

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68iS1.10134>

## Asociación entre las concentraciones de vitamina D y de zinc y la aparición de carcinoma basocelular

### *Association between vitamin D and zinc levels and the development of basal cell carcinoma.*

María Teresa Rosas Morett,<sup>1</sup> Ernesto Velazco Manzo,<sup>2</sup> Patricia Aidé López Olmos<sup>1</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** El carcinoma basocelular es el cáncer de piel más común en todo el mundo y su prevalencia está en aumento, especialmente en personas de piel clara. La vitamina D y el zinc podrían influir en su manifestación.

**OBJETIVO:** Determinar si las concentraciones de vitamina D y de zinc se asocian con la aparición del carcinoma basocelular.

**METODOLOGÍA:** Revisión sistemática de la bibliografía siguiendo el procedimiento estandarizado de la colaboración Cochrane.

**RESULTADOS:** Se analizaron 12 artículos que cumplieron con los criterios de selección. Los resultados de la asociación entre estos elementos y el carcinoma basocelular son contrastantes. La complementación con vitamina D podría tener un efecto protector y reducir el riesgo de recurrencias, pero las concentraciones elevadas aumentan el riesgo debido a su relación con la exposición a la radiación ultravioleta. En cuanto al zinc, el efecto protector en la prevención del carcinoma basocelular se basa en sus propiedades antioxidantes, que podrían reducir los daños causados por la radiación solar.

**CONCLUSIONES:** Se necesitan más investigaciones para establecer pautas claras de tratamiento y de prevención de la complementación con vitamina D y para determinar la verdadera relación entre el zinc y el carcinoma basocelular.

**PALABRAS CLAVE:** Carcinoma basocelular; cáncer de piel; vitamina D; zinc.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Basal cell carcinoma is the most common skin cancer worldwide and its prevalence is increasing, especially in fair-skinned individuals. Vitamin D and zinc may influence its presence.

**OBJECTIVE:** To determine whether vitamin D and zinc levels are associated with the development of basal cell carcinoma.

**METHODOLOGY:** A systematic review of the literature was carried out following the standardized procedure of the Cochrane collaboration.

**RESULTS:** Twelve articles that met the selection criteria were analyzed. The results on the association between these elements and the development of basal cell carcinoma are contrasting. Vitamin D supplementation may have a protective effect and reduce the risk of recurrences, but elevated levels increase the risk due to its association with exposure to ultraviolet radiation. Regarding zinc, the protective effect in the prevention of basal cell carcinoma is based on its antioxidant properties, which could reduce damage caused by solar radiation.

<sup>1</sup> Dermatóloga egresada del diplomado de Cirugía dermatológica y oncológica.

<sup>2</sup> Dermatólogo y cirujano dermatológico.

Servicio de Cirugía Dermatológica y Dermato-Oncológica, Instituto Dermatológico de Jalisco Dr. José Barba Rubio, Secretaría de Salud Jalisco, Zapopan, Jalisco, México.

**Recibido:** agosto 2024

**Aceptado:** septiembre 2024

#### Correspondencia

María Teresa Rosas Morett  
dermatete@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Rosas-Morett MT, Velazco-Manzo E, López-Olmos PA. Asociación entre las concentraciones de vitamina D y de zinc y la aparición de carcinoma basocelular. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (Supl. 1): S62-S73.

**CONCLUSIONS:** More research is needed to establish clear guidelines for the treatment and prevention of vitamin D supplementation and to determine the true relationship between zinc and the development of basal cell carcinoma.

**KEYWORDS:** Basal cell carcinoma; Skin cancer; Vitamin D; Zinc.

## ANTECEDENTES

En los últimos 20 años se ha reportado un aumento de la incidencia del cáncer de piel no melanoma, en particular del carcinoma basocelular, que también es el cáncer más frecuente en todo el mundo en población con piel clara y es cada vez más común diagnosticarlo en adultos jóvenes.<sup>1-4</sup>

Existe evidencia que sugiere que la vitamina D puede desempeñar un papel protector contra el carcinoma basocelular, pues tiene la capacidad de antagonizar con la vía *sonic hedgehog*, que es clave en el desarrollo tumoral; aunque también existen estudios que mencionan que las concentraciones elevadas de esta vitamina se asocian con mayor radiación ultravioleta y, por tanto, con mayor riesgo de carcinoma basocelular.<sup>5-12</sup> **Figura 1**

El zinc tiene propiedades antioxidantes y se ha descrito su utilidad en la prevención del daño inducido por la radiación ultravioleta, lo que, en teoría, disminuiría la incidencia de tumores malignos. De aquí que se considere que las concentraciones bajas de este elemento podrían ser un factor de riesgo de carcinoma basocelular.<sup>5,13,14,15</sup>

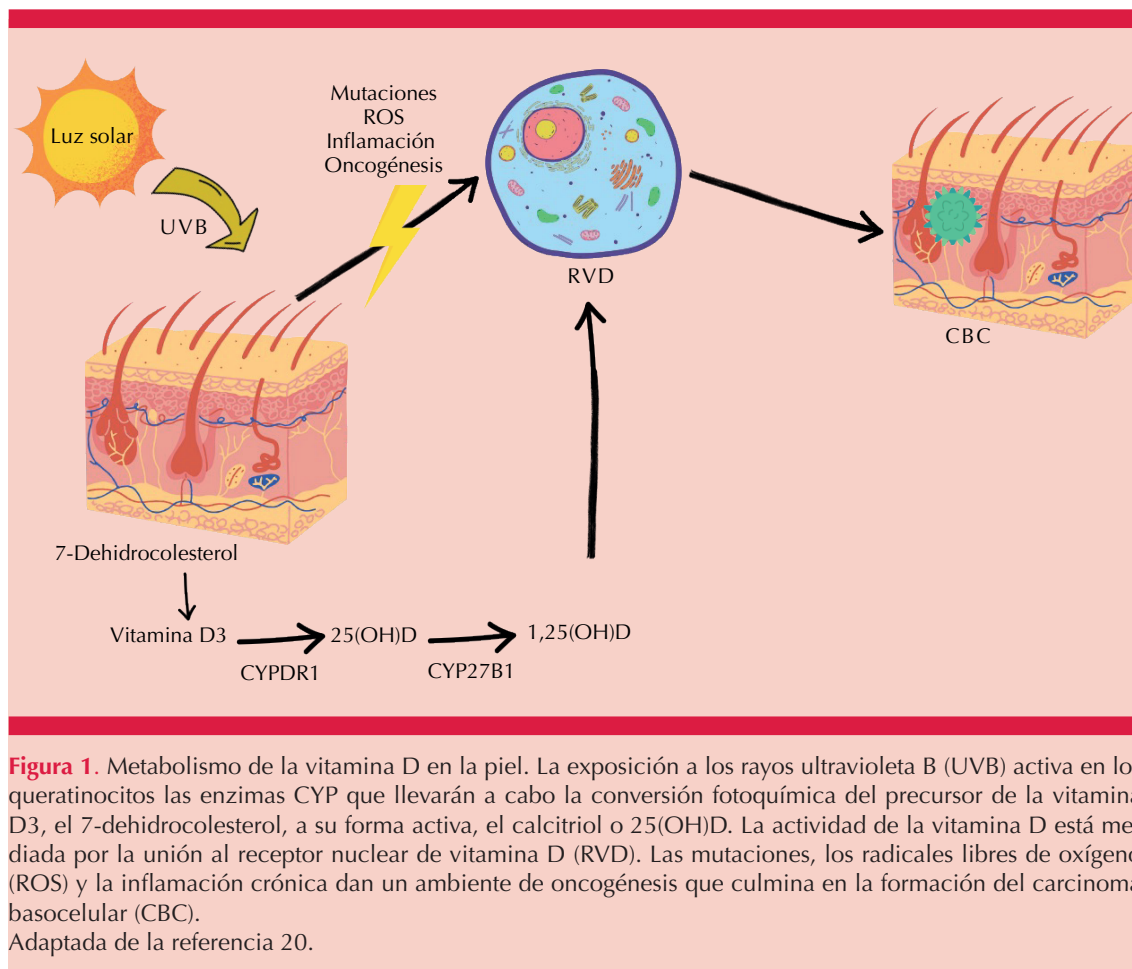
Sin embargo, a pesar de que existen algunos estudios que han investigado las concentraciones de vitamina D y de zinc en distintas enferme-

dades neoplásicas, se han hecho muy pocos en pacientes con carcinoma basocelular.

## METODOLOGÍA

Investigación en la que se siguió el procedimiento estandarizado de la colaboración Cochrane para revisiones sistemáticas. Para el reporte de los resultados se utilizó la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) de 2020.<sup>16</sup> La investigación se llevó a cabo en PubMed, en el servicio en línea EThOS e-theses, en la Biblioteca Cochrane y en el registro de ensayos clínicos (ClinicalTrials.gov) a cargo de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos (<https://clinicaltrials.gov/>).

La búsqueda se restringió a metanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de casos y controles y revisiones, publicados en inglés, español o ambos, con restricción de fecha hasta el 15 de julio de 2023. Los criterios de inclusión fueron: estudios con hombres o mujeres, de cualquier edad, con diagnóstico de carcinoma basocelular. Los criterios de exclusión fueron: estudios efectuados con modelos murinos o en los que el tratamiento con vitamina D o zinc se hubiera administrado por vía tópica. En cuanto a las revisiones y a los metanálisis, se llevó a cabo una búsqueda final de los ensayos clínicos incluidos, así como de las referencias



en los mismos para identificar los artículos que cumplieran con los criterios de selección.

Las palabras clave y los operadores booleanos utilizados para la búsqueda fueron: "carcinoma basocelular" Y "vitamina D" O "zinc", "basal cell carcinoma" AND "vitamin D" OR "zinc". La estrategia de búsqueda fue a través de la URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%22vitamin+D%22+OR+%22zinc%22+AND+%22basal+cell+carcinoma%22>. Para la extracción de datos se utilizó una plantilla del programa Excel de Microsoft® 2016. Para realizar pruebas de homogeneidad, los datos obtenidos se estratificaron de acuerdo con las características de los pacientes

y las intervenciones de tratamiento. Con base en el diseño se utilizó el Sistema GRADE (*Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation*)<sup>17</sup> para evaluar de manera sistemática y clara la evidencia científica encontrada.

## RESULTADOS

Tras la búsqueda bibliográfica efectuada, se analizaron 12 artículos que cumplieron con los criterios de selección, ninguno de ellos correspondió a revisiones sistemáticas o metanálisis. Se estableció el riesgo de sesgo y se extrajo la información de los que obtuvieron riesgo bajo (**Cuadro 1**). En todos, las concentraciones séricas

Cuadro 1. Síntesis de la información obtenida en la revisión sistemática

Autor/año	Tipo de estudio	Tamaño de la muestra	Sexo, edad	Administración complementaria	Conclusiones
Tang y col. <sup>18</sup> 2010	Casos y controles	36,282	Hombres 100%, 73 años	No	Las concentraciones séricas de vitamina D más altas se asociaron con menor probabilidad de padecer cáncer de piel no melanoma (OR = 0.53, IC95%: 0.30-0.93, p = 0.026)
Asgari y col. <sup>21</sup> 2010	Casos y controles	440	Hombres 52%, 54.9 años	No	Las concentraciones suficientes de vitamina D ( $\geq 30$ ng/mL) implicaron mayor riesgo de carcinoma basocelular (OR = 3.61, IC95%: 1.00-13.10, p = 0.03)
Eide y col. <sup>22</sup> 2011	Cohorte	3223	Mujeres 89%, 65.9 años	No	Las concentraciones de vitamina D no deficientes ( $> 15$ ng/mL) se asociaron con carcinoma basocelular (OR = 1.7, IC95%: 1.04-2.7, p < 0.05)
Tang y col. <sup>25</sup> 2011	Ensayo clínico	36,282	Mujeres 100%, 50-79 años	400 UI al día de vitamina D (colecalciferol)	No hubo diferencias en la incidencia de casos con cáncer de piel no melanoma entre el grupo que recibió el tratamiento y el placebo (RR = 1.02, IC95%: 0.95-1.07)
Van der Pols y col. <sup>23</sup> 2013	Prospectivo	1191	Mujeres 55%, 54 años	No	Los pacientes con concentraciones de vitamina D mayores de 30 ng/mL manifestaron más comúnmente carcinoma basocelular (OR = 1.51, IC95%: 1.10-2.07, p = 0.01)
Park y col. <sup>26</sup> 2016	Prospectivo	105,290	Mujeres 61%, 40-75 años	No	La ingesta de 400 UI o más al día de vitamina D, por complementación o por ingesta dietética, otorgó mayor riesgo de carcinoma basocelular (RR = 1.07, IC95%: 1.03-1.12, p = 0.03)
Ince y col. <sup>27</sup> 2019	Ensayo clínico	496	Hombres 57%, 69 años	50 mil UI a la semana de vitamina D (colecalciferol)	El reemplazo de vitamina D redujo el riesgo de recurrencia de carcinoma basocelular del 9.6 al 3.4% (p < 0.05)
Vornicescu y col. <sup>19</sup> 2020	Casos y controles	111	Hombres 55.8%, 71 años	No	Las concentraciones de vitamina D fueron más bajas en el grupo de pacientes y en los casos con tumores múltiples y recurrentes (diferencias estadísticamente no significativas)
Pasarelli y col. <sup>28</sup> 2020	Ensayo clínico	2559	Hombres 63%, 59 años	1000 UI al día de vitamina D (colecalciferol)	La incidencia de carcinoma basocelular no se relacionó con la complementación de vitamina D (RR = 0.96; IC95%: 0.73-1.26)
Liang y col. <sup>24</sup> 2021	Cohorte	4566	Mujeres 100%, 30-55 y 25-42 años	No	Las concentraciones de vitamina D en el cuartil más alto ( $>31.4$ a $>34.2$ ng/mL) confirieron dos veces más riesgo de padecer carcinoma basocelular (OR = 2.07, IC95% 1.52-2.80, p < 0.0001)
Moisejenko-Coluboviča y col. <sup>20,2022</sup>	Transversal	79	Mujeres 58%, 37-90 años	No	El 94.9 % tuvo concentraciones insuficientes de vitamina D. Los carcinomas basocelulares de alto riesgo tuvieron una correlación negativa entre la expresión estromal de la proteína de unión y la vía SHH (r = -0.56)
Majidi y col. <sup>29</sup> 2017	Casos y controles	98	Hombres 53.1%, 63.08 años	No	Disminución en las concentraciones séricas de zinc en pacientes con carcinoma basocelular cuando se les comparó con los controles (78.65 $\pm$ 12.83 vs 89.39 $\pm$ 12.47 $\mu$ g/dL, p = 0.000)

OR: razón de momios; IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo.

de 25-hidroxi vitamina D se utilizaron como reflejo del estado de la vitamina D.

### La vitamina D como factor protector

En 2010 Tang y colaboradores<sup>18</sup> publicaron un estudio anidado de casos y controles que incluyó a 36,282 pacientes masculinos de raza caucásica, con edad promedio de 73 años. Su objetivo fue conocer cuál era la relación entre las concentraciones de vitamina D y el cáncer de piel no melanoma. Estimaron el riesgo a través de la razón de momios (OR) con un intervalo de confianza del 95% (IC95%). Las características epidemiológicas entre los sujetos con y sin cáncer fueron similares. La concentración promedio de vitamina D en toda la muestra fue de 23 ng/mL, consistente con los valores reportados en población mayor de 70 años y originaria de Estados Unidos.

Las concentraciones séricas de vitamina D ubicadas en los quintiles más altos se asociaron con menor probabilidad de cáncer de piel no melanoma, cuando se ajustaron a la edad, índice de masa corporal (IMC) y estación del año ( $p = 0.032$ ) y cuando se ajustaron al tabaquismo y a la actividad de caminar al aire libre ( $p = 0.044$ ).

También observaron que, aunque la ingesta diaria de vitamina D fue similar en ambos grupos, los hombres con concentración de vitamina D en el quintil más alto ( $\geq 29.9$  ng/mL) tuvieron un 47% menos probabilidades de padecer la neoplasia cuando se les comparó con los que tenían concentraciones en el quintil más bajo (OR = 0.53, IC95%: 0.30-0.93,  $p = 0.026$ ). Los autores sugieren que, tal vez, el aumento de las concentraciones de vitamina D pueda ser un factor protector contra el cáncer de piel no melanoma. Este estudio no analiza, de manera independiente, los resultados en sujetos con carcinoma basocelular y aquéllos con carcinoma de células escamosas.

Vornicescu y su grupo,<sup>19</sup> en 2020, llevaron a cabo un estudio de casos y controles para determinar la asociación entre las concentraciones séricas de vitamina D y el carcinoma basocelular. El grupo con carcinoma basocelular incluyó 52 sujetos, con edad promedio de 71 años y predominio de hombres (55.8%). El grupo control estuvo conformado por 59 sujetos, con edad promedio de 73 años y predominio de hombres (54.2%). Los valores de vitamina D fueron más bajos en el grupo de pacientes (12.8 ng/mL) que en el grupo de controles (14.2 ng/mL), aunque sin diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.1$ ). Estos resultados no se vieron influidos por el fototipo de piel, el uso de protector solar o el IMC. Los autores también observaron que las concentraciones promedio de vitamina D eran más bajas en los pacientes con tumores múltiples y recurrentes (11.0 ng/mL) que en los tumores únicos (13.8 ng/mL) o múltiples (13.0 ng/mL), aunque mencionan que, debido al tamaño pequeño de la muestra, no encontraron diferencias significativas.

En 2022, Moisejenko-Goluboviča y su grupo<sup>20</sup> investigaron, en pacientes con carcinoma basocelular, las concentraciones de vitamina D sérica y las relacionaron con la expresión de la proteína de unión de la vitamina D cutánea y con la vía *sonic hedgehog*, a través de técnicas de inmunohistoquímica. Incluyeron a 79 pacientes entre 37 y 90 años, de los que 46 (58%) eran mujeres. Encontraron que 75 (94.9%) sujetos tenían concentraciones insuficientes de vitamina D, sin diferencias significativas respecto a variables como el sexo, los distintos tipos de carcinoma basocelular, los tumores primarios y recurrentes, ni tampoco entre tumores de bajo y alto riesgo.

Respecto a los resultados de las técnicas de inmunohistoquímica, observaron que las células tumorales con mayor expresión de la vía *sonic hedgehog* tenían menor expresión de la proteína de unión de la vitamina D y viceversa. Además, en los carcinomas basocelulares de alto riesgo encontraron una correlación negativa entre la

expresión estromal de la proteína de unión y la vía *sonic hedgehog* ( $r = -0.56$ ), lo que evidencia un vínculo entre la vitamina D, las proteínas implicadas en su metabolismo y la vía de señalización *sonic hedgehog*. Los autores concluyen que las concentraciones más altas de vitamina D en suero se correlacionan con la aparición de neoplasias con un pronóstico más favorable.

### La vitamina D como factor de riesgo

En el estudio publicado en 2010 por Asgari y colaboradores<sup>21</sup> se incluyeron 220 pacientes con carcinoma basocelular y 220 sujetos control, con límites de edad de 28 y 78 años, de los que 212 (48%) eran mujeres. Los modelos se ajustaron de acuerdo con el IMC, el tabaquismo, el nivel de estudios, la exposición al sol o a los rayos X y los antecedentes personales de cáncer. Midiéron las concentraciones séricas de vitamina D y encontraron que, por cada incremento de 1 ng/mL de vitamina D, el riesgo de carcinoma basocelular se elevaba un 3%. Además, los pacientes con concentraciones suficientes de vitamina D ( $\geq 30$  ng/mL) tuvieron mayor riesgo de carcinoma basocelular cuando se les comparó con sujetos con concentraciones deficientes ( $< 10$  ng/mL) [OR = 3.61, IC95%: 1.00-13.10,  $p = 0.03$ ], lo que, de acuerdo con los autores, pudiera estar relacionado con la exposición solar acumulada.

En 2011 Eide y su grupo<sup>22</sup> publicaron un estudio tipo cohorte que incluyó a 3223 pacientes caucásicos, quienes habían buscado atención relacionada con la osteoporosis o la densidad mineral ósea baja. La media de edad fue de 65.9 años y 2878 (89%) eran mujeres. Les midieron las concentraciones séricas de vitamina D en la consulta inicial. De ellos, 966 (30%) tenían concentraciones suficientes de vitamina D ( $\geq 30$  ng/mL) y 2257 (70%) concentraciones deficientes ( $< 15$  ng/mL). Del total de la muestra, 240 (7%) padecieron cáncer de piel no melanoma, principalmente del tipo carcinoma basocelular con 191 (80%) casos, de los que 28 (12%), además

de carcinoma basocelular tuvieron carcinoma de células escamosas. Las concentraciones de vitamina D mayores de 15 ng/mL, es decir, concentraciones no deficientes, se asociaron con cáncer (OR = 1.7, IC95%: 1.04-2.7,  $p < 0.05$ ), riesgo que persistió después de ajustar los factores adicionales, como la edad, el sexo y la estación del año en que se determinó la vitamina D (OR = 1.8, IC95%: 1.1-2.9,  $p < 0.05$ ), aunque la relación directa entre la exposición a la radiación ultravioleta con la vitamina D y la aparición de cáncer de piel fue un factor de confusión.

En un estudio prospectivo publicado en el año 2013 Van der Pols y colaboradores<sup>23</sup> investigaron la asociación entre las concentraciones de vitamina D y el riesgo de padecer cáncer de piel. Se incluyeron 1191 adultos, 655 (55%) mujeres, con edad promedio de 54 años, a quienes les determinaron las concentraciones basales de vitamina D y se dio seguimiento para analizar la incidencia de cáncer de piel, que se ajustó a la edad, al sexo, al tiempo transcurrido fuera de casa y al fenotipo. Durante el seguimiento a 11 años, 300 (25%) participantes manifestaron carcinoma basocelular. De ellos, los que tuvieron concentraciones de vitamina D mayores de 30 ng/mL padecieron más comúnmente carcinoma basocelular cuando se les comparó con los que tuvieron concentraciones menores (OR = 1.51, IC95%: 1.10-2.07,  $p = 0.01$ ).

Liang y su grupo<sup>24</sup> publicaron en 2021 un estudio prospectivo que incluyó dos cohortes anidadas, con el objetivo de investigar la asociación entre las concentraciones séricas de vitamina D y el riesgo de padecer carcinoma basocelular en mujeres caucásicas. Los sujetos en estudio tuvieron seguimiento cada dos años para contestar un cuestionario, estimar la incidencia de cáncer de piel y medir las concentraciones séricas de vitamina D. La primera cohorte inició en 1976, incluyó a mujeres de 30 a 55 años, de las que 387 padecieron carcinoma basocelular y 1641 constituyeron el grupo control. La segunda

cohorte inició en 1989, incluyó a mujeres de 25 a 42 años, de ellas, 123 tuvieron carcinoma basocelular y 2415 fueron controles. Después de ajustar los resultados a variables como la edad, la estación del año, el fototipo de piel y el índice de radiación ultravioleta, encontraron que las concentraciones de vitamina D se relacionaron positivamente con el riesgo de carcinoma basocelular, pues, al comparar a las mujeres en el cuartil más alto de vitamina D ( $> 31.4$ - $> 34.2$  ng/mL) con aquéllas cuyas concentraciones estaban en el cuartil más bajo ( $\leq 19.6$  a  $\leq 20.4$  ng/mL), observaron que las primeras tenían dos veces más riesgo de padecerlo (OR = 2.07, IC95% 1.52-2.80,  $p < 0.0001$ ).

#### Efecto de la ingesta de vitamina D en el carcinoma basocelular

En 2011 Tang y colaboradores,<sup>25</sup> en un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo, evaluaron los efectos del tratamiento con vitamina D y calcio en la aparición de cáncer de piel. Incluyeron a 36,282 mujeres posmenopáusicas, de 50 a 79 años, quienes recibieron diariamente y de forma aleatoria 1000 mg de calcio elemental más 400 UI de vitamina D (colecalférol) o placebo, con autoinformes anuales. Después de un seguimiento promedio de 7 años, no hubo diferencias en la incidencia de casos de cáncer de piel no melanoma, entre el grupo que recibió el tratamiento y el grupo placebo (1683 *versus* 1655 casos, respectivamente, riesgo relativo [RR] = 1.02, IC95%: 0.95-1.07), resultado que no se modificó cuando se analizó la incidencia por subgrupos respecto a la edad, el IMC, la ingesta total de vitamina D, la radiación solar o el antecedente de cáncer de piel.

Otro estudio que también tuvo como objetivo investigar si la vitamina D, indicada por vía oral, tiene un efecto protector contra el cáncer de piel, fue el publicado en 2016 por Park y su grupo,<sup>26</sup> quienes de manera prospectiva incluyeron a 105,290 pacientes caucásicos con límites

de edad de 40 y 75 años. De ellos, 63,760 eran mujeres pertenecientes al Estudio de Salud de las Enfermeras (1984-2010) y 41,530 eran hombres del Estudio de Seguimiento de Profesionales de la Salud (1986-2010). Los evaluaron cada 2 a 4 años para determinar la incidencia de cáncer de piel y conocer la ingesta de vitamina D, con un seguimiento de 24 a 26 años. La incidencia de carcinoma basocelular fue de 20,840 casos y la ingesta promedio de vitamina D fue de 124.8 a 638.2 UI al día en mujeres y de 156.0 a 775.3 UI al día en hombres. Encontraron que los sujetos con concentraciones incrementadas de vitamina D, por complementación o por ingesta dietética, tuvieron mayor riesgo de carcinoma basocelular, aun después del análisis multivariado (RR = 1.13, IC95% 1.07-1.20,  $p < 0.01$ ). Este riesgo fue dosis-dependiente, pues fue mayor en los sujetos que tomaron  $\geq 400$  UI al día (RR = 1.07, IC95%: 1.03-1.12,  $p = 0.03$ ) que los que no recibieron el complemento. Los autores concluyen que la ingesta de vitamina D se asoció positivamente con el riesgo de carcinoma basocelular, por lo que no apoyan su papel benéfico en la carcinogénesis del cáncer de piel.

Ince y colaboradores,<sup>27</sup> en 2019, llevaron a cabo un estudio prospectivo con 496 pacientes con diagnóstico de carcinoma basocelular para determinar si tenían deficiencia de vitamina D y cuál era el efecto de la administración complementaria en las tasas de recurrencia. Predominaron los hombres ( $n = 283$ , 57%) y un promedio de edad de 69 años. Encontraron que en el 9.6% de los pacientes con recurrencia del carcinoma basocelular, la concentración promedio de vitamina D fue de 10.12 ng/mL, mientras que, después de la complementación con vitamina D (colecalférol), las concentraciones promedio se elevaron a 40.1 ng/mL ( $p < 0.05$ ) y las recurrencias disminuyeron al 3.4% ( $p < 0.05$ ). Los autores concluyeron que la administración de vitamina D en los pacientes con diagnóstico previo de carcinoma basocelular redujo el riesgo de recurrencia de carcinoma basocelular.

Pasarelli y colaboradores,<sup>28</sup> en 2020, hicieron un estudio con 2259 pacientes con media de edad de 59 años, de los que 1423 (63%) eran hombres. Su objetivo fue determinar si la suplementación diaria con vitamina D modificaba el riesgo de carcinoma basocelular. Los sujetos recibieron de forma aleatoria 1000 UI al día de vitamina D (colecalférol) *versus* placebo por 3 a 5 años. Durante el tiempo de seguimiento, que en promedio fue de 8 años, 200 (9%) sujetos fueron diagnosticados con carcinoma basocelular. Esta incidencia no se relacionó con haber tomado o no la vitamina (RR = 0.96; IC95%: 0.73-1.26), por lo que concluyeron que la administración complementaria de vitamina D no reduce la aparición de este tipo de cáncer.

#### Relación del zinc y el carcinoma basocelular

En cuanto a las concentraciones de zinc y su relación con el carcinoma basocelular, el único estudio que encontramos fue el de Majidi y colaboradores,<sup>29</sup> publicado en 2017, y tuvo como objetivo determinar la variación del zinc en pacientes con este tipo de cáncer. Incluyeron 40 casos y 58 controles, con predominio de hombres en el 53.1% de la muestra. En cada sujeto se estimó la ingesta de nutrientes a través del recordatorio dietético en las últimas 24 horas durante dos días y no hubo diferencias entre grupos respecto a la ingesta de grasas, carbohidratos, proteínas o calorías. Reportaron disminución en las concentraciones séricas de zinc en pacientes con carcinoma basocelular cuando se les comparó con los controles ( $78.65 \pm 12.83$  vs  $89.39 \pm 12.47$   $\mu\text{g/dL}$ ,  $p = 0.000$ ). En el análisis de regresión logística no encontraron relación entre las concentraciones de zinc y el IMC o el tabaquismo.

En la búsqueda bibliográfica no encontramos una revisión sistemática que determine la asociación entre las concentraciones de tales elementos y este tipo de cáncer. Consideramos que, en caso de establecer una relación, la

administración complementaria de vitamina D, zinc o ambos podría ser útil en la prevención del carcinoma basocelular.

#### DISCUSIÓN

La vitamina D inhibe la vía de señalización *sonic hedgehog*, clave en la patogénesis del carcinoma basocelular, impidiendo así el crecimiento tumoral.<sup>20</sup> El zinc, por su actividad antioxidante, podría ser útil para prevenir esta enfermedad.<sup>29</sup> Sin embargo, el papel que estos dos elementos tienen en la aparición del carcinoma basocelular sigue siendo controvertido.

La síntesis de vitamina D, inducida por la radiación ultravioleta, se ha relacionado con propiedades antineoplásicas en células normales y cancerosas de la piel, lo que genera un debate sobre el equilibrio entre los posibles beneficios y riesgos en la prevención de este tipo de cáncer.<sup>1,28</sup>

Por un lado, hay estudios que demuestran que una menor expresión estromal de la proteína de unión de la vitamina D se correlaciona con mayor expresión de la vía *sonic hedgehog*,<sup>20</sup> lo que podría explicar por qué las concentraciones séricas más altas de esta vitamina se asocian con menor probabilidad de padecer carcinoma basocelular, y por qué los tumores múltiples y recurrentes tienen concentraciones de vitamina D más bajas que los tumores únicos, hechos que suceden independientemente de factores como la edad, el IMC, el tabaquismo o la actividad física;<sup>18,19</sup> es decir, estos estudios demuestran que la vitamina D puede ser un factor protector y de buen pronóstico en estos pacientes.

Pero, por otra parte, los estudios comparativos basados en la población, de casos y controles y cohortes, contradicen estos hallazgos porque, al parecer, las concentraciones elevadas de vitamina D se asocian con mayor exposición a la radiación ultravioleta, factor determinante para la aparición



del cáncer de piel,<sup>1,20,21</sup> de tal forma que hay investigaciones que reportan que por cada incremento de 1 ng/mL de vitamina D, el riesgo de carcinoma basocelular se eleva un 3% y que los pacientes con concentraciones suficientes tienen 1.51 a 3.61 veces más riesgo de padecer este tipo de neoplasia, resultados que no se modifican en los análisis multivariados relacionados con la edad, el sexo, el tiempo transcurrido fuera de casa, el fenotipo cutáneo, la estación del año y el índice de radiación ultravioleta.<sup>21-24</sup>

Los ensayos clínicos que han investigado si la ingesta de vitamina D tiene influencia en la aparición del carcinoma basocelular también son controvertidos. Uno de ellos demostró que los sujetos que tomaron  $\geq 400$  UI al día de vitamina D tuvieron mayor riesgo de carcinoma basocelular que los que no recibieron el complemento,<sup>26</sup> pero encontramos otro en el que la vitamina D tuvo un efecto positivo en la incidencia de recurrencias, pues después de la complementación la recurrencia disminuyó del 9.6 al 3.4%.<sup>27</sup> Para continuar con el debate, encontramos dos investigaciones en las que los sujetos recibieron 400 o 1000 UI de vitamina D (colecalfiferol) al día y no observaron diferencias en la incidencia de casos con cáncer de piel no melanoma, con respecto a tomar o no la vitamina.<sup>25,28</sup>

En cuanto al zinc, el estrés oxidativo y la producción anormal de radicales libres son factores determinantes para la aparición del carcinoma basocelular, por lo que las actividades antioxidantes de este elemento podrían parecer decisivas para su prevención porque, en cultivos de fibroblastos humanos, se ha demostrado que esta función antioxidante protege contra el daño de la radiación ultravioleta, de tal forma que la disminución de las concentraciones séricas de zinc puede deberse a su consumo durante el estrés oxidativo.<sup>30,31,32</sup>

Lo anterior invita a pensar que su presencia puede ayudar a reducir las neoplasias malignas

como el carcinoma basocelular, como lo demostró el único estudio que encontramos al respecto, en el que hallaron una disminución en las concentraciones séricas de zinc en pacientes con carcinoma basocelular cuando se les comparó con los controles.<sup>29</sup>

## CONCLUSIONES

Mientras algunos autores mencionan que la ingesta de vitamina D tiene un efecto benéfico en el riesgo de padecer carcinoma basocelular y que, incluso, puede disminuir las recurrencias, otros comentan que la complementación no reduce su aparición e, incluso, que sus concentraciones elevadas confieren mayor probabilidad de padecerlo. Por ello, consideramos que se requieren más investigaciones que uniformen los diseños de los estudios y las dosis complementarias y se tomen en cuenta las mismas variables de confusión, pues estos factores pueden ser responsables de los resultados discordantes. En cuanto a las concentraciones de zinc y su asociación con el carcinoma basocelular, también se requieren investigaciones que corroboren lo mencionado en el único artículo que encontramos publicado. Los estudios con estas características podrían facilitar la elaboración de metanálisis que proporcionen un mayor nivel de evidencia respecto al papel de estos elementos en la génesis del carcinoma basocelular. Por último, de manera general, podríamos recomendar que las concentraciones séricas de vitamina D y de zinc se determinen regularmente en los sujetos con carcinoma basocelular, para considerar su reemplazo cuando éstas sean deficientes.

## REFERENCIAS

1. Saleh GM, Desai P, Collin JRO, Hussain B, et al. Incidence of eyelid basal cell carcinoma in England: 2000-2010. *Br J Ophthalmol* 2017; 101: 209-212. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-308261
2. Chinem VP, Miot HA. Epidemiology of basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol* 2011; 86: 292-305. doi:10.1590/s0365-05962011000200013

3. Garcias-Ladaria J, Morales-Morato FJ, Cuadrado Rosón M, Rocamora V. Basal cell carcinoma in young adults. *Actas Dermosifiliogr* 2017; 108: 376-377. doi:10.1016/j.ad.2016.10.012
4. Delfino S, Innocenzi D, Di Lorenzo G, Persichetti P, et al. An increase in basal cell carcinoma among the young: an epidemiological study in a middle-south Italian population. *Anticancer Res* 2006; 26: 4979-4983.
5. Matas-Nadal C, Sagristà M, Gómez-Arbonés X, Aguayo OR, et al. Risk factors for early-onset basal cell carcinomas and the trend towards their female predominance. *J Dtsch Dermatol Ges* 2021; 19: 364-371. doi:10.1111/ddg.14390
6. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitamin D and the skin: what should a dermatologist know? *G Ital Dermatol Venereol* 2019; 154: 669-680. doi:10.23736/S0392-0488.19.06433-2
7. Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB, Elias PR, et al. Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences. *Science* 1980; 210: 203-205. doi:10.1126/science.6251551
8. Wyatt C, Neale RE, Lucas RM. Skin cancer and vitamin D: an update. *Melanoma Manag* 2015; 2: 51-61. doi:10.2217/mmt.14.31
9. Martin-Gorgojo A, Gilaberte Y, Nagore E. Vitamin D and skin cancer: An epidemiological, patient-centered update and review. *Nutrients* 2021; 13: 4292. doi:10.3390/nu13124292
10. Tang JY, Fu T, Lau C, Asgari MM. Vitamin D in cutaneous carcinogenesis: part II. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 817. e1-11. doi:10.1016/j.jaad.2012.07.022
11. Vishlaghi N, Lisse TS. Exploring vitamin D signalling within skin cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2020; 92: 273-281. doi:10.1111/cen.14150
12. Clifopoulos C. Vitamin D: An overview. *Mediterr J Rheumatol* 2017; 28: 206-209. doi:10.31138/mjr.28.4.206
13. Costache M, Georgescu TA, Oproiu AM, Nica AE, et al. Emerging concepts and latest advances regarding the etiopathogenesis, morphology and immunophenotype of basal cell carcinoma. *Rom J Morphol Embryol* 2018; 59: 427-433.
14. Gupta M, Mahajan VK, Mehta KS, Chauhan PS. Zinc therapy in dermatology: a review. *Dermatol Res Pract* 2014; 2014: 709152. doi:10.1155/2014/709152
15. Zou P, Du Y, Yang C, Cao Y. Trace element zinc and skin disorders. *Front Med (Lausanne)* 2023; 9: 1093868. doi:10.3389/fmed.2022.1093868
16. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Moher D, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372: 71. doi:10.1136/bmj.n71
17. Mendoza PC, García CM. Sistema GRADE, evaluación sistemática y transparente. *Reumatol Clin* 2018; 14: 65-67. doi:10.1016/j.reuma.2017.07.010
18. Tang JY, Parimi N, Wu A, Bauer DC, et al. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. Inverse association between serum 25(OH) vitamin D levels and non-melanoma skin cancer in elderly men. *Cancer Causes Control* 2010; 21: 387-391. doi:10.1007/s10552-009-9470-4
19. Vornicescu C, Ungureanu L, Şenilă SC, Mişu MC, et al. Assessment of sun-related behavior and serum vitamin D in basal cell carcinoma: Preliminary results. *Exp Ther Med* 2020; 20: 187. doi:10.3892/etm.2020.9317
20. Moisejenko-Goluboviča J, Groma V, Svirskis Š, Ivanova A. Serum vitamin D levels explored in the Latvian cohort of patients with basal cell carcinoma linked to the Sonic Hedgehog and vitamin D binding protein cutaneous tissue indices. *Nutrients* 2022; 14: 3359. doi:10.3390/nu14163359
21. Asgari MM, Tang J, Warton ME, Friedman GD, et al. Association of prediagnostic serum vitamin D levels with the development of basal cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 1438-1443. doi:10.1038/jid.2009.402
22. Eide MJ, Johnson DA, Jacobsen GR, Johnson CC, et al. Vitamin D and nonmelanoma skin cancer in a health maintenance organization cohort. *Arch Dermatol* 2011; 147: 1379-1384. doi:10.1001/archdermatol.2011.231
23. van der Pols JC, Russell A, Bauer U, Green AC, et al. Vitamin D status and skin cancer risk independent of time outdoors: 11-year prospective study in an Australian community. *J Invest Dermatol* 2013; 133: 637-641. doi:10.1038/jid.2012.346
24. Liang G, Nan H, Qureshi AA, Han J. Pre-diagnostic plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of non-melanoma skin cancer in women. *PLoS One* 2021; 7: e35211. doi:10.1371/journal.pone.0035211
25. Tang JY, Fu T, Leblanc E, Stefanick ML, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of nonmelanoma and melanoma skin cancer: post hoc analyses of the women's health initiative randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3078-3084. doi:10.1200/JCO.2011.34.5967
26. Park SM, Li T, Wu S, Cho E, et al. Vitamin D intake and risk of skin cancer in us women and men. *PLoS One* 2016; 11: e0160308. doi:10.1371/journal.pone.0160308
27. Ince B, Yildirim MEC, Dadaci M. Assessing the effect of vitamin D replacement on basal cell carcinoma occurrence and recurrence rates in patients with vitamin D deficiency. *Horm Cancer* 2019; 10: 145-149. doi:10.1007/s12672-019-00365-2
28. Passarelli MN, Karagas MR, Mott LA, Baron JA, et al. Risk of keratinocyte carcinomas with vitamin D and calcium supplementation: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2020; 112: 1532-1539. doi:10.1093/ajcn/nqaa267
29. Majidi Z, Djalali M, Javanbakht MH, Foldsaz K, et al. Evaluation of the level of zinc and malondialdehyde in basal cell carcinoma. *Iran J Public Health* 2017; 46: 1104-1109.
30. Nitzan YB, Cohen AD. Zinc in skin pathology and care. *J Dermatolog Treat* 2006; 17: 205-210. doi:10.1080/09546630600791434
31. Prasad AS, Bao B, Beck FW, Sarkar FH, et al. Antioxidant effect of zinc in humans. *Free Radic Biol Med* 2004; 37: 1182-1190. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2004.07.007
32. Leccia MT, Richard MJ, Favier A, Béani JC. Zinc protects against ultraviolet A1-induced DNA damage and apoptosis in cultured human fibroblasts. *Biol Trace Elem Res* 1999; 69: 177-190. doi:10.1007/BF02783870

## EVALUACIÓN

1. El papel de la vitamina D en la aparición del carcinoma basocelular es como antagonista de la vía:
  - a) *sonic hedgehog*
  - b) PI3K-Akt
  - c) SMO
  - d) GLI
  - d) no funciona como antagonista de ninguna vía de señalización
2. Las concentraciones séricas de vitamina D se ven influidas por los siguientes factores:
  - a) edad
  - b) sexo
  - c) estación del año
  - d) ingesta en la dieta
  - e) todos los anteriores
3. Los estudios que mencionan a la vitamina D como factor protector contra el carcinoma basocelular mencionan que:
  - a) las concentraciones séricas de vitamina D ubicadas en los quintiles más bajos se asociaron con menor probabilidad de cáncer de piel no melanoma
  - b) las concentraciones promedio de vitamina D eran más altas en los pacientes con tumores múltiples y recurrentes
  - c) una mayor expresión de la vía *sonic hedgehog* se relaciona con menor expresión de la proteína de unión de la vitamina D
  - d) las concentraciones más altas de vitamina D en suero se correlacionan con la aparición de neoplasias con un pronóstico más agresivo
  - d) no existen estudios que demuestren que la vitamina D tiene un factor protector
4. Los estudios que mencionan a la vitamina D como factor de riesgo de carcinoma basocelular mencionan que por cada incremento de 1 ng/mL de vitamina D, el riesgo de padecerlo se eleva:
  - a) 15%
  - b) 3%
  - c) no implica elevación de riesgo
  - d) 68%
  - e) 50%
5. ¿Cuál es la razón principal por la que la vitamina D podría ser un factor de riesgo de carcinoma basocelular?
  - a) tiene propiedades antioxidantes
  - b) las concentraciones altas de vitamina D se asocian con mayor exposición solar
  - c) inhibe la vía de señalización *sonic hedgehog*
  - d) produce disminución de las concentraciones séricas de zinc
  - e) hay deficiencia de proteínas de unión a la vitamina D
6. La administración complementaria de vitamina D:
  - a) no reduce el cáncer de piel no melanoma
  - b) no reduce la incidencia del carcinoma basocelular
  - c) se asocia positivamente con el riesgo de carcinoma basocelular
  - d) disminuye las recurrencias del 9.6 al 3.4%
  - d) todas las anteriores
7. Respecto al zinc y su papel en la aparición del carcinoma basocelular:
  - a) el estrés oxidativo y la producción anormal de radicales libres son factores determinantes para la aparición del carcinoma basocelular
  - b) en cultivos de fibroblastos humanos se ha demostrado que la función anti-

- oxidante protege contra el daño de la radiación ultravioleta
  - c) la disminución de las concentraciones séricas de zinc puede deberse a su consumo durante el estrés oxidativo
  - d) todas las anteriores
  - e) ninguna de la anteriores
8. La utilidad del zinc para prevenir el daño de la radiación ultravioleta radica en:
- a) su papel en la producción de hormonas
  - b) su participación en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas
  - c) sus propiedades antioxidantes
  - d) su papel como seborregulador
  - e) el zinc no previene el daño de la radiación ultravioleta
9. Las concentraciones séricas de zinc en pacientes con carcinoma basocelular cuando se les comparó con los controles se observaron:
- a) aumentadas
  - b) disminuidas
  - c) no hubo diferencia
  - d) no existen reportes de las concentraciones de zinc en pacientes con carcinoma basocelular
  - e) ninguna de las anteriores
10. ¿Qué recomiendan los autores respecto a las concentraciones de vitamina D y zinc en los sujetos con carcinoma basocelular?
- a) determinar sus concentraciones regularmente y considerar la administración complementaria en caso de encontrarse deficientes
  - b) no evaluarlos ni complementarlos en ningún paciente
  - c) complementar a todos los pacientes con diagnóstico reciente de carcinoma basocelular sin necesidad de determinar sus concentraciones séricas
  - d) determinar sus concentraciones regularmente y no complementarlos en caso de encontrarse deficientes
  - e) determinar sus concentraciones regularmente y complementarlos aun con concentraciones normales para aumentar su factor protector