



**Artículo Aceptado para su pre-publicación / Article Accepted for pre-publication**

**Título / Title:**

¿Por qué la vitamina D es importante en el dolor crónico? / Why is vitamin D important in chronic pain?

**Autores / Authors:**

Luis Miguel Torres Morera

DOI: [10.20986/mpj.2023.1047/2023](https://doi.org/10.20986/mpj.2023.1047/2023)

**Instrucciones de citación para el artículo / Citation instructions for the article:**

Torres Morera Luis Miguel. ¿Por qué la vitamina D es importante en el dolor crónico? / Why is vitamin D important in chronic pain?. MPJ 2023. doi: 10.20986/mpj.2023.1047/2023.



Este es un archivo PDF de un manuscrito inédito que ha sido aceptado para su publicación en la *Revista de la Sociedad Española Multidisciplinar del Dolor*. Como un servicio a nuestros clientes estamos proporcionando esta primera versión del manuscrito en estado de prepublicación. El manuscrito será sometido a la corrección de estilo final, composición y revisión de la prueba resultante antes de que se publique en su forma final. Tenga en cuenta que durante el proceso de producción se pueden dar errores, lo que podría afectar el contenido final. El copyright y todos los derechos legales que se aplican al artículo pertenecen a la *Revista de la Sociedad Española Multidisciplinar del Dolor*.

## ¿POR QUÉ LA VITAMINA D ES IMPORTANTE EN EL DOLOR CRÓNICO?

### Why is vitamin d important in chronic pain?

#### Luis Miguel Torres Morera

*Profesor Titular de Anestesia. Universidad de Cádiz. Jefe de Servicio de Anestesia-Reanimación y Tratamiento del Dolor. Director de Departamento de Cirugía. Universidad de Cádiz. Director de la UGC Anestesia-Reanimación. Hospital Puerta del Mar. Presidente SEMDOR. Presidente Pasado de la Asociación Andaluza del Dolor. Presidente Pasado de la AAEAR. Académico de la Academia de Medicina de Cádiz. Universidad de Cádiz. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz, España*

#### **CORRESPONDENCIA:**

Luis Miguel Torres Morera

lm.torres@me.com

La vitamina D es una hormona con funciones fundamentales a nivel del metabolismo óseo, pero cada vez tenemos evidencias sobre sus efectos en los pacientes con dolor crónico (1).

Prácticamente todos los tejidos y células del cuerpo humano tienen receptores para la vitamina D (2). Las células inmunes, las neuronas o las células inflamatorias producen localmente vitamina D (3).

Existe evidencia de que la vitamina D actúa como inmunomodulador o regula la producción de citoquinas antiinflamatorias (4). La deficiencia de vitamina D tiene un gran impacto negativo en los pacientes con dolor crónico por su acción en tejidos como el sistema nervioso central, el sistema endocrino, el sistema inmune, la producción de citoquinas antiinflamatorias, la protección frente a enfermedades autoinmunes o inflamatorias, entre otros (5). Incluso, hay evidencia que sugiere que los niveles bajos de vitamina D se asocian a más riesgo de mortalidad (6).

Todo ello, y en concreto los efectos beneficiosos que ha demostrado a nivel del sistema nervioso central (SNC), junto con su potencial antiinflamatorio, plantea su

potencial papel en el tratamiento del dolor.

Por ello, nuestra revista ha abierto una sección donde, desde la óptica multidisciplinar de SEMDOR, publicaremos revisiones sobre la utilidad de la vitamina D en el dolor crónico, que serán redactados por autores con amplia experiencia en su utilización para esta indicación.

Las fuentes naturales de vitamina D son la luz solar y los alimentos que aporten vitamina D; estos últimos son escasos y las cantidades suelen ser bajas para raciones normales de ingesta diaria. Ambas fuentes no solo están cada vez más comprometidas en la población general, sino que lo están mucho más en los pacientes con dolor crónico, quienes toman poco sol por estar muchos sin poder salir a la calle y, además, suelen tener frecuentemente una alimentación baja en alimentos ricos en vitamina D.

Los niveles adecuados de vitamina D se determinan midiendo los niveles de 25(OH)D en sangre, que es el marcador admitido como referencia y, aunque no es la forma activa de la vitamina D, sí que es el metabolito intermedio, que es fácil de medir en una analítica rutinaria.

La vitamina D regula la producción de citoquinas antiinflamatorias, por lo que tiene un papel relevante en patologías inflamatorias que cursan con dolor. Se han descrito mecanismos antinociceptivos en tres niveles:

- Regulación de la ruta inflamatoria: regulación ascendente del TGF alfa, IL-4 Y TNF alfa.
- Efecto sobre las prostaglandinas: inhibiendo el COX-2, estimulando PEGDH, inhibiendo la PEG2.
- Actuación sobre los mecanismos de neuroprotección: regulando ascendentemente la síntesis de neurotrofinas e inhibiendo el iNOS.

El mecanismo de acción en fibromialgia es uno de los más estudiados, y se sabe que las vías de dolor asociadas a los cambios corticales, inmunológicos, hormonales y neuronales en el dolor crónico están potencialmente influenciadas por los niveles de vitamina D (7).

Se ha evidenciado que la vitamina D posee propiedades antiinflamatorias que pueden alterar la sensibilidad al dolor periférico (8). También se ha evidenciado que la

deficiencia de vitamina D ( $< 50$  mmol/l) y el grado de deficiencia de 25(OH)D correspondieron al grado de sensibilidad al dolor (9).

El uso de vitamina D en dolor crónico está avalado por recientes publicaciones, como la de Wu y cols. (10), donde se incluyeron 3436 participantes y demostró que hubo un descenso significativamente mayor del dolor en los grupos con suplementación de vitamina D vs. placebo. El efecto de la vitamina D fue comparable en patologías con dolor generalizado no específico y en dolor localizado. Los autores concluyeron que se observó una reducción significativamente superior con vitamina D vs. placebo.

Metanálisis recientes han mostrado una asociación entre VDD y dolor bajo de espalda con mayor correlación en mujeres jóvenes y en aquellos con niveles de deficiencia de vitamina D; además, el dolor de espalda era más severo y era significativamente más probable en pacientes con deficiencia o concentraciones bajas de vitamina D. La asociación entre la VDD y el dolor de espalda fue especialmente clara en pacientes con menos de 60 años (11).

Los pacientes con VDD y dolor se benefician de una normalización de los niveles de 25(OH)D en sangre, especialmente en las personas con obesidad o sobrepeso (12). También es sabido que precisamente las personas con obesidad o sobrepeso tienen más probabilidad de tener VDD (13).

En el caso de la osteoartritis, existe abundante evidencia del beneficio de la vitamina D a nivel musculoesquelético, así como de la importancia de mantener unos niveles suficientes de 25(OH)D en sangre. Los efectos de la vitamina D en OA no se limitan a sus beneficios osteomusculares, sino que hay evidencia de su efecto en la reducción del dolor, en la mejoría de la funcionalidad o de la reducción de progresión de la enfermedad (14). La vitamina D mejoró el dolor y la funcionalidad de los pacientes. La vitamina D es efectiva en la reducción de dolor y muestra una mejoría significativa de funcionalidad en tratamientos a 6 meses.

Existe también evidencia en otros tipos de dolor, sobre todo relacionado con patologías reumatológicas (15). La vitamina D puede reducir complicaciones en este tipo de pacientes, por lo que la vitamina D debe darse en los pacientes con déficit para prevenir complicaciones musculoesqueléticas.

Existen varios estudios y revisiones sobre el potencial beneficio de la vitamina D en migraña o dolor de cabeza. Algunos estudios observacionales han establecido una relación inversa entre los niveles de vitamina D y los dolores de cabeza (tanto migraña como TTH) (16). En el año 2020, en el estudio Fallah y cols. (16) en 57 niños y adolescentes con migraña, fueron divididos de forma randomizada en dos grupos: topiramato 2 mg/kg al día combinado con vitamina D 3.500.000 UI a la semana durante 2 meses *versus* la monoterapia de topiramato. En ambos grupos se observó una eficacia en la reducción de la frecuencia, severidad, duración y discapacidad por dolor de cabeza, pero la combinación de topiramato más vitamina D fue más eficaz que el topiramato solo (17).

Finalmente, en los pacientes con dolor crónico generalizado, que incluye una patología muy heterogénea y de difícil tratamiento, existen evidencias del potencial beneficio de la vitamina D en estos pacientes un reciente estudio seguidos durante 4,3 años. Se observó un mayor riesgo de desarrollar este síndrome en pacientes con menores niveles de vitamina D en sangre (< 15,6 ng/ml) vs. el grupo con niveles superiores a 36,3 ng/ml.

## **CONCLUSIONES**

Los beneficios de mantener unos niveles suficientes de vitamina D en sangre se han descrito ampliamente en multitud de situaciones clínicas.

En el caso del dolor, existe evidencia de su papel en la nocicepción, así como su rol como regulador de la inflamación. La evidencia clínica muestra un potencial beneficio de la vitamina D en el control del dolor de diversa índole, tal como pretendemos demostrar en esta serie monográfica que inicia nuestra revista. Los efectos beneficiosos se han visto en numerosos estudios y en diversos tipos de dolor, tal como dolor crónico generalizado, dolor de espalda, dolor por artritis reumatoide, dolor de cabeza, migraña, dolor por osteoartritis, otros tipos de dolores musculoesqueléticos o neuropatía diabética periférica, entre otros. La evidencia sugiere también una correlación entre los niveles de vitamina D en sangre y la presencia o severidad del dolor, por lo que la normalización de estos niveles podría resultar beneficioso en los

pacientes con dolor.

Podemos decir, por tanto, que en pacientes con VDD podría ser beneficioso normalizar sus niveles de vitamina D en sangre mediante la suplementación, siendo estos beneficios la reducción del dolor y la posible mejora funcional.

Considerando este potencial beneficio de la vitamina D y su excelente margen de seguridad, se puede sugerir que la suplementación con vitamina D podría añadirse al tratamiento terapéutico estándar de dolor.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Regueras E, Torres LM, Velazquez I. Efectos pleiotrópicos de la vitamina D en dolor: revisión del mecanismo de acción y evidencia de su eficacia en dolor crónico. *MPJ*. 2022;2:108-27. DOI: 10.20986/mpj.2022.1032/2022.
2. Hossein-nezhad A, Spira A, Holick MF. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *PLoS One*. 2013;8(3):e58725. DOI: 10.1371/journal.pone.0058725.
3. Jones G. Extrarenal vitamin D activation and interactions between vitamin D<sub>2</sub>, vitamin D<sub>3</sub>, and vitamin D analogs. *Annu Rev Nutr*. 2013;33:23-44. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071812-161203.
4. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-a review of recent evidence. *Autoimmun Rev*. 2013;12(10):976-89. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.02.004.
5. Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, Plebani M, Shoenfeld Y, Wang TJ, et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev*. 2010;9(11):709-15. DOI: 10.1016/j.autrev.2010.06.009.
6. Pilz S, Dobnig H, Tomaschitz A, Kienreich K, Meinitzer A, Friedl C, et al. Low 25-hydroxyvitamin D is associated with increased mortality in female nursing home

- residents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):E653-7. DOI: 10.1210/jc.2011-3043.
7. Marchesi N, Govoni S, Allegri M. Non-drug pain relievers active on non-opioid pain mechanisms. *Pain Pract.* 2022;22(2):255-75. DOI: 10.1111/papr.13073.
  8. Kalueff AV, Tuohimaa P. Neurosteroid hormone vitamin D and its utility in clinical nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007;10(1):12-9. DOI: 10.1097/MCO.0b013e328010ca18.
  9. 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.
  10. Wu Z, Malihi Z, Stewart AW, Lawes CM, Scragg R. Effect of Vitamin D Supplementation on Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Physician.* 2016;19(7):415-27.
  11. Al Faraj S, Al Mutairi K. Vitamin D deficiency and chronic low back pain in Saudi Arabia. *Spine (Phila Pa 1976).* 2003;28(2):177-9. DOI: 10.1097/00007632-200301150-00015.
  12. Brady SRE, Naderpoor N, de Courten MPJ, Scragg R, Cicuttini F, Mousa A, et al. Vitamin D supplementation may improve back pain disability in vitamin D deficient and overweight or obese adults. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019;185:212-7. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2018.09.005.
  13. Yang W, Sun C, He SQ, Chen JY, Wang Y, Zhuo Q. The Efficacy and Safety of Disease-Modifying Osteoarthritis Drugs for Knee and Hip Osteoarthritis-a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Gen Intern Med.* 2021;36(7):2085-93. DOI: 10.1007/s11606-021-06755-z.
  14. Nguyen Y, Sigaux J, Letarouilly JG, Sanchez P, Czernichow S, Flipo RM, et al. Efficacy of Oral Vitamin Supplementation in Inflammatory Rheumatic Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2020;13(1):107. DOI: 10.3390/nu13010107.
  15. Togha M, Razeghi Jahromi S, Ghorbani Z, Martami F, Seifishahpar M. Serum vitamin D status in a group of migraine patients compared with healthy controls: a case-control study. *Headache.* 2018;58(10):1530-40. DOI: 10.1111/head.13423.

16. Fallah R, Sarraf Yazd S, Sohrevardi SM. Efficacy of topiramate alone and topiramate plus vitamin D3 in the prophylaxis of pediatric migraine: a randomized clinical trial. *Iran J Child Neurol*. 2020 Fall;14(4):77-86.
17. McCabe PS, Pye SR, Beth JM, Lee DM, Tajar A, Bartfai G, et al. Low vitamin D and the risk of developing chronic widespread pain: results from the European male ageing study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:32. DOI: 10.1186/s12891-016-0881-6.

Prepublicación