

Dolor músculo esquelético y vitamina D

Musculoskeletal pain and vitamin D

Fabio Salinas D.

RESUMEN

La vitamina D aparte de su papel en la salud ósea, interviene en la excitabilidad neuronal, la percepción y modulación del dolor, los niveles de citoquinas pro inflamatorias y la salud del disco intervertebral. Existe evidencia tanto a favor como en contra, de la asociación de los niveles bajos de VD con ciertos padecimientos dolorosos músculo esqueléticos crónicos y de la utilidad de administrar suplementos de esta vitamina. El presente artículo pretende presentar una parte de esta evidencia disponible, así como las recomendaciones de tratamiento y los síntomas de intoxicación en casos de sobredosis de VD.

Palabras clave: Dolor músculo esquelético, vitamina D, dolor crónico, mialgia.

ABSTRACT

Vitamin D apart from its role in bone health, is involved in neuronal excitability, perception and modulation of pain, levels of pro-inflammatory cytokines and intervertebral disc health. There is evidence both for and against, the association of low levels of VD with certain chronic painful musculoskeletal conditions and the utility of VD supplementation. This article aims to present some of this evidence available, as well as treatment recommendations and symptoms of intoxication in VD overdose.

Keywords: Muscleskeletal pain, Vitamin D, chronic pain, myalgia

GENERALIDADES

La vitamina D (VD) es un secoesteroide (un esteroide en el cual uno de los enlaces del anillo esteroideo está roto) que tiene funciones tanto esqueléticas como no esqueléticas y dos formas bioequivalentes, una que es la D₂ (ergocalciferol) que se obtiene de los alimentos y suplementos vitamí-

Recibido:

22 de octubre de 2015

Aceptado:

21 de noviembre de 2015

Autor:

Fabio Salinas D

Profesor Titular, Facultad de Medicina, Grupo Investigación Rehabilitación en Salud, Universidad de Antioquia, Colombia

Correspondencia:

fabios@une.net.co

Conflicto de interés: Ninguno

nicos y la D₃ (colecalfiferol) que se obtiene de la piel a partir de un precursor que es transformado luego de la exposición a la luz ultravioleta B. Tanto la D₂ como la D₃ son biológicamente inertes y deben ser hidroxiladas en el hígado a 25 OH VD (calcidiol) que luego es convertido en el riñón y otros tejidos a 1,25 OH₂ VD (calcitriol). Esta forma de la vitamina ejerce sus acciones de forma autocrina y endocrina al modular la expresión de genes luego de ligarse y activar los receptores de VD en las células¹.

Uno de los mecanismos que se proponen como causa del dolor cuando hay deficiencia de VD es que los niveles insuficientes de fosfato de calcio llevan a una imposibilidad de mineralizar la matriz de colágeno en expansión del hueso, dado que dicha matriz se hidrata y expande, causaría una presión hacia afuera del periostio el cual está ricamente innervado por fibras de dolor². Sin embargo, la VD es un esteroide neuroactivo que modula la excitabilidad neuronal y neurotransmisores cerebrales, además que activa varios sistemas de transducción de señales: La VD protege contra el daño celular causado por radicales libres, especies reactivas de oxígeno, el glutatión y el glutamato, influencia la acción de las prostaglandinas al inhibir la expresión de la COX-2 y estimular la expresión de la 15-prostaglandin deshidrogenasa que degrada las prostaglandinas que disminuyen el umbral de disparo de las neuronas sensitivas; inhibe la síntesis de la óxido nítrico sintasa; los receptores de la VD, la 1 α -hidroxilasa y los sitios de ligadura de la VD en el hipotálamo son los mecanismos que se han implicado en la fisiopatología de cefaleas asociadas al déficit de VD; esta vitamina también regula al alza la síntesis de neurotrofinas como el factor de crecimiento nervioso y la neurotrofina³ lo cual afecta el desarrollo, mantenimiento y supervivencia de las neuronas^{3,4}; afecta vías inflamatorias asociadas al dolor crónico como es la regulación al alza del factor de crecimiento transformador beta 1 (TGF- β 1) en los astrocitos y la microglia; suprime el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que está implicado en la sensibilización central y periférica y el factor estimulante de colonización de los macrófagos (M-CSF, que es una citoquina que

estimula la proliferación, diferenciación y supervivencia de monocitos y macrófagos) en los atrocitos y la microglia e inhibe vías dolorosas; inhibe la hiperactividad de los linfocitos T ayudadores y juega papel importante en la prevención de enfermedades autoinmunes^{5,6,7,8}. Los receptores de VD (VDR) están presentes en la médula espinal, raíces nerviosas, ganglio de la raíz dorsal y células gliales, corteza prefrontal, girus cinguli, hipocampo, putamen y caudado, tálamo, sustancia negra, núcleo geniculado lateral, hipotálamo y cerebelo⁹. Existen VDR en el hipotálamo ventromedial y la corteza cingulada anterior que son centros del control descendente del dolor¹⁰. En los discos intervertebrales la VD inhibe y disminuye la producción de la proteína quimio atrayente 1 de monocitos, la trombopoyetina, el factor de crecimiento endotelial vascular y la angiogenina en las células del anillo fibroso¹¹. El VDR actúa como un factor de transcripción activado por ligandos y juega un papel no solo en la osteoporosis, sino en la osteoartritis y la enfermedad degenerativa discal, de tal forma que la presencia de ciertos alelos del gen del VDR aumenta la posibilidad de sufrir enfermedad discal degenerativa¹². La VD estimula la síntesis de proteoglicanos en el cartílago articular maduro; sin embargo, no se ha encontrado asociación entre los niveles de VD y la OA de rodilla, lo cual puede ser debido en parte al polimorfismo del gen de VDR¹³.

El déficit de VD puede incluso causar debilidad muscular y atrofia de las fibras tipo I y II¹⁴. Entre los factores de riesgo para tener una deficiencia de VD están: una ingesta inadecuada, falta de exposición al sol por el uso de anti solares, prendas que cubran todo el cuerpo o estar confinado, la piel oscura, síndromes de mala absorción (intestino corto, pancreatitis, enfermedades intestinales inflamatorias, el esprue, cirugías bariátricas), los vegetarianos, las personas obesas quizá por almacenamiento de la VD en el tejido adiposo, las enfermedades hepáticas o renales, los medicamentos antiepilépticos y la edad.

La clasificación propuesta de los niveles de VD es la siguiente: insuficiente (50-100 nmol/L), deficiencia leve (25-50 nmol/L),

moderada (12.5-25 nmol/L) y grave (<12.5 nmol/L)¹⁵. Otros proponen una clasificación más simple: deficiencia (<20 ng/mL), insuficiencia (21-30 ng/mL) y suficiencia (31-60 ng/mL)¹⁶ (Conversión: 1 μg = 40 UI o 0.025 μg = 1 UI; para convertir a nanomoles por litro se multiplica por 2.496).

Los síntomas de deficiencia de VD incluyen una sensibilidad ósea generalizada, dolores difusos, debilidad, malestar, síntomas que pueden ser diagnosticados como cefalea, artralgias, lumbalgia, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica^{17,18}. Si el tratamiento con VD fuera útil en el dolor crónico, sería una intervención de bajo costo, de ahí la importancia del tema; sin embargo, existe como en muchos ámbitos de la medicina, evidencia a favor y en contra de la asociación de la VD con el dolor o de la utilidad de su tratamiento.

EVIDENCIA A FAVOR

En el estudio de corte transversal realizado por Plotnikoss y Quigley, con 150 pacientes que presentaban dolor musculoesquelético (DME) persistente no específico, se encontró que el 93% tenían deficiencia de VD (media 12.0 ng/mL)¹⁹. En el estudio de Abbasi y cols incluyeron 62 adultos con quejas de DME, de los cuales el 95.4% tenían deficiencia de VD, les realizaron tratamiento con esta vitamina a una dosis de 50.000 UI/sem por 12 semanas y encontraron que 53 pacientes con dolor (85.5%) respondieron al tratamiento con disminución Escala Análoga Visual -EAV- mayor 60%, e incluso en 47 pacientes (75.8%) el dolor desapareció por completo. En el grupo que si respondió al tratamiento los niveles de VD alcanzados fueron de 60.6 ± 27.6 comparados con 39.2 ± 9.6 nmol/l $p < 0.01$ en los que no. Concluyen que el tratamiento con VD mejora el dolor en la mayoría de los pacientes con deficiencia de esta vitamina y que la falta de respuesta puede ser por el aumento insuficiente de niveles séricos de VD, por lo cual recomiendan reevaluar los niveles en quienes no responden²⁰.

En el estudio de Heidari y cols evaluaron los niveles de VD en 276 pacientes con DME y los

compararon con 202 controles, encontraron que los niveles en el grupo de pacientes fueron significativamente menores ($p = 0.0001$), la proporción de deficiencia fue más alta en los pacientes (63.4% vs. 36.1%, $p = 0.0001$) y hubo una asociación significativa entre la deficiencia de VD y el DME (OR = 2.9, 95% IC = 1.0–4.3, $p = 0.0001$) asociación que fue más fuerte con el dolor en la pierna (OR = 7.4; 95% IC = 3.9–13.9, $p = 0.0001$) pero no encontraron asociación con dolor lumbar y fibromialgia²¹. En el estudio de Huang y Cols incluyeron 28 pacientes con dolor crónico en múltiples áreas y niveles séricos de VD <30 ng/mL. Los pacientes recibieron suplementos de VD a dosis de 1.200 UI diarias si los niveles estaban en el rango de insuficiencia o 50.000 UI semanales si estaban en el de deficiencia. Evaluaron el dolor y la calidad de vida y se observaron mejorías significativas en ambos luego del tratamiento²².

Otro estudio con 174 pacientes (edad media 48 años, 53% mujeres) con dolor crónico, encontró deficiencia de VD en el 71% pacientes e insuficiencia en el 21%. Luego de ajustar por variables clínicas y demográficas, encontraron que el dolor aumentó 0.6 ± 0.2 por cada 25 nmol/L de disminución en los niveles de VD ($P = 0.011$)²³. El estudio de Le Goaziou evaluó una cohorte de 49 pacientes que consultaron por DME o por astenia crónica no explicada y que tuvieran déficit de VD. Los pacientes recibieron dosis altas (400.000 a 600.000 UI). Antes de la intervención los pacientes tenían unos niveles medios de VD de 23.7 nmol/l, de dolor 5.0 y de calidad de vida de 3.5. Luego de la intervención mejoraron los niveles de VD a 118.8 nmol/l ($P < 0.001$), la calidad de vida a 2.8 ($P < 0.001$)²⁴ y el dolor disminuyó a 2.8 ($P < 0.001$). Un estudio realizado con 1.659 hombres mayores de 70 años, encontró que la prevalencia de dolor crónico fue del 29.7%, los cuales se asociaron con niveles bajos de VD (<62.0 pmol/L) (odds ratio: 1.53 [1.0, 2.2, $p = .02$]). El estudio de Kuru y cols con 83 mujeres que sufrían de dolor crónico generalizado encontró que aquellas cuyos niveles de VD eran menores de 20 ng/mL tenían puntajes de dolor significativamente mayores y una menor cali-

dad de vida que las pacientes con niveles por encima de 20 ng/mL²⁶.

En un estudio con diseño aleatorio semi-cruzado con 84 pacientes que habían consultado por DME no específico, los cuales se asignaron a placebo o VD (150.000 UI vía oral). Luego a la semana seis, los pacientes en el grupo de VD fueron asignados en forma aleatoria a recibir nuevamente VD o cambiados a placebo, en tanto que los de placebo pasaron a VD. El desenlace primario fue el cambio de dolor a las seis semanas, los pacientes en el grupo de VD tuvieron más probabilidades que los de placebo para lograr alivio del dolor (34.9% vs 19.5%, $P = .04$), así como de mejorar su capacidad para subir escaleras (21.0% vs 8.4%, $P = .008$)²⁷.

En una pequeña serie de casos se encontró mejoría o resolución del dolor lumbar crónico luego de cirugía lumbar fallida después de iniciar tratamiento con VD²⁸ y otro estudio de corte transversal, con 350 pacientes con canal lumbar estrecho, encontró que los niveles medios de VD fueron 15.9 ± 7.1 ng/mL (rango, 2.5- 36.6) y que 260 (74.3%) tenían deficiencia de VD²⁹. El estudio de Al Mutairi con 360 pacientes que presentaban dolor lumbar idiopático de más de 6 meses de evolución, encontró que 299 de ellos (83%) tenían niveles bajos de VD <22.4 nmol/L. Todos los pacientes lograron niveles normales luego de tratamiento con colecalciferol 5.000–10.000 UI/día, y se observó mejoría clínica de los síntomas en todos los grupos que tenían niveles bajos de VD y en el 95% de todos los pacientes ($n = 341$)³⁰.

El estudio de Gendelman y Cols, con un diseño aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, vinculó 80 pacientes con DME, los cuales fueron asignados a recibir 4.000 UI diarias de VD3 por vía oral o un placebo, con seguimiento a tres meses. Además del desenlace de dolor medido con la EAV, se evaluaron los niveles de citoquinas pro-inflamatorias. Se encontró que el grupo que recibió la VD logró una mayor disminución del dolor, necesitó menos terapia de rescate y los niveles de TNF α y PGE2 disminuyeron también en forma significativa, concluyen que la adición de la VD a pacientes con DME llevó a una disminución más

rápida del dolor y de los niveles de varias citoquinas inflamatorias³¹.

En el estudio de Morioka con 5.907 participantes se encontró, luego de un modelo de regresión logística ajustado multivariable, que los pacientes con niveles de VD < 15 ng/mL y que estuvieran en tratamiento con estatinas tenían unos riesgos más altos de DME (aOR, 1.9; 95% CI, 1.1-3.0) comparados con los pacientes que no tomaban estatinas; sin embargo, si los niveles de VD eran > 15 ng/mL no se presentaba asociación significativa entre el consumo de estatinas y el dolor musculo esquelético (aOR, 0.9; 95% CI, 0.7-1.1). En un estudio realizado con 621 pacientes en tratamiento con estatinas se encontró que de los 128 que reportaban mialgias 82 (64%) tenían niveles bajos de VD comparado con 493 pacientes asintomáticos de los cuales 214 (43%) tenían niveles bajos VD $p < 0.0001$. Los niveles de VD en los sintomáticos fueron de 28.6 ± 13.2 comparados con los asintomáticos 34.2 ± 13.8 ng/mL, $p < 0.0001$. De los 82 pacientes con mialgias y déficit de VD, 38 recibieron tratamiento con 50.000 UI/sem/12 sem, con lo cual los niveles aumentaron de 20.4 ± 7.3 a 48.2 ± 17.9 ng/mL ($p < 0.0001$) y la mialgia desapareció en 35 de ellos (92%). En la revisión sistemática y metanálisis de Michalska-Kasiczak se encontraron siete estudios con 2.420 pacientes tratados con estatinas, los cuales fueron divididos en dos subgrupos: pacientes con mialgia ($n = 666$ [27.5%]) o sin mialgia ($n = 1.754$). Las concentraciones de VD en el grupo sintomático fueron de 28.4 ± 13.8 ng/mL y en el asintomático de 34.8 ± 11.6 ng/mL (weighted mean difference -9.4 ng/mL; IC 95% -10.1 a -8.6 ; $p < 0.00001$)³⁴.

Incluso se ha asociado la deficiencia de VD con los llamados “dolores de crecimiento” y existe un reporte de dos casos de costocondritis que mejoraron luego de la administración de VD. En algunos pacientes diabéticos con dolor neuropático se ha encontrado que los niveles de VD están bajos y que la suplementación con la vitamina causa una reducción significativa del dolor³⁷.

Chao y Cols encontraron que los pacientes con niveles más altos de VD tenían significativamente menos probabilidades de reportar problemas con la movilidad y las actividades, además los puntajes de varias dimensiones de la calidad de vida (CV) relacionada con la salud aumentaban con el incremento de los niveles de VD³⁸. Bergman y Cols encontraron en un estudio observacional con 100 pacientes en cuidado paliativo por cáncer, que hubo una asociación significativa entre los niveles bajos de VD y el mayor uso de opioides para el control del dolor (coeficiente beta -0.67 ; $p=0.02$)³⁹.

En un estudio aleatorio placebo controlado, realizado con 30 mujeres con fibromialgia y niveles séricos de VD <32 ng/mL (80 nmol/L), quienes recibieron tratamiento (1.200 a 2.400 UI diarias de calcifediol) con la meta de lograr niveles séricos por 20 semanas entre 32 - 48 ng/mL; se encontró que los niveles de VD mejoraron en ambos grupos aunque más en el de intervención, en parte porque fueron reclutados en invierno o al inicio de la primavera y seguidos hasta el verano. Para la semana 25 de seguimiento se observó una reducción marcada en el dolor en el grupo de tratamiento, 68.7 ± 12.5 a 53.4 ± 29.3 mientras que permaneció estable en el grupo de placebo 62.0 ± 20.2 a 64.5 ± 16.1 , $p=0.025$, lo cual correlacionó con los puntajes de funcionamiento físico del SF-36⁴⁰.

EVIDENCIA EN CONTRA

El estudio de Sheikh y Cols encontró en una muestra de 300 sujetos asintomáticos, que el 84,3% de ellos tenían niveles <30 ng/dL de vitamina D, evidenciando que una alta proporción de adultos asintomáticos pueden tener bajos niveles de VD⁴¹. Un ensayo clínico doble ciego aleatorio en el cual 53 pacientes con dolor lumbar no específico fueron asignados a recibir 50.000 UI de D3 semanal o placebo por ocho semanas, reportó que los niveles medios de VD pasaron de 17.8 ± 9.0 a 27.5 ± 9.0 ($p=0.043$) en el grupo de intervención y de 19.8 ± 9.6 a 18.9 ± 7.8 ($p=0.248$) en el del placebo. La EAV disminuyó de 5.4 ± 1.6 a 3.0 ± 3.1 ($p=$

0.001) y de 6.4 ± 1.6 a 3.1 ± 3.0 ($p=0.001$) entre los grupos de VD y placebo, respectivamente. Los cambios medios en el dolor crónico fueron de 2.3 ± 2.6 , 95% CI = 1.3–3.4 en el grupo de VD y de 3.3 ± 3.6 , 95% CI = 0.61–2.55 en el de placebo. Concluyen que, de acuerdo con estos resultados, tanto el tratamiento con D3 como placebo mejoraron el dolor lumbar crónico y que no hubo diferencias significativas entre los grupos⁴². El anterior artículo fue criticado por varias razones: tener algunas fallas metodológicas en su diseño, en el grupo de pacientes solo un porcentaje tenían deficiencia de VD, la intensidad del dolor fue significativamente más alta en el grupo placebo que en el de VD, a pesar del tratamiento no se logró siquiera normalizar los niveles de VD y se utilizaron pruebas estadísticas inapropiadas, lo cual afecta la validez interna y externa del estudio⁴³.

En el estudio de Kurnik y col con 6.808 pacientes (71.5% de ellos mujeres), encontraron que los niveles medios de VD eran 22.4 ± 8.6 ng/ml (rango, 4.0–114.0 ng/ml). Evaluaron los pacientes que pasaron de simvastatina/pravastatina a atorvastatina debido a las mialgias (54.7%), por no lograr las metas LDL (34%) y por otras razones (7.5%). Encontraron que los niveles de VD fueron similares entre los que se pasaron y los que no; además, los niveles de creatinquinasa (CK) fueron similares en los diferentes cuartiles de concentración de VD; concluyen que los hallazgos no apoyan una asociación entre niveles de VD, la mialgia inducida por estatinas o la elevación de la CK⁴⁴.

En un estudio de cohorte prospectiva de casos y controles de pacientes con DME generalizado (ej: fibromialgia) y regional (ej: lumbago) se encontró que los niveles de VD en los pacientes ($n=124$) fueron de 27.6 ± 13.0 nmol/L comparados con los de los controles ($n=82$) que fueron de 25.8 ± 15.0 nmol/L ($p=0.368$), concluyen que es improbable que medir los niveles de VD sea de valor diagnóstico en la evaluación de rutina del DME regional o generalizado⁴⁵. Otra serie de casos retrospectiva con 267 pacientes con dolor crónico atendidos en un nivel terciario de referencia de rehabilitación en dolor, encontró que la prevalencia de la insu-

ficiencia VD (<20 ng/mL) fue del 26% (95% IC, 20.6–31.1%), lo cual quiere decir que la mayoría de estos pacientes tenían niveles adecuados a pesar de presentar dolor crónico⁴⁶. En un estudio de corte transversal se compararon los niveles de VD en 87 pacientes con fibromialgia contra los de 92 sujetos control sin que se encontrara diferencia significativa entre los grupos con respecto a los niveles de VD⁴⁷. Sin embargo, este estudio tiene limitaciones dado que al inicio hubo una diferencia significativa entre el grupo control y el de pacientes, en aspectos como la edad, nivel educativo, ingresos económicos, índice de masa corporal, porcentaje de grasa corporal y exposición a la luz solar; lo cual afecta su validez.

En la revisión de Cochrane realizada por Straube y cols, encontraron solo diez estudios aleatorios, placebo-controlados con 811 participantes. Se consideraron heterogéneos en calidad, padecimientos investigados, dosis de VD, desenlaces y co-intervenciones; además solo en dos de los estudios reportaron desenlaces de dolor individuales en tanto que en los otros ocho fueron los del promedio del grupo. Solo un estudio mostró deficiencia inequívoca de VD antes del tratamiento (< 10 ng/mL) y al final concluyen, como es usual en estas revisiones, que es improbable un gran efecto benéfico de la VD en diferentes padecimientos dolorosos crónicos y que se necesita más investigación⁴⁸.

El estudio de Warner con 184 pacientes con dolor difuso y 104 con osteoartritis (OA), no hubo diferencias al inicio entre los grupos con respecto a los niveles de VD (dolor difuso 29.2 ± 13.0 , ng/mL controles con OA 28.8 ± 10.5 ; ng/mL $p = 0.78$); ni en el porcentaje de pacientes con niveles VD menores de 20 ng/mL (dolor difuso 29% y controles 20%; $p = 0.09$). De los pacientes con dolor difuso, 50 con niveles <20 ng/mL fueron asignados en forma aleatoria a recibir VD o placebo por tres meses. Se evaluaron el dolor con la EAV y un puntaje de dolor funcional (FPS). El tratamiento con VD no tuvo efecto en el dolor en comparación con los niveles basales (EAV $p = 0.73$; FPS $p = 0.18$) a los tres meses en comparación con el placebo (EAV $p = 0.12$; FPS $p = 0.05$, en favor del

placebo). Concluyen que los niveles bajos de VD no se asociaron con DME difuso ni el tratamiento con VD redujo el dolor⁴⁹. Sin embargo, en este estudio el 50% de los pacientes en el grupo de placebo normalizaron sus niveles de VD, lo cual fue atribuido a que parte del estudio se realizó durante los meses cálidos del año.

El estudio de Knutsen con un diseño aleatorio, doble ciego, placebo controlado con grupos paralelo, incluyó 251 pacientes, de los cuales 215 (86%) atendieron la visita de seguimiento. La intervención fue con VD3 (25 µg/d o 10 µg/d) por 16 semanas. Encontraron que los niveles de VD aumentaron de 27 nmol/L a 52 nmol/L y de 27 nmol/L a 43 nmol/L en los grupos de 25 y 10 µg/d, respectivamente. $p < 0.001$. Los puntajes de dolor y cefalea mejoraron con el seguimiento comparados con lo basal; sin embargo, el uso del suplemento de VD no mostró efecto significativo en la ocurrencia, localización anatómica o grado del dolor comparado con placebo⁵⁰.

El estudio de McAlindon y cols fue realizado con 146 pacientes con OA sintomática de rodilla, con un diseño doble ciego, placebo controlado y seguimiento a dos años. En el grupo de intervención se administró colecalciferol 2.000 UI/d hasta lograr niveles sericos > 36 ng/mL o placebo. El 85% de los pacientes completaron el estudio, los niveles de VD aumentaron una media de 16.1 ng/mL (95% IC, 13.7 - 18.6) en el grupo de tratamiento y de 2.1 mg/mL (95% IC, 0.5 - 3.7) ($P < .001$) en el placebo. El dolor disminuyó en ambos grupos: Tratamiento (media) -2.3 (95% IC, -3.2 a -1.3) y placebo -1.4 (95% IC, -2.3 a -0.6) $p = 0.17$. El porcentaje de disminución del volumen cartílago fue en el grupo de tratamiento (media) -4.3; 95% (IC -5.4 a -3.1) y en el de placebo -4.2; 95% (IC, -6.1 a -2.3) ($P = .9$). Concluyen que suplementar por dos años la VD no redujo el dolor de la rodilla ni la pérdida de cartílago articular en pacientes con OA sintomática de rodilla⁵¹. En el artículo de Shipton se resalta el contraste existente en la evidencia de utilidad de la VD en los estudios aleatorios, doble ciego con mínimos sesgos comparada con la obtenida de los estu-

dios observacionales, pues en los primeros solo el 10% de los pacientes presentaron beneficio comparado con el 93% de los últimos, lo cual recalca la necesidad de estudios diseñados con una mejor calidad⁵². Además, se debe tener presente que una parte importante de la bibliografía viene de países con estaciones definidas, en las cuales, durante el invierno, los niveles de VD disminuyen.

TRATAMIENTO

Si bien el análisis de los niveles séricos de VD es el método más confiable para medir el estado en que se encuentra el paciente, este tiene la desventaja de su alto costo, lo que incluso ha llevado en otros países a discontinuar la cobertura de la prueba por el sistema de salud dado que los costos se dispararon notablemente⁵³. En casos de deficiencia existen varias estrategias para su reemplazo, una es prescribir una dosis de carga de 50.000 UI por vía oral, en forma semanal durante dos o tres meses, o tres veces a la semana por un mes. Tomar suplementos con dosis menores de 1.000 UI logra solo modestos aumentos en los niveles de VD que pueden no llegar a los niveles óptimos de 75 nmol/L^{74,75}. La exposición al sol durante unos 30 minutos, especialmente entre las 10 am y las 3 pm y sin el uso de bloqueadores solares, es una fuente importante de VD, equiparable a la ingestión de 10.000 a 25.000 UI y la cual puede durar el doble comparado con la VD ingerida. Las dosis diarias logran un aumento lento en los niveles de VD, llegando a un estado estable luego de tres a seis meses, meta que se puede lograr también con las dosis semanales; además estas últimas son preferibles a las mensuales debido a la vida media de tres a cuatro semanas de la VD^{56,57}.

INTOXICACIÓN:

Es rara, se requiere un consumo muy alto de VD, pues dosis diarias de 10.000 UI de VD por hasta cinco meses no se han asociado a toxicidad⁵⁸. La sobredosis aguda requiere dosis entre 15.000 µg/d (600.000 UI diarias) hasta 42.000 µg/d (1.680.000 UI diarias) durante días o me-

ses⁵⁹. Los síntomas de intoxicación son los de una hipercalcemia: deshidratación, anorexia, irritabilidad, constipación, fatiga, debilidad muscular, calcificación de tejidos blandos, pérdida de peso, sed, poliuria, tinitus, mareo, confusión, desorientación, hipertensión arterial y arritmias cardíacas.

CONCLUSIÓN

Existe una evidencia de baja a moderada calidad de que los niveles bajos de VD se asocian a ciertos padecimientos dolorosos y de que su suplementación puede mejorar los síntomas. Si bien el tratamiento con VD es relativamente barato su dosificación en el laboratorio es más costosa. Además se debe intentar lograr las metas terapéuticas de niveles adecuados de VD con el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:752-7
2. Heath KM, Elovic EP: Vitamin D deficiency: implications in the rehabilitation setting. *Am J Phys Med Rehabil* 2006; 85:916-923.
3. Von Kanel R, Muller-Hartmannsgruber V, Kokinogenis G, Egloff N. Vitamin D and central hypersensitivity in patients with chronic pain. *Pain Med.* 2014;15:1609-18.
4. Brown J, Bianco JJ, McGrath JJ, Eyles DW. 1,25-dihydroxyvitamin D3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett.* 2003;343:139-43.
5. Shipton EA, Shipton EE. Vitamin D and Pain: Vitamin D and Its Role in the Aetiology and Maintenance of Chronic Pain States and Associated Comorbidities. *Pain Res Treat.* 2015;2015:904967. Epub 2015 Apr 19.

6. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer*. 2007;7:684–700.
7. Brannon PM. Key questions in vitamin D research. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2012;243:154–62.
8. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrin Metab*. 2010;95:471–8.
9. 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*. 2014 Oct 14. pii: 0148607114555909. [Epub ahead of print]
10. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of Vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005;29:21–30.
11. Sedighi M, Haghnegahdar A. Role of vitamin D3 in treatment of lumbar disc herniation -pain and sensory aspects: study protocol for arandomized controlled trial. *Trials*. 2014 Sep 25;15:373. doi: 10.1186/1745-6215-15-373.
12. Kalb S, Martirosyan NL, Kalani MY, Broc GG, Theodore N. Genetics of the degenerated intervertebral disc. *World Neurosurg*. 2012;77:491-501.
13. S. Muraki, et al. Association of vitamin D status with knee pain and radiographic knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2011;19: 1301-1306
14. Russell JA: Osteomalacic myopathy. *Muscle Nerve* 1994;17: 578–80
15. Stroud ML, Stilgoe S, Stott VE, Alhabian O, Salman K. Vitamin D: a review. *Australian Family Physician*. 2008;37:1002-5.
16. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266-281.
17. Meyer C. Scientists probe role of vitamin D: deficiency a significant problem, experts say. *JAMA*. 2004; 292:1416-7.
18. McBeth J, Pye SR, O'Neill TW, Macfarlane GJ, Tajar A, Bartfai G, et al. Musculoskeletal pain is associated with very low levels of vitamin D in men: results from the European Male Ageing Study. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69:1448-1452
19. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:1463-70
20. Abbasi M, Hashemipour S, Hajmanuchehri F, Kazemifar AM. Is vitamin D deficiency associated with non specific musculoskeletal pain? *Glob J Health Sci*. 2012;5:107-11.
21. Heidari B, Shirvani JS, Firouzjahi A, Heidari P, Hajian-Tilaki KO. Association between nonspecific skeletal pain and vitamin D deficiency. *Int J Rheum Dis*. 2010;13:340-6.
22. Huang W, Shah S, Long Q, Crankshaw AK, Tangpricha V. Improvement of pain, sleep, and quality of life in chronic pain patients with vitamin D supplementation. *Clin J Pain*. 2013;29:341-7.
23. von Känel R, Müller-Hartmannsgruber V, Kokinogenis G, Egloff N. Vitamin D and central hypersensitivity in patients with chronic pain. *Pain Med*. 2014 ;15:1609-18.
24. Le Goaziou MF, Kellou N, Flori M, Perdrix C, Dupraz C, Bodier E, Souweine G. Vitamin D supplementation for diffuse musculoskeletal pain: Results of a before-and-after study *Eur J Gen Pract*. 2014;20:3-9.
25. Hirani V, Blyth FM, Naganathan V, Cumming RG, Le Couteur DG, Handelsman DJ, Waite LM, Seibel MJ. 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.

26. Kuru P, Akyuz G, Yagci I, Giray E. Hypovitaminosis D in widespread pain: its effect on pain perception, quality of life and nerve conduction studies. *Rheumatol Int.* 2015 ;35:315-22.
27. Schreuder F, Bernsen RM, van der Wouden JC. Vitamin supplementation for nonspecific musculoskeletal pain in non-Western immigrants: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med.* 2012;10:547-55.
28. Schwalfenberg G. Improvement of Chronic Back Pain or Failed Back Surgery with Vitamin D Repletion: A Case Series *J Am Board Fam Med* 2009;22:69 –74
29. Kim TH, Lee BH, Lee HM, Lee SH, Park JO, Kim HS, Kim SW, Moon SH. Prevalence of vitamin D deficiency in patients with lumbar spinal stenosis and its relationship with pain. *Pain Physician.* 2013;16:165-76.
30. Al Mutairi K, Al Faraj S. Vitamin D deficiency and chronic low back pain in Saudi Arabia *Spine (Phila Pa 1976).* 2003;28:177-9.
31. Gendelman O, Itzhaki D, Makarov S, Bennun M, Amital H. A randomized double-blind placebo-controlled study adding high dose vitamin D to analgesic regimens in patients with musculoskeletal pain. *Lupus.* 2015;24:483-9.
32. Morioka TY, Lee AJ, Bertisch S, Buettner C. Vitamin D status modifies the association between statin use and musculoskeletal pain: a population based study. *Atherosclerosis.* 2015;238:77-82.
33. Ahmed W, Khan N, Glueck CJ, Pandey S, Wang P, Goldenberg N, Uppal M, Khanal S. Low serum 25 (OH) vitamin D levels (<32 ng/mL) are associated with reversible myositis-myalgia in statin-treated patients. *Transl Res.* 2009;153:11-6.
34. Michalska-Kasiczak M, Sahebkar A, Mikhailidis DP, Rysz J, Muntner P, Toth PP, et al. Analysis of vitamin D levels in patients with and without statin-associated myalgia — A systematic review and meta-analysis of 7 studies with 2420 patients. *Int J Cardiol.* 2015;178:111-6
35. Vehapoglu A, Turel O, Turkmen S, Inal BB, Aksoy T, Ozgurhan G, Ersoy M. Are Growing Pains Related to Vitamin D Deficiency? Efficacy of Vitamin D Therapy for Resolution of Symptoms *Med Princ Pract.* 2015;24:332-8.
36. Oh R, Johnson J. Chest Pain and Costochondritis Associated with Vitamin D Deficiency: A Report of Two Cases *Case Reports in Medicine* Volume 2012 (2012), Article ID 375730, 3 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2012/375730>
37. Lee P, Chen R. Vitamin D as an analgesic for patients with type 2 diabetes and neuropathic pain. *Arch Intern Med.* 2008;168:771-2.
38. Chao YS, Ekwaru JP, Ohinmaa A, Griener G, Veugelers PJ. Vitamin D and health-related quality of life in a community sample of older Canadians. *Qual Life Res.* 2014;23:2569-75.
39. Bergman P, Sperner S, Höijer J, Bergqvist J, Björkhem-Bergman L. Low vitamin D levels are associated with higher opioid dose in palliative cancer patients—results from an observational study in Sweden. *PLoS One.* 2015 May 27;10(5):e0128223. doi: 10.1371/journal.pone.0128223. eCollection 2015.
40. Wepner F, Scheuer R, Schuetz-Wieser B, Machacek P, Pieler-Bruha E, Cross HS, Hahne J, Friedrich M. Effects of vitamin D on patients with fibromyalgia syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Pain.* 2014;155:261-8.
41. Sheikh A, Saeed Z, Jafri SAD, Yazdani I, Hussain SA. Vitamin D Levels in Asymptomatic Adults—A Population Survey in Karachi, Pakistan. *PLoS ONE* (2012) 7(3): e33452. doi:10.1371/journal.pone.0033452
42. Sandoughi M, Zakeri Z, Mirhosainee Z, Mohammadi M, Shahbakhsh S. The effect of vi-

- tamin D on nonspecific low back pain. *Int J Rheum Dis.* 2013 Oct 14. doi: 10.1111/1756-185X.12172. [Epub ahead of print]
43. Kanukula R, Gudala K, Bansal D, Ghai B. Comment on: the effect of vitamin D on non-specific low back pain. *Int J Rheum Dis.* 2014;17:820-1
 44. Kurnik D, Hochman I, Vesterman-Landes J, Kenig T, Katzir I, Lomnicki Y, Halkin H, Loebstein R. Muscle pain and serum creatine kinase are not associated with low serum 25(OH) vitamin D levels in patients receiving statins. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77:36-41.
 45. Al-Jarallah K, Shehab D, Abraham M, Mojiminiyi OA, Abdella NA. Musculoskeletal pain: should physicians test for vitamin D level? *Int J Rheum Dis.* 2013;16:193-7.
 46. Turner MK, Hooten WM, Schmidt JE, Kerkvliet JL, Townsend CO, Bruce BK. Prevalence and clinical correlates of vitamin D inadequacy among patients with chronic pain. *Pain Med.* 2008;9:979-84.
 47. de Rezende Pena C, Grillo LP, das Chagas Medeiros MM. Evaluation of 25-hydroxyvitamin D serum levels in patients with fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 2010;16:365-9.
 48. Straube S, Derry S, Straube C, Moore RA. Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 5. Art. No.: CD007771. DOI: 10.1002/14651858.CD007771.pub3.
 49. Warner AE, Arnsperger SA. Diffuse musculoskeletal pain is not associated with low vitamin D levels or improved by treatment with vitamin D. *J Clin Rheumatol.* 2008;14:12-6.
 50. Knutsen KV, Madar AA, Brekke M, Meyer HE, Natvig B, Mdala I, Lagerløv P. 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.
 51. McAlindon T, LaValley M, Schneider E, Nuite M, Lee JY, Price LL, Lo G, Dawson-Hughes B. Effect of vitamin D supplementation on progression of knee pain and cartilage volume loss in patients with symptomatic osteoarthritis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2013;309:155-62.
 52. Shipton EE, Shipton EA. Vitamin D Deficiency and Pain: Clinical Evidence of Low Levels of Vitamin D and Supplementation in Chronic Pain States. *Pain Ther.* 2015; 4: 67- 87
 53. Ministry of Health.[internet] . Ontario: Health Insurance Programs: Vitamin D; 2010 [actualizado día del mes del año; consultado el día del mes del año]. Disponible en: http://www.health.gov.on.ca/en/public/programs/ohip/changes/vitamin_d.aspx
 54. Vieth R, Chan PC, MacFarlane GD. Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:288–94.
 55. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:1080S–6S.
 56. Hollis BW, Wagner CL. Clinical review: the role of the parent compound vitamin D with respect to metabolism and function: Why clinical dose intervals can affect clinical outcomes. *J Clin Endocrin Metab.* 2013;98:4619–28.
 57. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:204–10.
 58. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266–81.
 59. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:6-18.