



Universidad de Valladolid



GRADO EN ENFERMERÍA

Trabajo Fin de Grado

LA VITAMINA D Y SU RELACIÓN CON EL CÁNCER

Irene Torán Bellido

Tutelado por: Alfredo Córdova Martínez

Soria, 24 de Mayo de 2020

"El cuidado es la ciencia de la enfermería."- Jean Watson

RESUMEN

Introducción. La vitamina D es una sustancia cuya forma activa, el calcitriol, está dotado de una gran actividad biológica participando en numerosos procesos biológicos importantes para la homeostasis y funcionamiento fisiológico de nuestro organismo. Entre sus funciones más destacadas, se encuentra la regulación de la proliferación, diferenciación y apoptosis celular, además de la regulación de casi un tercio del genoma humano. Por ello, se pone de manifiesto la importancia de su relación con numerosas enfermedades, incluidas las cancerígenas.

Objetivo principal: conocer el comportamiento de la vitamina D y su asociación con el cáncer.

Metodología. Revisión bibliográfica basada en la búsqueda de artículos publicados a partir de 2010, principalmente en bases de datos, tanto en inglés como en portugués y español. Suman un total de 25 publicaciones.

Resultados y discusión. Varios estudios han demostrado el importante papel que desarrolla la vitamina D, tanto en la prevención como en la mejora del pronóstico clínico de numerosos tipos de cáncer, además de aumentar la esperanza de supervivencia, destacando mama, colorrectal, próstata y melanoma. Sin embargo, existen algunos estudios que no consiguen demostrar ciertas relaciones.

Conclusiones. A rasgos generales, se puede afirmar que una concentración baja de vitamina D predispone a la aparición de cáncer y a un peor pronóstico del mismo. Por el contrario, unas concentraciones séricas situadas dentro del rango establecido, parecen reducir notablemente el riesgo, la progresión y mortalidad del cáncer.

Palabras clave: Vitamina D, calcitriol, cáncer, receptor VDR.

ÍNDICE

1. Introducción	1
1.1 Definición y clasificación.....	1
1.2 Fisiología: proceso de síntesis del calcitriol.....	1
1.3 Funciones.....	3
1.3.1 Homeostasis fosfocálcica y PTH.....	3
1.3.2 Otras funciones.....	4
1.4 Vitamina D y cáncer	6
1.5 Acerca de la deficiencia de vitamina D.....	7
1.5.1 Prevalencia.....	7
1.5.2 Factores influyentes en la síntesis de calcitriol.....	7
1.6 Nutrición, suplementación y vitamina D.....	8
2. Justificación	11
3. Objetivos	12
4. Metodología	13
5. Resultados y discusión	14
5.1 Calcitriol.....	14
5.2 Patología asociada.....	14
5.2.1 Músculo.....	14
5.2.2 Metabolismo de la glucosa.....	15
5.2.3 Sistema inmune.....	15
5.2.4 Cáncer.....	15
5.2.4.1 Cáncer colorrectal.....	16
5.2.4.2 Cáncer de piel.....	17
5.2.4.3. Cáncer de mama, próstata y otros.....	18
6. Conclusiones	21
7. Bibliografía	22

ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

Figura 1. Proceso de síntesis de calcitriol.....	2
Figura 2. Estatus nutricional según niveles de calcidiol en suero.....	3
Figura 3. Consecuencias del exceso de vitamina D	9
Tabla 1. Funciones de la vitamina D.....	4
Tabla 2. Alimentos que contienen vitamina D	8

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Definición y clasificación.

Las vitaminas son sustancias orgánicas complejas necesarias para el ser humano ya que son biológicamente activas y gozan de una estructura molecular diversa, por lo que también se denominan micronutrientes. La vitamina D es una hormona liposoluble formada a través de factores internos y externos, y se comporta como una hormona compleja con múltiples funciones en el organismo que resultan indispensables para mantener el equilibrio orgánico.^{1,2}

Hacemos referencia a dos tipos: vitamina D2 y vitamina D3.

1. **Vitamina D2:** ergocalciferol. Se produce por acción de la luz UVB (rayos ultravioleta tipo B) que incide sobre los hongos, plantas o levaduras y que actúa sobre el precursor llamado ergosterol. Esta vitamina la podemos obtener consumiendo dichos alimentos.
2. **Vitamina D3:** colecalciferol. Constituye la principal fuente de vitamina D en el ser humano. El 90% de su síntesis se realiza en la capa de la piel (epidermis), producto de la transformación fotoquímica que sufre el 7-dehidrocolesterol, inducida por la radiación UVB. El 10% restante se adquiere a través de la absorción intestinal, bien en la dieta o bien con la toma de suplementos.^{1,3}

1.2 Fisiología: proceso de síntesis del calcitriol [25(OH) D].

El producto de la reacción que se lleva a cabo en la epidermis mediada por la acción de la radiación ultravioleta B, es la previtamina D3 llamada colecalciferol. Tanto este metabolito como la vitamina D absorbida con fracción de quilomicrones en el intestino, circula por el sistema circulatorio unida a una proteína transportadora llamada *DNA-binding protein phosphatase* (DBP).^{1,3}

El complejo previtamina D-DBP, circula hasta llegar al hígado, donde sufre una hidroxilación por la enzima 25-hidroxilasa para la formación de calcidiol, una hidroxi-vitamina que se representa por 25(OH)D y que se comporta como una prohormona. El calcidiol es la forma circulante de la vitamina que más abunda en el sistema sanguíneo. Por esta razón y a consecuencia de su larga vida media (2-3 semanas), se trata del indicador de elección del estado corporal de vitamina D para determinar su insuficiencia o suficiencia sérica.^{1,3,4}

Además, el 25(OH)D es considerado el sustrato idóneo para la síntesis de calcitriol [1-alfa,25-dihidroxicolecalciferol (abreviado 1,25-(OH)2D3)]. El complejo formado por el calcidiol y la DBP, [25(OH)D-DBP], llega a la membrana plasmática de las células tubulares renales y se une a otra proteína llamada megalina, de esta forma, el calcidiol se libera y es transformado en calcitriol [1,25(OH)2D]. Esta transformación se realiza en la mitocondria, a consecuencia de la reacción mediada por la enzima 25-hidroxivitamina D-1alfa-hidroxilasa.^{1,4}(Figura 1)

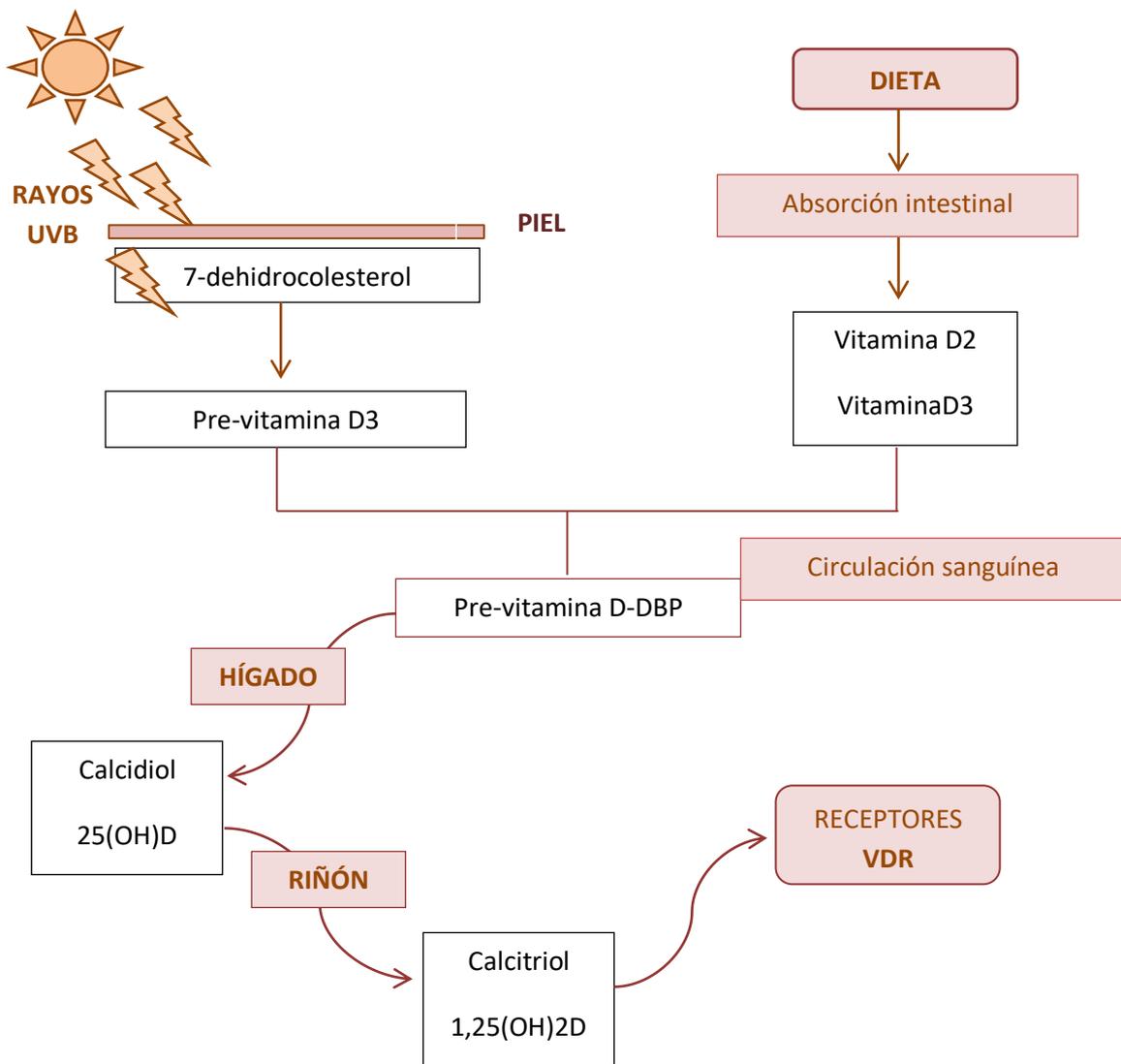


Figura 1. Proceso de síntesis de calcitriol.

El riñón es esencial para el desarrollo de las acciones de la vitamina D, no solo por ser el principal lugar de conversión del metabolito inactivo al calcitriol, sino también por facilitar la síntesis extrarrenal de este último al conseguir aportar el adecuado equilibrio de los niveles séricos de calcidiol.⁵

Además, a nivel renal, el calcitriol induce la codificación genética de fosfatoninas (FGF23: proteína sintetizada y secretada por las células óseas) y Klotho (proteína transmembrana que se expresa predominantemente en el riñón). Ambas moléculas, por un lado provocan fosfaturia evitando así la retención de fósforo y, por otro lado, disminuyen el riesgo de calcificación de tejidos blandos: inhiben la secreción de PTH y previenen los excesos de Ca y P producidos en la absorción intestinal al controlar el catabolismo y producción tanto del calcitriol como de su precursor, el calcidiol. Dichas moléculas también reprimen la activación del sistema renina/angiotensina, la proteinuria y la inflamación sistémica, importantes factores a tener en cuenta en el deterioro renal.⁵

1.3 Funciones (Tabla 1)

Este metabolito, llamado calcitriol, constituye la forma activa biológica de la vitamina D y desempeña una gran variedad de funciones. No se trata de un buen indicador, ya que además de poseer una vida media más breve; de 4 a 24 horas, tiene menores cantidades circulantes y ante una situación de déficit de vitamina D, se produciría hiperparatiroidismo secundario, y su concentración podría resultar incluso elevada. Sin embargo, esta molécula destaca por estar involucrada en una amplia gama de procesos biológicos, siendo de gran importancia el papel que desempeña en la homeostasis de calcio, regulando el metabolismo fosfocálcico, fundamental para que la transmisión muscular y la mineralización ósea se produzcan de manera adecuada.^{1,3}

1.3. Homeostasis fosfocálcica y PTH

Para que se lleve a cabo correctamente el metabolismo fosfocálcico, los niveles de vitamina D son fundamentales, ya que la absorción del calcio en el intestino es en su mayoría dependiente de la vitamina D, por lo que su presencia en correctas concentraciones permite y facilita de manera óptima dicha absorción. En cambio, si existe déficit de dicha vitamina, la absorción intestinal del calcio se reduce hasta un 15%, e incluso un 60% la del fósforo, con el consecuente descenso de calcio sérico ionizado. Este desabastecimiento provoca una respuesta por parte de la glándula paratiroidea, que aumenta la secreción de PTH (*parathyroid hormone*).³

El objetivo de la hormona paratiroidea consiste en aumentar la cantidad de calcio en sangre, con el fin de mantener las concentraciones séricas fisiológicas y, para ello, actúa tanto en el hueso como en el riñón. En la superficie del hueso, la PTH induce maduración de los osteoclastos, quienes estimulan la resorción ósea, liberando como consecuencia calcio y fósforo a la circulación. Por otro lado, la acción de esta hormona en el riñón consiste en la estimulación de la síntesis renal de 1,25(OH)₂D y en la reabsorción de calcio filtrado en los túbulos renales. En definitiva, una insuficiencia de vitamina D desemboca en una mayor secreción de PTH, resultando una excesiva tasa de remodelado óseo, un incremento de la fosfatasa alcalina y una menor cantidad y calidad del hueso: desmineralización.^{3,6}

Como consecuencia del papel de la vitamina D en numerosos procesos orgánicos, se pone de manifiesto la importancia del conocimiento y mantenimiento de los niveles séricos óptimos de su mejor indicador, el calcidiol [25(OH)D].³

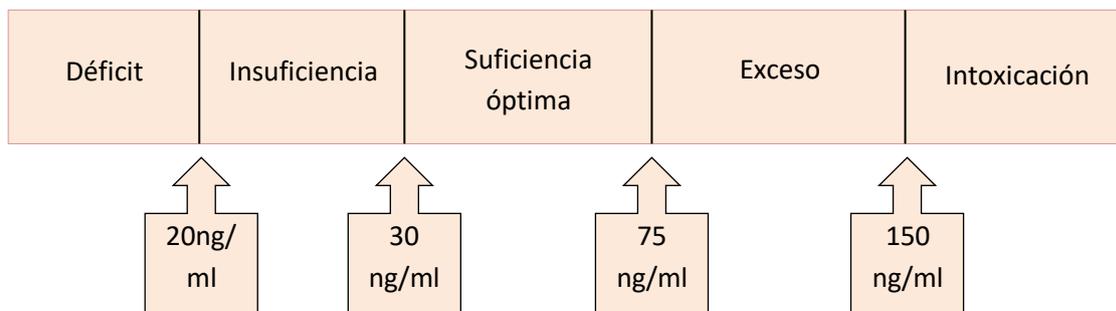


Figura 2. Estatus nutricional según niveles de calcidiol en suero.

El rango fisiológico comúnmente aceptado es todo aquel que supere los 30 ng/ml (75 nmol/L) y no alcance los 75 ng/ml. Así pues, si los valores resultan inferiores a esta cifra, se considera insuficiencia, y si están por debajo de 20 ng/ml (50 nmol/L), un déficit o deficiencia. En cuanto a su toxicidad, esta vitamina goza de un gran margen de seguridad, pues el límite se alcanzaría en el momento que la concentración sérica de 25(OH)D supere los 150 ng/ml (375 nmol/L).^{3,7}(Figura 2)

1.3.2: Otras funciones

Pero la homeostasis del calcio no es el único papel de relevancia en el que interviene el calcitriol. En este sentido, el receptor mediante el cual realiza las otras muchas funciones de la vitamina D es el VDR (*Vitamin D Receptor*). Este está situado no solo en el hueso, también en un gran porcentaje de tejidos y células de nuestro organismo, como por ejemplo: en estómago, intestino delgado, colon, páncreas, músculo, osteoblastos, linfocitos B y T activados, cerebro, corazón, aparato yuxtglomerular, piel, células de músculo liso vascular, gónadas, próstata y mama. Por tanto, el calcitriol realiza sus variadas y numerosas funciones en casi todos los órganos y tejidos de nuestro organismo. Vemos a continuación algunas de ellas.^{1,3,7}

Tabla 1. Funciones de la vitamina D. ^{1,3,7,8,17}

LUGAR DONDE SE SITUAN RECEPTORES VDR	FUNCIONES RELACIONADAS
Hueso	Promueve la homeostasis del calcio: mineralización ósea óptima. Salud ósea: crecimiento y desarrollo normal. Previene caries dental, raquitismo, osteomalacia y osteoporosis. Estabiliza niveles de PTH evitando la resorción ósea u oseolisis.
Aparato digestivo: estómago, intestino delgado, páncreas, colon.	Prevención de enfermedad inflamatoria intestinal. Favorece absorción de Ca evitando picos hipercalcémicos y la de P, promoviendo la regulación del metabolismo fosfocálcico. Homeostasis de la glucosa: estimula síntesis de insulina (efectos antidiabéticos) Previene y frena el cáncer colorrectal.
Músculo liso vascular	Estabiliza niveles de PTH evitando así la formación de depósitos de Ca en órgano, vasos y arterias. Previene la calcificación vascular y enfermedades cardiovasculares como HTA.
Músculo y sistema nervioso	Homeostasis de Ca: facilita la transmisión del impulso nervioso y contracción muscular.

	<p>Interviene en la fuerza muscular, marcha y equilibrio.</p> <p>Aumenta la contractilidad miocárdica</p>
Riñón	<p>Inactivación del sistema renina/angiotensina: inhibe producción de renina.</p> <p>Equilibra los niveles séricos de calcidiol, P y Ca.</p> <p>Induce la codificación genética de fosfatoninas (FGF23) y Klotho.</p>
Glándula paratiroidea	<p>Inhibe directamente secreciones de PTH.</p> <p>Función calciotropa.</p>
Sistema inmune	<p>Inmunomodulación: mejora la actividad inmunológica.</p> <p>Inhibe reacciones proinflamatorias locales y sistémicas.</p> <p>Reduce la proliferación linfocitaria en macrófagos, células dentríticas, linfocitos T y linfocitos B.</p> <p>Ayuda a prevenir infecciones y enfermedades: enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis y lupus.</p> <p>Inducción de apoptosis de células cancerosas.</p>
Próstata, piel, mama	<p>Previene localmente la aparición y el desarrollo del cáncer correspondiente al tejido.</p>
OTRAS FUNCIONES	<p>Antioxidante: previene daño oxidativo del ADN</p> <p>Antienvjecimiento</p> <p>Estimulación de la TSH</p> <p>Regulación de la transcripción de un tercio del genoma humano, aproximadamente: control del crecimiento, maduración y apoptosis celular e inhibición de la angiogénesis. Prevención de la instauración y progresión de distintos cánceres.</p>

Se ha demostrado que la unión del receptor con el calcitriol es de alta afinidad e intercede en la regulación de la transcripción de hasta un tercio del genoma humano. De esta forma, el calcitriol también destaca por estar implicado en la regulación del crecimiento celular, induciendo potentemente la maduración celular e inhibiendo la proliferación de células, función a destacar en este trabajo.^{1,8}

1.4 Vitamina D y cáncer

A la vitamina D se le han atribuido importantes implicaciones para la salud, relacionándola entre otras patologías con el cáncer, tema destacado en este trabajo. Entre ellas se encuentran las enfermedades óseas como la osteoporosis, osteomalacia en adultos, raquitismo en niños, metabólicas como obesidad, diabetes tipo 1 y 2, enfermedades alérgicas, autoinmunes como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, y también enfermedades infecciosas, cardiovasculares (grado de calcificación de las arterias coronarias, HTA, enfermedad coronaria, ictus), psiquiátricas como la depresión, Alzheimer, psoriasis, etc.^{9,10}

En cuanto al cáncer, este se define como “la proliferación incontrolada de células malignas que se inicia en distintos tejidos u órganos, y que produce metástasis o expansión a otros órganos”. En la actualidad, diversas comunidades científicas se han interesado en la propuesta de que determinados alimentos, sus nutrientes o compuestos bioactivos, contribuyen en la prevención de la tumorigénesis. De esta forma, se plantea la idea de incluir en la dieta dichos componentes como adyuvantes al tratamiento oncológico antineoplásico de base, con el fin de disminuir el desarrollo tumoral y conseguir aumentar la supervivencia.¹¹

Estudios llevados a cabo en Canadá, han descubierto una base molecular al aparente efecto anticancerígeno de la vitamina D, a través de la inhibición de la proteína cMYC (fundamental en la expresión génica en células humanas), que impulsa la división celular y que está activa a niveles elevados en más de la mitad de los cánceres.¹⁰

El compuesto bioactivo de la vitamina D y responsable de dicho efecto, el calcitriol [1,25(OH)2D], ha demostrado ejercer una gran función al unirse al receptor: la protección del ADN contra el daño oxidativo con un efecto tumorostático y anticancerígeno. Los análogos de la vitamina D están implicados en el control de más de 2000 genes, por un lado inducen la diferenciación y apoptosis celular, y por otro lado, controlan la proliferación e inhiben la angiogénesis y la invasión de células malignas. De ahí que desde hace tiempo se considera una estrecha relación entre los niveles de calcitriol y numerosos cánceres, destacando colon, próstata, mama y melanoma.^{10,12}

La primera publicación que hablaba de la vinculación entre la exposición solar y la reducción de la mortalidad de individuos oncológicos fue realizada en 1941 por Apperly en EE.UU. Después, en los años 80, se describió que la 1,25(OH)2D3 inhibe la proliferación de células humanas de melanoma e induce la diferenciación de células leucémicas de ratón. También se puso de manifiesto la sospecha ante la protección del cáncer de colon por parte de la vitamina D. A partir de ese momento, se realizaron numerosos estudios epidemiológicos dirigidos a profundizar e investigar sobre dicha relación y no solo con el de colon sino también con otros tipos de cáncer, mostrando una gran cantidad de hallazgos positivos.^{1,9,13}

A nivel local tumoral, la vitamina D también reduce los niveles de prostaglandinas, cuyas funciones están relacionadas con la inflamación (cuya cronicidad estimula el desarrollo y progreso de numerosos cánceres), angiogénesis tumoral y el desarrollo de neoplasias, entre otras, por lo que se afirma la contribución de la vitamina D a la disminución de la carcinogénesis mediada por prostaglandinas.¹⁴

Así mismo, los tumores dependientes de hormonas androgénicas y estrógenos, como pueden ser el de próstata y mama, de nuevo se relacionan con la vitamina D al controlar la

señalización de los receptores de dichas hormonas, resultando un estímulo para la inhibición de su crecimiento tumoral.^{12,14}

1.5 Acerca de la deficiencia de vitamina D

1.5.1 Prevalencia

Diferentes estudios epidemiológicos han obtenido una prevalencia mundial de casi 1.000 millones de personas por carencia de vitamina D, y se calcula que entre el 40% y el 100% de los ancianos de EE.UU y Europa no hospitalizados, padecen una insuficiencia de dicha sustancia. Alrededor de un 70% de la población puede padecer deficiencia, al presentar cifras inferiores a 30 ng/dl en sangre. Por tanto, nos encontramos en una auténtica epidemia carencial, destacando los países de poca insolación, con latitudes mayores o menores a 40-42º, y durante las estaciones de menor exposición: el invierno.¹⁰

1.5.2 Factores influyentes en la síntesis de calcitriol

Existen varios factores que dificultan la elevación de los niveles séricos de calcitriol, que posiblemente hayan contribuido al aumento de la prevalencia de insuficiencia o déficit de dicha vitamina en todo el mundo. En primer lugar, cabe destacar que el organismo de las personas de más de 65 años, está 4 veces menos capacitado para producir vitamina D. Esto es debido a que a consecuencia de la edad, se observa un descenso de receptores VDR, a que la respuesta de la piel ante la radiación solar se empobrece y a una menor capacidad renal, resultando su síntesis y activación menos eficaces.²

En segundo lugar, existen medicamentos que aumentan el catabolismo de la vitamina D, por lo que los pacientes que se encuentren en tratamiento con alguno de estos fármacos, tendrán un mayor riesgo de padecer insuficiencia: anticonvulsivantes, glucocorticoides o antirretrovirales. Además, las distintas pigmentaciones de la piel de las poblaciones se asocian de forma distintiva al tiempo de exposición solar que se necesita para producir un cierto nivel de vitamina D. Comparando con el tiempo que necesita una persona de piel clara, las personas de etnia india o asiática requieren un tiempo triplicado, y las de etnia afroamericana (piel muy pigmentada) diez veces más tiempo de exposición solar para conseguir las mismas concentraciones séricas.^{1,2,3}

También existe un nivel umbral de luz UVB requerido para promover la síntesis de vitamina D, que, normalmente, no se llega a alcanzar durante el invierno en zonas que superan el intervalo de 40º-42º de latitud. Entre los adolescentes, la prevalencia de déficit varía entre en 0% y el 32%, ya que depende de dicha latitud y de la estación del año en la que se realice el estudio. Sin embargo, de forma general, existe carencia tanto en países soleados como España, Líbano y Turquía, como en países con menos incidencia solar como Islandia, Finlandia y Dinamarca.^{3,6,10}

Teniendo en cuenta que la latitud media de España se corresponde con 40.4637º, cabría esperar que la diferencia entre estaciones en un país como este no fuera tan notable, pero ni siquiera en estas latitudes la exposición solar resulta adecuada para permitir una suficiente producción de vitamina D en invierno e incluso en otoño, es decir, desde octubre hasta marzo.¹⁴

Por otra parte, la disminución de la exposición al sol, la contaminación ambiental y el mayor uso de filtros solares como pueden ser cremas de protección solar, ropa o cristales, también suponen factores a tener en cuenta en la reducción de la síntesis de vitamina D. Tomar el sol en sitios acristalados no se considera una exposición solar óptima para transformación del 7-dehidrocolesterol, ya que el cristal tan solo deja atravesar los rayos UVA y no los UVB, causantes de la mediación de la reacción.^{9,12}

1.6 Nutrición, suplementación y vitamina D

La liposolubilidad de la vitamina D supone su disolución en grasas y aceites, por lo que la grasa corporal retiene dicha vitamina. Se llega a la conclusión de que las personas obesas, con mayor cantidad de tejido adiposo, presentan mayor riesgo de insuficiencia, constituyendo una disminución de la capacidad para elevar los niveles sanguíneos de calcitriol del 50%, comparado con individuos no obesos. En consecuencia, estos los sujetos responden peor a los suplementos de vitamina D, por lo que sus requerimientos resultan mayores.^{9,12}

Como anteriormente se ha expuesto, aproximadamente el 90% de la vitamina de nuestro organismo proviene de la transformación del 7-dehidrocolesterol en previtamina D3 y posteriormente en vitamina D3, por acción de la radiación ultravioleta B del sol sobre la piel. El resto se obtiene mediante la dieta y/o toma de suplementos. A modo de tratamiento y con el fin de asegurar un aporte suficiente de vitamina D y mantener sus niveles séricos dentro los parámetros marcados, se destaca la importancia de la correcta exposición solar, dieta, y suplementación vitamínica, además de la evitación de los factores anteriormente mencionados.^{1,9}

Los alimentos de la dieta que proporcionan vitamina D son fundamentalmente el pescado azul, aceites de pescado (destaca el aceite de hígado de bacalao), grasa de mamíferos marinos, yema de huevo, vísceras (hígado) y productos fortificados (algunos zumos, leche, pan y cereales). Sin embargo, el aporte dietético no alcanza las cantidades suficientes como para cubrir las necesidades, pero sí la vitamina formada en la piel por una correcta exposición al sol.^{2,3} (Tabla 2)

Tabla 2.^{2,3,15} Alimentos que contienen vitamina D.

<u>ALIMENTOS FORTIFICADOS</u>	<p>Yogurt (de 30 a 70 UI por unidad)</p> <p>Leche (de 0,1 a 0,75 µg/100mL). Fórmulas pediátricas (1-1,8 µg/100 mL)</p> <p>Cereales (300 UI por 100 gr en infantiles)</p> <p>Margarina (240 UI/100 g)</p> <p>Mantequilla (120 UI o 3µg/100g)</p>
--	---

<u>ALIMENTOS NATURALES</u>	PESCADO	<p>Atún en aceite (200 UI/85 g)</p> <p>Caballa cocida (345 UI/100g)</p> <p>Salmón cocido (8 µg o 360 UI/100g)</p> <p>Salmón ahumado (20 µg/100g)</p> <p>Sardinas en aceite (250 UI /50 g)</p> <p>Anguila 110 µg/100g</p> <p>Congrio 20µg/100g</p> <p>Boquerones y sardinas (7-8 µg/100g)</p>
	OTROS	<p>Carnes→ cerdo, cordero, embutido, conejo, pollo y ternera: trazas.</p> <p>Aceite de hígado de bacalao (1.360 UI/cucharada)</p> <p>Hígado cocido (15 UI/100g)</p> <p>Hígado de ternera 0,5µg o 20 UI/100g</p> <p>Queso suizo (12 UI /29 g)</p> <p>Huevo (2 µg/100g)</p> <p>Yema de huevo 6 µg/100g o 20 UI/unidad</p> <p>Leche de vaca (0,2 µg/100g)</p>

Las siguientes indicaciones conforman la situación óptima y el tiempo suficiente que garantiza una producción de la vitamina adecuada a las necesidades:

- Exposición solar sin protección.
- En época cálida.
- Aproximadamente unos 15 minutos de duración al día.
- Entre las 10:00 y 15:00 horas.
- Al menos con la cara y los brazos al descubierto.

En caso de que la exposición solar resultase ser excesiva, las pre-vitaminas y vitamina D sintetizadas en exceso se degradan en la misma piel a metabolitos inactivos, por lo que no existe temor a una intoxicación vitamínica por tal caso.¹ (Figura 3)

Sin embargo, si los suplementos vitamínicos se consumen en gran cantidad, se pueden alcanzar valores séricos tan elevados que resulten tóxicos, aunque como antes se ha mencionado, el margen de seguridad es amplio, y para considerar una intoxicación por esta vitamina, se debe de ingerir una cantidad 10 veces superior de la dosis recomendada. En varias fuentes se identifica una dosis tóxica toda aquella que supere las 10.000UI/día.^{10,14}(Figura 3)

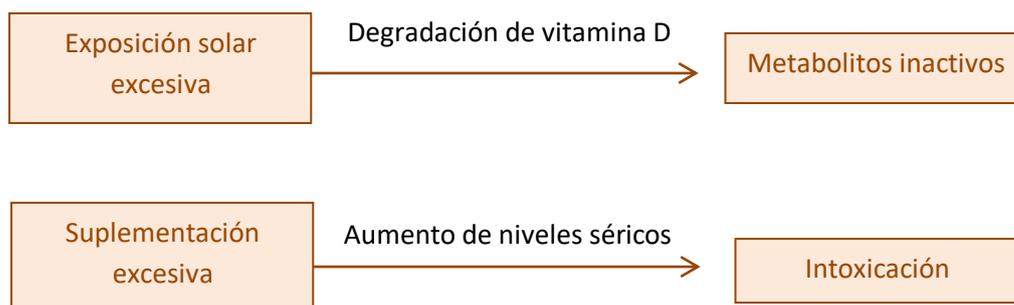


Figura 3. Consecuencias del exceso de vitamina D.

El déficit de vitamina D no es un parámetro que se trate en la práctica clínica de forma habitual, a no ser que el paciente presente signos o síntomas de insuficiencia. En dicho caso, la dosis de elección ha de ser individualizada y recomendada por un médico, pudiendo variar de 1.000 a 2.000 UI diarias, según las necesidades de cada paciente. Se ha de tener en cuenta que un microgramo de dicha vitamina corresponde a 40 UI, y que por cada 100 UI de vitamina D3 administrada, se produce un incremento de 1 ng/ml en la concentración sérica de calcitriol.^{9,14}

Por otro lado, se ha demostrado que la vitamina D3 puede ser hasta 3 veces más potente que la vitamina D2, por ello, las recomendaciones de los suplementos son principalmente con vitamina D3. El uso de suplementación se identifica con una terapia no invasiva, que puede producir muchos beneficios a largo plazo e inocua, ya que es dotada de un margen tolerable de acción amplio o límite superior de seguridad (de 4.000UI hasta 10.000UI).^{3,14}

Por último, en el momento en el que resulte mínima la exposición solar de un individuo e imposible la ingestión de alimentos o suplementos por vía oral, el aporte de vitamina D se realizaría a través de la nutrición enteral, técnica de soporte nutricional a través de una sonda nasogástrica o gastrostomía. De los preparados nutricionales existentes, aproximadamente el 50% para ingestas de 2.000 kcal/día, y el 90% para ingestas de 1.500 kcal/día, aportan menos de 600 UI de vitamina D diarios. Además, la cantidad de vitamina D en las fórmulas enterales que se utilizan con más frecuencia, oscila entre 300 y 1.600 UI/día. Sin embargo, conseguir unos niveles sanguíneos iguales o superiores a 30 ng/ml de 25(OH)D, puede requerir un aporte diario de 1.500-2.000 UI e incluso una cantidad dos o tres veces mayor si existiese alguno de los factores mencionados anteriormente (obesidad, tiempo de exposición solar, pigmentación cutánea, etc).⁹

2. JUSTIFICACIÓN

El cáncer es actualmente un tema de importancia por su cronicidad, gran variedad de tipos, prevalencia e incidencia, repercusión física y psíquica de su tratamiento, falta de descubrimientos e información de carácter científico, etc. Por ello y por considerarse la enfermedad del futuro, el interés por investigar aumentó desde hace muchos años y actualmente sigue siendo necesario, a pesar de tener una gran variedad y número de estudios y ensayos clínicos con importantes descubrimientos en su forma de actuación y tratamiento.

Se ha demostrado que los estilos de vida más saludables son factores de disminución de riesgo tanto para el desarrollo de la enfermedad, como para su aparición. Estos estilos de vida se dirigen al mantenimiento de la salud óptima: peso corporal ideal, práctica de ejercicio físico y el seguimiento de una dieta saludable, fundamentalmente.

En cuanto a la vitamina D, recientemente ha cobrado mucha importancia en los ensayos clínicos y estudios de carácter científico, aunque queda mucho por conocer. La puesta en marcha actual de las investigaciones en este ámbito, se puede explicar dada la gran prevalencia del déficit de la vitamina que existe no solo en España, sino a nivel mundial, lo que hace que sea considerada una pandemia y un problema de salud pública. Esta gran magnitud del problema hace que resulte un tema interesante para mi TFG y dotado de actualidad.

Además, se ha probado el hecho de que algunos compuestos de alimentos poseen propiedades antitumorales, y, a mi parecer, es de especial interés que un hábito alimenticio adecuado se pueda vincular a un tratamiento antitumoral complementario a los conocidos y utilizados de manera habitual como lo son la quimioterapia y radioterapia, principalmente.

Por otro lado, existe la evidencia de que el metabolito activo de dicha vitamina, el calcitriol, induce potentemente la maduración celular e inhibe la proliferación celular en múltiples órganos y tejidos. La función de la regulación del crecimiento celular y de la demostrada implicación de dicha sustancia en la transcripción en el genoma humano, son suficientes pruebas para afirmar una estrecha relación entre la vitamina D y la enfermedad de cáncer.

3. OBJETIVOS

Considerado tanto el cáncer como la investigación de la vitamina D temas actuales y de importante repercusión a nivel mundial, me parece interesante que mi trabajo se centre en la asociación de ambos. Por tanto, desarrollo mi TFG incidiendo en la prevención y en la mejoría del progreso de la enfermedad del cáncer, entre otras patologías, con los siguientes objetivos propuestos:

- Conocer las fuentes de extracción y la fisiología de la vitamina D: síntesis y funciones generales en el cuerpo humano.
- Conocer la relación de la vitamina D con determinadas patologías en general y con el cáncer en particular.
- Establecer una asociación entre la vitamina D y la prevención y progreso de distintos tipos de cáncer.

4. METODOLOGÍA

Existen numerosos artículos que hablan sobre la vitamina D. Durante su búsqueda, frecuentemente encontraba artículos de investigación en los que llegaban a conclusiones y descubrimientos muy interesantes. He escogido muchos de ellos para realizar esta revisión bibliográfica, contando con la ayuda del buscador de *Google Scholar* y la utilización de las siguientes bases de datos: Dialnet, Scielo, Scopus, Medes y PubMed, además de un libro llamado “La vitamina D. Salud y vida. Veinte años después”, escrito por el Dr. Manuel Yagüe Modrego, natal de Soria, un médico jubilado muy implicado en el estudio de la vitamina D, y por la enfermera Concepción Baena.

En cuanto a la elección de las publicaciones elegidas a través de Internet, tanto los estudios como las revisiones bibliográficas, he tenido en cuenta tres ítems que enumero a continuación. El primero: la acotación del año de publicación a un rango de años que se comprendan entre 2010 y 2020, con el fin de asegurar que mi trabajo está basado en una información actualizada. El segundo: que tuviera acceso libre al texto completo, ya que en determinados artículos vía on-line, no podía acceder a los documentos de forma gratuita. Y por último, respecto al idioma de los artículos escogidos he incluido el español, el inglés y el portugués.

La mayoría de las búsquedas en las bases de datos las he realizado a través de la búsqueda avanzada. Utilizaba palabras concretas como “cáncer”, “fisiología”, “calcitriol”, “vitamina D”, “mama”, “próstata”, “colon”... para hacer combinaciones con los operadores booleanos “AND” y “OR”.

Las tablas situadas en los Anexos las he realizado yo misma las con el programa de Microsoft Word, basándome en la información correspondiente a las referencia bibliográficas indicadas respectivamente. También con este programa he diseñado los gráficos que se presentan a lo largo del trabajo a través de figuras, flechas y cuadros de texto.

Por último, no hay que olvidar que la elección de la bibliografía ha sido minuciosa y está formada por documentos o investigaciones de base científica, con el fin de asegurar la completa veracidad de las publicaciones y por tanto de la información recopilada y expuesta en esta revisión.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Calcitriol

Se ha propuesto que los niveles de calcidiol en suero deben permanecer dentro de un rango de suficiencia, es decir, superiores a 30 ng/ml.^{1,3} Sin embargo, otras publicaciones limitan el rango óptimo de 28 a 40 ng/ml, u otras fuentes consideran otro tipo de clasificación de estos parámetros como por ejemplo: valores menores a 10 ng/ml: déficit, entre 10 y 15 ng/ml: ligero déficit /insuficiencia, entre 15 y 20 ng/ml: valores normales, adecuados para hueso y salud. Entre 20 y 100 ng/ml: niveles óptimos, y finalmente, con cifras mayores de 100 ng/ml, se determinaría una toxicidad.^{16,17}

Se ha comprobado que los niveles de 25(OH) D son dispares en verano y en invierno, siendo generalmente suficientes en verano (aproximadamente un 80% de la población), e inadecuadas en invierno, mostrando alrededor de un 70% de insuficiencia. Por otra parte, en un estudio¹² se observó que existía una diferencia significativa en la expresión de 66 genes entre un grupo de sujetos que padecían déficit de vitamina D y otro grupo que no, es decir, los que tenían unos niveles séricos de calcidiol menores y mayores de 20 ng/ml, respectivamente. Tras dos meses de administración de suplementos diarios y, por tanto, haberse estabilizado los niveles de vitamina D, resultó una expresión genética similar en ambos grupos.^{6,12}

5.2 Patología asociada

Se ha hallado una relación entre los niveles de vitamina D y enfermedades cardiovasculares, así como la HTA por el grado de calcificación de las arterias coronarias, la incidencia y la prevalencia de enfermedad coronaria, infarto de miocardio e ictus. Además, algunos estudios han detectado una mayor prevalencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D en sujetos con deterioro cognitivo, pacientes de Alzheimer, demencia, signos de enfermedad cerebrovascular en RMN, Parkinson y en la población oncológica, entre otros.^{9,14}

En cuanto a las enfermedades neurológicas degenerativas, recientes estudios indican una relación negativa entre los niveles de 25(OH)D y el deterioro cognitivo (a mayor nivel, menos deterioro). Sin embargo, otros estudios no han encontrado un vínculo positivo entre los distintos niveles séricos de vitamina D y las diferentes puntuaciones en los tests cognitivos.⁹

Se han realizado numerosos estudios para profundizar sobre estas acciones extraóseas del metabolito activo, el calcitriol, convirtiéndose las más relevantes aquellas que se llevan a cabo en el músculo, el metabolismo de la glucosa, el sistema inmune y las relacionadas con el cáncer.¹²

5.2.1 Músculo

Se afirma que la vitamina D participa en la regulación del desarrollo y contractilidad del músculo. Esto lo lleva a cabo a través de dos vías de acción: la genómica, que mediante la transcripción estimula la diferenciación y proliferación de células musculares, y la no genómica: interacción con el receptor VDR en la membrana de las células musculares. Su déficit produce una miopatía que incluye mialgia difusa y sarcopenia (pérdida de masa muscular). Ante esta situación, se desarrolla una atrofia muscular fundamentalmente localizada en las fibras musculares tipo II, que se caracteriza por una debilidad muscular de

predominio proximal. Si esta debilidad avanza, se produce una alteración de la marcha con un aumento del riesgo de caídas y secundariamente de fracturas.¹²

Se ha demostrado que sujetos mayores de 65 años tienen mejor respuesta al tratamiento suplementario de vitamina D ante una hipovitaminosis. En grupos como este, se han observado beneficios significativos en el funcionamiento físico: la velocidad de la marcha, el tiempo de reacción y el equilibrio, comprobándose una reducción del riesgo de tasa caídas entre un 49-72%. En cuanto a la fuerza muscular, este estudio no encontró influencia/correlación alguna, pero otras fuentes afirman que aporta un claro efecto de fortalecimiento en el músculo.^{12, 16}

5.2.2 Metabolismo de la glucosa

Se ha establecido una relación con la vitamina D al hallar receptores VDR expresados en las células beta pancreáticas. La acción del calcitriol tras la unión con el receptor consiste en una mejora de la sensibilidad a la insulina y una estimulación de la secreción de insulina y por consiguiente, se justifican sus efectos antidiabéticos.¹²

Se ha demostrado que el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 se reduce a un 38-43% en los sujetos cuyos niveles de la hormona se determinan como suficientes, y se han publicado estudios que determinan una correlación inversa entre niveles bajos de vitamina D y un mayor riesgo de síndrome metabólico, mayores glucemias y resistencia a la insulina. Sin embargo, no se completa de evidenciar que una vez implantada la diabetes, los suplementos de vitamina D mejoren dicho estado patológico.¹²

Según una revisión bibliográfica¹², varios estudios observacionales han determinado que los suplementos de vitamina D en edades tempranas otorgaban un efecto protector contra el desarrollo de diabetes tipo 1 pero, sin embargo, otros autores no han conseguido encontrar esta relación en dichos pacientes con enfermedad de inicio reciente. Por ello, se requieren más estudios que aclaren de una forma concluyente y segura si la vitamina D puede formar parte de un nuevo enfoque terapéutico que aporte sólidos beneficios en estos sujetos.¹²

5.2.3 Sistema inmune

También se ha descrito en más de una ocasión la asociación entre los niveles de vitamina D y varias enfermedades que afectan al sistema inmunológico, como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso, la esclerosis múltiple, psoriasis y la enfermedad inflamatoria intestinal crónica. Esto es debido tanto a una acción genómica (genes regulados por la vitamina D) como no genómica, ya que los VDR están presentes en todas las células pertenecientes al sistema inmune. En este ámbito, principalmente se destacan los efectos antimicrobianos de los macrófagos y monocitos estimulados por el calcitriol.¹²

5.2.4 Cáncer.

En 1981 se aseveró que la 1,25(OH)2D inhibe la proliferación de células humanas de melanoma, e inducía la diferenciación de células leucémicas de ratón. También a principios de los 80, Tatson Suda¹⁰ descubrió que al añadir vitamina D3 activa en dosis muy altas a células malignas de leucemia incipiente, éstas maduraban y se detenía su crecimiento.^{10,13}

A partir de entonces, según una publicación de 2014¹², en varios estudios se ha afirmado una retroalimentación negativa entre la concentración sérica de vitamina D y la aparición de hasta 15 tipos de cáncer: vesical, de mama, uterino, de colon, endometrial, esofágico, gástrico, pulmonar, ovárico, pancreático, rectal, renal, vulvar, y linfomas de Hodgkin y no-Hodgkin.

En comparación, otra revisión publicada¹⁸ informa que los niveles séricos de 25 (OH) D tienen una correlación inversa con la incidencia de este otro grupo de cánceres: vejiga, mama, colon, endometrio, pulmón, ovario, páncreas, próstata, rectal, testicular y vaginal, linfoma de Hodgkin y melanoma.

Entre dichos tumores destacados se demuestra, de una forma más sólida y consensuada, la asociación de una exposición al sol crónica y no de manera intermitente, con una disminución destacable del riesgo de aparición de cáncer colorrectal, de mama, de próstata y, aunque en menor medida, el linfoma no Hodgkin. En cambio, otros autores tan solo afirman dicha asociación en el cáncer colorrectal y en el de mama, indicando que los niveles de vitamina D se relacionan inversamente con el riesgo.¹²

De forma general, un estudio observó una relación entre la enfermedad de cáncer y mejoras del estado nutricional del calcio y de la vitamina D: obtuvo una reducción de riesgo de padecer cualquier tipo de cáncer de entre un 60-77% tras una administración de suplementos de calcio (1.400-1.500 mg/día) y vitamina D (1.100 UI/día) durante un año. En otro estudio⁹ realizado con fines de prevención para el cáncer, se demostró de nuevo una reducción del riesgo de padecer cualquier tipo de cáncer en un 60% a las personas con adecuados niveles séricos de calcidiol (>30 ng/ml), tras la suplementación con vitamina D3.^{12,9}

La hipoxia y el estrés oxidativo se asocian estrechamente con la progresión del cáncer ya que, en primer lugar la falta de oxígeno estimula la angiogénesis celular, y en segundo lugar, el estrés oxidativo provoca daño en el ADN y a su vez disminuye la capacidad de reparación de él mismo. La activación de vitamina D inhibe la angiogénesis en varias líneas celulares de cáncer y promueve respuestas antioxidantes. Este proceso se ha determinado en cánceres de colon, mama, ovario, próstata y renal.¹⁸

5.2.4-1 Cáncer colorrectal

Haciendo referencia concretamente al cáncer colorrectal, tumor de mayor incidencia en España, se ha estimado un efecto reductor de hasta un 50% ante unos adecuados niveles en suero de calcidiol. Además, la expresión de VDR se relaciona con un buen pronóstico de los tumores colorrectales, que aumenta en los estadios tempranos (pólipos y carcinomas de grado bajo) y disminuye en los carcinomas avanzados. Estos datos sugieren una eficacia mayor del tratamiento con la 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ y sus análogos en las etapas tempranas de la progresión del cáncer colorrectal y quizá especialmente en su prevención. De hecho, se ha obtenido una asociación significativa entre la elevación de 25-OHD y una mayor supervivencia (de hasta 5 años), específicamente en los estadios I, II y III.^{7,13}

Teniendo en cuenta estas premisas, se plantea que los niveles séricos de 25-OHD y/o la expresión de VDR podrían identificarse como un biomarcador, el cual posibilita la predicción de un pronóstico, considerándolo mejor si dichos niveles alcanzan cifras consideradas suficientes y cuanto mayor sea la expresión del receptor.^{7,13}

Cabe destacar que en algún estudio no se ha hallado ninguna asociación entre correctos valores de 25(OH)D3 y la mortalidad en cáncer de colon¹⁴, pero en muchos otros sí han encontrado una firme relación del déficit de dicha vitamina y la supervivencia en los pacientes con cáncer colorrectal, sobretodo en los estadios I-III. Finalmente, esta influencia por parte de la vitamina D en el pronóstico de la enfermedad ha destacado en muchos más estudios y ensayos clínicos con resultados potencialmente prometedores.^{7,13}

5.2.4-2: Cáncer de piel

También se ha encontrado un papel beneficioso para el cáncer de piel, y se ha estudiado la forma de actuación de la vitamina D ante su desarrollo. Como ya se ha mencionado anteriormente, el receptor específico nuclear del calcitriol (VDR), está situado en numerosos tejidos y células del organismo, entre los que se incluye la piel, donde también se produce calcitriol de forma local.¹⁹

Se ha descubierto la presencia de estos receptores en células de melanoma, y que al ser activados, inhiben el crecimiento y la invasión de las células malignas. Además, el calcitriol está dotado de efectos antiproliferativos suprimiendo el crecimiento tumoral, induciendo la diferenciación y deteniendo por tanto el ciclo celular, concretamente en las fases G0/G1/G2/M fases.^{8,16}

Por otra parte, la radiación UVB, necesaria para la síntesis cutánea de la vitamina D, también es considerado el principal factor carcinógeno para el cáncer de piel: los rayos UV del sol son carcinógenas por un mecanismo indirecto a través de la producción de radicales libres, como el peróxido de hidrógeno, que dañan el ADN. Surge así la controversia entre la función antitumoral de la vitamina D y el efecto cancerígeno de la radiación ultravioleta solar. Los dermatólogos no dan cabida a recomendaciones sobre el incremento de la exposición solar, ya que priorizan una gran responsabilidad muy clarificada: prevenir el cáncer cutáneo. Sin embargo, ya que de esta forma se compromete la suficiencia de la vitamina, sería lógico asegurar unos niveles adecuados a través de suplementos y hábitos dietéticos personalizados a cada paciente.¹⁶

Ante la presencia de este tipo de cáncer, la expresión del receptor de la vitamina D se mantiene fuerte en la piel normal (donde se sitúa normalmente) y se debilita significativamente en los nevos melanocíticos, resultando menor dicha expresión a medida que progresa el tumor: las lesiones pigmentadas, en los melanomas y su metástasis. Esta reducción de la expresión del VDR, producida por la melanogénesis, se asocia a un aumento de pigmentación de melanina, de capacidad replicativa e invasora de las células malignas, a una disminución de la actividad antitumoral de la vitamina D y, en consecuencia, a una supervivencia más corta.^{8,19}

Dada esta correlación, se ha determinado que una correcta concentración de 25(OH)D y un mayor número de receptores VDR, también se consideran biomarcadores en el diagnóstico y factores de prevención ante el melanoma. La capacidad de actuación de la vitamina D3 como supresor tumoral depende de la presencia del receptor de vitamina D (VDR), sin embargo, este receptor actúa no solo de manera dependiente de la presencia de vitamina D, sino también de forma independiente. En presencia de tratamiento con 1,25(OH)2D, se ha detectado un incremento de la expresión de VDR en las células sensibles a melanoma, y no en las resistentes (sanas). Añadido a esto, existe la proposición de una terapia sugerida como

probablemente más efectiva: una combinación entre vitamina D y la inhibición de la producción de melanina.^{8,16,18}

En otro estudio se ha demostrado que ante un aumento de la concentración vitamínica, el melanoma resulta más delgado y aumenta la esperanza de supervivencia del paciente. En cambio, si esta concentración disminuye, se atribuye un mayor riesgo de padecer un cáncer de melanoma. De hecho, estos pacientes generalmente poseen niveles deficitarios o insuficientes de vitamina D y por tanto desarrollan más rápidamente lesiones metastásicas, empeorando así el pronóstico.¹⁷

5.2.4-3 Mama, próstata y otros

Se ha observado un alto porcentaje de déficit entre la población que padece cáncer de cabeza y cuello uterino. Se encontraron valores medios deficitarios en grupos de sujetos diagnosticados de cáncer colorrectal (46,25 nmol/l) y de cabeza y cuello (41,46 nmol/l), mientras que en otros tipos de cánceres, como por ejemplo el urológico, los datos resultaron situarse entre los límites de la insuficiencia (media: 56,64 nmol/l).¹⁴

Por otro lado, entre las hormonas esteroides sexuales (SSH), los estrógenos y andrógenos regulan la transcripción de los genes que codifican canales iónicos, cuya actividad favorece la progresión de la lesión tumoral al inducir la proliferación y prevenir la apoptosis de células cancerosas. Dichos canales se sitúan en los tejidos sensibles a dichas hormonas: tejido mamario, ovárico, prostático, del endometrio y del cuello uterino. La vitamina D, además de sus efectos antiproliferativos, también modula la codificación de algunos de estos canales iónicos, pudiendo como resultado frenar la progresión tumoral de dichos tejidos.²⁰

Concretamente en el cáncer cervical y el de mama, se asevera que el calcitriol inhibe la expresión de un canal iónico que se sitúa en las células malignas del cuello uterino y del tejido mamario, respectivamente. Igualmente, en el cáncer renal, contra mayor sea la concentración de receptores del 1,25(OH)₂D, menor es la actividad del canal iónico, destinado a favorecer la proliferación e invasión celular oncogena.²⁰

Un estudio (20) también ha observado un mayor prevalencia de déficit en pacientes que padecen cáncer de mama en comparación con individuos sanos, y se ha considerado el mantenimiento de niveles correctos de Vitamina D como un factor potentemente protector para la aparición de dicha enfermedad, además de la práctica de actividad física moderada.²¹

En el momento que comienza esta tumorigénesis, la vitamina D se activa directamente en el tejido mamario, donde facilita la síntesis de 1-alfa-hidroxilasa, precursor que convierte vitamina D inactiva en su forma activa. Una vez sintetizado el metabolito activo, produce una actividad de forma autocrina y paracrina, protegiendo las células del tejido mamario de su transformación en malignas. Además de esta acción antiproliferativa, el calcitriol [1,25(OH)₂D] también desarrolla su función a través de la acción que ejerce sobre la expresión de genes involucrados en el crecimiento, diferenciación y apoptosis celular, regulando el crecimiento de las células mamarias, modulando el ciclo celular y la señalización de células tumorales.^{8,11}

Gran parte de las mujeres que padecen cáncer de mama, al tratarse mayoritariamente de un tumor hormonodependiente, se someten a un tratamiento antiestrogénico que conlleva a un empeoramiento de la salud ósea. Además, se ha observado que una disminución de los parámetros de vitamina D implican un aumento de la tasa metastásica en el hueso, lo que a su

vez conlleva a una menor supervivencia del paciente. Sin embargo, unas concentraciones séricas adecuadas se han relacionado con disminución de la aparición de metástasis, que se traduce en un mejor pronóstico clínico y una menor tasa de recaídas.^{11,21}

Existe un consenso general en la idea de que la concentración en suero 25(OH)D3 es considerado un parámetro dotado de importancia tanto en la prevención como en la mejora de la enfermedad de cáncer de mama. Sin embargo, existen estudios que no encuentran resultados significativos para afirmar dicha premisa en el caso del cáncer de próstata.^{22,23}

En ambas neoplasias (mama y próstata) se ha visto que los niveles de PTH aumentan a menudo que va progresando la enfermedad, produciendo un hiperparatiroidismo secundario e hipercalcemia. Se produce un fenómeno conocido como “*hungry bone*”, en el que, en caso de progresión tumoral y metástasis ósea, los osteoblastos malignos del hueso captan mayor cantidad de calcio provocando hipocalcemia y la consecuente elevación de PTH.²⁴

La vitamina D, favorece absorción intestinal de Ca en un 15-30%, evitando picos hipercalcémicos, e inhibe la secreción compensatoria de PTH y la elevación de sus niveles séricos que estimularían la osteolisis. Por tanto, cabe esperar que un gran porcentaje de ensayos clínicos hayan tenido en cuenta la premisa de que la disminución de PTH se relaciona con fenotipos tumorales menos proliferativos, y que dicha disminución está vinculada con la suplementación de vitamina D.¹¹

La hipercalcemia se trata de una complicación metabólica seria, que incluso puede resultar tóxica para el organismo y se hace más frecuente en los estadios más tardíos, acompañada de una metástasis con destrucción ósea. Ante esta situación provocada en un contexto de cáncer de mama o próstata, se utilizan medicamentos llamados bifosfonatos, destinados a tratar hipercalcemia por eventos esqueléticos de este ámbito: resorción ósea, metástasis, osteoporosis, etc.^{8,12}

No solo con un aumento de la PTH, sino que también un exceso de vitamina D en sangre, causado por toma de suplementos, puede suponer la aparición de dicha complicación. A consecuencia del aumento de riesgo hipercalcémico, en muchas ocasiones han sido restringidos los análogos de la vitamina D como agentes terapéuticos para cánceres como el de piel, próstata, colon y mama, la leucemia y enfermedades del sistema inmunológico. En cambio ya se utilizan como tratamiento en algunas enfermedades como la osteoporosis, la psoriasis y el hiperparatiroidismo secundario. Seguidamente, ante el presente riesgo de este efecto colateral y con el fin de aumentar la concentración de vitamina D sérica de forma segura, se ha propuesto combinar el tratamiento de quimioterapia con suplementos vitamínicos poco calcémicos como el Paricalcitol (bajo poder calcificante).^{11,22}

En cuanto a los pacientes diagnosticados con cáncer de próstata, un estudio determinó que el porcentaje de déficit de vitamina D entre dicha comunidad fue del 98'8%, sin presencia de metástasis ósea. Otro indica un 83'3%, aumentando el porcentaje siempre que se establece la metástasis.²⁵

Se ha visto que el calcitriol regula los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) y sus proteínas de unión, los cuales influyen en la progresión de ciertos cánceres, entre los que se incluye el de próstata. Concretamente en el tumor prostático, tras la instauración de una metástasis maligna y la consecuente disminución de esta vitamina, también comienza a

descender la cantidad de proteína IGFBP3, que influye en la inhibición de líneas celulares malignas.¹⁸

Algunos estudios han investigado la relación entre la ingesta rica en calcio y el riesgo de carcinoma prostático por disminución de la vitamina D circulante, pero los resultados no han sido concluyentes. Sin embargo, también existen documentos que describen una mejora del pronóstico de la enfermedad con unos niveles adecuados de calcidiol en sangre. De hecho, varios estudios coinciden en la afirmación de que los pacientes que padecen cáncer de próstata avanzado, mantienen bajas concentraciones de calcio y altas de PTH en suero, situación que resulta más acusada en presencia de metástasis ósea.²⁴

El hiperparatiroidismo secundario que surge en los pacientes que padecen este cáncer en fases avanzadas ya se ha remarcado en varios trabajos, mostrándolo como un ítem fundamental a tener en cuenta en la evolución tumoral y metastásica de estos individuos. Por ello, se ha considerado que los niveles de parathormona (PTH) puedan ser identificados como un biomarcador pronóstico en la evolución del cáncer de próstata y mama. De esta forma, unos niveles altos de hormona paratiroidea supondrían un peor pronóstico de las enfermedades y, por el contrario, menores niveles se asocian a un mejor pronóstico.²⁴

Por último, sin existir demasiados resultados al respecto, se abre la posibilidad a que los efectos beneficiosos de la vitamina D sean destacables en cánceres de esófago y vesícula biliar. En contraste, en otros tipos de cáncer como el cerebral, este efecto se ha mostrado como débil o inexistente.¹⁸

6. CONCLUSIONES

De todas las deficiencias de vitaminas que existen, en nuestro país, la de la vitamina D es una de las que más destacan. Esta vitamina, ejerce sus acciones sobre numerosos procesos que se llevan a cabo en el organismo humano con el fin de mantener un funcionamiento óptimo.

La exposición solar supone el 90% del aporte total de vitamina D, por lo que cabe destacar la importancia de una toma adecuada y suficiente para asegurar un correcto estado nutricional vitamínico sin necesidad de suplementación.

La carencia de vitamina D produce una mineralización ósea inadecuada, que conlleva a una descalcificación de los huesos y que aumenta el riesgo de padecer osteoporosis, caries dentales, raquitismo en niños y osteomalacia.

El déficit de calcitriol provoca debilidad muscular y desemboca en una alteración de la marcha, por lo que en este ámbito, resulta una interesante opción de tratamiento para la prevención de caídas y fracturas.

En el cáncer, la vitamina D tiene efectos antiproliferativos, previene la progresión de la lesión tumoral y mejora la calidad de los pacientes con cáncer, aunque existen escasos estudios con resultados variables entre ensayos clínicos.

El calcitriol se considera un agente anticancerígeno, pues modula importantes redes reguladoras basadas en la inhibición de la proliferación y diferenciación celular, y en la estimulación de la apoptosis a células malignas.

El tratamiento suplementario ha demostrado tener una gran eficacia con mayor probabilidad de éxito en los comienzos de la enfermedad de cáncer colorrectal.

Tras esta revisión, está claro que una baja concentración de vitamina D predispone a la aparición de algunos tipos de cáncer y a un peor pronóstico de los mismos: parece prevenir la instauración de la enfermedad, aumentar la calidad de vida y reducir notablemente la progresión y mortalidad.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Investigación ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) y Sociedades afines. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D [Position paper on the needs and optimal levels of vitamin D]. Osteoporosis Metab Miner [Internet] 2011 [consultado 03 de Febrero de 2020]; 3(1):53-64. Spanish. Disponible en: <https://medes.com/publication/64883>
2. Perez Rios M, Ruano A. Vitaminas y salud [Vitamins and health]. Offarm [Internet] 2014 [consultado 01 Feb 2020]; 23(8):96-106. Spanish. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-vitaminas-salud-13065403>
3. Alonso Lopez C, Ureta Velasco N, Pallas Alonso CR. Grupo Prev Infad. Vitamina D profiláctica [Prophylactic vitamin D]. Pediatr Aten Primaria [Internet] 2010 [consultado 03 de Febrero de 2020]; 12(47):495-510. Spanish. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322010000400012
4. Vazquez Lorente H, Herrera Quintana L, Molina Lopez J, Quintero Osso B, Planells E. Current trends in the analytical determination of vitamin D. Nutr Hosp [Internet] 2019 [consultado 04 de Marzo de 2020]; 36(6):1418-142. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112019000600026
5. Dusso A.S. El sistema hormonal de la vitamina D: lo que sabemos y lo que nos queda por saber [The vitamin D hormonal system: what we know and what we have left to know]. Nefrología Sup Ext [Internet] 2011 [consultado 27 de Abril de 2020]; 2(5):37-43. Spanish. Disponible en: https://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:BVYoHbuOKQkJ:scholar.google.com/+vitamina+D+y+ri%C3%B1on&hl=es&as_sdt=0,5
6. Rodriguez Sangrador M, Beltran de Miguel B, Cuadrado Vives C, Moreiras Tuny O. Influencia de la exposición solar y la dieta en el estado nutricional de vitamina D en adolescentes españolas [Influence of sun exposure and diet to the nutritional status of vitamin D in adolescents Spanish women]. Nutr Hosp [Internet] 2010 [consultado 07 de Febrero de 2020]; 25(5). Spanish. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112010000500012
7. Quesada Gomez M, Heures N. Free vitamin D: an increasing determination. Osteoporosis Metab Miner [Internet] 2019 [consultado 18 de Enero de 2020]; 11(1):30-4. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1889-836X2019000100006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
8. Nogueira Oliveira-Sediyama CM, dos Santos Dias MM, Cristine Pessoa M, Ribeiro Queiroz A, Gomes Suhett L, Nascimento Freitas R, Oliveira de Paula S, Gouveia Peluzi MC. Lifestyle and vitamin D dosage in women with breast cancer. Nutr Hosp [Internet] 2016 [consultado 30 de Febrero de 2020]; 33(5):1179-86. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112016000500025
9. Botella Romero F, Alfaro Martinez JJ, Luna Lopez V, Galicia Martin I. Grupo de Trabajo sobre Calcio y Vitamina D en Nutrición Enteral. Nutrición enteral en el paciente neurológico; ¿es suficiente el contenido en vitamina D en las fórmulas de uso habitual? [Enteral nutrition in neurological patients; is there enough vitamin D content in commonly used formulas?]. Nutr Hosp [Internet] 2012 [consultado 04 de Marzo de 2020]; 27(2). Spanish. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112012000200003&lng=es&nrm=iso

10. Yague Modrego D, Baena Moreno C. Vitamina D: salud y vida: veinte años despues. Soria: Editorial Ochoa; 2015.
11. Bermejo LM, Gomez Candela C, Dahdouh S, Lopez Plaza B. Compuestos bioactivos de alimentos como coadyuvantes a los tratamientos de cancer de mama: vitamina D y omega-3. *NutrHosp* [Internet] 2018 [consultado 07 febrero 2020]; 35(6):64-9. Disponible en: <https://www-scopus-com.ponton.uva.es/record/display.uri?eid=2-s2.0-85055213965&origin=resultslist&zone=contextBox>
12. Gomez de Tejada Romero MJ. Extraskeletal effects of vitamin D. *Osteoporos Metab Miner* [Internet] 2014 [consultado 15 Feb 2020]; 6(1). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1889-836X2014000500003
13. Muñoz Terol A. Vitamina D y cancer [Vitamin D and cancer]. *Encuentros en la Biologia* [Internet] 2013 [consultado 07 Feb 2020]; 6(144):55-60. Spanish. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4586679>
14. Calmarza P, Sanz Paris A, Prieto Lopez C, Llorente Barrio M, Boj Carceller D. Niveles de vitamina D en pacientes recién diagnosticados de cancer [Vitamin D levels in patients with recent cancer diagnosis]. *Nutr Hosp* [Internet] 2019 [consultado 04 Mar 2020]; 35(4). Spanish. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112018000800022
15. Alonso Alvarez A, Martínez Suarez V, Dalmau Serra J. Profilaxis con vitamina D [Vitamin D prophylaxis]. *ACTA Pediatr Esp* [Internet] 2011 [consultado 24 de Abril de 2020]; 69(3):121-7. Spanish. Disponible en: <https://medes.com/Public/ResumePublication.aspx?idmedes=67964>
16. Navarro Valverde C, Quesada Gomez JM. Vitamina D, determinante de la salud osea y extra osea; importancia de su suplementación en la leche y derivados [Vitamin D, determinant of bone and extra bone health; importance of its supplementation in milk and derivatives]. *Nutri Hosp* [Internet] 2015 [consultado 15 de Febrero de 2020]; 31(2):18-25. Spanish. Disponible en: <https://medes.com/Public/ResumePublication.aspx?idmedes=97174>
17. Soriano Hernandez MI, Arias Santiago S, Orgaz Molina J, Husein H, Gutierrez Salmeron MT, Naranjo Sintés R. Vitamina D y melanoma [Vitamin D and melanoma]. *Actual Med* [Internet] 2011 [consultado 20 de Marzo de 2020]; 96(782):34-41. Spanish. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4890619>
18. Moukayed M, Grant WB. Molecular Link between Vitamin D and Cancer Prevention. *Nutrients* [Internet] 2013 [consultado 24 de Abril de 2020]; (5):3993-4021. Disponible en: https://scholar.google.com/scholar?cluster=1247632367289565530&hl=es&as_sdt=0,5
19. Brożyna AA, Jozwicki W, Janjetovic Z, Slominski AT. Expression of vitamin D receptor decreases during progression of pigmented skin lesions. *Human Pathology* [Internet] 2011 [consultado 27 de Abril de 2020]; 42(5):618-31. Disponible en: <https://www-science-direct-com.ponton.uva.es/science/article/pii/S0046817710003795?via%3Dihub>
20. Restrepo Angulo I, Bañuelos C, Camacho J. Ion Channel Regulation by sex steroid hormones and vitamin D in cancer: a potential opportunity for cancer diagnosis and therapy. *Frente Pharmacol.* [Internet] 2020 [consultado 04 de Marzo de 2020]; 11(152). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7076584/>
21. Oliveira Sedyama CM, Dos Santos Dias MM, Pessoa MC, Ribeiro Queiroz A, Gomes Suhett L, Nascimento Freitas R, Oliveira De Paula S, Gouveia Peluzio MDC. Lifestyle and vitamin D

- dosage in women with breast cancer. *Nutr Hosp* [Internet] 2016 [consultado 04 de Marzo de 2020]; 33(5):1179-86. Disponible en: <https://www-scopus-com.ponton.uva.es/record/display.uri?eid=2-s2.0-84994339052&origin=resultslist&zone=contextBox>
22. Otero Garcia R. Desarrollo de análogos carboránicos y adamantánicos de la vitamina D para la terapia del cáncer [tesis doctoral]. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela; 2016 [citado 27 Abr 2020]. 288 p. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=123185>
 23. Gomez Lanza E. Analisis de la concentración sérica de vitamina D como factor de riesgo de cáncer de próstata y agresividad tumoral [tesis doctoral]. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona; 2010 [citado 04 de Mayo de 2020]. 160 p. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=89155>
 24. Quirosa Flores S, Varsavsky M, Valle Diaz De La Guardia F, Mijan Ortiz JL, Muñoz Torres M, Raya Alvarez E, Zuluaga Gómez A. Hiperparatiroidismo secundario en el cáncer de próstata avanzado [Secondary hyperparathyroidism in advanced prostate cancer]. *Endocrinol Nutr* [Internet] 2010 [consultado 04 de Marzo de 2020]; 57(3):100-4. Spanish. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-hiperparatiroidismo-secundario-el-cancer-prostata-S1575092210000148>
 25. Miguel Carrera J, Garcia Porrua C, de Toro Santos FJ, Picallo Sanchez JA. Estudio de prevalencia de osteoporosis, estimación de probabilidad de fractura y metabolismo óseo en pacientes con cáncer de próstata recién diagnosticado en el área de salud de Lugo [Osteoporosis prevalence, estimation of fracture probability and metabolism study bone in patients with a recent diagnosis of cancer of prostate in the health area of Lugo]. *Aten Primaria* [Internet] 2017 [consultado 20 de Marzo de 2020]; 50(3):176-83. Spanish. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6837155/>

