

**Dr. Óscar Muñoz Moreno-Arrones**

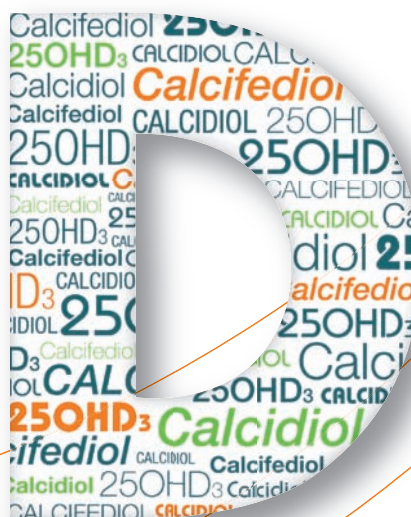
Servicio de Dermatología y Venereología M.Q.  
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid



# Recomendaciones en la práctica clínica

## Déficit de VITAMINA D

### en Dermatología



Coordinador

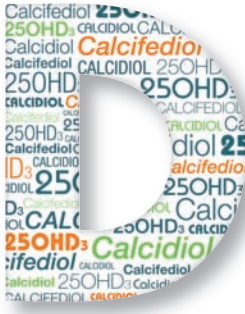
Dr. Esteban Jódar Gimeno



2017 • MEDICAL & MARKETING COMMUNICATIONS  
C/ Riaño, 1. 7º C • 28042 Madrid

DEPÓSITO LEGAL: • ISBN:

Queda rigurosamente prohibida, sin previa autorización por escrito de los editores,  
la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier procedimiento.



# Déficit de VITAMINA D

## en Dermatología

**Dr. Óscar Muñoz Moreno-Arrones**

Servicio de Dermatología y Venereología M.Q.  
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

### INTRODUCCIÓN

La vitamina D es una vitamina liposoluble que, a pesar de su denominación de «vitamina», se trata en realidad de una hormona, al ser sintetizada endógenamente en el organismo y ejercer funciones endocrinas, paracrinas y autocrinas.

Bajo el término de vitamina D se engloba la vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol), sintetizada en las plantas a través de una reacción fotoquímica mediada por la radiación ultravioleta sobre el esteroide ergosterol, y la vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol), sintetizada en la piel (epidermis y dermis) a través del esteroide 7-dehidrocolesterol mediante radiación ultravioleta.

El 7-dehidrocolesterol o provitamina D<sub>3</sub> es transformado en previtamina D<sub>3</sub> mediante una reacción fotoquímica tras el estímulo de la radiación ultravioleta B (UVB) en la dermis sin la necesidad de intervención enzimática. La previtamina D<sub>3</sub> es posteriormente transformada en vitamina D<sub>3</sub> y pasa al torrente sanguíneo hasta llegar al hígado donde sufre una primera hidroxilación en su molécula (25-hidroxitamina D<sub>3</sub>) y posteriormente una segunda hidroxilación en el riñón (1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub>).

La 25(OH)D<sub>3</sub> es la forma mayoritaria de la vitamina en sangre, mientras que la 1,25-(OH)D<sub>3</sub> es su forma más activa, ejerciendo sus conocidas funciones sobre el metabolismo calcio-fósforo<sup>(1)</sup>. Actualmente existe una evidencia creciente que apoya la intervención de la vitamina D en numerosos procesos extraesqueléticos<sup>(1)</sup>.

### VITAMINA D Y EXPOSICIÓN ULTRAVIOLETA: ¿ES SUFICIENTE?

Antes de poder establecer si una determinada exposición solar es suficiente para mantener unos niveles saludables de vitamina D, es necesario especificar cuáles son esos niveles óptimos para el ser humano. Desafortunadamente, existe una importante controversia al respecto. En el año 2010, el Instituto de Medicina estadounidense estableció como deficiencia de vitamina D niveles de 25(OH)D<sub>3</sub> inferiores a 12 ng/ml e insuficiencia de vitamina D a niveles inferiores a 20 ng/ml<sup>(2)</sup>. Un año después, la *Endocrine Society*<sup>(3)</sup> subió el dintel a 20 ng/ml y 29 ng/ml, respectivamente para deficiencia e insuficiencia de vitamina D. Otros autores<sup>(4)</sup> recomiendan unos niveles óptimos de 25(OH)D<sub>3</sub> entre 40-60 ng/ml.

Por otra parte, las recomendaciones sobre los requerimientos diarios recomendados se han modificado desde las últimas décadas<sup>(5)</sup>. Actualmente, se recomiendan 600 UI diarias para un adulto sano<sup>(6)</sup>. Sin embargo, para muchos autores esas recomendaciones serían insuficientes para alcanzar unos niveles óptimos de vitamina D<sup>(7)</sup>.

Cabe destacar que existen muy pocas fuentes naturales de vitamina D, (fundamentalmente pescados como la sardina, el atún y el salmón, el aceite de hígado de bacalao o la yema de huevo). Se sabe que el proceso de biosíntesis de vitamina D por la piel es extraordinariamente eficiente y es la fuente fundamental de vitamina D del organismo<sup>(8)</sup>.

Se han realizado numerosos estudios que han intentado aclarar si la exposición solar diaria es suficiente para alcanzar niveles adecuados de vitamina D. Cabe destacar lo siguiente:

- Se ha demostrado en multitud de estudios que la exposición solar natural o en cabinas de bronceado eleva los niveles de vitamina D a cualquier edad y podría emplearse como estrategia preventiva para evitar la hipovitaminosis D<sup>(9-14)</sup>.
- Uno de los autores más prolíficos sobre vitamina D, Michael Holick, concluyó que la exposición solar corta y limitada en latitudes similares a la de la ciudad de Boston en los EE.UU. es suficiente para obtener «niveles de vitamina D adecuados»<sup>(15)</sup>. El mismo autor estimó que la exposición solar de cara, brazos y manos de 2 a 3 veces a la semana entre un 33-50 % de un MED (dosis eritematosa mínima) (equivalente a unos 5 minutos de exposición solar en latitudes similares a Boston al mediodía en julio en una persona con fototipo II) en verano, primavera u otoño es más que suficiente. Para que el lector tenga una referencia geográfica, puede ser útil recordar que la ciudad de Burgos tiene una latitud similar a Boston. En otro estudio se determinó que la exposición solar durante 15 minutos de personas con fototipo II a una latitud de 40 grados (similar a la ciudad de Cuenca) en cara, brazos y manos entre los meses de mayo a octubre al mediodía es suficiente para alcanzar sus requerimientos anuales de vitamina D<sup>(16)</sup>.
- En un estudio de 2011<sup>(17)</sup> se determinó que para alcanzar concentraciones de 25(OH)D<sub>3</sub> por encima de 20 ng/ml es suficiente una exposición de 30 minutos, tres veces a la semana, al mediodía, en verano, vistiendo una camiseta y pantalones cortos en latitudes comprendidas entre 30-60° (la península ibérica se encuentra entre 36-43°). Sin embargo, en otro estudio ese mismo año se demostró que pacientes de origen asiático no alcanzaban los niveles recomendados de vitamina D en el Reino Unido al seguir sus directrices recomendadas de exposición solar.
- En un estudio de 2014 en las Islas Canarias se estableció una correlación directa entre los niveles de vitamina D y daño de ADN (formación de dímeros de timina)<sup>(18)</sup> tras la exposición solar.

Es interesante también señalar que existe una regulación de la biosíntesis de vitamina D<sub>3</sub> a nivel cutáneo<sup>(19)</sup>. La exposición solar prolongada induce el bronceado de la piel a través de la melanogénesis, lo cual determina una menor absorción de energía por el 7-dehidrocolesterol. Por otra parte, un exceso mantenido de exposición solar provoca la transformación de previtamina D<sub>3</sub> y vitamina D<sub>3</sub> en metabolitos inactivos como el lumisterol, taquistero o el suprasterol. Además, la cantidad de 7-dehidrocolesterol cutáneo es inversamente proporcional a la edad. Este hecho justifica que la fotosíntesis de la vitamina sea menor en las personas más añosas<sup>(19)</sup>.

En realidad, no es fácil determinar el impacto sobre los niveles de vitamina D que tiene la fotoexposición diaria. Esto se debe

a la existencia de múltiples factores que determinan esta síntesis endógena de vitamina D (fototipo, grado de bronceado, tiempo de exposición, ángulo cenital del sol, condiciones atmosféricas, situación geográfica, edad y condiciones genéticas). No es realista hacer predicciones ni recomendaciones individuales respecto al tiempo de exposición solar necesario para alcanzar los niveles recomendados de vitamina D para un paciente en concreto<sup>(21,22)</sup>.

En conclusión, a pesar que no es factible realizar una recomendación personalizada a cada paciente, sí se puede afirmar que la exposición solar es la forma más eficaz de elevar los niveles de vitamina D en sangre. Sin embargo, la exposición solar es mutagénica y está directamente relacionada con la aparición de cánceres de piel. Debido a esto, **actualmente no es posible realizar recomendaciones generales que sean netamente beneficiosas para el paciente en relación a la fotoexposición**. Por esta razón, la suplementación oral con vitamina D tendría la ventaja de aportar las necesidades óptimas de la vitamina, obviando los efectos nocivos de la exposición solar.

## PREVALENCIA DE LA HIPOVITAMINOSIS D

A pesar que la biosíntesis de la vitamina D es un proceso muy efectivo y eficiente, se está observando una incidencia creciente de deficiencia de esta vitamina. Este hecho es especialmente preocupante, ya que la vitamina D no solo tiene funciones calciotrópicas, sino que se ha relacionado con numerosas neoplasias, patologías autoinmunes, infecciosas y salud cardiovascular<sup>(1)</sup>. Además, estas acciones extraesqueléticas parecen estar más en relación con niveles aumentados de vitamina D ( $\geq 25$  mg/dl). Se ha intentado explicar el origen del aumento de la prevalencia de hipovitaminosis D y, aunque no está completamente dilucidado, se acepta un origen multifactorial. Es de sobra conocido que la radiación ultravioleta es el factor de riesgo príncipe para el desarrollo de la mayoría de neoplasias cutáneas<sup>(24)</sup> tanto melanocíticas (melanoma) como no melanocíticas (carcinoma basocelular, carcinoma epidermoide o carcinoma de células de Merkel). Por esta razón, **desde hace años se han puesto en marcha políticas socio-sanitarias que buscan reducir la incidencia de las neoplasias cutáneas a través de una disminución de la exposición solar**<sup>(5)</sup>.

Se ha demostrado que el exceso de protección solar ha sido uno de los determinantes de la hipovitaminosis D<sup>(5,25,26)</sup>. Los pacientes de mayor edad son el colectivo más afectado, ya que tienen menor capacidad de producción de vitamina D, y en muchas ocasiones, apenas se exponen al sol por cancerofobia cutánea. Además, las migraciones de personas han provocado una discordancia entre el fototipo cutáneo y la exposición solar regional, como ocurre en el caso de personas con fototipos oscuros que viven en países alejados del ecuador.

Dado que actualmente existe una evidencia creciente de que unos niveles subóptimos de vitamina D podrían relacionarse con una multitud de patologías<sup>(1,5)</sup>, algunos autores han expresado que el exceso de protección solar, a pesar de ser beneficioso para evitar su riesgo mutagénico, podría estar empeorando la salud global del paciente por ese déficit de vitamina D.

## VITAMINA D Y PATOLOGÍA DERMATOLÓGICA

A nivel dermatológico, la vitamina D ejerce numerosas funciones, interviniendo en la regulación de su homeostasis (TABLA I). Por tanto, no es de extrañar que se haya relacionado con patologías dermatológicas.

### Vitamina D y psoriasis

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que tiene una prevalencia de alrededor del 2-3 % de la población española<sup>(33)</sup>. Actualmente, se acepta que la psoriasis es una enfermedad sistémica que condiciona un estado proinflamatorio que desencadena un síndrome metabólico en los pacientes<sup>(34)</sup>. La historia entre la vitamina D y la psoriasis es antigua; ya desde principios del siglo XX se estudió la utilidad terapéutica de la vitamina D para esta dermatopatía inflamatoria crónica<sup>(35,36)</sup>. En 1985 se publica el caso de un paciente psoriásico «curado» tras la administración de 1-alfa-hidroxivitamina D<sub>3</sub> en el contexto de una osteoporosis<sup>(37)</sup>.

En los años posteriores se publican varios estudios que evalúan la eficacia y seguridad de la suplementación oral de vitamina D en psoriasis y artritis psoriásica<sup>(38,39)</sup>. La mayoría de estos estudios, abiertos y no controlados, muestran una mejoría variable con el aporte de la vitamina, con un buen perfil de seguridad. La conclusión de estos estudios<sup>(38,39)</sup> es que es un tratamiento que muestra un perfil de seguridad aceptable y puede mejorar la clínica de determinados pacientes, pero que requiere de la realización de estudios bien diseñados metodológicamente para dar un mayor nivel de evidencia al tratamiento.

Actualmente existen análogos tópicos de vitamina D como el taccalcitol, el calcipotriol o el calcitriol que presentan una indicación clara en psoriasis en placas leve-moderada. La principal ventaja de su aplicación tópica es el mínimo riesgo de hipercalcemia. Aún no está completamente explicado su mecanismo de acción en la psoriasis<sup>(40)</sup>. Se sabe que regulan la diferenciación y proliferación de los queratinocitos, así como la angiogénesis y la producción de citocinas proinflamatorias. Sus efectos están mediados a través de su unión con receptores nucleares de la vitamina D y posterior modulación de la transcripción génica.

Dada la mejoría clínica que presentan los pacientes con los análogos de vitamina D, se ha buscado un posible nexo entre la vitamina D y la psoriasis. Se han relacionado diversos polimorfismos del receptor de la vitamina D (VDR) con riesgo de padecer psoriasis. En concreto, el polimorfismo del promotor A-1012G del gen VDR está asociado a una menor expresión del RNA mensajero del VDR, lo cual favorecería una disfunción cutánea que podría servir de base para la aparición de una placa psoriásica<sup>(41)</sup>.

Asimismo, se ha publicado que la piel psoriásica tiene una menor expresión del VDR y de proteínas de la *zonula occludens*<sup>(42)</sup>. Además, el genotipo AA del VDR estaría relacionado con la disfunción hepática que pueden padecer estos pacientes<sup>(43)</sup>.

Por otra parte, se ha investigado una posible relación con niveles disminuidos de vitamina D y la etiopatogenia de la psoriasis. En un estudio observacional de casos y controles de 1990, no se encontró un déficit de vitamina D en los pacientes psoriásicos comparados con los controles, aunque sí se detectó que los pacientes con psoriasis grave tenían una menor vitamina D en sangre<sup>(44)</sup>. En un estudio posterior se demostró que las concentraciones de 25(OH)D<sub>3</sub> son menores en pacientes psoriásicos al compararlos con controles<sup>(45)</sup>.

De hecho, **se sabe que la vitamina D tiene un efecto antiinflamatorio**<sup>(46,47)</sup>. **Este efecto antiinflamatorio podría justificar que unos niveles disminuidos de vitamina D estuvieran involucrados en la etiopatogenia de la psoriasis y síndrome metabólico asociado.** Por último, cabe destacar que diversos estudios<sup>(39)</sup> han demostrado un efecto sinérgico de dosis bajas de vitamina D con acitretino y ciclosporina.

**Tabla 1** Funciones de la vitamina D en la piel

#### Queratinocitos<sup>(27-29)</sup>

Regulación de la proliferación, diferenciación y apoptosis

#### Sistema inmune<sup>(30,31)</sup>

Inhibición de la proliferación de linfocitos T, inducción de linfocitos T reguladores CD25<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>, disminución de la expresión de citocinas proinflamatorias, supresión de la expresión del CMH II y moléculas coestimuladoras, aumento de la producción de IL-10, inhibición de la producción IL-12

#### Microbioma<sup>(32)</sup>

Estimulación de la expresión de péptidos antimicrobianos como las defensinas o catelicidinas

IL: interleucina; CMH: complejo mayor de histocompatibilidad

## Vitamina D y vitiligo

En diversos estudios se han encontrado concentraciones disminuidas de 25(OH)D<sub>3</sub> en pacientes con vitiligo al compararlos con controles<sup>(48,49)</sup>. Estos hallazgos se suman a otras publicaciones en la literatura de asociación entre niveles disminuidos de vitamina D y patología autoinmunitaria. Similar a la psoriasis, se ha estudiado la utilidad de los análogos tópicos de vitamina D con resultados variables<sup>(50)</sup>. Un estudio reciente ha valorado la eficacia y la seguridad del tratamiento con ergocalciferol 35.000 UI diarias durante 6 meses con dieta hipocalcémica, observando mejoría en 14 de los 16 pacientes tratados en ausencia de efectos adversos significativos<sup>(51)</sup>.

## Vitamina D y dermatitis atópica

Dado que la dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria dermatológica crónica en la que la microbiota juega un papel destacado, es razonable pensar que la vitamina D pudiera estar interviniendo en su etiopatogenia. Se ha demostrado en modelos murinos con déficit de vitamina D una mayor tendencia a las reacciones de hipersensibilidad, lo cual se ha relacionado con un mayor riesgo de padecer dermatitis atópica y urticaria crónica<sup>(52)</sup>. Además, la suplementación oral con vitamina D aumenta los niveles cutáneos de catelicidina (péptido antimicrobiano) en pacientes con dermatitis atópica<sup>(53)</sup>.

Un metaanálisis reciente que estudia la utilidad clínica de la suplementación oral en la dermatitis atópica concluye que la suplementación con vitamina D de los pacientes con dermatitis atópica podría mejorar la gravedad del cuadro y apenas presentar efectos adversos. La principal limitación de esta revisión sistemática es que está basado en estudios heterogéneos<sup>(54)</sup>.

## Vitamina D y neoplasias cutáneas

Tras el descubrimiento de la relación entre vitamina D e inmunidad el foco de atención se ha desplazado a su posible rol protector en diversos procesos neoplásicos, fundamentalmente a través del VDR. Se sabe que este receptor está presente tanto en células normales como en neoplásicas<sup>(55)</sup>. Además, en estudios *in vitro* se ha demostrado que la vitamina D protege a los queratinocitos de la radiación ultravioleta<sup>(56)</sup>. También se ha demostrado que las concentraciones disminuidas de 25(OH)D<sub>3</sub> se asocian con melanomas más gruesos y peor pronóstico<sup>(57)</sup>. Otros autores otorgan un valor pronóstico al nivel de 25(OH)D<sub>3</sub> en el seguimiento<sup>(58)</sup>. Varios estudios han demostrado que la exposición de vitamina D *in vitro* a líneas celulares de melanoma estimula su diferenciación, reduciendo su proliferación, migración y supervivencia<sup>(59)</sup>. **Actualmente no se pueden hacer recomendaciones al respecto, ya que los melanomas pueden presentar distinta expresión de VDR, pero es una interesante línea de investigación futura**<sup>(60)</sup>.

## Vitamina D y osteoporosis inducida por glucocorticoides

La osteoporosis inducida por glucocorticoides es la primera causa de osteoporosis secundaria. Estos fármacos producen una disminución de la densidad mineral ósea y un aumento del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales si son mantenidos en el tiempo, sobre todo en mujeres posmenopáusicas. **Un supuesto clínico habitual al que nos enfrentamos los dermatólogos es un paciente que va a ser sometido a tratamiento corticoideo crónico** (al menos 5 mg al día de prednisona durante más de 3 meses) y que podría desarrollar morbimortalidad iatrogénica. En este supuesto **es útil conocer el estado del metabolismo fosfocálcico del paciente**, incentivar una vida sana y asegurar una ingesta de 1.200 mg/día de calcio y 800-1.000 UI/día de vitamina D mediante la dieta y/o suplementos<sup>(61,62)</sup>. Además, en caso de la presencia de factores de riesgo (edad avanzada, antecedente de fractura, baja densidad mineral ósea...) puede requerirse la adición al tratamiento de otros fármacos como los bisfosfonatos, denosumab o teriparatida.

### RECOMENDACIONES PRÁCTICAS DE SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D

En la práctica clínica habitual, el dermatólogo puede encontrarse con tres **situaciones en las que debe tener en cuenta la situación de vitamina D del paciente y la necesidad de su suplementación** (TABLA 2).

1. Paciente que presente factores de riesgo para déficit de vitamina D.
2. Paciente en tratamiento crónico con glucocorticoides.
3. Tratamiento coadyuvante de patología dermatológica.

Son esas las situaciones que exigen la realización de una determinación sérica de 25(OH)D<sub>3</sub>. En el caso de encontrarse un valor muy disminuido de vitamina D, es recomendable la interpretación conjunta de la 25(OH)D<sub>3</sub> junto con el calcio, fósforo, hormona paratiroidea y fosfatasa alcalina, así como la valoración del paciente por un médico con experiencia en el tratamiento del metabolismo fosfocálcico.

Se estima que para mantener unas concentraciones de vitamina D por encima de 30 ng/ml se requiere un aporte de alrededor de 800-1.000 UI/día<sup>(62,63)</sup>, si bien los pacientes con múltiples factores de riesgo podrían necesitar incluso 2.000 UI/día<sup>(63)</sup>.

Teniendo en cuenta que cada 100 UI de vitamina D elevan la concentración sérica de 25(OH)D<sub>3</sub> en 1 ng/ml aproximadamente, **es necesario realizar un cálculo de la dosis necesaria para alcanzar el intervalo óptimo de vitamina D (>30 ng/ml) y posteriormente mantenerlo**<sup>(64)</sup> (TABLA 3).

**Tabla 2** Resumen no exhaustivo de situaciones clínicas que se benefician de conocer las concentraciones de 25(OH)D<sub>3</sub>

Situación clínica	Observaciones
<b>Paciente con factores de riesgo de hipovitaminosis D:</b> Fototipo alto, obesos, hospitalizados o institucionalizados, baja exposición solar, osteoporosis, síndromes de malabsorción, medicación que acelera el metabolismo de la vitamina D (fenitoína)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Realizar <i>screening</i></li> <li>Suplementar vitamina D si se detectan concentraciones disminuidas</li> <li>Control analítico 3-4 meses después</li> </ul>
<b>Psoriasis</b>	Valorar la realización de <i>screening</i> si mal control
<b>Vitiligo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Valorar la realización de <i>screening</i> tras diagnóstico</li> <li>En los pacientes con vitiligo es recomendable descartar patología autoinmune (tiroiditis), por lo que puede añadirse el cribado en la analítica inicial</li> </ul>
<b>Dermatitis atópica</b>	Valorar la realización de <i>screening</i> si mal control
<b>Osteoporosis secundaria a corticoides crónicos</b>	Asegurar aporte diario de 1.200mg de calcio y 800-1.000 UI de vitamina D
<b>Alopecias</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Valorar cribado tras diagnóstico de alopecias con etiopatogenia autoinmune (alopecia areata, liquen plano/alopecia frontal fibrosante o foliculitis decalvante)</li> <li>Realizar cribado en efluvio telógeno crónico</li> </ul>

Se ha demostrado que el valor a tener en cuenta para la suplementación de vitamina D es la dosis total acumulada, por lo que se pueden plantear varias posologías distintas en función de si se administran diaria, semanal o mensualmente. Se desaconseja la administración masiva de vitamina D por el posible aumento de riesgo de fracturas<sup>(65)</sup>.

La suplementación de la vitamina D se puede realizar con ergocalciferol (D<sub>2</sub>) o colecalciferol (D<sub>3</sub>). En general se recomienda la administración de vitamina D<sub>3</sub>, ya que es más eficiente<sup>(66)</sup>. La ventaja de usar calcifediol (25[OH]D<sub>3</sub>) es que no requiere hidroxilación a nivel hepático. Este hecho debe tenerse en mente al tratar pacientes con hepatopatías.

**Tabla 3** Pautas orientativas de vitamina D

<b>Concentración óptima de vitamina D</b> 25(OH)D <sub>3</sub> : 30-50 ng/ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exposición solar controlada</li> <li>Dieta equilibrada</li> <li>Puede requerir suplementación oral para mantenimiento (600-800 UI diarias)</li> <li>Equivalencia: calcifediol 0,266 mg, 1 cápsula o ampolla mensual</li> </ul>
<b>Insuficiencia de vitamina D</b> 25(OH)D <sub>3</sub> : 20-30 ng/ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suplementación inicial con 600-800 UI</li> <li>Equivalencia: calcifediol 0,1 mg/ml, 3 gotas diarias o 21 gotas semanales. Calcifediol 0,266 mg, 1 cápsula o ampolla quincenal</li> </ul>
<b>Deficiencia de vitamina D</b> 25(OH)D <sub>3</sub> : 10-20 ng/ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suplementación inicial con 800-1000 UI. Valorar aumentar dosis si no se alcanzan niveles tras 3 meses</li> <li>Equivalencia: calcifediol 0,1 mg/ml, 3-4 gotas diarias o 21 gotas semanales. Calcifediol 0,266 mg, 1 cápsula o ampolla quincenal</li> </ul>
<b>Deficiencia grave de vitamina D</b> 25(OH)D <sub>3</sub> : <10 ng/ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suplementación inicial con 50.000 UI de vitamina D<sub>2</sub> o D<sub>3</sub> semanal 6-8 semanas</li> <li>Equivalencia: calcifediol 0,266 mg, 3 cápsulas o ampollas cada semana durante 6-8 semanas</li> </ul>

La valoración de la deficiencia debe ser periódica, debiéndose ajustar la dosis de vitamina D de forma dinámica; es necesario tener en cuenta la exposición solar y consumo dietético de vitamina D por el paciente. Además, los pacientes pueden requerir mayores dosis que las aquí indicadas (ancianos, patología malabsortiva, comorbilidad...). Una gota de calcifediol 0,1 mg/ml equivale a 240 UI de vitamina D. Una cápsula o una ampolla de calcifediol 0,266 mg equivale a 15.960 UI.

## PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

Varón de 68 años que acude remitido por su médico de familia por lesiones cutáneas paucisintomáticas de 5 meses de evolución. El paciente niega consumo de fármacos o cuadro faríngeo previo a los síntomas o dolor articular.

### Historia clínica

- **Antecedentes personales:** hipertensión arterial esencial. Dislipemia. Múltiples queratosis actínicas en cuero cabelludo. Carcinoma epidermoide cutáneo extirpado hace 5 años, con bordes quirúrgicos libres. Alopecia androgenética grado V. Trabajaba de albañil, actualmente jubilado, vive solo.
- **Tratamiento habitual:** lisinopril, simvastatina, diclofenaco gel, fotoprotección diaria 50+.
- Sin alergias medicamentosas.
- **Exploración:** presenta placas eritematodescamativas groseras en nuca, codos, rodillas y región periumbilical. No presenta afectación mucosa, ungueal o de cuero cabelludo. No tiene sobrepeso (**FIGURA 1**).
- **Juicio clínico:** psoriasis en placas. PASI 4,1.
- **Plan terapéutico:** calcipotriol + betametasona en gel una vez al día. Revisión a los dos meses.

**Figura 1** Placas de psoriasis en codos



### Primera revisión

Desaparición prácticamente completa de las placas de psoriasis, con ligera hiperpigmentación residual. PASI 0,2.

- **Plan terapéutico:** calcipotriol + betametasona en gel una vez al día a demanda. Revisión a los seis meses.

### Segunda revisión

Empeoramiento de las lesiones, el paciente refiere baja adherencia al tratamiento tópico. PASI 7,6.

- **Plan terapéutico:** se insiste en la utilidad del tratamiento tópico. Se solicita analítica general con bioquímica, hemograma perfil hepático, renal, metabólico y vitamina D.

### Resultados

- **Bioquímica:** sin alteraciones significativas del sodio, potasio, cloro o función renal. AST 66 UI/L (0-37), ALT 35 UI/L (0-40), GGT 20 UI/L (10-60), FA 60 UI/L (50-120). Hemograma sin alteraciones significativas. Metabolismo fosforocálcico: concentración sérica 25(OH)D<sub>3</sub> 18 ng/ml, PTH 59 pg/ml (10-65 pg/ml), fósforo 4 mg/dl (2,7-4,5 mg/dl), calcio corregido 9 mg/dl (8,5-10,5 mg/dl).
- **Juicio clínico:** Psoriasis en placa en paciente con baja adherencia al tratamiento tópico. Déficit de vitamina D leve.
- **Plan terapéutico:**
  - Se insiste en la utilidad del tratamiento tópico.
  - Calcifediol 0,266 mg, 1 cápsula cada 2 semanas. Control clínico y analítico a los 3 meses.

### Tercera revisión

- Mejoría muy significativa de las placas de psoriasis. Análíticamente el paciente presenta concentraciones de 25(OH)D<sub>3</sub> de 27 ng/ml.
- **Plan terapéutico:** calcipotriol + betametasona en gel una vez al día a demanda. Calcifediol 0,266 mg, 1 cápsula cada mes. Revisión a los 6 meses.

### Comentarios

Se trata de un caso clínico muy común, un paciente con psoriasis vulgar leve que responde excepcionalmente bien a la combinación de análogos de vitamina D y corticoide tópico. Además, el paciente tiene un importante daño actínico (trabajó al aire libre, alopecia grave, múltiples queratosis actínicas y antecedente de carcinoma epidermoide), muy probablemente apenas se expone al sol (fotoprotección diaria) y vive solo (cuestionable aporte adecuado nutricional).

El paciente presenta por tanto varios factores de riesgo que justifican descartar un déficit de vitamina D. Además, en este caso, dado la posible necesidad de realizar tratamiento sistémico para la psoriasis en el futuro, dado el mal control tópico, tiene sentido añadir el cribaje de vitamina D al análisis de sangre. Se inicia la repleción de vitamina D con 2 cápsulas mensuales de calcifediol durante 3 meses y se mantiene crónicamente con una cápsula mensual.



La relación entre la hormona D y las enfermedades dermatológicas es una de las más relevantes e interesante. Como se revisa en este capítulo, la producción de la hormona D activa comienza con la activación cutánea de una ore-prohormona en la piel.

Por otro lado, es bien conocida la relación entre la exposición solar sin protección y el envejecimiento cutáneo, así como con diferentes tumores cutáneos, que han basado las recomendaciones actuales sobre uso de fotoprotección y la limitación de la exposición solar.

Por lo tanto, es de esperar que, en general, los pacientes con enfermedades cutáneas tengan concentraciones de hormona D más bajas que la población general debido a esta menor

exposición cutánea. Además, hay diferentes enfermedades dermatológicas —el ejemplo más claro es la psoriasis— en las que no solo hay unas bajas concentraciones de hormona D, sino que su administración parece tener beneficios a través de mecanismos antiinflamatorios, inmunomoduladores y favorecedores de la diferenciación celular.

---

### Dr. Esteban Jódar Gimeno

Jefe del Servicio de Endocrinología y Nutrición Clínica.  
Profesor Titular de Endocrinología  
Hospital Universitario Quiron Madrid.  
Universidad Europea de Madrid

## Bibliografía

- (1). Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
- (2). Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D, pages S-11 and 8-7. National Academies Press; 2010.
- (3). Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
- (4). Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Garland FC. Vitamin D for cancer prevention: Global perspective. *Ann Epidemiol* 2009;19:468-83.
- (5). Reichrath J. Skin cancer prevention and UV-protection: how to avoid vitamin D-deficiency? *Br J Dermatol* 2009;161:54-60.
- (6). Institute of Medicine. Report at a Glance, Report Brief: Dietary reference intakes for calcium and vitamin D, released 11/30/2010.
- (7). Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999;69:842-56.
- (8). Holick MF. Vitamin D: a millennium perspective. *J Cell Biochem* 2003;88:296-307.
- (9). Reid IR, Gallagher DJA, Bosworth J. Prophylaxis against vitamin D deficiency in the elderly by regular sunlight exposure. *Age Aging* 1985;15:35-40.
- (10). Chel VGM, Ooms ME, Popp-Snijders C, et al. Ultraviolet irradiation corrects vitamin D deficiency and suppresses secondary hyperparathyroidism in the elderly. *J Bone Miner Res* 1998;13:1238-42.
- (11). Jones G, Dwyer T. Bone mass in prepubertal children: gender differences and the role of physical activity and sunlight exposure. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4274-9.
- (12). Shao Q, Chen TC, Holick MF. Sun-tanning bed radiation increases vitamin D synthesis in human skin in vivo. In: Holick MF, Kligman A, eds. *Biologic Effects of Light*. Berlin: Walter de Gruyter 1992;62-6.
- (13). Tangpricha V. Bone health and vitamin D status in men and women who frequent tanning salons. In: *Proceedings of the 10th annual meeting of the International Society for Clinical Densitometry*. Hartford, CT: International Society for Clinical Densitometry, 2004: B-44.
- (14). Chuck A, Todd J, Diffey B. Subliminal ultraviolet-B irradiation for the prevention of vitamin D deficiency in the elderly: a feasibility study. *Photochem Photoimmun Photomed* 2001;17:168-71.
- (15). Holick MF. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002;9:87-98.
- (16). Kroll MH, Bi C, Garber CC, et al. Temporal relationship between vitamin D status and parathyroid hormone in the United States. *PLoS One* 2015;10(3):e0118108.
- (17). Webb AR, Kift R, Berry JL, Rhodes LE. The vitamin D debate: translating controlled experiments into reality for human sun exposure times. *Photochem Photobiol* 2011;87:741-5.
- (18). Petersen B, Wulf HC, Triguero-Mas M, et al. Sun and ski holidays improve vitamin D status, but are associated with high levels of DNA damage. *J Invest Dermatol* 2014;134:2806-13.
- (19). Holick MF, MacLaughlin JA, Doppelt SH. Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. *Science* 1981;211:590-3.
- (20). Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D: new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 1994;60:619-30.
- (21). Terushkin V, Bender A, Psaty EL, et al. Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:929.e1-9.
- (22). Binkley N, Novotny R, Krueger D, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2130-5.
- (23). Wacker M, Holick MF. Sunlight and vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol* 2013;5:51-108.
- (24). Armstrong BK, Kricger A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol* 2001;63:8-18.
- (25). Querings K, Girndt M, Geisel J, et al. 25-Hydroxyvitamin D deficiency in renal transplant recipients: *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:526-9.
- (26). Querings K, Reichrath J. A plea for detection and treatment of vitamin D deficiency in patients under photoprotection, including patients with xeroderma pigmentosum and basal cell nevus syndrome. *Cancer Causes Control* 2004;15:219.

- (27). Gniadecki R. Stimulation versus inhibition of keratinocytes growth by 1,25-dihydroxy vitamin D<sub>3</sub>: Dependence on cell culture conditions. *J Invest Dermatol* 1996;106:510-6.
- (28). Okasaki T, Bell RM, Hannun YA. Sphingomyelin turnover induced by Vitamin D<sub>3</sub> in HL-60 cells. Role in cell differentiation. *J Biol Chem* 1989;264:19076-80.
- (29). Geilen CC, Bektas M, Weider T, Orfanos CR. 1 $\alpha$ , 25-dihydroxy vitamin D<sub>3</sub> induces sphingomyelin hydrolysis in Ha Ca T cells via tumor necrotic factor  $\alpha$ . *J Biol Chem* 1997;272:8997-9001.
- (30). Van Etten E, Decallone B, Verlinden L, et al. Analogs of 1 $\alpha$ , 25-dihydroxy vitamin D<sub>3</sub> as pluripotent immunomodulators. *J Cell Biochem* 2003;88:223-6.
- (31). Sigmundsdottir H, Pan J, Debes GF, et al. DCs metabolize sunlight-induced vitamin D<sub>3</sub> to "program" T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27. *Nat Immunol* 2007;8:285-93.
- (32). Dombrowski Y, Peric M, Koglin S, Ruzicka T, Schaubert J. Control of cutaneous antimicrobial peptides by vitamin D<sub>3</sub>. *Arch Dermatol Res* 2010;302:401-8.
- (33). Ferrándiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalence of psoriasis in Spain in the age of biologics. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105:504-9.
- (34). Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:3-11.
- (35). Krafka J, Augusta G. A simple treatment for psoriasis. *J Lab Clin Med* 1936;21:1147-8.
- (36). Ea T. The treatment of psoriasis with various vitamin D preparations. *Ill Med J* 1940;78:352-60.
- (37). Morimoto S, Kumahara Y. A patient with psoriasis cured by 1 alpha-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Med J Osaka Univ* 1985;35:51-4.
- (38). Millsop JW, Bhatia BK, Debbaneh M, Koo J, Liao W. Diet and psoriasis, part III: Role of nutritional supplements. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:561-9.
- (39). Kamangar F, Koo J, Heller M, Lee E, Bhutani T. Oral vitamin D, still a viable treatment option for psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2013;24:261-7.
- (40). Wu-Wong JR, Tian J, Goltzman D. Vitamin D analogs as therapeutic agents: a clinical study update. *Curr Opin Investig Drugs* 2004;5:320-6.
- (41). Richetta AG, Silvestri V, Giancristoforo S, et al. A-1012G promoter polymorphism of vitamin D receptor gene is associated with psoriasis risk and lower allele-specific expression. *DNA Cell Biol* 2014;33:102-9.
- (42). Visconti B, Paolino G, Carotti S, et al. Immunohistochemical expression of VDR is associated with reduced integrity of tight junction complex in psoriatic skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:2038-42.
- (43). Okita H, Ohtsuka T, Yamakage A, Yamazaki S. Polymorphism of the vitamin D(3) receptor in patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2002;294:159-62.
- (44). Morimoto S, Yoshikawa K, Fukuo K, et al. Inverse relation between severity of psoriasis and serum 1,25-dihydroxy-vitamin D level. *J Dermatol Sci* 1990;1:277-82.
- (45). Orgaz-Molina J, Buendía-Eisman A, Arrabal-Polo MA, Ruiz JC, Arias-Santiago S. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:931-8.
- (46). Calton EK, Keane KN, Newsholme P, Soares MJ. The impact of vitamin D levels on inflammatory status: a systematic review of immune cell studies. *PLoS One* 2015;10(11):e0141770.
- (47). Grazio S, Naglič ĐB, Anić B, et al. Vitamin D serum level, disease activity and functional ability in different rheumatic patients. *Am J Med Sci* 2015;349:46-9.
- (48). Silverberg JI, Silverberg AI, Malka E, Silverberg NB. A pilot study assessing the role of 25 hydroxy vitamin D levels in patients with vitiligo vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:937-41.
- (49). Li K, Shi Q, Yang L, et al. The association of vitamin D receptor gene polymorphisms and serum 25-hydroxyvitamin D levels with generalized vitiligo. *Br J Dermatol* 2012;167:815-21.
- (50). Wadhwa B, Relhan V, Goel K, Kochhar AM, Garg VK. Vitamin D and skin diseases: A review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2015;81:344-55.
- (51). Finamor DC, Sinigaglia-Coimbra R, Neves LC, et al. A pilot study assessing the effect of prolonged administration of high daily doses of vitamin D on the clinical course of vitiligo and psoriasis. *Dermatoendocrinol* 2013;5:222-34.
- (52). Theoharides TC. Vitamin D and Atopy. *Clinical Therapeutics* [Internet]. 2017 Apr [cited 2017 May 1]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149291817301765>.
- (53). Hata TR, Kotol P, Jackson M, et al. Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:829-31.
- (54). Kim G, Bae J-H. Vitamin D and atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 2016;32:913-20.
- (55). Studzinski GP, Moore DC. Sunlight- can it prevent as well as cause cancer? *Cancer Res* 1995;55:4014-22.
- (56). Langberg M, Rotem C, Fenig E, Koren R, Ravid A. Vitamin D protects keratinocytes from deleterious effects of ionizing radiation. *Br J Dermatol* 2009;160:151-61.
- (57). Nürnberg B, Gräber S, Gärtner B, et al. Reduced serum 25-hydroxyvitamin D levels in stage IV melanoma patients. *Anticancer Res* 2009;29:3669-74.
- (58). Saiag P, Aegerter P, Vitoux D, et al. Prognostic value of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> levels at diagnosis and during follow-up in melanoma patients. *J Natl Cancer Inst* 2015;17.
- (59). Skobowiat C, Oak AS, Kim TK, et al. Noncalcemic 20-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits human melanoma growth in in vitro and in vivo models *Oncotarget* 2017;8:9823-34.
- (60). Slominski AT, Brożyna AA, Zmijewski MA, et al. Vitamin D signaling and melanoma: role of vitamin D and its receptors in melanoma progression and management. *Laboratory Investigation* [Internet]. 2017 Feb 20 [cited 2017 Apr 30]; Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/labinvest.2017.3>
- (61). Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1515-26.
- (62). González Macías J, Del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogués X; en nombre de la Comisión de Redacción de las Guías de Osteoporosis de la SEIOMM. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. *Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (3.ª versión actualizada 2014)*. *Rev Clin Esp* 2015;215:515-26.
- (63). Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;21:1151-4.
- (64). Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003;77:204-10.
- (65). Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1815-22.
- (66). Tripkovic L, Lambert H, Hart K, et al. Comparison of vitamin D<sub>2</sub> and vitamin D<sub>3</sub> supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012;95:1357-64.



# HIDROFEROL<sup>®</sup> 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

NUEVA Y ÚNICA  
presentación de  
CALCIFEDIOL en CÁPSULAS BLANDAS

Calcifediol 250  
250HD<sub>3</sub> CALCIDIOL CALCI  
Calcifediol **Calcifediol**  
Calcifediol CALCIDIOL 250HD<sub>3</sub>  
250HD<sub>3</sub> 250HD<sub>3</sub>  
CALCIDIOL C  
Calcifediol CALCI  
250HD<sub>3</sub> 25  
Calcifediol C  
diol 25  
ID<sub>3</sub> CALCIDIOL  
D<sub>3</sub> 250  
CALCIDIOL 250HD<sub>3</sub> CALCIDIOL  
Calcifediol  
CALCIDIOL **Calcifediol**  
Calcifediol 250HD<sub>3</sub> Calcifediol  
CALCIFEDIOL CALCIDIOL

35  
años

DE EXPERIENCIA  
EN LA PREVENCIÓN  
Y TRATAMIENTO DE LA  
HIPOVITAMINOSIS D

## Calcifediol, la vitamina D siempre

RENTABILIDAD

**53% AHORRO\***

FINANCIADO POR EL SNS

APTO PARA  
CELÍACOS

SIN  
LACTOSA

Cada cápsula contiene 16.000 UI (0,266 mg)



10 cápsulas blandas

HIDRO51770004617

\* Según ficha técnica Hidroferol<sup>®</sup> frente a otros compuestos con colecalciferol.