

## Artículo Original

# Determinación de niveles de vitamina D en pacientes con fibromialgia. Estudio de casos y controles

Alejandra Lanas<sup>1</sup>, Francisco Cordero<sup>1</sup>, Sandra Pino<sup>2</sup>, Lilian Soto<sup>2</sup>, Annelise Goecke<sup>2</sup>, Carmen Romero<sup>3</sup>, Egardo Caamaño<sup>3</sup> y Pedro Pineda<sup>1</sup>

## Vitamin D levels in patients with fibromyalgia: case control study

<sup>1</sup>Sección de Endocrinología y Diabetes, Departamento de Medicina Interna.

<sup>2</sup>Sección de Reumatología, Departamento de Medicina Interna.

<sup>3</sup>Laboratorio de Endocrinología y Biología de la Reproducción. Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Financiamiento: Proyecto financiado por OAIC número 321/08. Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Conflictos de interés: Ningún conflicto de interés de los autores

Correspondencia a:

Dra. Alejandra Lanas Montecinos  
Sección de Endocrinología y Diabetes.  
Departamento de Medicina Interna.

Hospital Clínico de la Universidad de Chile.  
Santos Dumont 999, Independencia-Santiago, Chile.

Fax: 56-2-777-6891  
alelanasm@gmail.com

Recibido: 17-10-2016

Aceptado: 29-11-2016

**Introduction:** Fibromyalgia (FM) is characterized by diffuse chronic muscle pain, fatigue and disability, affecting quality of life. In recent years there are many reports that show a high prevalence of vitamin D deficiency in different populations. In patients with FM there are conflicting results about the associations with vitamin D deficiency. **Method:** Case control study matched controls by age and sex. A clinical interview, measurement of 25-OH vitamin D, calcium, phosphorus and intact PTH was measured. The definitions of the American Society of Endocrinology were used: Insufficient vitamin D levels of 21-29 ng/ml and deficiency when they are less than 20 ng/ml. **Results:** 39 female patients were included in each group. The average age was 46.33 years (SD 10.6) in patients with FM and 45.92 years (SD 11.9) in controls. VD average levels in women with FM was 26.13 ng/ml (SD 8.3) and the controls of 28.45 ng/ml (SD 8.7)  $p = 0.082$ . No group differences were found when using cutoffs of 30 ng/dl (OR 2.75 with  $p = 0.35$  [95% CI 0.96 to 8.06]) or 20 ng/dl (OR 0.6  $p = 0.38$  [95% CI 0.15 to 2.18]). No VD patients with levels below 10 ng/dl were presented. **Conclusions:** We found no differences between groups in VD levels when considering the average levels of VD or using different cutoffs.

**Key words:** Vitamin D, Fibromyalgia, Hypovitaminosis D.

## Introducción

La fibromialgia (FM) es una patología frecuente en la consulta reumatológica. Está caracterizada por dolor muscular crónico difuso, fatiga y discapacidad, afectando severamente la calidad de vida<sup>1</sup>. Su prevalencia alcanza al 2% de la población general, siendo más frecuente en mujeres<sup>2</sup>. A pesar que se han realizado múltiples estudios al respecto y planteado diversas teorías, la etiología de la FM es aún pobremente comprendida<sup>3</sup>. No existe un tratamiento específico para esta patología y su manejo es habitualmente complejo, requiriendo un equipo multidisciplinario y uso de terapia farmacológica asociada<sup>4</sup>. Es por esto que se requiere de nuevos estudios sobre su etiología y factores asociados para poder ofrecer en el futuro tratamientos más efectivos.

La vitamina D (VD) es conocida por su rol fundamental en la homeostasis del calcio y permitir la formación y mantención de la arquitectura ósea normal<sup>5</sup>. El descubrimiento de que la mayoría de los tejidos posee receptores para VD ha abierto un nuevo campo de investigación sobre las acciones no calcémicas de la VD, dentro de las que se incluyen efectos beneficiosos sobre la función muscular, la inmunidad y disminución del riesgo de cáncer<sup>5-11</sup>.

El método recomendado para cuantificar los niveles de vitamina D es a través de la medición de concentraciones plasmáticas de 25-OH vitamina D, que reflejan la reserva en el organismo mejor que las de 1,25-dihidroxi-vitamina D, debido a que ésta circula en concentraciones menores y tiene una vida media más corta. La Sociedad Americana de Endocrinología define como insuficiencia de VD a los niveles entre 21-29 ng/ml y deficiencia cuan-

do se encuentran menores a 20 ng/ml<sup>12</sup>. Estos valores presentan fluctuaciones estacionales, siendo menores en invierno debido a la disminución de la exposición solar, que es la principal fuente de obtención de VD<sup>13</sup>. En nuestro país, sin embargo, no se encontró esta diferencia<sup>14</sup>. Existen reportes en distintas poblaciones, incluyendo América Latina y Chile, que muestran una alta prevalencia de hipovitaminosis D<sup>15-21</sup>.

El interés del estudio de los niveles de VD en pacientes con fibromialgia surge del rol de la VD en la función muscular. Se ha descrito la existencia de receptores de VD en el músculo estriado<sup>5</sup>. El déficit de VD se ha asociado a disminución de la fuerza muscular, que es reversible al corregir esta deficiencia<sup>5</sup>, y la hipovitaminosis VD se ha asociado a la presencia de dolor muscular difuso, siendo éste el síntoma principal de la fibromialgia. En un reporte de 150 pacientes jóvenes que consultaron por dolor músculo-esquelético no específico se encontró niveles deficitarios de VD en 93% de los pacientes, de los cuales un 28% presentaba valores severamente disminuidos<sup>22</sup>. Esta asociación fue planteada en un estudio poblacional en mujeres donde describen una alta frecuencia de dolor generalizado en correlación a niveles bajos de VD<sup>23</sup>.

El objetivo de este estudio es evaluar los niveles de VD en pacientes con el diagnóstico de fibromialgia para objetivar si existe déficit de VD en este grupo.

## Método

Estudio de casos prevalentes y controles pareados por edad y sexo. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años. Los casos fueron diagnosticados según los criterios para fibromialgia de la ACR<sup>1</sup> y para cada caso se seleccionó un control sin esta patología. Se excluyeron en ambos grupos a aquellos con otras causas de dolor músculo-esquelético crónico y a aquellos que presentaran alguna condición que condicionara deficiencia de vitamina D, incluyendo los síndromes de malabsorción intestinal y utilización de fármacos.

Para el cálculo del tamaño muestral se consideran las siguientes variables: Una prevalencia de la deficiencia de VD en los controles de 18%, considerando los valores reportados en el grupo control por Plotnikoff<sup>22</sup>. Se estimó una diferencia de niveles de VD entre los dos grupos de 35% y se utilizó un poder de 0,08 con error alfa 0,05. Se obtiene un tamaño muestral de 34 personas por grupo.

A todos los participantes se les realizó una entrevista personal, incluyendo una encuesta nutricional y de exposición solar. Se aplicó la escala de dolor EVA a todos los participantes. Se realizó además un examen físico completo y posteriormente se realizó una medición de los niveles plasmáticos de 25-OH VD y en forma simultánea

control de calcemia, fosfemia y PTH intacta en sangre venosa. Estas determinaciones fueron realizadas entre los meses de diciembre y marzo, periodo en el cual existe un mayor nivel de exposición solar. Se consideran como referencia para los niveles de VD las definiciones de la Sociedad Americana de Endocrinología<sup>12</sup>.

La determinación de PTH se realizó mediante técnica de quimioluminiscencia y para 25-OH VD por radioinmunoanálisis (RIA). Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico STATA 10. Se calculó promedios y medianas con su respectiva desviación estándar (DS). Los promedios se comparan usando  $\chi^2$ , t-test para variables continuas y cálculo de Odds Ratio (OR). Se consideró significativo un valor de p menor a 0,05 o cuando el intervalo de confianza de OR no incluya el valor de 1.

A todos los pacientes que ingresaron al estudio se les solicitó el consentimiento informado y este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

## Resultados

Se incluyeron 39 pacientes en cada grupo, todas de sexo femenino. El promedio de edad fue de 46,33 años (DS 10,6) en las pacientes con FM y de 45,92 años (DS 11,9) en los controles, sin diferencias significativas ( $p = 0,87$ ). En ambos grupos el IMC promedio fue de 26 kg/m<sup>2</sup>. En cuanto a la presencia de obesidad, definida por IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, se encontró en 7 mujeres con FM y 8 controles, sin diferencias estadísticas. No se incluyeron en el estudio a sujetos con obesidad mórbida (Tabla 1). Sólo 3 participantes utilizaban suplementos con vitamina D en dosis de 400 UI al día, dos eran pacientes con FM y una en el grupo control.

Al preguntar por dolor crónico evaluado mediante la escala EVA, se encontró que las mujeres con FM tenían un EVA promedio de 7,4 (DS 1,40) y de 2,2 (DS 2,13) en el grupo control con  $p < 0,001$ .

Tabla 1. Características basales de los pacientes

	Casos (n = 39)	Controles (n = 39)	p
Edad (años)	46,33	45,92	0,87
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,8	26,6	0,76
PAS (mmHg)	119,3	118,5	0,82
PAD (mmHg)	74,2	71,7	0,25
EVA	7,4	2,2	$p < 0,001$

## Artículo Original

**Tabla 2. Niveles de vitamina D, calcemia y fosfemia en pacientes con FM y controles**

	Casos (n = 39)	Controles (n = 39)	p
Vitamina D (ng/ml)	26,13	28,45	0,082
Calcio (mg/dl)	9,01	9,15	0,35
Fósforo (mg/dl)	4,05	4,02	0,82
PTH (pg/ml)	60,7	57,6	0,55

Los niveles promedio de VD en las mujeres con FM fue 26,13 ng/ml (DS 8,3) y en los controles de 28,45 ng/ml (DS 8,7) con  $p = 0,082$ , sin encontrarse diferencias significativas entre los grupos. Al considerar como nivel de corte el valor de 30 ng/dl, 29 pacientes con FM y 20 controles se encontraban bajo este nivel. Esta diferencia no fue significativa, ya que a pesar de presentar OR 2,75 con  $p = 0,35$ , el intervalo de confianza fue amplio (IC 95% 0,96-8,06). Tampoco se encontró diferencias al utilizar el punto de corte de 20 ng/dl con OR 0,6 (IC 95% 0,15-2,18) con  $p = 0,38$ . No encontramos pacientes con valores de VD menores a 10 ng/dl (Tabla 2).

### Discusión

En la literatura los estudios sobre la asociación de VD y fibromialgia presentan resultados contradictorios. Mientras que un estudio realizado en mujeres premenopáusicas evidenció un déficit significativo de VD en pacientes con fibromialgia<sup>24</sup>, otros autores plantean lo opuesto<sup>27,28</sup>. Además existen reportes de una disminución en la densidad mineral ósea en los pacientes con fibromialgia, aunque no todos los estudios al respecto son concordantes<sup>24-26</sup>. Se ha descrito la asociación de niveles deficitarios de VD con la presencia de depresión y ansiedad en personas con fibromialgia<sup>29</sup>. Estos son problemas de relevancia debido a la alta prevalencia de patología psiquiátrica que este grupo presenta<sup>2</sup>. Dentro de los factores etiológicos que se han postulado, se encuentra la menor actividad física que desarrollan a causa del dolor y la fatiga. Esto podría asociarse a una menor exposición solar, lo que puede llevar a una disminución de la síntesis de VD y eventual osteomalacia<sup>24</sup>.

En nuestro estudio no encontramos diferencias en los niveles de VD entre ambos grupos, tanto al considerar el promedio de niveles de VD, como al considerar distintos puntos de corte. Esto puede ser explicado porque en nuestra población existe un alto porcentaje de insuficiencia de vitamina D<sup>19-20</sup>, lo que se ve reflejado en que más de la mitad de las mujeres del grupo control presentaban

niveles de vitamina D bajo 30. Otro factor a considerar es que las mediciones fueron realizadas en el periodo estival, pudiendo la exposición solar reducir las diferencias entre los grupos.

A pesar de que no encontramos diferencias estadísticas entre los grupos, no significa que no se deba considerar la medición de VD en pacientes con FM cuando presenten factores de riesgo para deficiencia de VD o al momento de valorar la salud ósea de estos pacientes, ya que existen reportes de una menor densidad mineral ósea en este grupo<sup>24-25</sup>.

### Agradecimientos

Se agradece la colaboración de la Corporación Chilena de Fibromialgia.

### Referencias bibliográficas

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB. 1990. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multi-center criteria committee. *Arthritis Rheum* 33: 160-172.
2. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Herbert L. 1995. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 38: 19-28.
3. Abeles AM, Pillingner MH, Solitar BM, Abeles M. 2007. Narrative Review: The Pathophysiology of Fibromyalgia. *Ann Intern Med* 146: 726-734.
4. Arnold L. 2006. New therapies in fibromyalgia. *Arthritis Research & Therapy* 8: 212.
5. Holick MF. 2007. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 357: 266-81.
6. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. 2005. Noncalcemic Actions of Vitamin D Receptor Ligands. *Endocrine Reviews* 26: 662-687.
7. Holick MF. 2004. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 79: 362-71.
8. Froicu M, Weaver V, Wynn T, McDowell MA, Welsh JE, et al. 2003. A Crucial Role for the Vitamin D Receptor in Experimental Inflammatory Bowel Diseases. *Molecular Endocrinology* 17: 2386-2392.
9. Nnoaham KE, Clarke A. 2008. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 37 (1): 113-9.
10. Skowronski R, Peehl D, Feldman D. 1993. Vitamin D and Prostate Cancer: 1,25 Dihydroxyvitamin D3 Receptors and Actions in Human Prostate Cancer Cell Lines. *Endocrinology* 132: 1952-1960.
11. Ali M, Vaidya V. 2007. Vitamin D and Cancer. *J Cancer Res Ther* (3): 225.230.

12. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. 2011. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96 (7): 1911-30.
13. Levis S, Gómez A, Jiménez C, Veras L, Ma F, et al. 2005. Vitamin D Deficiency and Seasonal Variation in an Adult South Florida Population. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 1557-1562.
14. Aguirre C, Depix MS, Pumarino H. 1996. Determination of 25-hydroxyvitamin D serum levels and its seasonal variations in healthy young people. *Rev Med Chile* 124 (6): 675-9.
15. Holick MF. 2002. Vitamin D. The underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 9: 87-98.
16. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, et al. Hypovitaminosis D in medical patients. *N Engl J Med* 1998; 338: 777-83.
17. Bi X, Tey SL, Leong C, Quek R, Henry CJ. 2016. Prevalence of Vitamin D Deficiency in Singapore: Its Implications to Cardiovascular Risk Factors. *PLoS One* 11 (1): e0147616.
18. González G. 2013. Vitamin D status among healthy postmenopausal women in South America. *Dermatoendocrinol* 5 (1): 117-20.
19. González G, Alvarado JN, Rojas A, Navarrete C, Velásquez CG, et al. 2007. High prevalence of vitamin D deficiency in Chilean healthy postmenopausal women with normal sun exposure: additional evidence for a worldwide concern. *Menopause* 14: 455-61.
20. Rodríguez JA, Valdivia CG, Trincado MP. 2007. Vertebral fractures, osteoporosis and vitamin D levels in Chilean postmenopausal women. *Rev Med Chile* 135 (1): 31-6.
21. Brinkmann K, Le Roy C, Iñiguez G, Borzutzky A. 2015. Severe vitamin D deficiency in children from Punta Arenas, Chile: Influence of nutritional status on the response to supplementation. *Rev Chil Pediatr* 86 (3): 182-8.
22. Plotnikoff G, Quigley J. 2003. Prevalence of Severe Hypovitaminosis D in patients with persistent, Nonspecific, Musculoskeletal Pain. *Mayo Clin Proc* 78: 1463-1470.
23. Macfarlane GJ, Palmer B, Roy D, Afzal C, Silman AJ, et al. 2005. An excess of widespread pain among South Asians: are low levels of vitamin D implicated? *Ann Rheum Dis* 64: 1217-1219.
24. Al-Allaf AW, Mole PA, Paterson CR, Pullar T. 2003. Bone health in patients with fibromyalgia. *Rheumatology* 42: 1202-1206.
25. Swezy RL, Adams J. 1999. Fibromyalgia: a risk factor for osteoporosis. *J Rheumatol* 26: 2642-4.
26. Mateos F, Valero C, Olmos JM, Casanueva B, Castillo J, Martínez J, et al. 2014. Bone mass and vitamin D levels in women with a diagnosis of fibromyalgia. *Osteoporos Int* 25 (2): 525-33.
27. Block SR. 2004. Vitamin D Deficiency Is Not Associated With Nonspecific Musculoskeletal Pain Syndromes Including Fibromyalgia. *Mayo Clin Proc* 79 (12): 1585-1591.
28. Tandeter H, Grynbaum M, Zuili I, Shany S, Shvartzman P. 2009. Serum 25-OH vitamin D levels in patients with fibromyalgia. *Israel Medical Association Journal* (11): 339- 341.
29. Armstrong DJ, Meenagh GK, Bickle I, Lee AS, Curran ES, et al. 2007. Vitamin D deficiency is associated with anxiety and depression in fibromyalgia. *Clin Rheumatol* 26: 551-554.