

Vitamina D y análogos

Vitamin D and analogues

Florencio Cortez-Franco¹

RESUMEN

La vitamina D es considerada una hormona, debido a que los organismos vivos la sintetizan por exposición solar. Este mecanismo es su principal fuente, mediante la conversión por UVB en la piel del dehidrocolesterol a previtamina D3, la que rápidamente pasa a vitamina D3 (colecalfiferol). En su primera hidroxilación enzimática, en el hígado, el colecalfiferol es convertido en 25-hidroxivitamina D y en la segunda hidroxilación, en el riñón, la 25-hidroxivitamina D es convertida en 1,25-hidroxivitamina D (calcitriol). Es su forma activa y es regulada por la paratohormona, la concentración de calcio y fósforo. La segunda fuente de vitamina D es la dieta y los suplementos vitamínicos.

La vitamina D tiene múltiples y diferentes funciones, entre ellas las siguientes: la homeostasis de calcio por acción del riñón, los huesos y el intestino; la regulación del crecimiento y la diferenciación celulares, en este caso los queratinocitos; intervención en la inmunidad mediante la regulación de las poblaciones celulares linfocitarias; acción antioxidante; regulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona; producción de insulina. De esto se desprende su utilidad en enfermedades donde interviene el mecanismo de inmunidad, como en la psoriasis, dermatitis atópica, esclerodermia, lupus eritematoso sistémico.

Desde 1994, en que el calcitriol de uso tópico fue aprobado por FDA para psoriasis, han aparecido otros análogos de la vitamina D con menos efectos colaterales y mayor eficacia, entre ellos el calcipotriol y el tacalcitol.

PALABRAS CLAVE. Vitamina D, Calcitriol, Calcipotriol, Tacalcitol.

ABSTRACT

Vitamin D is considered a hormone because living organisms synthesize it by sun exposure; being by this mechanism the main source through conversion by UVB between 290 and 315 nm in skin dehydrocholesterol to previtamin D3 quickly passes vitamin D3 known as cholecalciferol, then the first step by enzymatic hydroxylation in the liver is converted to 25, hydroxyvitamin D and the second step is in the kidney by another hydroxylase is converted into vitamin D or calcitriol 1.25 is its active form being regulated by the parathyroid hormone, calcium concentration and phosphor. La second source of vitamin D is diet and vitamin supplements. Vitamin D has many different functions including: calcium

homeostasis per share in kidney, bone, intestine; in the regulation of cell growth and in this case differentiation keratinocytes; involved in regulating lymphocyte immune cell populations, acts as an antioxidant; regulating the renin, angiotensin, aldosterone also insulin production system. It appears useful in diseases where immune mechanism intervenes as psoriasis, atopic dermatitis, scleroderma, systemic lupus erythematosus. Since 1994 when it was approved by the FDA for topical calcitriol psoriasis, have appeared similar with fewer side effects and better effectiveness including calcipotriol and tacalcitol.

KEY WORDS. Vitamin D, Calcitriol, Calcipotriol, Tacalcitol.

INTRODUCCIÓN

La vitamina D es un nutriente esencial conocido como vitamina del sol.¹ Es considerada una hormona² y pasa a ser parte del sistema endocrino conocido como sistema

¹ Médico asistente del servicio de Dermatología Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao.
Profesor asociado de Dermatología, Facultad de Medicina de San Fernando, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima.

endocrino de la vitamina D (SEVD). No es estrictamente una vitamina, ya que los organismos vivos son capaces de sintetizarla, gracias a la exposición solar. Para la mayoría de los seres humanos, esta es la única forma de satisfacer los requerimientos de vitamina D.

En el cuerpo humano, la síntesis de la vitamina D se realiza en la piel, luego es hidroxilada en el hígado y, finalmente, en los riñones, donde es convertida en 1,25-dihidroxitamina D o 1,25-(OH)D (calcitriol). Se han detectado más de 50 metabolitos de la vitamina D, pero los que más se dosifican son la 25-hidroxitamina D o 25-(OH)D (calcidiol) y el calcitriol. El calcidiol es el mejor biomarcador del estado nutricional y el calcitriol, además de ser un biomarcador, es útil para suplementar la dieta, ya que muy pocos alimentos contienen vitamina D. Por esto, la deficiencia de vitamina D ha tomado características epidémicas y ha aumentado la incidencia de raquitismo y osteomalacia en ciertas ciudades con una inadecuada exposición solar. Se ha encontrado en EE UU que de 25 % a 33 % de la población tiene deficiencia de vitamina D.⁴ La prevalencia de calcidiol menor de 50 nmol/L aumenta con la edad, en mujeres, en la raza negra, en personas con mayor porcentaje de grasa corporal y durante el invierno.

La vitamina D es indispensable para la homeostasis del calcio y fósforo; aumenta la absorción de calcio en intestino, para mantener la concentración en límites normales; su deficiencia provoca raquitismo en niños y osteomalacia en adultos.

Tiene múltiples y diferentes funciones, la fundamental es la homeostasis del calcio y el fósforo, interviene en la regulación del crecimiento y la proliferación celulares, regula la autoinmunidad y actúa como antioxidante y sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por estas acciones, la vitamina D se ha visto comprometida en diferentes tipos de cánceres, enfermedades inflamatorias intestinales, diabetes tipo 1, artritis reumatoide y esclerosis múltiple.

DATOS HISTÓRICOS

Hace 500 millones de años se sabe que el Zooplancton y el fitoplancton producen vitamina D cuando se expone al sol

- ▶ 1822, Sniadecki observó el desarrollo de raquitismo en niños europeos por falta de adecuada exposición solar.
- ▶ 1921, McCollum descubrió una sustancia en la grasa del aceite del hígado de bacalao que podría prevenir el raquitismo, había identificado a la vitamina D.

- ▶ 1922, Hess publicó que la exposición al sol de los niños era un tratamiento efectivo del raquitismo.
- ▶ 1930, en EE UU y en Europa se suplementaron a los alimentos con vitamina D, pero durante la Segunda Guerra Mundial no se pudo controlar adecuadamente, por lo que hubo intoxicaciones que llevaron a prohibir este suplemento.

METABOLISMO DE LA VITAMINA D

El 7-dehidrocolesterol, presente en bicapa lipídica de la membrana de los queratinocitos epidérmicos (65%) y de los fibroblastos dérmicos (35%), contribuye con 90% de la vitamina D, cuando la acción de la radiación UVB de 290-315 nm^{2,4,6} de la luz solar en la piel lo transforma en previtamina D3. Luego, este por acción del calor en 2,5 horas se convierte en vitamina D3 o colecalciferol, que es destruida por la excesiva exposición solar. Luego, el colecalciferol pasa al hígado, donde se produce el primer paso por hidroxilación, por la enzima P450 (CYP2R1) y se produce la 25-hidroxitamina D (25-OH vitamina D). La segunda hidroxilación se realiza en el riñón, por la hidroxilasa (CY P2R1) y la 25-hidroxitamina D se convierte en 1,25-hidroxitamina D o calcitriol. Esta es la forma activa y es regulada por la paratohormona, la concentración sérica de calcio-fósforo, el factor de crecimiento de los fibroblastos que induce una retroalimentación negativa. Luego, por acción de la 24-hidroxilasa, el calcitriol se convierte en un metabolito inactivo, que es excretado por la bilis.¹ Figura 1.

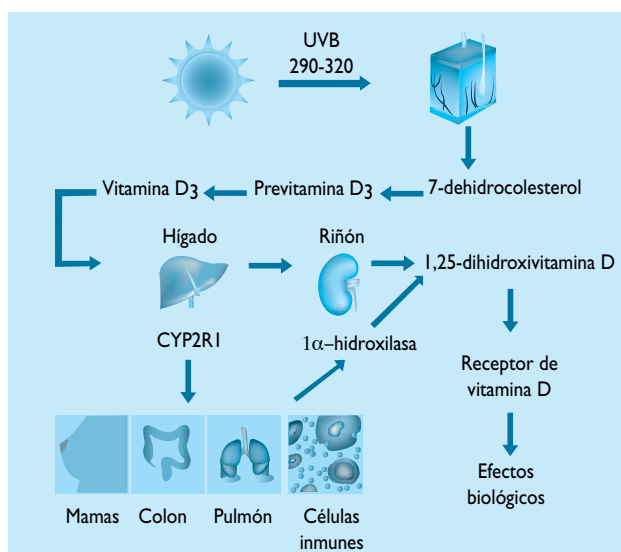


Figura 1. Esquema del metabolismo de la vitamina D.

Tabla 1. Alimentos ricos en vitamina D

Alimento	Contenido (ng/100 g)
▲ Sardinas	7,5
▲ Atún y bonito frescos o congelados	5,4
▲ Quesos grasos	3,1
▲ Margarina	2,5
▲ Champiñones	1,9
▲ Huevos	1,7
▲ Otros pescados frescos o congelados	1,1
▲ Quesos frescos	0,8
▲ Leche y yogur	0,6
▲ Cantidad recomendada por día	5-10 ng

El calcitriol es transportado unido a proteínas y llega al sitio blanco, donde para actuar debe unirse a su receptor (VDR, del inglés *vitamin D receptor*). Los VDR se encuentran en el riñón, osteoblastos, linfocitos T y B, queratinocitos, intestino delgado, próstata, gónadas, hueso, folículo piloso, ovario, placenta y útero.

La segunda fuente importante de obtener vitamina D es la dieta y los suplementos. Pocos alimentos tienen concentraciones importantes de esta vitamina (Tabla 1). Como es liposoluble, la vitamina D ingerida es absorbida en el yeyuno, en presencia de las sales biliares, es incorporada a los quilomicrones y es transportada al sistema linfático, para llegar a la circulación venosa. Luego, sigue los metabolismos hepático y renal, tal como sucede con la vitamina D proveniente de la piel.

No existe consenso sobre los niveles plasmáticos de vitamina D. Se considera como deficiencia, valores menores de 20 ng/mL; insuficiencia, de 21 a 29 ng/mL; suficiencia, de 30 a 75 ng/mL; intoxicación, más de 150 ng/mL.

FUNCIONES

Homeostasis de calcio y fósforo^{1,2,6,7}

Es la principal función de la vitamina D. Evita la tetania por hipocalcemia y estimula la mineralización de los huesos mediada por la absorción intestinal del calcio. Cuando hay hipocalcemia, favorece la movilización de calcio a partir de la masa ósea, mediante la estimulación de la osteoclastogénesis. La vitamina D y la paratohormona estimulan la reabsorción de calcio en los túbulos renales.

Diferenciación y proliferación celular de queratinocitos

Vía VDR,^{1,6} induce la proliferación de los queratinocitos basales y promueve su diferenciación a través de la producción de esfingomielinasas que convierten la esfingomielina en ceramidas, las que tienen efecto en la pro-diferenciación de los queratinocitos. Otro mecanismo es a través de la inducción de apoptosis de los queratinocitos y otras células. También se ha encontrado que para mantener la integridad de la epidermis, por acción de los rayos ultravioletas y el TNF- α , aumenta la filagrina y glucoceramidas. Por lo tanto, dosis altas de calcitriol o análogos de la vitamina D son una buena alternativa terapéutica en enfermedades de la piel con hiperproliferación como la psoriasis.

Función en el sistema inmune

La vitamina D interviene en forma activa en los sistemas inmunes innato y adquirido de la piel y en la respuesta inflamatoria de la piel frente al daño actínico. Se ha demostrado que el calcitriol tiene efecto fotoprotector frente al dímero de pirimidina y disminuye el fotodaño causado por los radicales libres.^{5,8} También, vía VDR, en linfocitos T y B, monocitos y células asesinas naturales, induce la producción de péptidos antimicrobianos, especialmente catelicidinas y defensinas,⁹ que tiene efecto inhibitor de *Mycobacterium tuberculosis*¹⁰ y otras bacterias. Mediante la activación de los receptores Toll-like en los queratinocitos, inhibe la proliferación de linfocitos T, la secreción de citocina y la progresión del ciclo celular.

La vitamina D, en especial la 1,25 OH vitamina D, ejerce un efecto inhibitor sobre el sistema inmune adquirido, en las células presentadoras de antígenos y células dendríticas. Así, interviene en lo siguiente (Figura 2):

- ▶ Frena la proliferación y la producción de inmunoglobulinas.
- ▶ Retrasa la diferenciación de linfocitos B a células plasmáticas.
- ▶ Inhibe la proliferación de linfocitos T (Th1), disminuye la secreción de IL-2, IL-12, IFN-gamma y TNF-alfa, así, previene una posterior presentación antigénica y el reclutamiento de linfocitos T.
- ▶ Promueve la producción de IL-4, 5, 10 y 13, con lo que cambia el balance a Th2.
- ▶ Aumenta los linfocitos T reg y la producción de IL-10, que bloquea el desarrollo de linfocitos Th1.
- ▶ Disminuye la capacidad presentadora de antígenos de las células dendríticas, debido a que inhibe la maduración

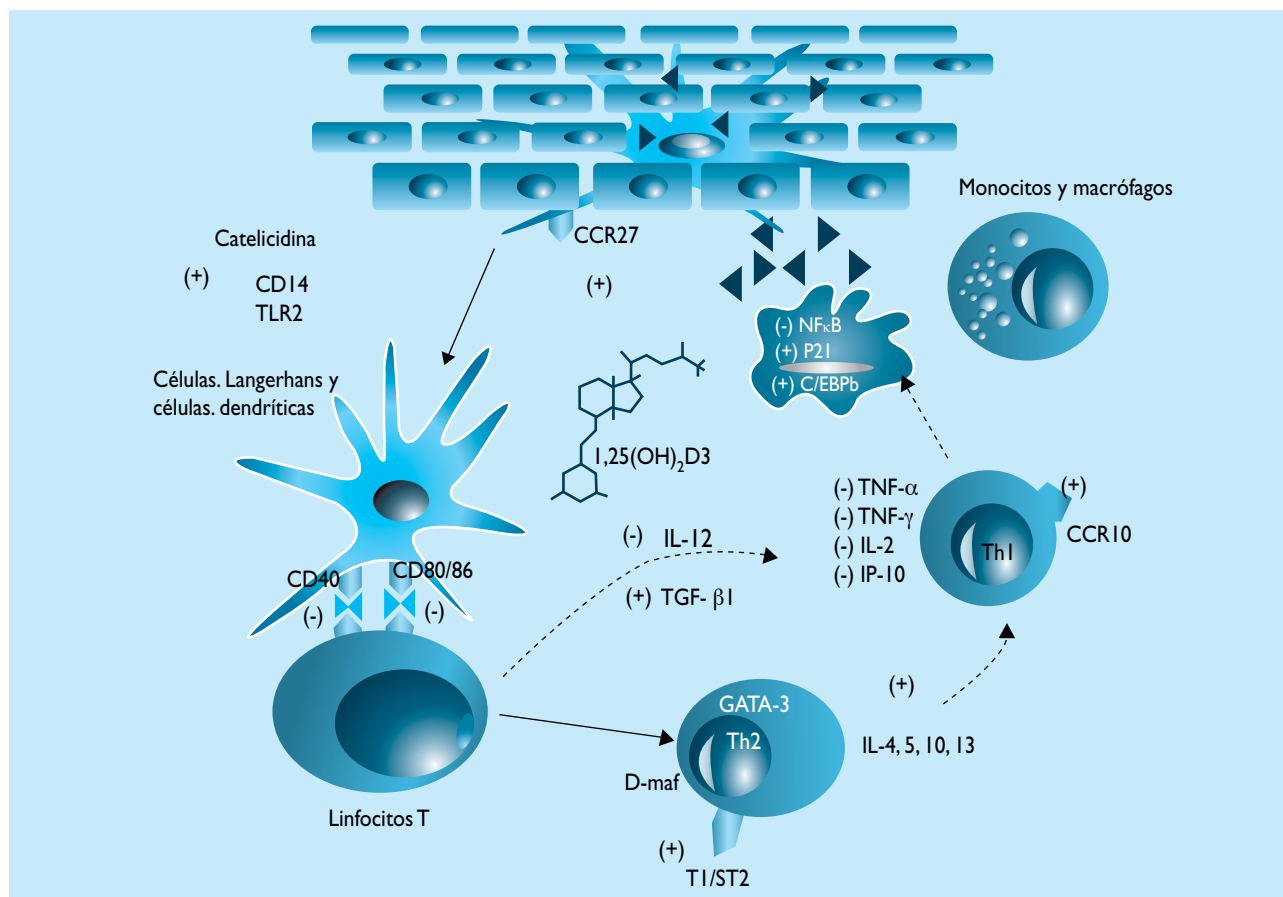


Figura 2. Efecto inmunomodulador de la vitamina D en la piel. La vitamina D promueve la respuesta inmune innata, mediante la activación en el queratinocito epidérmico de receptores inmunes tipo catelicidina, CD14 y TLR2 (y de la activación del ligando CCR27, el cual atrae al linfocito T). Estimula la diferenciación y activación de monocitos y macrófagos, mediante la inducción de p21 y C/EBPb. Disminuye la capacidad de reconocimiento antigénico de las células de Langerhans, la maduración de las células dendríticas y la presentación antigénica (disminución de los receptores CD40 y CD80/86). Inhibe la producción de Th1, mediante la disminución de la síntesis de IL-12 y aumento de TG-β1; inhibe parcialmente la acción de los Th1, mediante la disminución de la producción de citocinas IL-2, INF-γ, TNF-α e IP-10. Estimula la diferenciación a linfocitos Th2 (sobreexpresión del receptor T1/ST2 de la IL-1). Además, la vitamina D produce una sobreexpresión de genes GATA-3 y D-maf que promueven la liberación de citocinas IL-4, 5, 10, 13 en estos linfocitos.

de células dendríticas a células presentadoras de antígenos y la expresión del CMH II (antígeno mayor de histocompatibilidad).

- ▶ Inhibe el desarrollo y la función de los Th17.

Las acciones que produce unida a los receptores, que están en casi todas las células inmunológicas, a través de un factor de transcripción. Realiza las siguientes funciones.

- ▶ Inhibe las células dendríticas y las células presentadoras de antígenos.
- ▶ Disminuye la secreción de IL2, IL-12, TNF-alfa e IFN gamma. Activa el TGF-beta, que suprime la acción proliferativa de los Th1.
- ▶ Activa los genes GATA-3 y CmaF, que producen síntesis de citocinas Th2 (IL-4, IL-13).
- ▶ Aumenta la IL-10, que inhibe los Th1 y, así, favorece la respuesta de los Th2.

- ▶ *In vitro* inhibe la síntesis de IgE y la reacción cutánea mediada por esta.

Acción antioxidante

La producción de dímeros de pirimidina (DP) por la radiación UVB induce la apoptosis y el desarrollo de cáncer cutáneo. El calcitriol lleva a protección de los queratinocitos frente a los DP.

Secreción de insulina

Promueve la secreción de insulina. La administración de suplementos de vitamina D se asocia con menor riesgo de diabetes mellitus tipo 1 (DM-1). Una suplementación adecuada en los bebés podría reducir la incidencia de la DM-1.

Secreción sistema renina-angiotensina aldosterona

La vitamina D actúa como un mecanismo regulador negativo.

Vitamina D y longevidad

En 2007, se describió que la vitamina D cumpliría también funciones antienvjecimiento. Las personas con niveles elevados de esta vitamina poseen telómeros más largos que las personas con menor cantidad de la misma. La longitud de los telómeros se asocia al estado de envejecimiento real, cuanto más largos se mantienen los telómeros, más joven se mantiene el organismo.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA SÍNTESIS DE VITAMINA D

Endógenos

- ▶ Fototipo de la piel. Cuando más oscura es la piel, mayor es la dosis solar necesaria para la transformación de previtamina D a vitamina D, debido a que la melanina disminuye su eficacia. Esto explicaría porque la población negra estadounidense tiene mayor probabilidad de sufrir tuberculosis que la de piel blanca, por su niveles de vitamina D más bajos.
- ▶ Edad. Con la edad disminuye el 7-dehidrocolesterol en la epidermis, asociado a la poca movilidad y menor exposición solar.
- ▶ Obesidad. Con igual dieta y exposición al sol, a mayor peso corporal y mayor concentración de grasa, los niveles de vitamina D son más bajos.
- ▶ Otros. La mala absorción, las quemaduras, las patologías hepáticas y renales, la lactancia y el embarazo disminuyen la disponibilidad de provitamina D en la epidermis.

Exógenos^{7,12}

- ▶ Altitud: la mayor altitud y densidad de la capa ozono, disminuye la distancia de la radiación que llega a la piel.
- ▶ Latitud: afecta de forma inversa, debido a que la radiación UVB tiene una distancia más larga que recorrer.
- ▶ Ciclo diario: la radiación UVB es máxima al mediodía; la exposición de la cara, los brazos y las manos por cinco minutos al mediodía es suficiente para obtener concentraciones séricas adecuadas de vitamina D.
- ▶ Ambiente: a mayor polución, mayor dificultad para que lleguen los UVB, y, por lo tanto, la cantidad que absorbe la piel es menor.
- ▶ Estación: en los meses de frío, por el uso de más ropas, disminuye el área de exposición.
- ▶ Protectores solares: no hay evidencias que alteren los niveles séricos de vitamina D, más influye la cantidad y el horario de uso.

VITAMINA D Y CIERTAS PATOLOGÍAS

- ▶ Raquitismo u osteomalacia. La deficiencia de vitamina D ocasiona un hiperparatiroidismo secundario, debido a que moviliza el calcio del hueso, al que lo deja con una inadecuada mineralización ósea.
- ▶ Enfermedad cardiovascular. Se ha encontrado que la deficiencia de vitamina D aumenta la hipertensión arterial y el infarto al miocardio.^{12,13}
- ▶ Enfermedades autoinmunitarias. La deficiencia de vitamina D se ha relacionado con la diabetes mellitus tipo 1, el lupus cutáneo, la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple, entre otras.^{4,11,12,13}
- ▶ Neoplasia. Estudios epidemiológicos muestran que las poblaciones que viven en altitudes altas presentan mayor riesgo de sufrir linfoma de Hodgkin, cánceres de colon, ovarios, mamas, próstata y páncreas y melanoma. La deficiencia de vitamina D altera la capacidad de regular la diferencia ion celular y de intervenir en múltiples etapas del mecanismo inmunológico.^{14,15}

VITAMINA D Y ANÁLOGOS EN DERMATOLOGÍA

El calcitriol o sus análogos¹⁶⁻¹⁸ serían de mucha utilidad en ciertas enfermedades dermatológicas como se hará mención.

Se ha determinado que la vitamina D o su análogos intervienen de forma activa en los mecanismos de inmunidad innata y adquirida de la piel y en la respuesta inflamatoria frente al daño continuo de diferentes noxas. La vitamina D tiene mecanismos endocrino y paracrino.

El calcitriol de uso tópico fue aprobado por la FDA, en 1999, para tratamiento de psoriasis en placas.¹⁸⁻²² Para mejorar su efectividad y tolerabilidad, se desarrollaron análogos de la vitamina D, entre ellos el calcipotriol, el tacalcitol y el maxacalcitol.^{18,19} Estos análogos actúan sobre los receptores específicos VDR encontrados en linfocitos, fibroblastos y macrófagos. Debido a los mecanismos de regulación en autoinmunidad, se inició su uso en psoriasis y, luego, también se encontró su eficacia en vitiligo, ictiosis,²⁴ queratodermia palmoplantar, dermatitis atópica, pitiriasis *rubra pilaris*, acantosis *nigricans*, poroqueratosis actínica, ciertas formas de esclerodermia y lupus cutáneo crónico (Tabla 1). Su inicio de acción es más lento y tardío que el de los corticoides tópicos, pero su efectividad es equivalente y su perfil de seguridad mejor.

Se puede usar como monoterapia o combinado con corticoides tópicos, metotrexato, ciclosporina y fototerapia²³ (UVA, UVB de banda estrecha).

La relación entre los niveles de vitamina D y el desarrollo de *alopecia areata*²⁵ y si los suplementos de la misma ayudan en el tratamiento de la enfermedad son motivos de investigación. Su comprobación mostraría una opción segura en los pacientes con *alopecia areata* crónica.

Calcipotriol

Análogo sintético de 1,25 dihidroxivitamina D. Es el análogo de vitamina D más eficaz. Causa irritación cutánea en 20 %, sobre todo en los pliegues y la cara.

En niños menores de 6 años se emplean 50 g/sem; en niños mayores de 12 años, hasta 75 g/sem; en adultos, hasta 100 g/sem. Es de 100 a 200 veces menos activo en causar hipercalcemia que el producto natural (calcitriol). Disponible en crema al 0,005 %; se aplica una o dos veces al día.

Calcitriol

Tiene menos efectos irritantes que el calcipotriol. Su aplicación no debe pasar de 35% de la superficie cutánea.

La dosis máxima es 30 g/d. No está indicado en niños ni durante el embarazo. En Europa está disponible en forma de pomada, 3 µg/g (al 0,0003 %). Se aplica cada 12 horas, durante 6 semanas.

Tacalcitol

Análogo sintético de la vitamina D3. Es el 1,24-dihidroxivitamina D3. Su efectividad es menor que la del calcipotriol y el calcitriol, pero con menos efectos colaterales, debido a su escasa absorción sistémica (menos de 0,5 %).

Se aplica una vez al día y se puede aplicar en la cara. Disponible en pomada o en crema al 0,0004 % (4 µg/g). No exceder la dosis de 10 g/d.

Maxacalcitol (1alfa,25-dihidroxi,22-oxacalcitriol)

Análogo sintético de la vitamina D3 no calcémico. Es el 1alfa,25-dihidroxi,22-oxacalcitriol. Es diez veces más eficaz en su actividad antiproliferativa que el calcipotriol o tacalcitol. Es de importancia clínica su uso tópico en la psoriasis.

Tabla 2. Mecanismo de acción de calcipotriol tópico²⁶

Trastorno	> DT	EAP	EAI
▲ Acantosis <i>nigricans</i> (tipo mixto)	X		X
▲ Acrodermatitis continua de Hallopeau	X		
▲ Papilomatosis confluyente y reticulada	X		X
▲ Metástasis cutáneas (cáncer de mama)		X	X
▲ Poroqueratosis actínica superficial diseminada	X		X
▲ Queratodermia palmoplantar epidermolítica	X	X	
▲ Eritema anular centrifugo	X	X	X
▲ Enfermedad de Grover	X	X	X
▲ Trastornos de queratinización: ictiosis, enfermedad	X	X	
▲ Nevus epidérmico verrucoso lineal inflamatorio	X	X	X
▲ Queratosis liquenoide crónica	X	X	X
▲ Amiloidosis liquénica	X	X	
▲ Esclerodermia localizada		X	X
▲ Síndrome de Reiter	X	X	
▲ Morfea/esclerodermia lineal		X	
▲ Pitiriasis <i>rubra pilosa</i>	X	X	X
▲ Prurigo nodular	X	X	X
▲ Dermatitis seborreica			X
▲ Síndrome de Sjögren-Larsson	X	X	
▲ Linfoma cutáneo de linfocitos T	X	X	
Vitiligo	Modificación de la homeostasis defectuosa del calcio		

> DT: mejoría de la diferenciación terminal; EAP: efecto antiproliferativo; EAI: efecto antiinflamatorio

CONCLUSIONES

- ▶ El déficit de vitamina D con frecuencia no es adecuadamente diagnosticado y tratado.
- ▶ El nivel sérico de la vitamina D es un indicador independiente de riesgo de cáncer y otras enfermedades crónicas.
- ▶ La dosis diaria recomendada de vitamina D3, para mantener sus niveles óptimos, es 800 UI/d.
- ▶ Si hay dificultad para la absorción de vitamina D, se recomienda la exposición a radiación UVB.
- ▶ El déficit de vitamina D se ha asociado a mayor propensión de cánceres (próstata, colon, mama), diabetes mellitus tipo 1, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, hipertensión arterial y obesidad.
- ▶ Los análogos de la vitamina D son de utilidad en diferentes enfermedades dermatológicas como psoriasis, dermatitis atópica, esclerodermia y lupus cutáneo crónico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lehmann B, Meurer M. Vitamina D metabolism. *Dermatol Ther*. 2010;23:2-12.
2. Norman A. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:491S-95S.
3. Armas LA, Dowell S, Akhter M, Duthuluru S, Huerter C, Hollis BW, et al. Ultraviolet-B radiation increases serum 25-hydroxyvitamin D levels: the effect of UVB dose and skin color. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:588-93.
4. Tomas MK, Demay MB. Vitamin D deficiency and disorders of vitamin D metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000;29:611-27.
5. Bogh MK, Schmedes AV, Philipsen PA, Thieden E, Wulf HC. Vitamin D production after UVB exposure depends on baseline vitamin D and total cholesterol but not on skin pigmentation. *J Invest Dermatol*. 2010;130:546-53.
6. Gilaberte Y, Aguilera J, Carrascosa JM, Figueroa F, Romání JF, Nagore E. La vitamina D: evidencias y controversias. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102:572-88.
7. Holick M. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 1995;61:638S-45S.
8. Bogh MK, Schmedes AV, Philipsen PA, Thieden E, Wulf HC. Vitamin D production after UVB exposure depends on baseline vitamin D and total cholesterol but not on skin pigmentation. *J Invest Dermatol*. 2010;130:546-53.
9. Vähävihi K, Ala-Houhala M, Peric M, Karisola P, Kautiainen H, Hasan T, et al. Narrow band ultraviolet B treatment improves vitamin D balance and alters antimicrobial peptide expression in skin lesions of psoriasis and atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2010;163:321-8.
10. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2008;37:113-119.
11. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin M, Virtanen S. Intake of vitamin D and risk of type I diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001;358:1500-3.
12. Cantorna M, Mahon B. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2004;229:1136-42.
13. Gouni-Berthold I, Krone W, Berthold HK. Vitamin D and cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2009;7:414-22.
14. Weinstock MA, Moses AM. Skin cancer meets vitamin D: the way forward for dermatology and public health. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:720-4.
15. Garland CF, Grant WB, Boucher BJ, Cross HS, Garland FC, Gillie O, et al. Vitamin D and cancer. *Dermatoendocrinol*. 2009;1:119-20.
16. Lorenz A, Gariatti M, Cannata L, et al. Vitamina D y sus derivados. *Act Terap Dermatol*. 2006;29:31-36.
17. 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.
18. Calcipotriol in other dermatological disorders. *Br J Clin Pract Suppl*. 1996; 83:29-31.
19. Bredesca E, Vignolio GP, Ferinelli N, et al. Non invasive evaluation of topical calcipotriol versus clobetasol in the treatment of psoriasis. *Actas Dermatol Venerol*. 1994;74:302-4.
20. Rivera M, Casova JM. Tacalcitol: un nuevo derivado de la vitamina D3 eficaz para el tratamiento de la psoriasis. *Piel*. 1999;14:118-21.
21. Mason J, Mason AR, Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2002;146(3):351-64.
22. Molin L. Topical calcipotriol combine with phytotherapy for psoriasis. *Dermatology*. 1999;198:375-82.
23. Kragballe K, Steijlen PM. Efficacy, tolerability and safety of calcipotriol unguent ointment disorders of keratinization. *Arch Dermatol*. 1995;131:556-560.
24. Alkhalifah A, Alsantali A, Wangs E, McElwee K, Shapiro J. Alopecia areata update. Part II. Treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:191-202.
25. Holm EA, Jemec GBE. The therapeutic potential of calcipotriol in diseases other than psoriasis. *Int J Dermatol*. 2002;41:38-43.

Correspondencia: Dr. Florencio Cortez Franco
 florocortez_2006@hotmail.com

Fecha de recepción: 3 de febrero de 2014.

Fecha de aprobación: 19 de febrero de 2014.