

Vitamina D y dolor crónico

A. Alcántara Montero

Unidad del Dolor. Hospital Don Benito-Villanueva de la Serena. Don Benito. Badajoz

Alcántara Montero A. Vitamina D y dolor crónico. Rev Soc Esp Dolor 2016;23(4):211-214.

ABSTRACT

Vitamin D, a fat-soluble vitamin found in few natural food sources, is synthesized in human skin after sun exposure. Insufficient and deficiency of vitamin D is very common in the world, which is thought to contribute to a wide range of health issues. Vitamin D has long been utilized in combination with calcium to improve bone health and reduce the risk of fractures. Vitamin D supplementation has been linked to the prevention of high blood pressure, cancer, and other diseases. Recent research also points to a possible association between vitamin D deficiency and chronic pain.

Key words: Vitamin D, chronic pain.

RESUMEN

La vitamina D, una vitamina liposoluble que se encuentra en algunas fuentes de alimentos naturales, se sintetiza en la piel humana después de la exposición al sol. La insuficiencia y la deficiencia de vitamina D son muy frecuentes en el mundo, lo cual se cree que contribuye a una gran variedad de problemas de salud. La vitamina D durante mucho tiempo ha sido utilizada en combinación con el calcio para mejorar la salud ósea y reducir el riesgo de fracturas. Los suplementos de vitamina D se han relacionado con la prevención de la hipertensión arterial, cáncer y otras enfermedades. Investigaciones recientes también

apuntan a una posible asociación entre la deficiencia de vitamina D y el dolor crónico.

Palabras clave: Vitamina D, dolor crónico.

INTRODUCCIÓN

La vitamina D es una vitamina liposoluble. En los seres humanos existen 2 formas: ergocalciferol (vitamina D2) y colecalciferol (vitamina D3). Mientras que la vitamina D2 es sintetizada principalmente por las plantas, la luz solar puede promover la síntesis de vitamina D3 en la piel humana. Pocos alimentos contienen la forma natural de la vitamina D, por lo que la síntesis cutánea suele ser la principal fuente de la misma. Las yemas de huevo y el pescado son fuentes naturales de vitamina D, aunque ciertas variedades de cereales, leche y zumo de naranja están enriquecidos con vitamina D (1,2).

En los seres humanos, la vitamina D ayuda a mantener las concentraciones normales de calcio y fósforo sérico mediante la regulación de la absorción y la excreción. Por lo tanto, la vitamina D es clave en la homeostasis ósea. La vitamina D ha sido administrada durante mucho tiempo sola, o en combinación con calcio, para mejorar la salud ósea y reducir el riesgo de fracturas. Algunas fuentes sugieren que los suplementos de vitamina D pueden prevenir la hipertensión arterial, el cáncer y otras enfermedades (3,4). En la actualidad, niveles insuficientes o incluso franca deficiencia de vitamina D determinada como 25-hidroxivitamina D constituye una "epidemia" en todo el mundo que afecta a más de la mitad de la población, descrita en niños, jóvenes, adultos, mujeres postmenopáusicas y ancianos; sobre todo si tienen fracturas osteoporóticas, donde la pre-

valencia de niveles bajos de 25-hidroxivitamina D llega al 100 % (5).

En una excelente reciente revisión de los trabajos disponibles en todo el mundo se encontró que el 88 % de las muestras evaluadas tenía niveles séricos de 25-hidroxivitamina D por debajo de 30 ng/ml; el 37 % tienen valores medios por debajo de 20 ng/ml y hasta un 7 % tienen valores medios inferiores a 10 ng/ml (6).

En España existe una insuficiencia y aún franca deficiencia en todas las edades estudiadas y en ambos sexos, similar a la existente en todo el mundo, incluyendo regiones muy soleadas, y a la existente en otros países de la cuenca del Mediterráneo con similares posibilidades de exposición al sol. La prevalencia de deficiencia es aún mayor en pacientes con factores de riesgo para presentar niveles séricos bajos de vitamina D, obesos y en ámbitos de pobreza (7). Investigaciones recientes también hacen referencia a una posible asociación entre las concentraciones de vitamina D y el dolor crónico, el cual puede o no responder a las terapias tradicionales. En estos pacientes, la administración de suplementos de vitamina D puede ayudar a controlar el dolor.

METABOLISMO DE LA VITAMINA D

La vitamina D₃ (colecalfiferol) se forma a partir de su precursor 7-dehidrocolesterol en la piel por irradiación ultravioleta. En el hígado, la vitamina D₃ se hidroxila para formar 25-hidroxivitamina D₃, que se metaboliza a su metabolito activo 1,25-dihidroxivitamina D₃, preferentemente en el riñón. La vitamina D₃ también puede ser aportada por la dieta, la cual supone una importante fuente de aporte sólo en el caso de una insuficiente exposición al sol. El pescado azul contiene de forma natural grandes cantidades de vitamina D₃, mientras que otros alimentos contienen cantidades importantes de vitamina D sólo después de la fortificación. Para la fortificación, en muchos países se emplea vitamina D₂ (ergocalciferol) obtenida de fuentes vegetales. La vitamina D de la dieta se absorbe bien en el intestino delgado, principalmente en el duodeno y yeyuno. Se excreta principalmente en la bilis, pero una pequeña cantidad se reabsorbe en el intestino delgado (1). La presencia de la enzima CYP27B1, que conduce la síntesis de 1,25-dihidroxivitamina D a partir de su principal sustrato la 25-hidroxivitamina D, y del receptor de la vitamina D (VDR), distribuidos de modo casi universal en las células y tejidos del organismo, le confiere a la vitamina D (aunque tal vez sería más correcto decir al sistema endocrino de la vitamina D) un amplio papel en la salud. No sólo en la regulación del calcio y el metabolismo óseo, sino también en lo referente al sistema cardiovascular, la inmunomodulación innata o adquirida, la regulación del crecimiento celular, etc., de tal manera que alrededor del

3 % del genoma humano está regulado por la hormona 1,25(OH)₂ vitamina D₃ (1-4).

VITAMINA D Y SALUD

Desde hace años existe un consenso universal en el que la medición en sangre de los niveles del metabolito 25-hidroxivitamina D es el marcador del estatus corporal de vitamina D, incluyendo síntesis endógena por exposición a la luz solar, ingesta dietética en comidas suplementadas o no, y tratamientos farmacológicos (1,2). Sin embargo, la medición de las concentraciones en sangre de 25-hidroxivitamina D ha sido, y continúa siendo, muy problemática, pese a las mejoras actuales en cuanto a precisión y exactitud (8). Paradójicamente, dos cuestiones esenciales “¿cuáles son los niveles de vitamina D necesarios para la salud óptima del hueso y del organismo en general?, y en consecuencia, ¿cuál es la dosis a emplear para conseguir esos niveles?” permanecen aún sin resolver a día de hoy. La diversidad de opiniones sobre este tema ha generado duras controversias entre investigadores y sociedades científicas (9,10). De hecho, se han propuesto por las diferentes sociedades científicas, como puntos de corte de normalidad para la vitamina D, dos niveles séricos de 25-hidroxivitamina D: por encima de 20 ng/ml para el Instituto de Medicina (11), y por encima de 30 ng/ml para la Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF) (12), apoyada esta última por la recomendación de la Sociedad de Endocrinología de EE. UU. (13) y, en España, por la de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) (14). El objetivo mínimo debe ser conseguir niveles séricos de 25-hidroxivitamina D superiores a 20 ng/ml (para pasar a nmol/l multiplicar por 2,5), lo cual implica estar consiguiendo una media en toda la población cercana a los 30 ng/ml, y preferiblemente mayores de 30 ng/ml, para asegurar un estatus óptimo para la salud ósea que, probablemente, deberá ser más alto si nos proponemos alcanzar otros objetivos de salud (4,7,10).

Los requerimientos de vitamina D, en general, son aquéllos que aseguran los niveles óptimos séricos de vitamina D. La forma de adquirir estos niveles óptimos puede ser mediante la exposición solar adecuada, la alimentación y los suplementos de vitamina D. En la Tabla I se establecen las recomendaciones de vitamina D en situaciones específicas (14).

DEFICIENCIA DE VITAMINA D Y EL DOLOR CRÓNICO

Actualmente existe controversia sobre el papel de la deficiencia de vitamina D en la aparición del dolor. Mientras que algunos estudios han demostrado ninguna correlación entre las concentraciones de vitamina D y dolor, otros han

TABLA I
REQUERIMIENTOS DE VITAMINA D EN
SITUACIONES ESPECÍFICAS (14)

| | |
|-----------------------------------|------------------|
| Niños adolescentes | 400-600 UI/día |
| Postmenopausia | 600-800 UI/día |
| Ancianos | 800-1.000 UI/día |
| Pacientes con osteoporosis | 800-1.000 UI/día |
| Pacientes fracturados | 800-1.000 UI/día |
| Pacientes que reciben corticoides | 800-1.000 UI/día |

encontrado una mayor incidencia de dolor crónico con concentraciones séricas de vitamina D < 20 ng/ml (15). Además de una mayor frecuencia de dolor crónico musculoesquelético, estos pacientes con deficiencia de vitamina D a menudo informan de una peor calidad de vida (16). El tipo de dolor asociado con la deficiencia de vitamina D varía, pero por lo general se presenta como dolor musculoesquelético crónico o dolor óseo generalizado (17).

La correlación entre las concentraciones de vitamina D en suero y el dolor ha sido estudiada en varios tipos de dolor, incluyendo dolor crónico, dolor musculoesquelético, artritis reumatoide, lumbalgia asociada a la obesidad y cefaleas (15,16,18,19). El mecanismo fisiopatológico de la vitamina D involucrado en los síntomas de dolor depende, en gran medida, del tipo de dolor. Si bien se cree que la vitamina D puede contribuir a la liberación de citoquinas inflamatorias en la artritis reumatoide, en dolor musculoesquelético se cree que la vitamina D puede disminuir la sensibilidad de las fibras nerviosas en los músculos (18,20). Se han realizado estudios observacionales y controlados con placebo y metanálisis para investigar la correlación entre las concentraciones de vitamina D y el dolor.

En un estudio epidemiológico realizado por Hirani y cols. se investigó en 1.659 hombres de 70 años las concentraciones de vitamina D y los síntomas de dolor. Se evaluaba el dolor durante las 4 semanas previas a la inclusión en el estudio mediante una encuesta corta de 12 ítems, y también se determinaban como covariables los niveles de 25-hidroxivitamina D y la hormona paratiroidea (PTH). La prevalencia de dolor crónico fue de 29,7 %, y los pacientes con bajas concentraciones de vitamina D tenían una mayor incidencia de dolor crónico, pero la significación estadística se perdió después de ajustar por covariables (17).

En un estudio aleatorizado, doble ciego, prospectivo, controlado con placebo, Knutsen y cols. examinaron el cambio en el dolor basal tras la administración de vitamina D. Los pacientes recibieron 10 mcg (400 UI), 25 mcg (1.000 UI) de vitamina D o placebo durante 16 semanas. Al inicio y al final del estudio (16 semanas), los pacientes fueron evaluados

utilizando la escala EVA para medir la intensidad del dolor, y en suero se midieron las concentraciones de vitamina D. Los pacientes con niveles de 25-hidroxivitamina D < 20 ng/ml tenían mayores probabilidades de dolor musculoesquelético (OR, 2,33; IC del 95 %, 1,23 a 4,17), en comparación con los pacientes con niveles de \geq 20 ng/ml. Los autores concluyen que los niveles de 25-hidroxivitamina D se asocian inversamente con el dolor musculoesquelético crónico [odds ratio (OR) por 10 ng/ml, 0,67; 95 % intervalo de confianza (IC), 0,48-0,82] (19).

En otro estudio prospectivo, Le Goaziou y cols. examinaron el efecto que tenía sobre el dolor administrar suplementos de vitamina D en 49 pacientes que acudieron a su médico con quejas de dolor musculoesquelético difuso con concentraciones séricas bajas de vitamina D. A los pacientes se les administraron altas dosis de vitamina D (400.000-600.000 UI) según la gravedad del déficit de vitamina D. El dolor fue evaluado (de acuerdo a la localización, la duración, la intensidad y el uso de analgésicos) al inicio del estudio y después de la intervención. En un segundo seguimiento, las puntuaciones de dolor promedio de los pacientes bajaron de 5,1 a 2,8 ($p < 0,0001$), y la proporción de pacientes que tomaban analgésicos se redujo del 20 al 12,2 % ($p = 0,03$) (20).

El uso de alimentos enriquecidos también ha sido investigado como una forma de administración de suplementos de vitamina D. Costan y cols. administraron una ración diaria de pan que contiene 125 mcg de vitamina D3 a los 45 residentes de un hogar de ancianos. Después de 12 meses, las concentraciones séricas de vitamina D3 se mejoraron de manera significativa, al igual que el dolor y las actividades de la vida diaria (21).

Aunque la mayoría de los estudios han examinado la asociación entre las concentraciones de vitamina D y el dolor, algunos estudios también han investigado las concentraciones de vitamina D y los marcadores para la inflamación y el dolor. En un análisis retrospectivo, Hong y cols. evaluaron la correlación entre las concentraciones de vitamina D y las citoquinas inflamatorias en pacientes con artritis reumatoide. Los pacientes con concentraciones más bajas de vitamina D tenían significativamente más síntomas de la enfermedad, tales como hinchazón, rigidez y dolor en las articulaciones. Además, las concentraciones de vitamina D se asociaron negativamente con la presencia de citoquinas inflamatorias, en particular las interleucinas 17 y 23 (18).

CONCLUSIÓN

Es muy frecuente la insuficiencia y deficiencia de vitamina D en el mundo. Aunque muchos alimentos y bebidas están enriquecidos con vitamina D, las cantidades son a menudo insuficientes para alcanzar las concentraciones séricas consideradas como normales. Estudios observacionales y pros-

pectivos sugieren que la corrección de las concentraciones de vitamina D pueden disminuir el dolor de múltiples orígenes. Los suplementos de vitamina D en pacientes con bajas concentraciones séricas puede ser una manera fácil y segura para disminuir el dolor crónico, principalmente musculoesquelético, en muchos pacientes.

CORRESPONDENCIA:

A. Alcántara Montero
a.alcantara.montero@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Bouillon R. Vitamin D: From photosynthesis, metabolism and action to clinical applications. In: Jameson JL, De Groot LJ, eds. *Endocrinology*. 6th ed. Philadelphia: PA: Saunders Elsevier; 2010.p.1089-110.
- Holick MF. Vitamin D: Amillenium perspective. *J Cell Biochem* 2003;88:296-307.
- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80(suppl 6): 1678S-88S.
- Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The non-skeletal effects of vitamin D: An Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2012;33:456-92.
- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81:353-73.
- Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr* 2014;111:23-45.
- Navarro C, Quesada JM. Deficiencia de Vitamina D en España. ¿Realidad o mito? *Rev Osteoporos Metab Miner* 2014;6(Supl 1):S5-10.
- Binkley N, Krueger DC, Morgan S, Wiebe D. Current status of clinical 25-hydroxyvitamin D measurement: An assessment of between-laboratory agreement. *Clin Chim Acta* 2010;411:1976-82.
- Bouillon R. How to define optimal vitamin D status. In: Feldman D, Pike JW, Adams J, eds. *Vitamin D*. 3rd ed. London: Elsevier; 2011.p.1067-88.
- Vieth R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/l (30 ng/ml). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:681-91.
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53-8.
- Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, et al. IOF position statement: Vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;21:1151-4.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
- Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J, Jódar Gimeno E, Quesada Gómez JM, Cancelo Hidalgo MJ, et al. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011;3:53-64.
- Matossian-Motley DL, Drake DA, Samimi JS, Camargo CA Jr, Quraishi SA. Association between serum 25(OH)D level and nonspecific musculoskeletal pain in acute rehabilitation unit patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016;40:367-73.
- Powanda MC. Is there a role for vitamin D in the treatment of chronic pain? *Inflammopharmacology* 2014;22:327-32.
- Hirani V, Blyth FM, Naganathan V, Cumming RG, Le Couteur DG, Handelsman DJ, et al. Active vitamin D (1,25 dihydroxyvitamin D) is associated with chronic pain in older Australian men: The Concord Health and Ageing in Men Project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015;70:387-95.
- Hong Q, Xu J, Xu S, Lian L, Zhang M, Ding C. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D and disease activity, inflammatory cytokines and bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:1994-2001.
- Knutsen KV, Madar AA, Brekke M, Meyer HE, Natvig B, Mdala I, et al. Effect of vitamin D on musculoskeletal pain and headache: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial among adult ethnic minorities in Norway. *Pain* 2014; 155:2591-8.
- Le Goaziou MF, Kellou N, Flori M, Perdrix C, Dupraz C, Bodier E, et al. Vitamin D supplementation for diffuse musculoskeletal pain: Results of a before-and-after study. *Eur J Gen Pract* 2014;20:3-9.
- Costan AR, Vulpoi C, Mocanu V. Vitamin D fortified bread improves pain and physical function domains of quality of life in nursing home residents. *J Med Food* 2014;17:625-31.