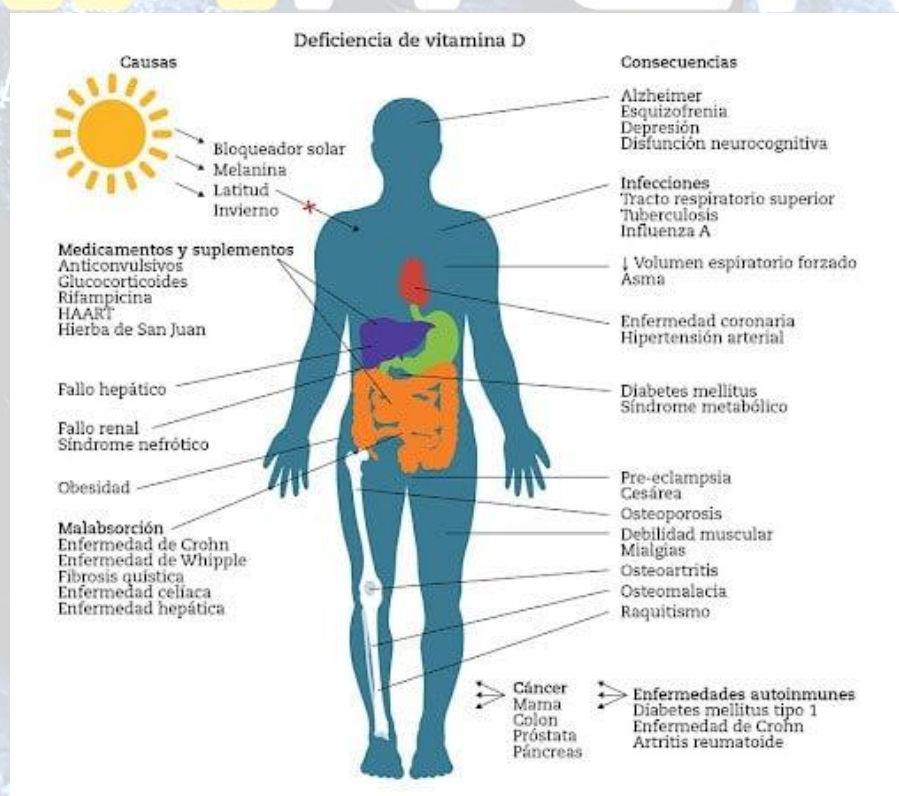


Figura 1. (Arenal, Cortés, Fustero, & Cortés, 2019)

1. Degradación ósea y muscular

Empezamos por el más conocido de todos, su mecanismo está ya expuesto en el anterior **artículo** por lo que no entraremos en mucha profundidad.

Si nos centramos en una patología concreta, la mayor relación que encontramos es con la **osteoporosis** y probablemente si uno piensa en osteoporosis también puede pensar en calcio y en su posible necesidad de suplementación. Es muy frecuente que ante una patología como la osteoporosis la primera medicación que se pautase sea esa, el calcio. No obstante, habrá muchos casos donde el problema sea secundario a una exposición solar deficiente.

La vitamina D **regula la síntesis de parathormona (PTH)** y actúa en diversos órganos encargándose de la homeostasis del calcio, entre ellos en el intestino favoreciendo la absorción. Una disminución de vitamina D provocará un **hiperparatiroidismo** y una menor absorción de calcio, provocando a su vez un mayor recambio óseo y pérdida de masa ósea.

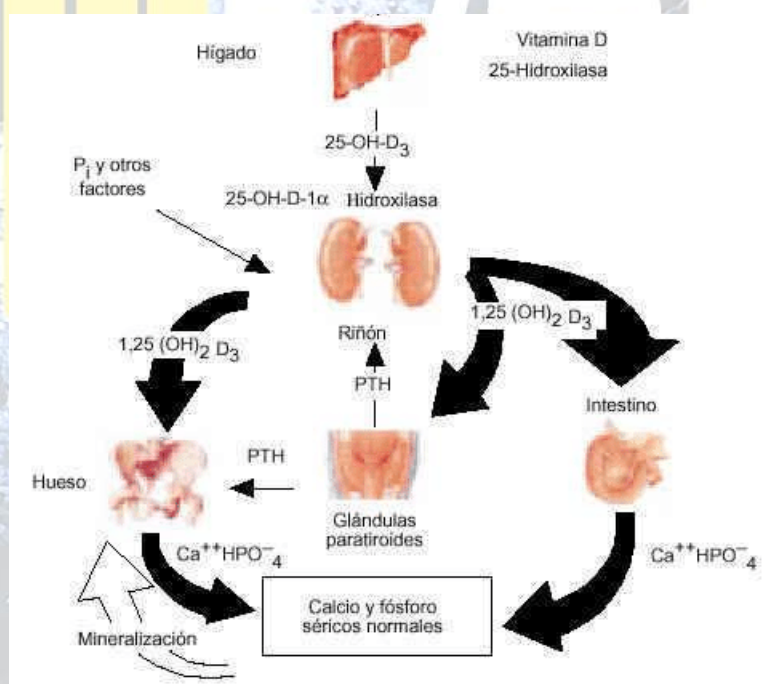


Figura 2. Vías de síntesis de la vitamina D, Adaptado de (Aguado Acín, 2007)

Así pues, tenemos que se puede llegar a una situación de osteoporosis no solo por déficit de calcio en la dieta sino también debido a unos niveles séricos reducidos de vitamina D. Y reflexionando un poco, podemos suponer que un grupo de población con una reducida exposición solar son los ancianos con problemas de movilidad que, a su vez, son un grupo donde la alimentación se tiende a volver insuficiente y deficiente con el paso del tiempo.

Como ya vimos en el anterior artículo, tenemos muchos estudios donde los peores valores de vitamina D sérica se observan en ancianos, sobre todo los encamados

o con mala movilidad. Y a este grupo debemos sumarle las mujeres posmenopáusicas, un grupo de especial atención. Precisamente es en este grupo en el que el tratamiento médico se suele centrar más en el uso de bifosfonatos, medicamentos encargados de disminuir el recambio óseo y alterando la actividad de los osteoblastos.

La realidad es que, aunque tienen su función, los estudios reflejan que **la respuesta a los tratamientos es menor ante déficits de vitamina D**. En un estudio (Carmel, Shieh, Bang, & Bockman, 2012) que incluyó 210 mujeres con osteoporosis postmenopáusica tratadas con bifosfonatos, se observó que aquellas pacientes que mantenían unos niveles de 25 (OH) D ≥ 33 ng/ml presentaban una **probabilidad 4,5 veces mayor de tener una respuesta favorable al tratamiento**.

Incluso podemos citar estudios donde se observa una mejor respuesta ante los posibles efectos secundarios a los bifosfonatos si el paciente inicialmente posee unos niveles séricos suficientes. En este estudio (Crotti et al., 2018) de 2018 se observa como en los pacientes con niveles más bajos presentan mayor probabilidad de presentar reacción de fase aguda (APR) ante la administración de ácido zoledrónico (zoledronato). Esta reacción se caracteriza por síntomas transitorios, normalmente leves, similares a una gripe. Se observó que el grupo con 25(OH)D < 30 ng/ml tenía 4,2 veces más riesgo de presentar reacción adversa. Podríamos entrar en mayor profundidad en distintos tipos de fármacos y tratamientos, así como las cantidades de calcio necesarias, pero no es el objetivo del presente artículo. La idea principal que queremos remarcar es la fuerte relación de la salud ósea con la vitamina D y por lo tanto con la exposición solar.

2. Relación con el sistema inmune. Enfermedades autoinmunes e infecciosas

Nos ha quedado claro que la vitamina D tiene una fuerte relación en la regulación del metabolismo del calcio y el fósforo, pero hay que tratar otra fuerte relación ya que podemos decir que en cierto modo es una hormona inmunomoduladora. Por ese motivo podemos englobar las enfermedades autoinmunes y también las infecciosas en este apartado, ya que la principal relación a nivel infeccioso la encontraremos en como sea la respuesta del sistema inmune ante el agente externo.

Los estudios experimentales han demostrado que la 1,25-dihidroxitamina D, la forma activa de la vitamina D, ejerce actividades inmunológicas sobre múltiples componentes del sistema inmunitario innato y adaptativo, así como la estabilidad de la membrana endotelial.

Tanto el receptor de vitamina D (VDR) como las enzimas metabolizadoras son **expresadas por varios tipos de células inmunes, incluidos linfocitos, monocitos, macrófagos y células dendríticas**. Los estudios experimentales han demostrado que la vitamina D tiene importantes actividades biológicas en los sistemas inmunitarios innato y adaptativo. Los estudios en animales han

demostrado que la administración de vitamina D conduce a cambios en la aparición y progresión de diversas enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario. Esto, como iremos viendo en este artículo, respalda los datos clínicos y epidemiológicos que relacionan la vitamina D con la incidencia y gravedad de muchos trastornos como la psoriasis, la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide, la diabetes tipo 1 y las enfermedades infecciosas.

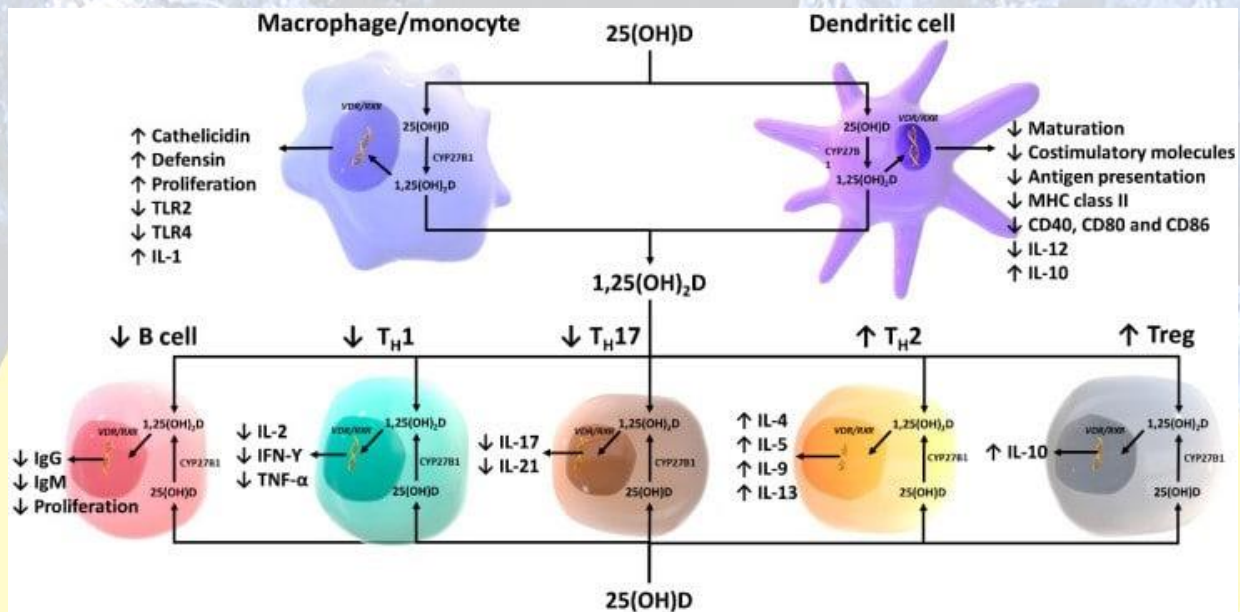


Figura 3. Representación esquemática de la función paracrina e intracrina de la vitamina D y sus metabolitos, y las acciones de la 1,25-dihidroxitamina D en los sistemas inmunitarios innato y adaptativo (Charoenngam & Holick, 2020).

Como curiosidad, la primera evidencia que tenemos de la relación entre vitamina D e inmunidad proviene de informes de mediados del siglo XIX y principios del XX, antes de la aparición de los antibióticos, donde se observó que el aceite de hígado de bacalao (rico en vitamina D) y la exposición a la luz solar eran útiles en el tratamiento de la **tuberculosis**. Concretamente en **1849**, hace más de un siglo, el médico británico **CJB Williams describió el uso de hígado de bacalao en el tratamiento de la tuberculosis** (Williams, 1849).

Informó que, entre sus pacientes, un total de 206 de 234 mostraron una mejora “marcada e inequívoca” después de haber sido tratados con el aceite de hígado de bacalao.

A principios de la década de 1900, Finsen hizo una observación esclarecedora de que la exposición a la luz solar mejoró drásticamente la infección cutánea de tuberculosis (*Lupus Vulgaris*) y recibió el Premio Nobel en 1903 por su descubrimiento. Esto resultó en el uso de solariums como un tratamiento eficaz para la tuberculosis (Wacker & Holick, 2013).

Muchos años después, estudios posteriores (Adams et al., 2009) han identificado la explicación de los efectos terapéuticos del aceite de hígado de bacalao y la luz solar. En presencia de infección, los macrófagos y monocitos activados, inducidos por la señalización del receptor tipo Toll (TLRs) y la exposición a citocinas inflamatorias como el interferón- γ (IFN- γ), expresan fuertemente CYP27B1 que convierte 25 (OH) D en 1,25 (OH) D.

Hoy en día la tuberculosis en países desarrollados no supone un peligro y además conocemos bien la importancia de la exposición solar y la vitamina D. Pero podemos entender como en la época de Finsen (1860-1904) y en ciudades en plena revolución industrial en zonas norte europeas, la aparición de enfermedades de este tipo y de distintos problemas relacionados con el déficit de vitamina D era algo frecuente pero desconocido.

Śniadecki (Mozołowski, 1939) en 1822 concluyó que los niños que vivían en el centro de la ciudad de Varsovia tenían una alta incidencia de **raquitismo** debido a su falta de exposición al sol. Esto se basó en sus observaciones clínicas sobre los niños que vivían en áreas rurales fuera de Varsovia. Los cuales no sufrían de raquitismo, mientras que los niños nacidos y criados en Varsovia estaban afectados por la enfermedad.

En las siguientes imágenes podemos ver una fotografía de Glasgow (1870) con sus calles estrechas y oscuras y otra de dos niños con raquitismo de inicios del s.XX.



Figura 4. Izquierda: Glasgow 1870; derecha: niños con raquitismo.

Por eso mismo los descubrimientos de Finsen llevo a la creación de los solárium, algo que ha perdurado hasta nuestros días donde es frecuente encontrar locales con lámparas de luz UVB en ciudades norte europeas (helioterapia).

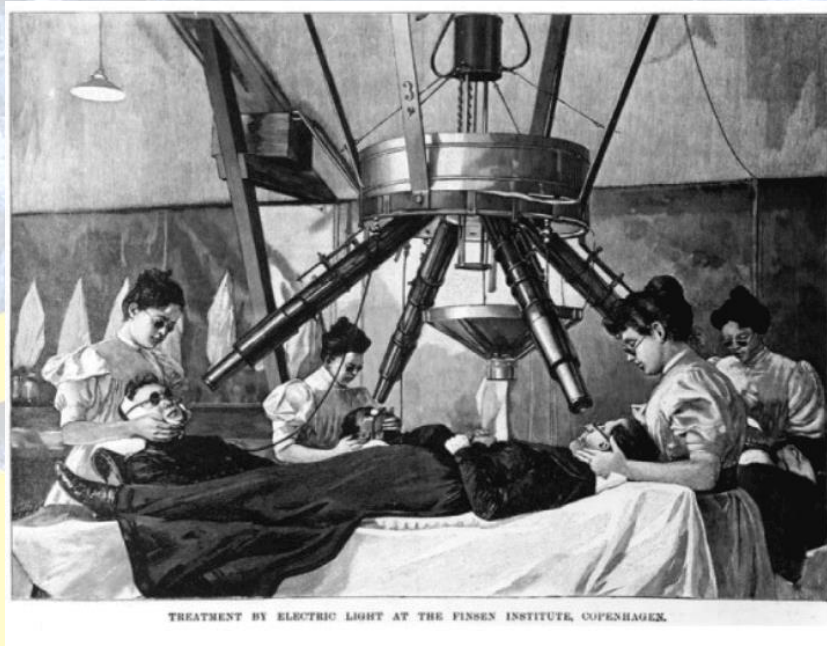


Figura 5. En esta ilustración de 1901 podemos ver una muestra de la fototerapia con lámpara UV de arco de carbono de Finsen. (Wacker & Holick, 2013)

No solo podemos ver esta fuerte relación en una enfermedad “histórica” como la tuberculosis sino en otras más actuales como por ejemplo la **diabetes mellitus tipo 1 (DM1)**.

Centrándonos en esta patología, podemos empezar a deducir su fuerte relación cuando vemos que Finlandia es el país en el mundo con mayor incidencia de DM1. **Los países nórdicos son los que encabezan la incidencia de esta enfermedad y concuerda con los bajos niveles de vitamina D sérica.** No obstante, son países en los que la fortificación y suplementación de vitamina D está presente y se busca remediar dichos niveles.

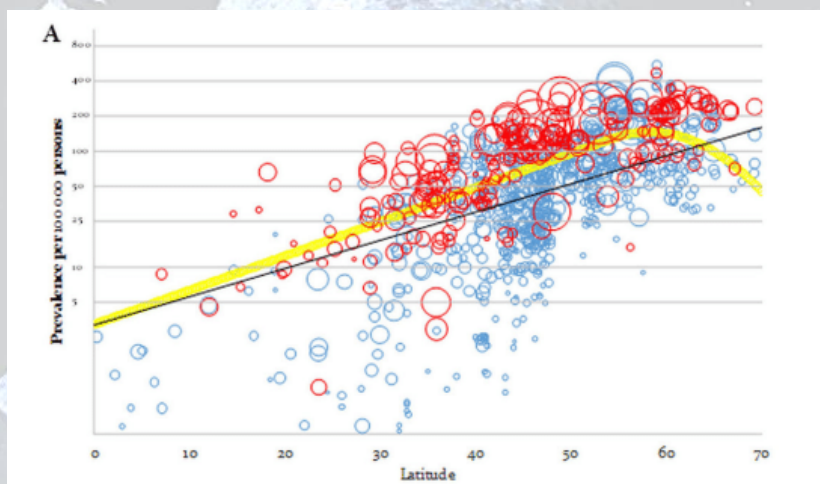
Aunque no se comprende al completo, la diabetes tipo 1 está mediada por el desarrollo de autoanticuerpos, lo que provoca la destrucción de las células β pancreáticas productoras de insulina. Se encontró que la administración de 1,25(OH)D conduce a una reducción de la incidencia de DM1 en ratones. Además, la 1,25(OH)D **promovió la secreción de insulina** directamente mediante su interacción con el VDR en las células β pancreáticas. Estos mecanismos ayudan a explicar cómo la vitamina D puede tener un papel protector y terapéutico potencial en la reducción del riesgo de desarrollar DM1, y respaldar los estudios observacionales sobre como el aumento de la ingesta de vitamina D en los niños se asoció con un menor riesgo de desarrollar DM1 (Wacker & Holick, 2013).

Existe mucha evidencia en la relación a niveles de vitamina D bajos con mayor riesgo de aparición de DM1. Un ejemplo es un estudio de cohortes publicado en la revista *The Lancet* ya en 2001 (Hyppönen, Läärä, Reunanen, Järvelin, & Virtanen, 2001). En dicho estudio se analizaron algo más de 10.000 niños del norte de Finlandia a los que se les administraron 2000UI de vitamina D al día durante su primer año de vida. En los resultados se calculó una reducción del riesgo de desarrollar DM1 del 88%.

Y no solo vemos estudios donde los niveles óptimos aseguran un menor riesgo sino también estudios en los que, en pacientes con DM1, se ven beneficiados también en el tratamiento de la enfermedad. Por ejemplo en una revisión sistemática de 2017 (Gregoriou, Mamais, Tzanetakou, Lavranos, & Chrysostomou, 2017), donde se analizaron 7 ensayos controlados aleatorios (ECA). En total se examinaron 287 individuos durante un período de entre 4 semanas y 1 año y de entre 5 y 38 años. En los resultados vemos como se observan varios efectos positivos después de la suplementación de colecalciferol, incluso una mejora en las cantidades necesarias de insulina.

En resumen, el aumento de la ingesta de vitamina D en la primera infancia para mantener la 25 (OH) D sérica en el rango óptimo **parece proteger contra el posible desarrollo de DM1**. La suplementación de vitamina D, aunque no es curativa, tiende a ayudar a controlar la actividad de la enfermedad. Sin embargo, todavía no hay evidencia de los efectos a largo plazo de la suplementación con vitamina D sobre la morbilidad y mortalidad en pacientes con DM1.

Otra enfermedad con una fuerte relación es la **esclerosis múltiple (EM)**. En esta también observamos una mayor incidencia en países con latitudes más altas. Podemos comprobarlo en este metaanálisis de 2011 (Simpson, Blizzard, Otahal, Van der Mei, & Taylor, 2011), el más grande y completo realizado hasta ahora, donde se analizaron 321 estudios de 59 países distintos y donde se encontró una asociación positiva significativa entre la prevalencia y la latitud.



Gráfica 1. En la gráfica se representan por círculos todos los estudios incluidos en el metaanálisis, colocándolos por tamaño según mayor o menor evidencia (Simpson et al., 2011).

No obstante, en este metaanálisis se remarca un tema importante, la distribución de los **alelos HLA-DRB1** en la población mundial. Se observa como ciertas zonas de latitudes más elevadas presentan una menor incidencia que otras debido a la presencia mayoritaria de este genotipo.

Por lo tanto, aunque es cierto que hay una fuerte relación entre los niveles de vitamina D y el riesgo de padecer EM, también existe un fuerte componente genético el cual va a determinar si dicho riesgo es menor o mayor.

Recordemos que el ser humano a día de hoy ha sufrido una gran globalización y grandes migraciones de población, pero sigue habiendo zonas geográficas donde su población se mantiene menos mezclada. Esto hace que genéticamente estén mejor adaptados a los problemas típicos de vivir en ciertas latitudes, tanto por problemas de exposición solar (tipo de piel, genes, etc.) como también en las necesidades alimenticias típicas de la zona.

Es probable que muchas acciones de la vitamina D sobre el sistema inmunológico sean similares a los mecanismos descritos para el interferón beta, un agente inmunomodulador utilizado para el tratamiento de la EM, lo que implica el posible papel terapéutico de la vitamina D en la EM. Aunque los resultados de los estudios existentes son contradictorios, algunos muestran beneficios claros al suplementar con vitamina D en dosis altas (hasta 14.000 UI/día) solo o como terapia complementaria para disminuir la tasa de recaída y mejorar los marcadores inflamatorios en pacientes con EM (McLaughlin et al., 2018).

También podemos relacionar los niveles de vitamina D de forma directa junto a la remielinización en la EM. La mielinización es el proceso que conduce a dotar a axones mielinizables de una envoltura de mielina. En la **EM aparece una degradación de dicha envoltura** como se puede observar en la siguiente imagen:

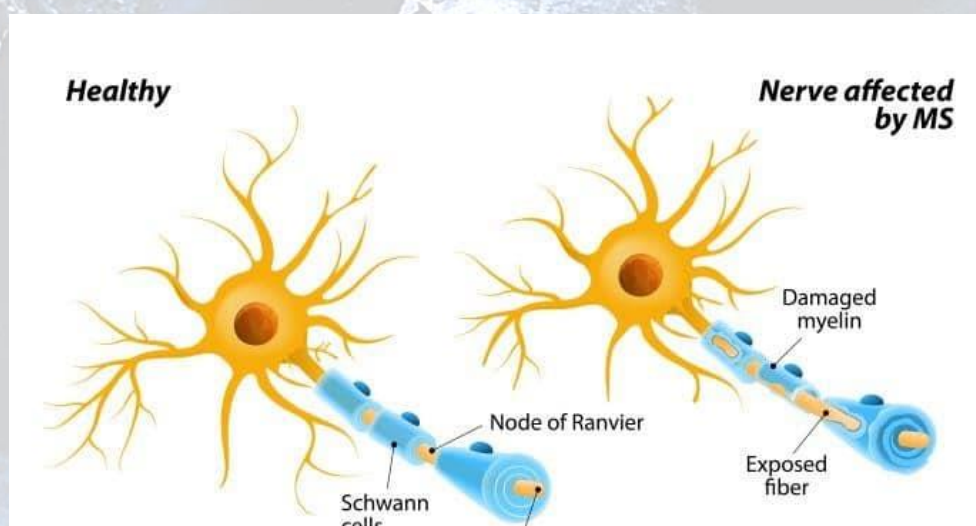


Figura 6. Capas de mielina sanas, izquierda; capas de mielina dañadas, derecha.

Como sugiere una revisión de la Sociedad Española de Neurología (Matías-Guío, Oreja-Guevara, Matias-Guiu, & Gomez-Pinedo, 2018), en las células del SNC existe el receptor de vitamina D (VDR), así como las enzimas que transforman los metabolitos de la vitamina D para poder activar dicho receptor, lo cual plantea un potencial efecto de la vitamina D sobre la mielinización.

Enfermedades inflamatorias intestinales

Otra patología que podemos tratar en este apartado son las **enfermedades inflamatorias intestinales (EII)**. Es sabido que los pacientes con EII son más propensos a la deficiencia de vitamina D lo que hace que tengan un mayor riesgo de osteomalacia, osteoporosis y fracturas por fragilidad. Esto se debe en gran parte a que no pueden formar de manera eficiente micelas y quilomicrones para la absorción de vitamina D en el tracto gastrointestinal, algo que implica una mayor necesidad de la exposición solar en estos casos.

La patogenia de la EII implica una combinación de inmunidad innata y adaptativa disfuncional, barrera epitelial intestinal defectuosa y microbiota intestinal desequilibrada, que causa un trastorno inflamatorio crónico recidivante del intestino. Además, se cree que la enfermedad de Crohn está impulsada principalmente por linfocitos TH1 (T “helper” 1) y la colitis ulcerosa por los TH2. Y como ya hemos visto anteriormente, varios estudios reflejan una gran relación entre los **niveles de vitamina D como modulador de la actividad de las células T**. Y, por si fuera poco, también observamos relación directa entre los niveles de 1,25(OH)D y el mantenimiento de la integridad de la barrera de la mucosa intestinal, al mejorar la expresión de proteínas de unión de la membrana epitelial y proteínas de reconocimiento de patógenos intracelulares. Además de inducir la producción de sustancias antibacterianas como angiogenina, catelicidina y defensina por el intestino células epiteliales, células de Paneth y linfocitos intraepiteliales (Charoenngam & Holick, 2020).

Un metaanálisis de 18 ECA (Li, Chen, Wang, Zhang, & Gong, 2018) donde se analizaron 908 pacientes, demostró que la suplementación con vitamina D en pacientes con EII se asocia con una menor tasa de recaídas, lo que respalda la función terapéutica de la vitamina D como tratamiento complementario de la EII.

También podemos encontrar ensayos clínicos donde se observa una relación entre los niveles de vitamina D y el estado de la microbiota intestinal, aunque según concluyen algunos autores, la mejora de la microbiota y la disminución de bacterias patogénicas no deja de ser una consecuencia directa de la disminución de la actividad inflamatoria gracias a los mecanismos mencionados anteriormente (Charoenngam, Shirvani, Kalajian, Song, & Holick, 2020).

Resumiendo, los pacientes con EII no pueden absorber eficazmente la vitamina D y, por lo tanto, requieren una dosis mayor de exposición solar y/o de suplementos de vitamina D para alcanzar niveles normales de 25 (OH) D en suero. La

suplementación adecuada de vitamina D en la EII, no solo es necesaria para reducir el riesgo de osteoporosis, osteomalacia y fractura por fragilidad, sino que también se considera un agente inmunomodulador complementario que ha demostrado mejorar la actividad de la enfermedad.

COVID-19 y otras infecciones

Podríamos alargar mucho este apartado hablando de múltiples enfermedades tanto autoinmunes como infecciosas, queda claro que hay una estrecha relación entre el estado inmunitario y la cantidad de vitamina D sérica. Por eso, para terminar con algún dato curioso, podemos analizar la relación estudiada en el último año en el **tratamiento del COVID-19**.

Para empezar, se ha estudiado la posible relación entre los brotes de infecciones respiratorias estacionales y los niveles de vitamina D. Entendemos que en los meses de invierno hay ciertas condiciones que favorecen la proliferación de virus, un factor muy claro es el pasar más tiempo en espacios cerrados, pero también coincide en los meses donde hay una menor exposición solar. Por ese motivo en estudios como el de Cannell y colaboradores (Cannell et al., 2006) se centraron en analizar dicha relación.

No obstante, hay que entender que correlación no implica causalidad. La correlación es la relación entre dos variables, estas dos pueden estar relacionadas (en nuestro caso bajo nivel de vitamina D y alta incidencia de infección respiratoria) pero no tienen porqué ser una causa de la otra. Como se comenta en el estudio, es probable que sí exista cierta relación directa (por los motivos expuestos anteriormente) pero **los niveles de vitamina D solo son un factor más de muchos**.

Por eso, lo que sí podemos afirmar es que existe mucha evidencia de que, en casos de infección respiratoria, hay más incidencia y gravedad cuando los niveles de vitamina D séricos son más bajos. Podemos aportar más bibliografía con una revisión de 2013 (Gunville, Mourani, & Ginde, 2013) , en ella además de confirmar todo lo que se ha ido exponiendo, se exponen ciertas dudas y vías de investigación prometedoras. En concreto se comenta la necesidad de realizar estudios en infecciones como el VIH y en combinación con la suplementación de Omega 3 para el tratamiento de infecciones respiratorias. También se habla de su posible utilidad en EPOC y asma.

Centrándonos concretamente en el caso la pandemia de COVID-19, tenemos algunos estudios interesantes.

Se ha visto una mayor incidencia y morbimortalidad en individuos afroamericanos y/o obesos, en una editorial de la American Journal of Medicine (Fouad, Ruffin, & Vickers, 2020) se comenta esta problemática. Se observa que en Alabama en mayo de 2020 los afroamericanos comprendían el 37.5% de los casos y el 47.4% de

las muertes, pese a ser solo un 26% de la población de la región. En Luisiana el 56% de las muertes eran de afroamericanos siendo un total del 32% de la población. En Michigan eran un 33% de los casos, 40% de los muertos por una población del 14%.

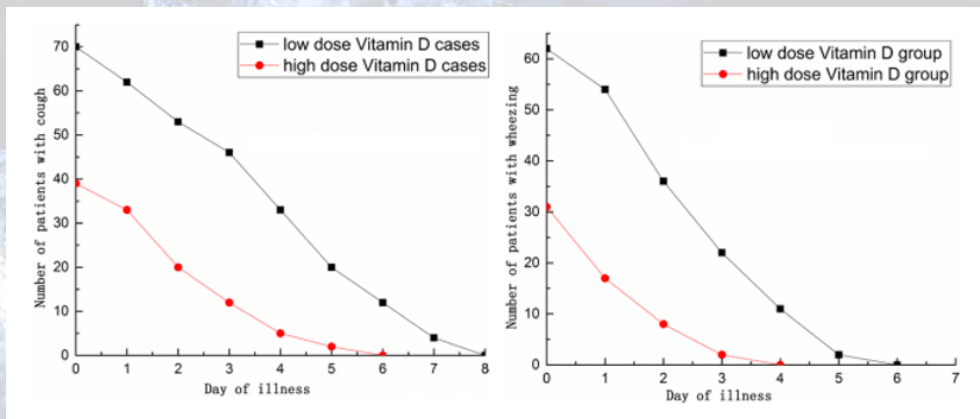
Resumiendo, en zonas donde la población afroamericana es minoría, llegaban a ser una mayoría en el recuento de positivos y muertes.

Sabemos que este grupo poblacional tiende a tener niveles más bajos de vitamina D por su tipo de piel, pero como he dicho anteriormente, correlación no implica causalidad. Este grupo también se relaciona con peor estado de salud previo a la infección por COVID-19. El 54% de los adultos afroamericanos tiene hipertensión en comparación al 46% de los adultos blancos. El 16.5% tiene diabetes por el 12% de adultos blancos. Y el 38.5% de los adultos afroamericanos tienen obesidad por un 28.5% de los adultos blancos.

Así pues, podemos ver que los datos de tasa de infección y morbilidad están relacionados con el estado de salud pero más allá de unos niveles de vitamina D correctos. Podemos suponer también que el nivel socioeconómico influye en la toma de decisiones para protegerse del virus (uso de mascarilla, evitar contacto con otras personas, nivel de higiene, etc.).

Para ver más claramente la relación con la vitamina D podemos ver una revisión de William Grant y colaboradores (Grant et al., 2020) donde se expone la probable utilidad de su suplementación en pacientes con infecciones respiratorias, revisando múltiples estudios de neumonía y lo conocido hasta entonces del COVID-19.

Entre los estudios que aparecen en la revisión, hay un ensayo aleatorio controlado (ECA) con una metodología muy concreta y bien planteada, realizado en china y publicado en 2018 (Zhou et al., 2018). El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia clínica y la seguridad de la suplementación de vitamina D para prevenir la Influenza A en 400 lactantes. Los bebés se dividieron en dos grupos, uno de dosis baja (400UI) de vitamina D y otro de alta (1200UI) por día. Los bebés infectados con influenza A fueron monitoreados para detectar síntomas que incluían fiebre, tos y sibilancias. De 121 casos en total, 78 y 43 casos de infección por influenza A ocurrieron en los grupos de vitamina D de dosis baja y alta, respectivamente. Además, la duración media de la fiebre, la tos y las sibilancias fue más corta en el grupo de vitamina D de dosis alta que en el grupo de vitamina D de dosis baja.



Gráfica 2. Pacientes con tos y sibilancias por día en los grupos de baja y alta dosis (Zhou et al., 2018).

Revisando la literatura de este año 2021, después de meses de experiencia en la pandemia, tenemos estudios interesantes como el metaanálisis de Aya Bassatne y colaboradores (Bassatne et al., 2021) publicado en junio donde se confirma claramente la relación entre una mayor mortalidad, ingreso en UCI, ventilación invasiva y positividad para SARS-CoV-2 **en personas con niveles séricos de 25(OH)D < 20ng/ml.**

Durante este tiempo de pandemia la vitamina D se ha usado en muchos países y sobre todo en UCI como un tratamiento de apoyo, no obstante, no ha habido un protocolo claro y global en su suplementación, quedando esta un poco a criterio del propio médico intensivista. También podemos decir que, con el paso de los meses y la aparición de nuevos resultados clínicos, se empezó a dar una mayor importancia a los niveles de vitamina D.

Por ejemplo, podemos ver este comunicado de la Junta de Andalucía en noviembre de 2020 en el que, tras analizar la evidencia existente, se decidió tratar a los ancianos institucionalizados con Calcifediol como prevención y tratamiento de la infección:

<https://www.juntadeandalucia.es/organismos/saludyfamilias/servicios/actualidad/noticias/detalle/24>

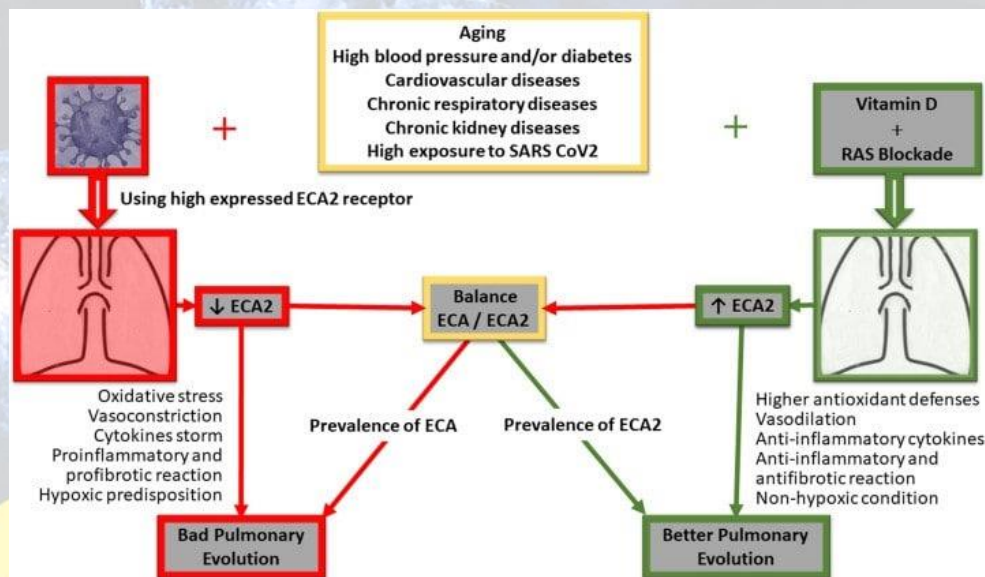


Figura 7. Extraída de (Mansur et al., 2020)

La imagen resume de manera simple las principales vías implicadas en la evolución clínica a nivel pulmonar de pacientes COVID-19 positivos, su correlación con los receptores ECA/ECA2, y como su desacople condicionaría una mala evolución a nivel pulmonar. Por otro lado, se esquematizan tanto el bloqueo de SRAA (sistema renina-angiotensina-aldosterona) como la implementación de vitamina D, destacando el impacto potencial de vitamina D en el restablecimiento de vías de señalización y la posible mejor evolución clínica pulmonar del paciente COVID-19 positivo. En este mismo documento de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (Mansur et al., 2020) se habla de tratamiento con entre 5000 y 10000 UI diarias o bien 50000 a 100000 UI semanales de vitamina D para el un rápido incremento de los niveles plasmáticos.

Por otro lado la **Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral** (SEIOMM) se posiciona a favor de dicha suplementación analizando el ratio beneficio/riesgo, con dosis similares a las anteriores (Pérez Castrillón et al., 2020).

Y para terminar, y en relación a la noticia sobre la suplementación en geriátricos, la **Sociedad Española de Geriátría y Gerontología**, también se declaró a favor de la suplementación (Tarazona-Santabalbina et al., 2021).

3. Cáncer y vitamina D

Como no podría faltar, debemos analizar la posible relación de la vitamina D con un problema de salud muy presente en nuestros tiempos. La primera observación de una correlación inversa entre exposición a la luz solar y la incidencia y mortalidad general por cáncer en norte américa, se publicó hace exactamente 80 años. En **1941**, Frank Apperly, profesor de patología en el Medical College of Virginia publicó el primer estudio sobre esta relación (Apperly, 1941). Apperly basó su investigación en otra publicación de 1936 en la que se observaba que en las

zonas con una incidencia más elevada de cáncer de piel había una menor incidencia en el resto de cánceres.

Aun siendo un estudio con muchas limitaciones, utilizando solo datos de mortalidad que podrían reflejar diferencias en la atención en varios estados, este estudio fue un punto de referencia ya que propició muchos otros estudios que exploraron la relación de la exposición al sol con el cáncer de piel, y la protección efecto de la luz solar en la prevención de otros cánceres. Su trabajo explicó los resultados contradictorios de los estudios anteriores y condujo a una investigación que mostró que la razón por la que la luz solar protege a los pacientes de otros cánceres es en parte una función de la ingesta de vitamina D y la activación por la luz solar.

Posteriormente en 1980 y 1992 se empezaron a realizar los primeros estudios epidemiológicos relacionando la baja exposición solar y el riesgo elevado de cáncer de colon y próstata, además de la posible sustitución de dicha exposición por suplementación de vitamina D como un factor de protección. Desde entonces, **muchos estudios epidemiológicos han apoyado y ampliado la hipótesis de la fuerte relación vitamina D – cáncer** en 18 tipos diferentes de cáncer. Además, existen evidencias sólidas de varios estudios en animales y cultivos celulares que respaldan los efectos antitumorales de la vitamina D (Jeon & Shin, 2018).

Se han propuesto diversos mecanismos para explicar sus efectos anticancerígenos. Los datos acumulados sugieren que la vitamina D puede regular todo el proceso de tumorigénesis, desde el inicio hasta la metástasis y las interacciones célula-microambiente. Estos mecanismos incluyen la regulación de los comportamientos celulares como la proliferación, diferenciación, apoptosis, autofagia y transición epitelial-mesenquimatosa (EMT) y la modulación de las interacciones célula-microambiente como la angiogénesis, los antioxidantes, la inflamación y el sistema inmunológico.

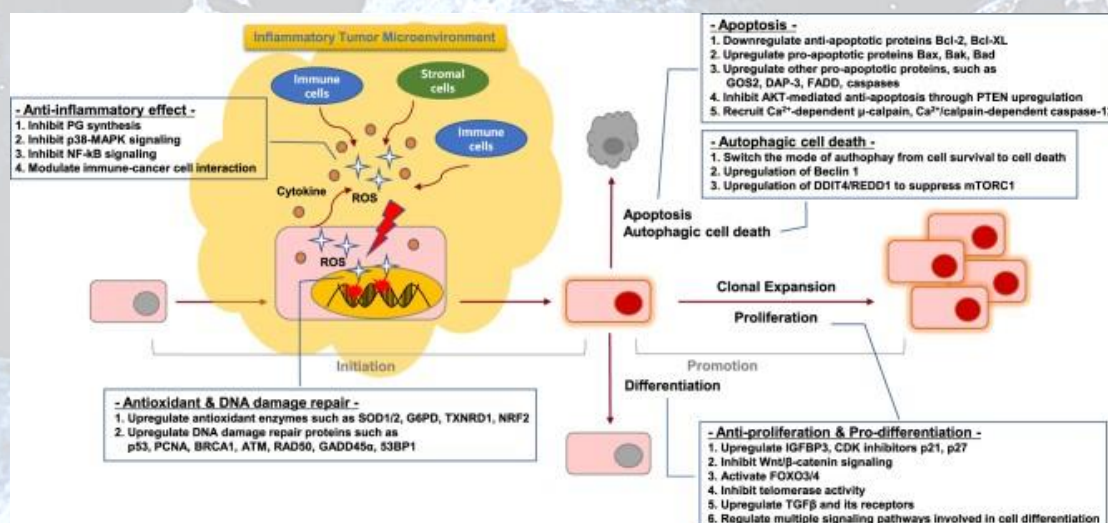
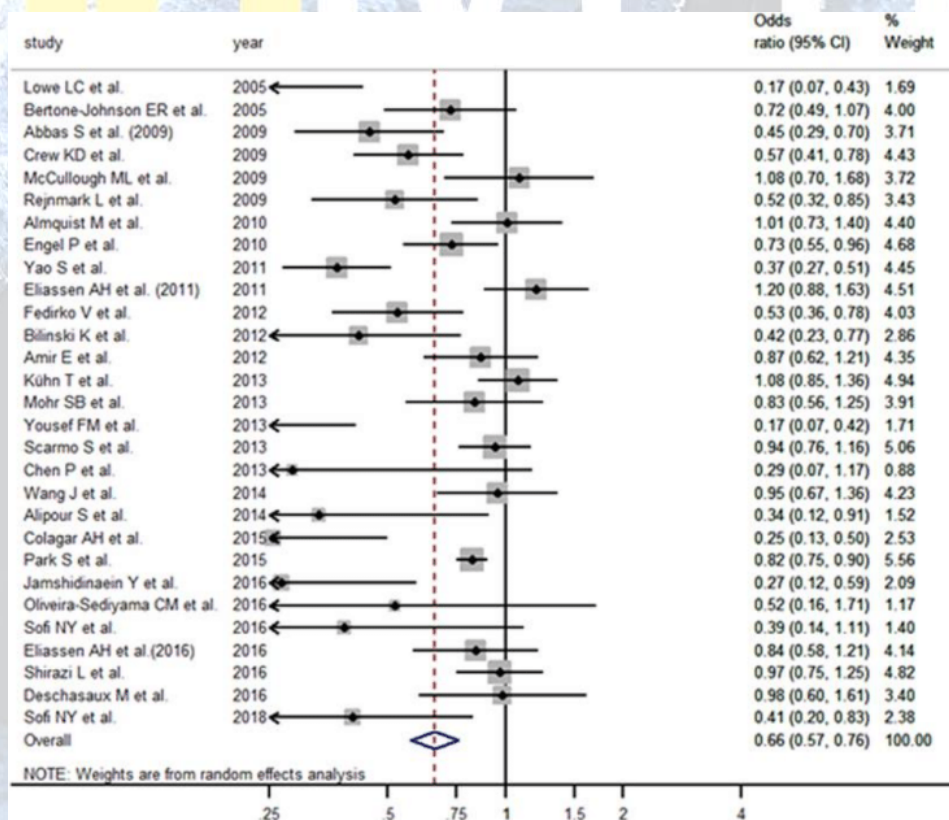


Figura 8. Propiedades anticancerígenas de la vitamina D en las etapas de iniciación y promoción tumoral (Jeon & Shin, 2018).

Resumidamente, la iniciación tumoral es un proceso que introduce mutaciones genéticas irreversibles en las células normales, induciendo por lo tanto la mutación. Los datos respaldan que la vitamina D juega un papel clave en la prevención de la etapa de inicio, al ejercer como defensa antiinflamatoria y antioxidante y proceso de reparación del daño del ADN. En la etapa de promoción, incluso en células con mutaciones genéticas ya establecidas, la vitamina D sigue teniendo propiedades anticancerígenas mediante la inhibición de la proliferación celular, la inducción de la diferenciación y la muerte celulares.

Si analizamos literatura científica centrándonos en cánceres específicos, encontramos bastantes estudios centrados en el **cáncer de mama**, del que existen varias revisiones sistemáticas y en las que se concluye de forma muy similar que existe una **relación clara y proporcional**. Podemos citar un metaanálisis de 2018 realizado en nuestro país por investigadores de la universidad de Cantabria y publicado como reporte científico la revista Nature (Estébanez, Gómez-Acebo, Palazuelos, Llorca, & Dierssen-Sotos, 2018).

En el metaanálisis, después de una búsqueda y revisión de 2313 artículos, pasaron los criterios de inclusión 68 artículos, de los cuales 51 eran casos y controles y 17 estudios de cohortes. Según sus resultados, los niveles de 25 (OH) D adecuados se asociaron a un menor riesgo de cáncer de mama, además de una asociación “protectora” entre el cáncer y los suplementos de vitamina D en algunos artículos.



Gráfica 3. Diagrama de bosque para la relación entre 25 (OH) D y cáncer de mama premenopáusico en estudios de casos y controles (Estébanez et al., 2018)

Para interpretarlo correctamente haré un pequeño resumen rápido de un diagrama de bosque (Forest Plot). Este gráfico es una especie de bosque donde los árboles serían los estudios primarios del metaanálisis y donde se resumen todos los resultados relevantes de la síntesis cuantitativa. Así, cada estudio se representa por un cuadrado cuya área suele ser proporcional a la contribución de cada uno al resultado global.

Lo que se encuentra a la izquierda indica evidencia a favor de la intervención y a la derecha a favor del grupo control. Los estudios que cruzan la línea media se consideran no significativos y el rombo sería la media de la evidencia significativa. Como podemos ver en gráfico, **la evidencia media (el rombo) está a favor de la intervención.**

Si revisamos la relación con otros tipos de cáncer vemos que se sigue la misma línea. Podemos verlo por ejemplo en el **cáncer de hígado** en un metaanálisis de 2020 (Guo, Zhao, Han, Li, & Li, 2020) que analizó el riesgo de padecer cáncer de hígado en relación a la vitamina D circulante. Después de la búsqueda bibliográfica sistemática en PubMed y Scopus de estudios hasta junio de 2019, un total de 6 pasaron los criterios de inclusión. Podemos verlos en la siguiente imagen:

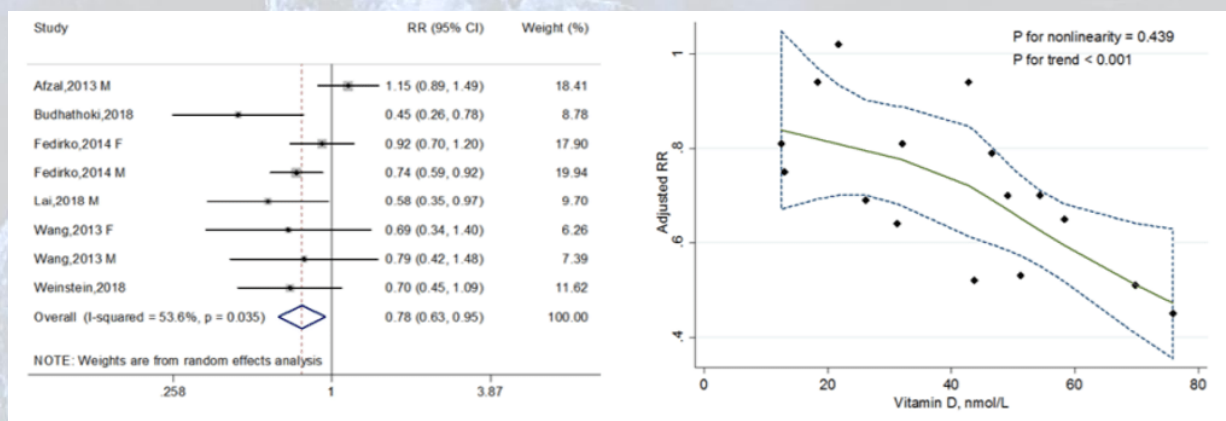
First author	Publication year and region	Age (gender)	Subjects (cases)	Follow-up period, year	Exposure assessment	Diagnosis method	Exposure	Covariates adjusted
Afzal	2013, Denmark.	(M) 58	9,791 (55)	28	Chemiluminescence immunoassay	Registry	Plasma 25(OH)D	Age, sex, pack-years, BMI, alcohol intake, leisure time and work-related physical activity, duration of education, and month of blood sample
Budhathoki	2018, Japan	56.2±7.5 (Both)	3,301 (165)	19	Chemiluminescent immunoassay	Registry	Plasma 25(OH)D	Age, sex, BMI, smoking, alcohol intake, physical activity, family history of cancer, and reported history of diabetes
Fedirko	2014, European	59.9±7.3 (Both)	138 (138)	6	LC-MS/MS	Registry	Serum 25(OH)D	Smoking status, BMI, alcohol intake, and coffee intake
Lai	2018, Finnish	57 (M)	427 (202)	25	Chemiluminescence immunoassay	Registry	Serum 25(OH)D	Age, date of blood draw, BMI, history of diabetes, number of years smoked, and daily intake of alcohol and coffee
Wang	2013, China	55 (Both)	1,063 (226)	22	Enzyme immunoassay kit	Pathology	Serum 25(OH)D	Age, sex, smoking, drinking, BMI, season of blood draw, HBsAg, HBeAg, and HCsAg
Weinstein	2018, European	58 (Both)	4,616 (206)	28	Chemiluminescence immunoassay	Registry	Serum 25(OH)D	Age, BMI, number of cigarettes smoked per day, years of smoking, physical activity, serum cholesterol, history of diabetes, family history of cancer, systolic blood pressure, trial intervention group, calendar year of diagnosis, and prior cancer diagnoses

BMI: body mass index; LC-MS/MS: liquid chromatography/tandem mass spectrometry; 25(OH)D: 25-hydroxyvitamin D.

Tabla 1. Estudios que cumplieron los criterios de inclusión en el metaanálisis de (Guo, Zhao, Han, Li, & Li, 2020)

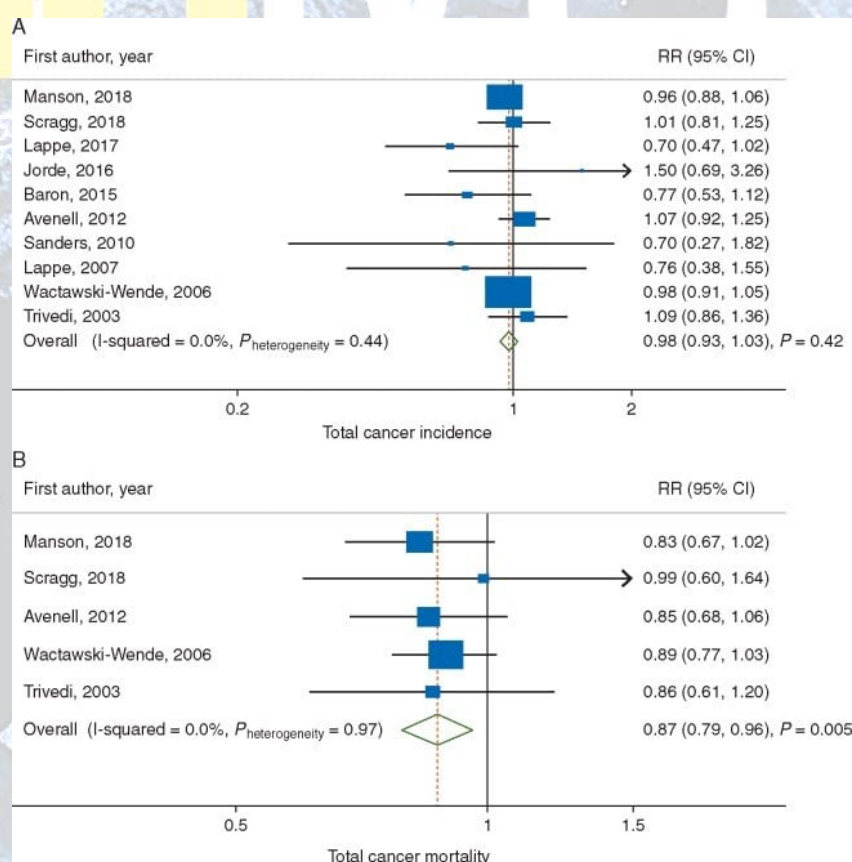
Tras el análisis, se concluyó que una mayor cantidad de vitamina D circulante se asoció con un menor riesgo de cáncer de hígado. Analizando la dosis-respuesta si vio una reducción del 8% de riesgo por cada incremento de 10nmol/L de vitamina D circulante.

Podemos observar dichos resultados en las siguientes imágenes:



Gráfica 4. En la izquierda tenemos el diagrama de bosque en el que se ve la asociación entre la vitamina D circulante y el riesgo de cáncer de hígado. A la derecha la estimación de la curva de tendencia entre vitamina D circulante y el riesgo de cáncer de hígado.

Si nos centramos no solo en los niveles séricos sino específicamente en la suplementación con vitamina D relacionada con la incidencia y mortalidad entre todos los tipos de cáncer, podemos encontrar resultados similares sobre todo en la reducción de la mortalidad. Podemos verlo en el siguiente diagrama de bosque extraído de un metaanálisis de 2019 (Keum, Lee, Greenwood, Manson, & Giovannucci, 2019), en el vemos que existe evidencia clara de que la suplementación reduce la mortalidad, pero no observaron una reducción tan evidente de la incidencia.



Gráfica 5. Metaanálisis de la suplementación con vitamina D y (A) incidencia total de cáncer; y (B) mortalidad total por cáncer (Keum et al., 2019).

4. La relación de otras patologías con la vitamina D

Para terminar, vamos a ver algunas patologías o grupos de ellas en los que se ha visto relación. Podríamos tratar un sinfín de patologías relacionadas ya que, como podemos deducir después de leer este artículo y el anterior, la vitamina D es una vitamina-hormona con una importancia muy grande sobre nuestra salud.

Podríamos hablar por eso de enfermedades muy comunes y crónicas en nuestro entorno como podría ser una diabetes mellitus tipo 2 o enfermedades cardíacas. Por eso vamos a englobarlo en la relación que hay entre vitamina D y el **síndrome metabólico** (SM).

Para ello podemos revisar un documento de la **SEEN** (Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición) en el que se analizó la relación anterior en la población adulta de la Comunidad de Madrid (Gradillas-García, Álvarez, Rubio, & de Abajo, 2015). Se analizaron 326 sujetos de los cuales 255 se incluyeron finalmente en el estudio tras finalizar las dos fases (una inicial de entrevista y una segunda parte con analítica sanguínea). Entre esas 255 personas se observó una prevalencia del SM del 36% y un déficit de vitamina D (<20ng/ml) del 56%. **El SM fue más frecuente en el grupo con déficit de vitamina D (43.4%) respecto al grupo sin déficit (26.8%).**

Los factores de riesgo asociados con el SM incluyen hipertensión, hiperlipidemia, hiperglucemia, resistencia a la insulina con una fuerte asociación con la obesidad abdominal. Los pacientes con SM han tenido un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV) y / o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) , lo que la convierte en una de las principales causas de muerte prematura.

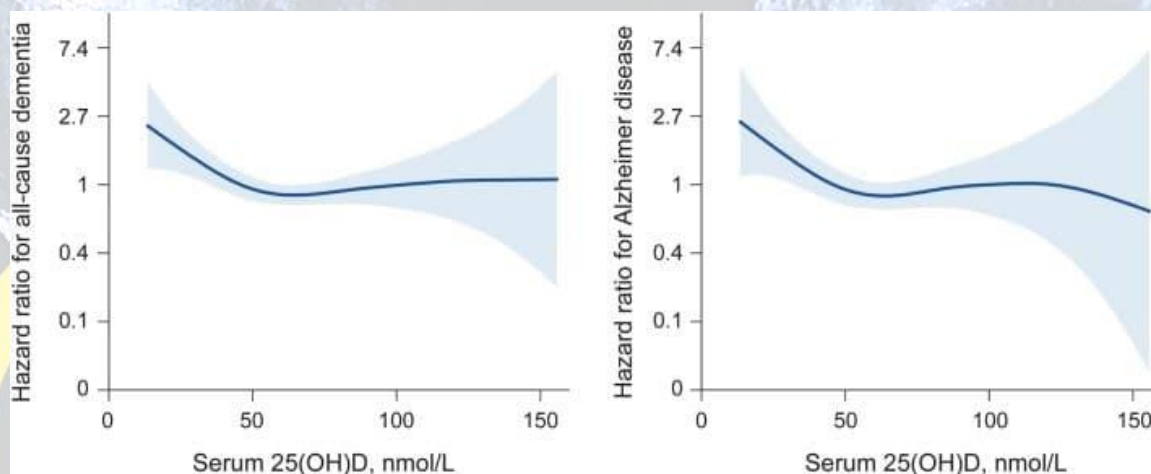
Hay múltiples estudios que reflejan esa relación entre deficiencia de vitamina D y obesidad, pero podemos repetir la frase de “correlación no implica causalidad”, ya que por ejemplo podríamos suponer que una posible razón podría ser que las personas obesas no realizan suficiente actividad al aire libre y por lo tanto no tienen suficiente exposición al sol. No obstante, sí se encuentra relación con la adipogénesis, la hipertensión (recordemos que, como hemos visto antes la vitamina D regula al alza el sistema renina-angiotensina-aldosterona) y las enfermedades cardiovasculares. Concretamente en este último punto se ha correlacionado la deficiencia de vitamina D con una mala contractilidad cardíaca, aumento del contenido de colágeno miocárdico, inhibición del crecimiento de las células del músculo liso vascular, etc. (Park, Pichiah, & Cha, 2018)

Otra interesante relación que encontramos con los niveles de vitamina D serían las enfermedades neurodegenerativas como la **demencia o el Alzheimer**.

Existen bastantes metaanálisis sobre esta relación, sobre todo en los últimos 10 años (en los que se ha empezado a dar una mayor importancia a la vitamina D). Pero por citar uno que nos quede más cercano, tenemos la revisión sistemática y metaanálisis de Ana Megias (Megias Gamarra, 2017) en la que se revisaron 37 estudios con tamaños de muestras variables entre 27 y 17000 personas. En los

resultados se ve una clara relación entre la deficiencia de la vitamina D y pacientes con Alzheimer en comparación con los controles.

Un interesante estudio (Littlejohns et al., 2014), analizó 1658 adultos mayores (edad media de 73 años) de los cuales en casi 6 años 171 desarrollaron demencia y 102 Alzheimer. Se observó que entre los que empezaron a tener problemas neurodegenerativos también había niveles deficientes de vitamina D.

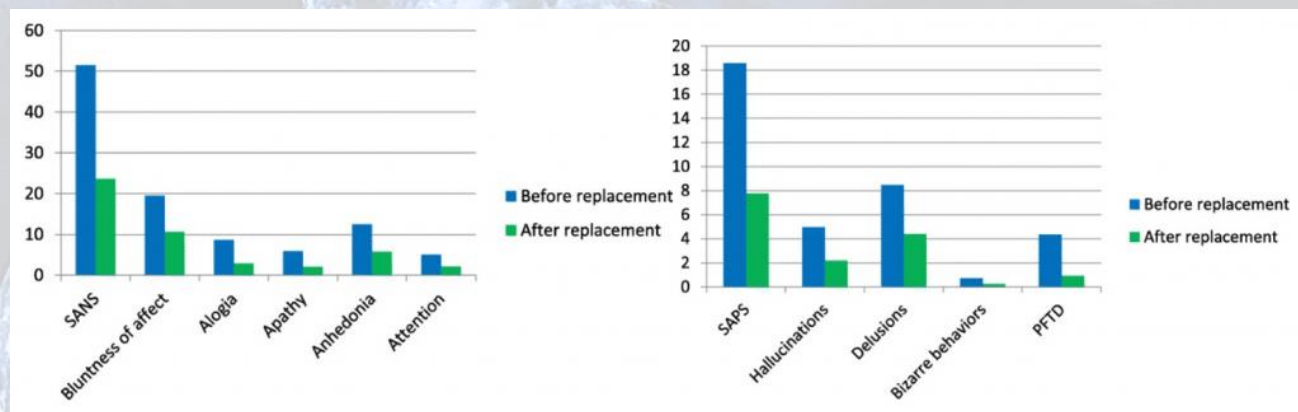


Como se puede ver en la imagen extraída del mismo estudio, en niveles bajos de 25(OH)D se observa una mayor incidencia de demencia y Alzheimer (Littlejohns et al., 2014).

Por otro lado, también existe evidencia no solo en enfermedades neurodegenerativas sino también en enfermedades mentales como la **depresión, hiperactividad o esquizofrenia**.

En la **esquizofrenia** tenemos un estudio muy reciente de junio de 2021 (Neriman, Hakan, & Ozge, 2021) en el que se analizó el efecto de la suplementación con vitamina D en esta enfermedad. Se midieron los niveles séricos de 25 (OH) D de 52 pacientes con esquizofrenia. Se utilizaron SANS y SAPS para evaluar la gravedad de los síntomas de la esquizofrenia y la prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin. Además de psiquiatra y psicólogo controlando los parámetros anteriores, un endocrino analizó los parámetros de vitamina D de cada paciente y se les suplementó en base a sus necesidades para lograr niveles óptimos.

De los 52 pacientes, 12 se excluyeron porque ya presentaban niveles óptimos iniciales, o no siguieron el tratamiento o se les cambió la pauta de antipsicóticos. Tras el tratamiento se volvieron a analizar todos los parámetros y se obtuvieron los resultados de los siguientes gráficos extraídos del mismo estudio:



Gráfica 6. Valores en varios parámetros típicos en la esquizofrenia, pre (izquierda) y post (derecha) intervención con vit D. (Neriman, Hakan, & Ozge, 2021)

Como se puede observar, hubo una mejora significativa en parámetros como la alogia, apatía, anhedonia, atención, embotamiento afectivo, alucinaciones, comportamientos extraños... en general, se ve una mejora global e importante. Estos resultados son muy prometedores, pero debemos ser cautos, hay otros estudios donde existen resultados mucho más reducidos y una muestra poblacional de 40 individuos sigue siendo reducida. **Hacen falta más estudios y seguir investigando en esta línea pero parece que la suplementación con vitamina D (cuando los niveles son deficitarios) puede ser un tratamiento complementario muy útil tanto en patologías mentales como en enfermedades neurodegenerativas.**

Conclusiones

Como habrás podido ver, tanto en este como en el [artículo](#) anterior sobre la vitamina D, estamos ante una vitamina que se comporta como hormona y que está involucrada en una multitud de sistemas y reacciones.

Se podría hablar largo y tendido sobre muchas más patologías y haber profundizado mucho más en cada una de las tratadas en el presente artículo, pero no buscamos una lectura larga y tediosa (más de lo que ya puede ser) sino tener una visión más global sobre cuantas patologías puede haber relacionadas, así como de la **gravedad que supone el mantener niveles deficitarios de forma crónica.**

La intención no es crear alarma ni fomentar la suplementación indiscriminada, se ha expuesto multitud de estudios de calidad en los que la evidencia concluye que, a resumidas cuentas, niveles óptimos de vitamina D reducen el riesgo de padecer las comentadas patologías y que además, contribuyen de forma complementaria a su tratamiento.

Pero esto no significa que manteniendo unos niveles elevados seamos inmunes a sufrir cualquier patología, recordemos que somos una red de complejos sistemas interconectados y que el nivel de vitamina D solo es una pieza más del puzle (muy importante pero no la única).

También quiero remarcar **la importancia de lograr niveles adecuados mediante la exposición solar**. La suplementación supone una inversión y además contiene un componente más aleatorio, que se escapa de nuestro control como es la calidad del suplemento y la absorción real del compuesto. Además, de perdernos la otra parte beneficiosa de la exposición solar, relacionada con la cronobiología y su importante regulación.

Igual que podemos encontrar relación entre esquizofrenia y vitamina D, también podemos encontrarla con salir al aire libre y exposición solar, no solo importa la vitamina D consumida sino los hábitos diarios, el movimiento, el contacto social, etc.

BIBLIOGRAFÍA

Adams, J. S., Ren, S., Liu, P. T., Chun, R. F., Lagishetty, V., Gombart, A. F., ... Hewison, M. (2009). Vitamin d-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 182(7), 4289-4295. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803736>

Aguado Acín, M. P. (2007). Vitamina D y osteoporosis. ¿Es suficiente con tomar el sol? *Revista Española de Reumatología*, 16(3), 101-105. Recuperado de file:///03044815/0000002800000003/v0_201305281223/12004136/v0_201305281223/es/main.assets ER

Apperly, F. L. (1941). The Relation of Solar Radiation to Cancer Mortality in North America. *Cancer Research*, 1(3), 191 LP – 195. Recuperado de <http://cancerres.aacrjournals.org/content/1/3/191.abstract>

Arenal, J. M. C., Cortés, M. G. B., Fustero, J. Z., & Cortés, V. B. (2019). Actualización en el tratamiento con colecalciferol en la hipovitaminosis D desde atención primaria. *Medicina general y de familia*, 8(2), 68-78.

Bassatne, A., Basbous, M., Chakhtoura, M., El Zein, O., Rahme, M., & El-Hajj Fuleihan, G. (2021). The link between COVID-19 and Vitamin D (VIVID): A systematic review and meta-analysis. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 119, 154753. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154753>

Cannell, J. J., Vieth, R., Umhau, J. C., Holick, M. F., Grant, W. B., Madronich, S., ... Giovannucci, E. (2006). Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiology and Infection*, 134(6), 1129-1140. <https://doi.org/10.1017/S0950268806007175>

Carmel, A. S., Shieh, A., Bang, H., & Bockman, R. S. (2012). The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is ≥ 33 ng/ml. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 23(10), 2479-2487. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1868-7>

Charoengam, N., & Holick, M. F. (2020). Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*, 12(7). <https://doi.org/10.3390/nu12072097>

- Charoenngam, N., Shirvani, A., Kalajian, T. A., Song, A., & Holick, M. F. (2020). The Effect of Various Doses of Oral Vitamin D(3) Supplementation on Gut Microbiota in Healthy Adults: A Randomized, Double-blinded, Dose-response Study. *Anticancer Research*, 40(1), 551-556. <https://doi.org/10.21873/anticancerres.13984>
- Crotti, C., Watts, N. B., De Santis, M., Ceribelli, A., Fabbriciani, G., Cavaciocchi, F., ... Massarotti, M. (2018). ACUTE PHASE REACTIONS AFTER ZOLEDRONIC ACID INFUSION: PROTECTIVE ROLE OF 25-HYDROXYVITAMIN D AND PREVIOUS ORAL BISPHOSPHONATE THERAPY. *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 24(5), 405-410. <https://doi.org/10.4158/EP161638.OR>
- Estébanez, N., Gómez-Acebo, I., Palazuelos, C., Llorca, J., & Dierssen-Sotos, T. (2018). Vitamin D exposure and Risk of Breast Cancer: a meta-analysis. *Scientific Reports*, 8(1), 9039. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27297-1>
- Fouad, M. N., Ruffin, J., & Vickers, S. M. (2020, octubre). COVID-19 Is Disproportionately High in African Americans. This Will Come as No Surprise.... *The American Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.04.008>
- Gradillas-García, A., Álvarez, J., Rubio, J. A., & de Abajo, F. J. (2015). Relación entre el déficit de vitamina D y el síndrome metabólico en población adulta de la Comunidad de Madrid. *Endocrinología y Nutrición*, 62(4), 180-187. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.endonu.2014.12.008>
- Grant, W. B., Lahore, H., McDonnell, S. L., Baggerly, C. A., French, C. B., Aliano, J. L., & Bhattoa, H. P. (2020). Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*, 12(4). <https://doi.org/10.3390/nu12040988>
- Gregoriou, E., Mamais, I., Tzanetakou, I., Lavranos, G., & Chrysostomou, S. (2017). The Effects of Vitamin D Supplementation in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes Patients: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *The Review of Diabetic Studies: RDS*, 14(2-3), 260-268. <https://doi.org/10.1900/RDS.2017.14.260>
- Gunville, C. F., Mourani, P. M., & Ginde, A. A. (2013). The role of vitamin D in prevention and treatment of infection. *Inflammation & Allergy Drug Targets*, 12(4), 239-245. <https://doi.org/10.2174/18715281113129990046>
- Guo, X.-F., Zhao, T., Han, J.-M., Li, S., & Li, D. (2020). Vitamin D and liver cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 29(1), 175-182. [https://doi.org/10.6133/apjcn.202003_29\(1\).0023](https://doi.org/10.6133/apjcn.202003_29(1).0023)
- Hyppönen, E., Läärä, E., Reunanen, A., Järvelin, M. R., & Virtanen, S. M. (2001). Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet (London, England)*, 358(9292), 1500-1503. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06580-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06580-1)
- Jeon, S.-M., & Shin, E.-A. (2018). Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Experimental & Molecular Medicine*, 50(4), 1-14. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0038-9>
- Keum, N., Lee, D. H., Greenwood, D. C., Manson, J. E., & Giovannucci, E. (2019). Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 30(5), 733-743. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz059>
- Li, J., Chen, N., Wang, D., Zhang, J., & Gong, X. (2018). Efficacy of vitamin D in treatment of inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Medicine*, 97(46), e12662. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012662>

- Littlejohns, T. J., Henley, W. E., Lang, I. A., Annweiler, C., Beauchet, O., Chaves, P. H. M., ... Llewellyn, D. J. (2014). Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology*, 83(10), 920-928. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000755>
- Mansur, J. L., Tajer, C., Mariani, J., Inserra, F., Ferder, L., & Manucha, W. (2020). Vitamin D high doses supplementation could represent a promising alternative to prevent or treat COVID-19 infection. *Clinica e Investigacion En Arteriosclerosis: Publicacion Oficial de La Sociedad Espanola de Arteriosclerosis*, 32(6), 267-277. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.05.003>
- Matías-Guío, J., Oreja-Guevara, C., Matias-Guiu, J. A., & Gomez-Pinedo, U. (2018). Vitamina D y remielinización en la esclerosis múltiple. *Neurología*, 33(3), 177-186. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.05.001>
- McLaughlin, L., Clarke, L., Khalilidehkordi, E., Butzkueven, H., Taylor, B., & Broadley, S. A. (2018). Vitamin D for the treatment of multiple sclerosis: a meta-analysis. *Journal of Neurology*, 265(12), 2893-2905. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9074-6>
- Megias Gamarra, A. (2017). Vitamina D, cognición y demencia; revisión sistemática y metaanálisis: Lectura Crítica DARE. *Revista Española de Nutrición Humana y Dietética*. scieloes.
- Możoowski, W. (1939). Jäccaron; drzej Sniadecki (1768–1838) on the cure of rickets. *Nature*, 143(3612), 121.
- Neriman, A., Hakan, Y., & Ozge, U. (2021). The psychotropic effect of vitamin D supplementation on schizophrenia symptoms. *BMC Psychiatry*, 21(1), 309. <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03308-w>
- Park, J. E., Pichiah, P. B. T., & Cha, Y.-S. (2018). Vitamin D and Metabolic Diseases: Growing Roles of Vitamin D. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, 27(4), 223-232. <https://doi.org/10.7570/jomes.2018.27.4.223>
- Pérez Castrillón, J. L., Casado, E., Corral Gudino, L., Gómez Alonso, C., Peris, P., & Riancho, J. A. (2020). COVID-19 y vitamina D. Documento de posición de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM). *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*. scieloes.
- Simpson, S. J., Blizzard, L., Otahal, P., Van der Mei, I., & Taylor, B. (2011). Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 82(10), 1132-1141. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2011.240432>
- Tarazona-Santabalbina, F. J., Cuadra, L., Cancio, J. M., Carbonell, F. R., Garrote, J. M. P.-C., Casas-Herrero, Á., ... Formiga, F. (2021). VitaminD supplementation for the prevention and treatment of COVID-19: a position statement from the Spanish Society of Geriatrics and Gerontology. *Revista Espanola de Geriatria y Gerontologia*, 56(3), 177-182. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2021.02.001>
- Wacker, M., & Holick, M. F. (2013). Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermato-Endocrinology*, 5(1), 51-108. <https://doi.org/10.4161/derm.24494>
- Williams, C. J. B. (1849, enero). Cod-liver Oil in Phthisis. *London Journal of Medicine*.
- Zhou, J., Du, J., Huang, L., Wang, Y., Shi, Y., & Lin, H. (2018). Preventive Effects of Vitamin D on Seasonal Influenza A in Infants: A Multicenter, Randomized, Open, Controlled Clinical Trial. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 37(8), 749-754. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001890>