

## ACTUALIZACIONES / Review

# LA ACCIDENTADA HISTORIA DEL DESCUBRIMIENTO DE LA VITAMINA D, EN SU PRIMER CENTENARIO

Fernando D. Saravi,<sup>1,2\*</sup> Jorge H. Wilches Visbal<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Densitometría, Escuela de Medicina Nuclear. Mendoza, Argentina.

<sup>2</sup> Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias Médicas e Instituto Balseiro, Universidad Nacional de Cuyo. Mendoza, Argentina.

<sup>3</sup> Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Magdalena. Santa Marta, Colombia.

### Resumen

El año 2022 marca el primer centenario del descubrimiento de la vitamina D, hallazgo que recompensó la prolongada búsqueda de la causa del raquitismo, su prevención y tratamiento. Al mismo tiempo puso en marcha importantes investigaciones relacionadas con su biotransformación y el mecanismo de su acción antirraquítica, además de estudios sobre diversos efectos biológicos sin relación directa con su papel en la salud ósea. Esta breve revisión se limitará a delinear la prehistoria de la vitamina D y los diversos estudios, básicos y clínicos, que condujeron a su descubrimiento y caracterización química.

**Palabras clave:** vitamina D, raquitismo, esteroides, radiación ultravioleta.

### Abstract

**THE CHECKERED HISTORY OF THE DISCOVERY OF VITAMIN D, IN ITS FIRST CENTENARY**

The year 2022 marks the centenary of the discovery of vitamin D, a breakthrough that rewarded the long search for the cause of rickets, its prevention and treatment. At the same time, it launched important investigations related to its biotransformation and the mechanism of its antirachitic action, as well as studies on various biological effects without direct relation to its role in bone health. This brief review will be limited to an outline of the prehistory of vitamin D and the various basic and clinical studies that led to its discovery and chemical characterization.

**Key words:** vitamin D, rickets, steroids, ultraviolet radiation

\*E-mail: [profesorsaravi@gmail.com](mailto:profesorsaravi@gmail.com)



## Introducción

En la actualidad, la vitamina D se añade a diversos alimentos y, a menudo, se prescribe terapéuticamente; uno de sus metabolitos se cuantifica en el plasma de manera habitual. No obstante, hasta hace cien años nadie conocía su existencia a ciencia cierta. En cambio, hacía siglos que se conocía la principal enfermedad causada por su deficiencia, el raquitismo, cuya caracterización en cierto modo corresponde a la prehistoria de la identificación de la vitamina D. Por esta razón conviene iniciar este recorrido en la citada enfermedad. Pero antes hay que advertir al lector que la presente revisión no tiene pretensión alguna de exhaustividad. Por el contrario, de entre un abundantísimo material, se seleccionaron aquellos aspectos más relevantes para el tema tratado, es decir, la saga del descubrimiento de la vitamina D.

## Raquitismo

El raquitismo se define como un déficit de mineralización de la matriz proteica del hueso durante la infancia, que causa deformidades características. Un defecto similar en adultos causa la condición denominada osteomalacia. El origen del término “raquitismo” es incierto, aunque se han planteado varias hipótesis más o menos plausibles. Se sabe que comenzó a usarse en el siglo XVI en Inglaterra.<sup>1</sup>

Existe evidencia prehistórica de casos de raquitismo.<sup>2,3</sup> A principios de nuestra era, el raquitismo parece haber sido relativamente frecuente en el Imperio Romano, con significativa correlación positiva entre su prevalencia y la latitud.<sup>4</sup> La primera descripción clínica del raquitismo se atribuye al médico Sorano de Éfeso, quien ejerció en Alejandría y Roma en la primera mitad del siglo II d.C.<sup>5</sup>

En la época moderna, en el siglo XVI aparecieron varias obras sobre el raquitismo. La primera fue una breve tesis doctoral presentada en Holanda por Daniel Whistler, en 1645, sobre lo que llamó “la enfermedad infantil inglesa”. Francis Glisson fue un médico y anatomista más conocido por la cápsula

fibrosa del hígado que lleva su nombre, pero también escribió un tratado sobre raquitismo publicado en 1650.<sup>6</sup> Las obras de Whistler y Glisson, escritas en latín, fueron traducidas al inglés. En 1668 apareció el *Segundo tratado sobre raquitismo* de John Mayow, quien estaba familiarizado con la obra de Glisson, pero al parecer no con la de Whistler.<sup>7</sup> Tanto Whistler como Glisson consideraban que el raquitismo era una enfermedad nueva y propia de Inglaterra, nociones ambas que hoy se saben erróneas.

Sobre la etiología se propusieron factores ambientales y nutricionales de manera imprecisa. Si bien errónea, es interesante la hipótesis de Mayow, según la cual el raquitismo era un trastorno neuromuscular debido a que los músculos no crecían lo suficiente y por tanto causaba la curvatura de los huesos en los cuales se insertaban.<sup>7</sup>

## Una opción terapéutica: el aceite de hígado de bacalao

Durante siglos no hubo avances importantes sobre la etiología o el tratamiento del raquitismo. El aceite de hígado de bacalao (AHB) había sido empleado desde tiempos inmemoriales como medicina folclórica en los países escandinavos. Hacia fines del siglo XVIII se tornó una prescripción médica frecuente para tratar enfermedades reumáticas. Una tesis doctoral publicada en Escocia en 1788 proponía el aceite de hígado de raya (*oleum ex hepate raiiae*) como tratamiento del raquitismo, sin aportar mayor evidencia.<sup>8</sup>

No obstante, en 1824, Schütte y un par de años más tarde Schenck publicaron casos de raquitismo exitosamente tratados con AHB.<sup>9</sup> John Hughes Bennett (1812-1875), médico inglés que reconoció la leucemia como una enfermedad de la sangre y describió la aspergilosis, publicó algunos años después un exitoso tratado sobre el uso terapéutico del AHB, que dedica un capítulo al raquitismo (pp. 101-125), citando mayormente la alentadora experiencia europea.<sup>10</sup>



**Figura 1.** Armand Trousseau (1801-1867).  
Fuente: Public domain, via Wikimedia Commons.

Uno de los médicos franceses más destacados del siglo XIX fue el Profesor Armand Trousseau (Figura 1), cuyas numerosas contribuciones incluyen la primera traqueotomía, el primer drenaje pleural y la descripción de la hemocromatosis, además del signo de hipocalcemia y el síndrome paraneoplásico que llevan su nombre.<sup>11</sup> Trousseau dedicó el capítulo 56 (pp. 457-497) del tomo 3 de su importante tratado de medicina al raquitismo y la osteomalacia, que consideraba correctamente como la forma infantil y adulta de la misma enfermedad. Si bien Trousseau admitía la influencia de factores ambientales como los propios del norte de Europa, consideraba que la causa era principalmente nutricional y podía tratarse con AHB u otros aceites similares.<sup>12</sup> En 1872 se publicó una traducción al inglés por Sir John Cormack del tratado de Trousseau.

Pocos años después, en 1889, se detectó una enfermedad similar al raquitismo en crías de leones del zoológico de Londres. Se convocó

al prestigioso cirujano y zoólogo aficionado, Baronet John Bland-Sutton (1855-1936) para estudiar el problema. Las crías eran alimentadas con carne magra de caballo. Bland-Sutton prescribió una dieta que incluía carne y huesos de cabra, leche y AHB para las crías y las leonas. Lamentablemente Bland-Sutton nunca publicó los resultados, y, por lo demás había una serie de factores de confusión, incluso algunos debidos a características peculiares de la fisiología de los felinos.<sup>13</sup>

Por su parte, Bland-Sutton halló que el raquitismo era común en diferentes mamíferos e incluso aves, y afirmó que “la mitad de los monos y lémures traídos a este país mueren raquíticos”.<sup>14</sup>

Pese al gran prestigio de Bennetty Trousseau, el empleo de AHB para tratar el raquitismo cayó en descrédito por algunas razones atendibles – como la frecuente adulteración del producto – y otras más cuestionables, como el rechazo indiscriminado de la utilización de productos animales en terapéutica, llamada despectivamente “farmacia sucia” (*Dreckapotheke*).<sup>9</sup> Por consiguiente, a principios del siglo XX, el uso terapéutico de AHB se tornó muy limitado, pese a existir evidencia de su eficacia. La etiología del raquitismo seguía en discusión, como lo evidencia, por ejemplo, un artículo de 1908 que consideraba la falta de ejercicio como la causa principal.<sup>15</sup>

No obstante, a principios del siglo XX se obtuvo evidencia creciente sobre la existencia de sustancias orgánicas específicas, diferentes de los lípidos, carbohidratos y proteínas, que se requerían en pequeñas cantidades para una fisiología normal y cuya ausencia causaba enfermedades. Hacia 1906 Sir Frederick Gowland Hopkins (1861-1947) tenía claro que “ningún animal puede vivir con una mezcla pura de proteína, grasa, carbohidratos, sales y agua”.<sup>16</sup> Otro de los pioneros en este campo, Casimir Funk (1884-1967), explicaba en 1912 que las enfermedades por tales deficiencias “pueden prevenirse y curarse por la adición de ciertas sustancias ... que son



por naturaleza bases orgánicas [y] llamaremos «vitaminas»<sup>17</sup>.

Sir Edward Mellanby (1884-1955) publicó en 1919 el resultado de sus cuidadosas investigaciones en cachorros caninos destetados, mantenidos en interiores y alimentados con diferentes dietas, con suplementos o sin ellos. Con este diseño probó que el AHB era superior a cualquier otro suplemento para prevenir el raquitismo.<sup>18</sup>

### Nueva luz (ultravioleta) sobre el raquitismo

Ya en la primera mitad del siglo XIX, el médico y químico Jędrzej Sniadecki (1768-1838) observó menor prevalencia de raquitismo en áreas rurales de Polonia que en áreas urbanas oscuras y densamente pobladas. Sniadecki sugirió en 1822 que la exposición a la luz solar era importante para prevenir y tratar el raquitismo.<sup>19</sup> Lamentablemente, la importancia de esta observación pasó inadvertida durante décadas.

Entretanto, un médico nacido en Sri Lanka de padres misioneros escoceses, Theobald Adrian Palm (1848-1928), que se educó en la Universidad de Edinburgo, participó durante una década de una misión médica en Japón, donde notó que la “enfermedad infantil inglesa” era en extremo inusual. La misma experiencia era común a otros misioneros médicos en el Lejano Oriente. La hipótesis de Palm fue que tal baja prevalencia podía deberse a la alta exposición a la luz solar, y propuso que el tratamiento del raquitismo incluyese frecuentes baños de sol.<sup>20</sup>

Tras su retorno a las islas británicas, Palm leyó las estadísticas de un comité británico sobre la prevalencia de raquitismo y otras enfermedades publicadas en 1889 y el tratado de patología geográfica e histórica de August Hirsch (1817-1894), cuyo tercer volumen, pp. 732-742, se refería al raquitismo.<sup>21</sup> La comparación de resultados provenientes del sureste asiático, Marruecos, Inglaterra y el resto de Europa le permitió a Palm consolidar su hipótesis sobre la importancia de la luz solar.<sup>22</sup>

Aunque actualmente el trabajo

epidemiológico de Palm se considera muy valioso, en su época pasó relativamente inadvertido.<sup>23</sup> No obstante, por la misma época se desarrollaba la helioterapia, cuyo mayor exponente fue el médico suizo Auguste Rollier (1874-1954). Rollier presentó evidencia, en especial empleando fotos comparativas de los mismos pacientes antes y después del tratamiento, para diversas condiciones, incluidas formas deformantes de tuberculosis y raquitismo.<sup>24</sup>

En 1905, E. Buchholz empleó luz de una lámpara incandescente (*Glühlicht*) para tratar exitosamente 16 niños con raquitismo.<sup>19</sup> En 1912, Jan Raczynski publicó un experimento con dos cachorros de la misma camada nacidos en primavera y nutridos exclusivamente por lactancia. Uno de los cachorros fue expuesto a la luz solar y el otro fue alojado a oscuras, en una jaula grande y bien ventilada. Al cabo de 6 semanas halló que el cuerpo del cachorro expuesto a la luz solar tenía mucho más calcio y fósforo que el criado en la oscuridad.<sup>25</sup>

El descubrimiento en 1895 de los rayos X por Wilhelm Conrad Röntgen (1845-1923) fue un hito en la medicina, particularmente para el estudio de enfermedades óseas.<sup>26</sup> Ya en 1915 se publicó un atlas de la radiología del raquitismo y su diagnóstico diferencial, basado en más de 500 casos detectados entre varios miles estudiados.<sup>27</sup>

El pediatra alemán Kurt Huldshinsky (1883-1940) observó que sus pacientes raquíticos eran muy pálidos. En junio de 1919 trató a cuatro niños con raquitismo severo con una lámpara de vapor de mercurio, cuya emisión incluye rayos ultravioleta (UV). Las radiografías mostraron mejora en la mineralización ósea al cabo de cuatro semanas y curación virtualmente completa al cabo de dos meses. Huldshinsky demostró que la luz solar podía ser reemplazada por una lámpara artificial y que el efecto era sistémico, ya que la irradiación de un brazo mejoraba también la osificación del brazo contralateral, no irradiado. Pronto la casuística de Huldshinsky aumentó y sus resultados fueron confirmados por otros investigadores.<sup>28</sup>



**Figura 2.** Dame Harriette Chick (1875-1977)  
Fuente: © National Portrait Gallery of London, with permission.

### Convergencia de luz y materia

En los Estados Unidos, Alfred Fabian Hess (1875-1933) demostró que el raquitismo podía prevenirse con AHB en una comunidad negra con alta incidencia de la enfermedad.<sup>29</sup> Poco después, notando la incidencia estacional del raquitismo y familiarizado con los resultados de Huldschinsky, reconoció el valor de la luz artificial y solar para la prevención y el tratamiento del raquitismo.<sup>30</sup> Hess realizó además experimentos en un modelo de raquitismo en ratas y descubrió que la irradiación con rayos UV de los animales era eficaz contra el raquitismo. Por otra parte, Steenbock demostró que la irradiación UV de las raciones de alimentos que se les proporcionaban a las ratas tenía efecto antirraquítico.<sup>31</sup>

En Europa, Austria había quedado gravemente empobrecida con la disolución del Imperio Austrohúngaro luego de la Primera Guerra Mundial (1914-1918). En 1919, el Instituto Lister de Medicina Preventiva y el Comité Británico de Investigación Médica enviaron a Viena

a una especialista en nutrición, la Dra. Harriette Chick (Figura 2), y la médica, Dra. Elsie Dalyell, para evaluar si los avances experimentales en tratamientos con vitaminas tenían aplicación clínica. Los médicos austríacos estaban poco familiarizados con los citados avances y, en palabras de Chick, su mensaje fue recibido con “cortés incredulidad”.<sup>32</sup> No obstante, resultó de interés para el ilustre cardiólogo neerlandés Karel Frederik Wenkebach (1864-1940), quien era Director de la Primera Clínica Médica de la Universidad de Viena. Durante su visita a Viena Chick y Dalyell trataron con éxito un caso de escorbuto y otro de queratomalacia.

A raíz de estos resultados, el Profesor Charles Piquet, Director del Hospital Pediátrico de la Universidad de Viena, solicitó ayuda británica para tratar el raquitismo, que era sumamente frecuente en Austria. Chick retornó en 1920 y se sumó al equipo la Dra. Helen Mackay y el radiólogo, Dr. Hans Wimberger. El Prof. Piquet puso a disposición de Chick y sus colaboradores una sala de 20 camas en el Hospital, y un cobertizo de 40 camas en el Sanatorio Infantil Americano (*Amerikanische Kinderheilstätte*), institución financiada por Estados Unidos pero dirigida por el mismo Piquet.<sup>33</sup>

Las instalaciones eran limpias y bien ventiladas, con lo cual se suprimieron factores de confusión acerca de la etiología del raquitismo. Se realizó un ensayo sobre la profilaxis y otro sobre tratamiento. El diagnóstico de raquitismo, así como su curación, se realizó mediante radiografías, lo cual reducía la subjetividad al tiempo que dejaba un registro permanente. El estudio proporcionó evidencia de que el raquitismo no era causado por suciedad ni mala ventilación, al tiempo que demostró que tanto el AHB como la exposición a rayos UV de fuente artificial o solar eran eficaces para la profilaxis y el tratamiento del raquitismo.<sup>34</sup> Por sus contribuciones científicas, Harriette Chick fue nombrada Comendadora del Imperio Británico (CBE) en 1932 y Dama del Imperio Británico (DBE) en 1949.

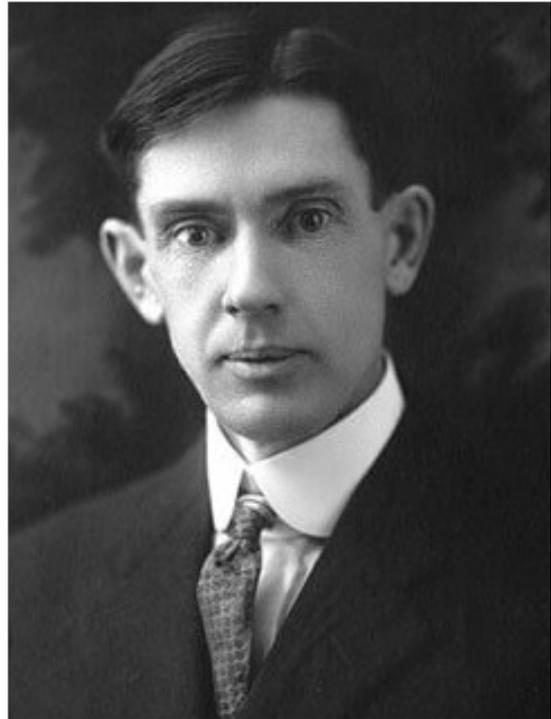


### Detección inequívoca de una nueva “vitamina”

Los estudios antes reseñados, tanto experimentales como clínicos, dejaron claro que el AHB tenía efecto profiláctico y también curativo sobre el raquitismo. Sin embargo, quedaba por determinar cuál era el principio activo con actividad antirraquítica. Por ejemplo, Mellanby había especulado que la sustancia en cuestión podría ser la vitamina A.

Elmer V. McCollum (Figura 3) llegó a ser llamado *Mr. Vitamin* por sus contribuciones científicas (paradójicamente, pues a él no le gustaba el término “vitamina”). McCollum demostró inequívocamente que el factor antirraquítico era químicamente diferente de la vitamina A. En ratas alimentadas con dietas especiales, tanto la xeroftalmía como el raquitismo podían ser prevenidos por AHB. No obstante, si el AHB era sometido a un tratamiento térmico, burbujeando aire a 100 °C durante 12 a 20 horas, el efecto antixeroftálmico se perdía, pero el efecto antirraquítico permanecía virtualmente intacto, indicando que un factor liposoluble desconocido, pero diferente de la vitamina A, era el responsable.<sup>35</sup> Dado que ya se habían descubierto las vitaminas A, B (tiamina) y C, el factor antirraquítico fue llamado vitamina D. Por consiguiente, 1922 se reconoce generalmente como el año del descubrimiento de la vitamina D.

Identificar la naturaleza química de la “nueva” vitamina llevó un poco más de tiempo. Los estudios previos habían demostrado que los lípidos de origen animal poseían actividad antirraquítica, a diferencia de los aceites vegetales. Pero, en 1924, Hess halló que la porción no saponificable del aceite de linaza adquiría actividad antirraquítica si se lo exponía a rayos UV en ausencia de oxígeno.<sup>36</sup> Poco después el mismo grupo descubrió que el sitosterol del aceite de linaza adquiría actividad de vitamina D cuando era irradiado. Lo mismo ocurría con el colesterol, por lo cual sugirieron lo siguiente con notable perspicacia: “Parecería bastante probable que el colesterol de la piel sea activado normalmente por la irradiación



**Figura 3.** Elmer V. McCollum (1879-1967)

Fuente: UW-Madison Archives S04394, Public domain via Wikimedia Commons.

ultravioleta y tornado antirraquítico – que los rayos solares y las radiaciones artificiales puedan efectuar esta conversión. Este punto de vista considera la piel superficial como un órgano (el órgano epidérmico) en lugar de una mera cubierta protectora”.<sup>37</sup>

Para dilucidar la naturaleza química de los factores antirraquíticos, Hess solicitó la colaboración de quien era la mayor autoridad mundial en esteroides, el profesor Adolf Windaus (Figura 4) de la Universidad de Gotinga. Muy afortunadamente, a ambos se les unió Otto Rosenheim (1871-1955) del Instituto Nacional de Investigación Médica de Hampstead, de Londres.<sup>38</sup> Rosenheim era un investigador sagaz y cuidadoso, y pronto descubrió que el precursor de la vitamina D no era ni el colesterol en muestras de origen animal, ni el sitosterol en muestras de origen vegetal, como pensaba Hess. Los precursores eran impurezas



**Figura 4.** Adolf Otto Reinhold Windaus (1876-1959).

Fuente: Nobel Foundation, Public Domain via Wikimedia Commons.

presentes en preparados considerados puros con las técnicas de la época.

Por su parte, Windaus y Hess estudiaron 30 preparaciones de esteroides con más de un doble enlace, identificando como ergosterol, un esteroide del ergot, como una provitamina D (el término “provitamina” fue propuesto por Hess).<sup>39</sup> Por su parte, Rosenheim identificó como ergosterol el precursor de vitamina D que contaminaba el sitosterol.<sup>40</sup> Esta vitamina derivada del ergosterol fue denominada calciferol o vitamina D<sub>2</sub> (la llamada “vitamina D1” demostró ser un artefacto).<sup>41</sup> Poco después, Agnus y cols. obtuvieron calciferol en estado cristalino a partir de la irradiación de ergosterol.<sup>42</sup> De todas estas investigaciones resultó claro que las sustancias antirraquíticas eran esteroides, y más precisamente secoesteroides, es decir compuestos en los cuales uno de los anillos está abierto, en este caso el anillo B.

Adolf Windaus fue galardonado con el premio Nobel de Química 1928, por “los servicios prestados a través de su investigación sobre la constitución de los esteroides y su conexión con vitaminas”.<sup>43</sup> No cabe duda de que Windaus merecía el premio, pero parece claro que debió haber sido compartido con Alfred Hess y Otto Rosenheim.

Otro hecho curioso es que Elmer McCollum, el primero en demostrar la existencia de una sustancia antirraquítica en el AHB, lo cual se considera el descubrimiento de la vitamina D, fue omitido del premio. Durante el siglo XX diecisiete investigadores recibieron el premio Nobel de Fisiología y Medicina o de Química por sus contribuciones en el campo de las vitaminas.<sup>44</sup> No obstante, es probable que varias faltas graves a la ética científica, como robar los cuadernos de Harry Steenbock y publicar con sus datos dos artículos en el *Journal of Biological Chemistry*, hayan estado relacionadas con la mencionada omisión.<sup>45</sup>

Por otra parte, Windaus no había descubierto la provitamina D de origen animal cuando recibió el premio Nobel. Sin embargo, lo logró en 1937, cuando aisló e identificó en la piel de cerdo el 7-dehidrocolesterol, que había sido sintetizado por él en 1935.<sup>46</sup> El producto de la irradiación UV del 7-dehidrocolesterol fue llamado coledcalciferol o vitamina D<sub>3</sub>. No sabemos qué más hubiera podido lograr Windaus, pues a causa de su seria disidencia con el partido nazi él cesó sus investigaciones en 1938.<sup>39</sup>

Por la misma época, Hans Brockmann aisló 2 gramos de coledcalciferol a partir de 150 kg de aceite de hígado de atún.<sup>47</sup> En resumen, hacia 1937 se conocían las dos formas principales de vitamina D, la de origen vegetal (D<sub>2</sub>) y la de origen animal (D<sub>3</sub>). Se hizo evidente que el coledcalciferol es la forma natural de vitamina D en animales. Desde entonces se han sintetizado miles de análogos, de los cuales hay disponibles más de una docena.<sup>48</sup>



En 1948, Dorothy Crowfoot (1910-1994) determinó la estructura de la vitamina D<sub>3</sub> mediante cristalografía de rayos X.<sup>49</sup> No fue sino hasta décadas más tarde que se obtuvo evidencia de la síntesis fotoquímica de vitamina D<sub>3</sub> inducida por rayos UV en piel de rata *in vivo*.<sup>50</sup> Poco después se demostró el mismo fenómeno en piel de rata *in vitro*.<sup>51</sup>

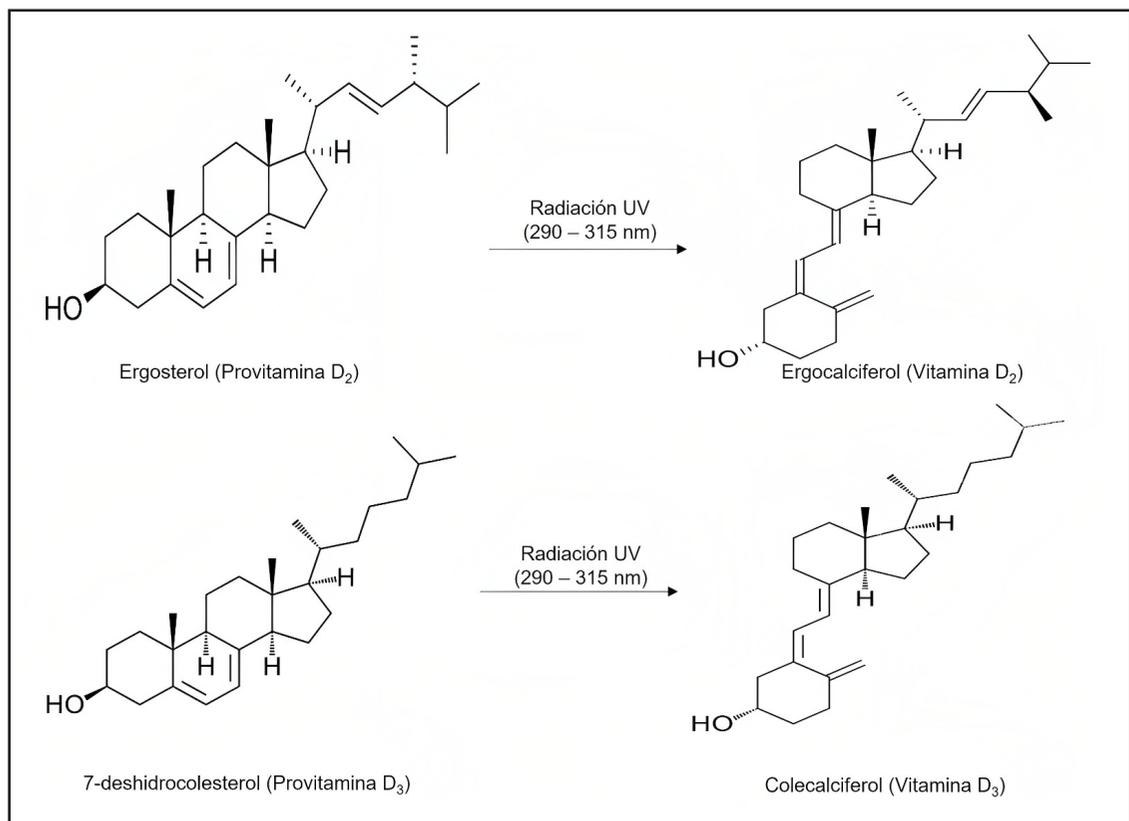
### De vitamina a precursor hormonal

Con lo anterior concluye la historia del descubrimiento de la vitamina D. Estos hallazgos dieron lugar a su amplio empleo profiláctico y terapéutico. No obstante, en un sentido, todo lo anterior fue el inicio de un amplio esfuerzo de investigación que continúa en la actualidad. Los detalles exceden los límites de esta

breve reseña, pero vale la pena esbozar el curso posterior.

En la década de 1960 aún no se había aclarado la forma exacta del efecto antirraquítico del colesteciferol. En una revisión de 1968, Anthony W. Norman sugirió que, dada su naturaleza química, la vitamina D<sub>3</sub> debía tener un mecanismo de acción similar al de las hormonas esteroideas.<sup>52</sup> Los cuidadosos estudios de Egon Kodicek<sup>53</sup>, del mismo Norman<sup>54</sup> y de Héctor F. DeLuca<sup>41</sup> demostraron que la vitamina D era un precursor de una hormona, el 1,25-dihidroxicolecalciferol, que sufría dos hidroxilaciones consecutivas en el hígado y en el riñón.<sup>41,53,54</sup>

Con respecto a la prolongada confusión acerca de la naturaleza bioquímica y función de la vitamina D, cabe recordar que la



**Figura 5.** Precursores (provitaminas) y vitaminas D de origen vegetal y animal. Basada en Birkle.<sup>57</sup>

endocrinología nació por la misma época que la vitaminología, con el descubrimiento de la secretina por William M. Bayliss (1860-1924) y su ilustre cuñado, Ernest H. Starling (1866-1927), quien más tarde sugirió llamar “hormonas” a estas secreciones internas.<sup>55</sup>

Por consiguiente, a pesar de su nombre generalmente aceptado, la vitamina D debe considerarse una prohormona que puede sintetizarse fisiológicamente en la piel y asimismo puede ser incorporada con algunos alimentos.

Si bien el papel de la hormona derivada de la vitamina D en la salud ósea y el recambio de calcio y fósforo ha sido ampliamente investigado, el interés en su estudio se ha mantenido, por una parte por el resurgimiento del raquitismo como problema de salud global y, por otra, la evidencia que

relaciona su forma activa con beneficios extraesqueléticos como la inhibición de la progresión de varios tipos de cáncer (mama, próstata y colon), efectos protectores del sistema cardiovascular, contra enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple o la enfermedad inflamatoria intestinal e, incluso, en la salud oral.<sup>56-60</sup> Pero esa ya es otra historia.

**Agradecimiento:** a Ms. Bruna Lago Fazolo, de National Portrait Gallery de Londres, por facilitar la foto de Dame Harriette Chick.

**Conflicto de intereses:** los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: noviembre 2022

Aceptado: diciembre 2022

## Referencias

1. O’Riordan JHL, Bijvoet OLM. Rickets before the discovery of vitamin D. *BoneKEy Rep* 2014; 3:478 doi:10.1038/bonekey.2013.212
2. Castilla M, Carretero JM, Gracia A, Arsuaga JL. Evidence of rickets and/or scurvy in a complete Chalcolithic child skeleton from El Portalón site (Sierra de Atapuerca, España). *J Anthropol Sci* 2014; 92:257-71. doi:10.4436/JASS.92005
3. Armit I, Shapland F, Montgomery J, Beaumont J. Difference in death? A lost Neolithic inhumation cemetery with Britain’s earliest case of rickets, at Balewullin, Western Scotland. *Proc Prehistor Soc* 2015; 81:199-214. doi.org/10.1017/ppr.2015.7
4. Mays S, Prowse T, George M, Brickley M. Latitude, urbanization, age, and sex as risk factors for vitamin D deficiency disease in the Roman Empire. *Am J Phys Anthropol* 2018; 167(3):484-96. doi: 10.1002/ajpa.23646
5. David L, Salle B. Raquitismo. *EMC Pediatría* 2007;42(4):1-25. doi.org/10.106/S1245-1789(07)70236-6
6. Glisson F. De Rachitide Sive Morbo Puerili qui vulgo the Rickets dicitur. Tractatus/ Adscitis in opera societatem Georgio Bate et Ahasuero Regemortero. London: Guillaume Du-Gardi; 1650.
7. Mayow J. *Medico-Physical Works*. Being a translation of Tractatus Quinque Medico-Physici (1674). Edinburgh: The Alembic Club; 1907.
8. Morse S. *Dissertatio Medica Inauguralis, de Rachitide*. Edinburg: Balfour et Smellie; 1788. p. 30.
9. Ihde AJ. Studies on the history of rickets. II. The roles of cod liver oil and light. *Pharm Hist* 1975;17:13-20.
10. Bennett JH. *Treatise on the Oleum Jecoris Aselli, or Cod Liver Oil, as a Therapeutic*



- Agent in Certain Forms of Gout, Rheumatism, and Scrofula; with an Appendix for 1847. Edinburgh: MacLachlan, Stewart and Co.; 1848.
11. Dunn PM. Professor Armand Trousseau: (1801-67) and the treatment of rickets. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80:F155-7. doi:10.1136/fn.80.2.f155
  12. Trousseau A. *Clinique Médicale de l'Hotel-Dieu de Paris*. 3<sup>ème</sup> Ed. Paris: J-B. Ballière et fils; 1868. Tomo 3.
  13. Chesney RW, Hedberg G. Metabolic bone disease in lion cubs at the London Zoo in 1889: the original animal model of rickets. *J Biomed Sci* 2010;17(Suppl 1):S36. doi:10.1186/1423-0127-17-S1-S36
  14. Bland-Sutton J. Zoological distribution of disease. In: Evolution and disease. London: Walter Scott, Ltd; 1895. Volume 5, pp.265-6.
  15. Findlay L. The etiology of rickets: a clinical and experimental study. *Brit Med J* 1908; 2(2479):13-17. doi.org/10.1136/bmj.2.2479.13
  16. Eggersdofer M, Laudert D, Létinois U, et al. One hundred years of vitamins – a success story of the natural sciences. *Angewandte Chem Int Ed* 2012;51:12960-90. doi:10.1002/anie.201205886
  17. Funk C. The etiology of deficiency diseases. *J State Med* 1912;20(6):341-68.
  18. Mellanby E. An experimental investigation on rickets. *Lancet* 1919;193(4985):407-12. doi.org/10.1016/S0140-6736(01)25465-8
  19. Hernigou P, Auregan JC, Dubory A. Vitamin D: Part II; cod liver oil, ultraviolet radiation, and eradication of rickets. *Internat Orthopaed* 2019;43:735-49. doi:10.1007/s00264-019-04288-z
  20. Chesney RW. Theobald Palm and his remarkable observation: How the sunshine vitamin came to be recognized. *Nutrients* 2012; 4:42-51. doi:10.3390/nu4010042
  21. Hirsch A. *Handbook of Geographical and Historical Pathology*. London: The New Sydenham Society; 1886.
  22. Palm TA. The geographical distribution and aetiology of rickets. *Practitioner* 1890; 65:270-9.
  23. Epke J. The chemistry of life: The life and work of Theobald Adrian Palm (1848-198). *J Med Biograph* 2009;17(3):155-60. doi:10.1258/jmb.2008.008039
  24. Woloshyn TA. Patients rebuilt: Dr Auguste Rollier's heliotherapeutic portraits, c.1903-1944. *Med Humanit* 2013; 39:38-46. doi: 10.1136/medhum-2012-010281
  25. Raczyński J. Recherches expérimentales sur le manque d'action du soleil comme cause du rachitisme. Comptes-Rendus de l'Association Internationale de Pédiatrie. Premier Congrès (7-9 Octobre 1912). Paris: G. Steinheil; 1913. pp. 308-9.
  26. Buzzi A. La demostración pública de Röntgen. *Rev Arg Radiol* 2015;79(3):165-9. dx.doi.org/10.1016/j.rard.2015.07.005
  27. Lovett RW. The roentgenographic appearances in rickets. With a comment on differential diagnosis. *JAMA* 1915;65(24):2062-7. doi:10.1001/jama.1915.02580240018005
  28. Parks EA. The etiology of rickets. *Physiol Rev* 1923;3:106-63. doi.org/10.1152/physrev.1923.3.1.106
  29. Hess AF, Unger LJ. Prophylactic therapy for rickets in a Negro community. *JAMA* 1917; 69(19):1583-6. doi:10.1001/jama.1917.02590460009002
  30. Hess AF. The prevention and cure of rickets by sunlight. *Am J Public Health* 1922; 12(2):104-7. doi:10.2105/ajph.12.2.104
  31. Steenbock H, Black A. Fat-soluble vitamins: XVII. The induction of growth-promoting and calcifying properties in a ration by exposure to ultra-violet light. *J Biol Chem* 1924; 61:408-22. doi.org/10.1016/S0021-9258(18)85139-0
  32. Chick H. Study of rickets in Vienna 1919-1922. *Med Hist* 1976; 20(1):41-51. doi:10.1017/s0025727300021785
  33. Carpenter KJ. Harriette Chick and the problem of rickets. *J Nutr* 2008;138(5):827-32. doi: 10.1093/jn/138.5.827

34. Chick H, Dalyell EJ, Hume M, Smith HH, Mackay HM, Wimberger H. The aetiology of rickets in infants: prophylactic and curative observations at the Vienna University Kinderklinik. *Lancet* 1922; 200(5157):7-11. doi.org/10.1016/50140-6736(01)00835-2
35. McCollum EV, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG. Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *J Biol Chem* 1922;53(2):293-312. doi.org/10.1016/S0021-9258(18)85783-0
36. Hess AF, Weinstock M. A further report on imparting antirachitic properties to inert substances by ultra-violet irradiation. *J Biol Chem* 1925;63(2):297-304. doi.org/10.1016/S0021-9258(18)84998-5
37. Hess AF, Weinstock M, Heelman FD. The antirachitic value of irradiated phytosterol and cholesterol. *J Biol Chem* 1925; 63(2):305-8. doi.org/10.1016/S0021-9258(18)84999-7
38. King H. Sigmund Otto Rosenheim, 1871-1955. *Biogr Mem Fellows Roy Soc* 1956; 2:256-67.
39. Wolf G. The discovery of vitamin D: The contribution of Adolf Windaus. *J Nutr* 2004; 134(6):1299-302. doi:10.1093/jn/134.6.1299
40. Rosenheim O, Webster TA. The specificity of ergosterol as parent substance of vitamin D. *Biochem J* 1928; 22(3):762-6. doi.org/10.1042/bj0220762
41. DeLuca HF. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. *BoneKEy Rep* 2014; 3:479. doi:10.1038/bonekey.2013.213
42. Agnus TC, Askew FA, Bourdillon RB, et al. A crystalline antirachitic substance. *Proc R Soc B* 1931;108(757):340-59. doi.org/10.1098/rspb.1931.0044
43. The Nobel Prize. <https://www.nobelprize.org/prizes/lists/all-nobel-prizes-in-chemistry/>
44. Carpenter KJ. The Nobel Prize and the discovery of vitamins. <https://www.nobelprize.org/prizes/themes/the-nobel-prize-and-the-discovery-of-vitamins>
45. Semba RD. The discovery of the vitamins. *Int J Vitam Nutr Res* 2012;82(5):310-5. doi:10.1024/0300-9831/a000124
46. Windaus A. Über das Provitamin aus dem Sterin der Schweineschwarte. *Hoppe-Selyer's Z Physiol Chem* 1936;245:168-70. doi:10.1515/bchm2.1936.245.3-4.168
47. Brockmann H. Die Isolierung des antirachitischen Vitamins aus Thunfischleberöl. *Hoppe-Selyer's Z Physiol Chem* 1936;241:104-15. doi.org:10.1015/bchm2.1936.241.1-3.104
48. Maestro M, Molnar F, Carlberg C. Vitamin D and its synthetic analogs. *J Med Chem* 2019; 62(15):6854-75. doi:10.1021/acs.jmedchem.9b00208
49. Crowfoot D, Dunitz JD. Structure of calciferol. *Nature* 1948;162:608-9. doi.org/10.1038/162608a0
50. Holick MF, Frommer JE, McNeill SC, Richtand NM, Henley JW, Potts JT. Photometabolism of 7-dehydrocholesterol to previtamin D<sub>3</sub> in skin. *Biochim Biophys Res Commun* 1977; 76:107-14. doi:10.1016/0006-291x(77)91674-6
51. Esvelt RP, Schnoes HK, DeLuca HF. Vitamin D<sub>3</sub> from rat skins irradiated in vitro with ultraviolet light. *Arch Biochem Biophys* 1978;188:282-6.
52. Norman AW. The mode of action of vitamin D. *Biol Rev* 1968;43:97-137. doi.org/10.1111/j.1469-185X.1968.tb01111.x
53. Kodicek E. The story of vitamin D. From vitamin to hormone. *Lancet* 1974; 303(7853):325-9. doi.org/10.1016/S0140-6736(74)93075-X
54. Norman AW. The history of the discovery of vitamin D and its daughter steroid hormone. *Ann Nutr Metab* 2012; 61:199-206. doi:10.1159/000343104
55. Bayliss WM, Starling EH. The mechanism of pancreatic secretion. *J Physiol* 1902; 28(5):325-53. doi:10.1113/jphysiol.1902.sp000920
56. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, molecular mechanism of



- action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev* 2016;96(1):365-408. doi:10.1152/physrev.00014.2015
57. Bikle D. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. *Chem Biol.* 2014;21:319-29. doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.12.016
58. Zmijewski MA. Vitamin D and Human Health. *Int J Mol Sci* 2019; 20(1):145. doi.org/10.3390/ijms20010145
59. Botelho J, Machado V, Proença L, Delgado AS, Mendes JJ. Vitamin D Deficiency and Oral Health: A Comprehensive Review. *Nutrients* 2020;12(5):1471. doi.org/10.3390/nu12051471
60. Torres YB, Despaigne DAN, Cedeño AA. Vitamina D, más allá de la homeostasis cálcica. *Rev Cuba Endocrinol.* 2020;31(2):e183.
-