



BUAP

**Facultad de Medicina
Hospital Universitario de Puebla**

Nombre de la Tesis:

Seguridad y eficacia de la suplementación con
vitamina D en pacientes con rinitis alérgica: ensayo
clínico aleatorizado frente a placebo

Tesis para Obtener el Diploma de
Especialidad en:

Alergia e Inmunología clínica

Presenta:

Dra. Elisa Ortega Jordá Rodríguez
CVU 1067300

Director/a:

Dra. Daniela Rivero Yeverino
CVU: 434951

Asesor/a:

Dra. Aida Inés López García CVU: 475356

Dr. Juan Jesús Ríos López CVU: 494630

Dr. José Sergio Papaqui Tapia CVU:907613

Dr. Chrystopherson Gengyny Caballero López CVU:476823

Fecha:

Puebla, Pue. Enero de 2022





BUAP

Facultad de Medicina

Hospital Universitario de Puebla

“Seguridad y eficacia de la suplementación con vitamina D en pacientes con rinitis alérgica: ensayo clínico aleatorizado frente a placebo.”

Tesis para obtener el Diploma de:

Especialista en Alergia e Inmunología Clínica

Presenta:

Dra. Elisa Ortega Jordá Rodríguez CVU: 1067300

Director:

Dra. Daniela Rivero Yeverino. CVU: 434951

Asesores:

Dra. Aída Inés López García. CVU: 475356

Dr. Chrystopherson Gengyny Caballero López. CVU: 494630

Dr. Juan Jesús Ríos López CVU: 907613

Dr. José Sergio Papaqui Tapia. CVU: 476823

Puebla, Pue. Enero 2022





BUAP

Facultad de Medicina

Hospital Universitario de Puebla

“Seguridad y eficacia de la suplementación con vitamina D en pacientes con rinitis alérgica: ensayo clínico aleatorizado frente a placebo.”

Tesis para obtener el Diploma de:

Especialista en Alergia e Inmunología Clínica

Presenta:

Dra. Elisa Ortega Jordá Rodríguez CVU: 1067300

Director:

Dra. Daniela Rivero Yeverino. CVU: 434951

Asesores:



Dra. Aída Inés López García. CVU: 475356
Dr. Chrystopherson Gengyny Caballero López. CVU: 494630

Dr. Juan Jesús Ríos López CVU: 907613
Dr. José Sergio Papaqui Tapia. CVU: 476823

Puebla, Pue. Enero 2022

Autorización de impresión tesis



BUAP.

**BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA, INVESTIGACION Y CAPACITACION EN SALUD**


AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS

Por este medio la Subdirección de Enseñanza, Investigación y Capacitación en Salud del Hospital Universitario de Puebla, para la evaluación de la tesis de la alumna **Dra. Elisa Ortega Jorda Rodríguez**, manifiesta que después de haber revisado su tesis: **"Seguridad y eficacia de la suplementación con vitamina D en pacientes con rinitis alérgica: ensayo clínico aleatorizado frente a placebo."** desarrollada bajo la dirección de la **Dra. Daniela Rivero Yeveino**, y los asesores **Dra. Aida Inés López García, Dr. Chrystopherson G. Caballero López, Dr. Juan Jesús Ríos López** y asesor metodológico **Dr. José Sergio Papaqui Tapia**, el trabajo se **ACEPTA** para proceder a su impresión.

Al cumplir con este último requisito, usted será considerado candidato a obtener el Diploma de la Subespecialidad en: **en Alergia e Inmunología Clínica**

Emite su voto aprobatorio:

"Pensar bien, para vivir mejor"
H. Puebla de Z., a 13 de enero de 2022


M.C. Margarita Serrano Mendoza
Subdirectora de Enseñanza, Investigación y Capacitación en Salud
Hospital Universitario de Puebla

Cop Archivo
MC/MSM/ncs

Hospital
Universitario
de Puebla

25 Poniente 1301, Col. Volcanes
Puebla, Pue. C.P. 72410
01 (222) 229 55 00 Ext. 6200 y 6162

Agradecimientos

Doy gracias a mis papás por enseñarme con el ejemplo a ser perseverante, responsable, a trabajar por ayudar a los demás e impulsarme a cumplir mis metas. A mi hermana Emma por ser la mejor compañera de vida. Andrea, que con sus altas expectativas en mis capacidades y apoyo incondicional me lleva siempre a dar lo mejor de mí. Agradezco el haber encontrado a mi segunda familia, el servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Universitario; a la Dra Daniela Rivero por tener grandes ideas de proyectos de investigación y compartir con paciencia todo su conocimiento, a la Dra Aida López por exigirme ser mejor cada día, mientras cuida de todos nosotros, al Dr. Juan Ríos por ser un excelente amigo y ejemplo, al Dr. Christopherson Caballero y Dr Sergio Papaquí por sus enseñanza, retroalimentación y grandes aportes para este trabajo de investigación, a Erika Villada por formar parte de este equipo con tanta responsabilidad, siempre dispuesta a ayudar y con un importante papel en este trabajo. A mis compañeros y amigos de residencia por tomar este estudio de investigación como propio y formar parte de el, a mis amigos, presentes desde antes de iniciar esta carrera, ya que siguen siendo un apoyo constante. Gracias a Dios por guiarme en el camino de las universidades, hospitales y personas que encontré, porque me han traído hasta aquí.

Índice

Introducción	12
<i>Antecedentes específicos.</i>	15
Justificación	18
Hipótesis.	19
Objetivos:	20
<i>Objetivos específicos</i>	20
Material y métodos.	21
Resultados	23
Discusión	24
Conclusiones	26
Fortalezas y debilidades	27
Bibliografía	28
Anexos	32

Tabla de abreviaturas

ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

TNSS: Total Nasal Symptoms Score

1,25-OH-D: 1,25-dihidroxitamina D

25-OH-D: 25-hidroxitamina D

CD: cluster of differentiation

nmol/l: Nanomoles por litro

UVB: Rayos ultravioleta B

UI: Unidades internacionales

Th: Linfocito T cooperador

IL: interleucina

Mcg: microgramos

D3: Colecalciferol

Resumen

Introducción. La gravedad de la rinitis alérgica (RA) se ha relacionado con niveles bajos de vitamina D, la deficiencia de este micronutriente se considera una epidemia global y no se cuenta con un consenso para su suplementación en esta patología.

Objetivos. Evaluar la eficacia y seguridad de la suplementación con 5000 UI diarias de colecalciferol (D3) en pacientes con RA e insuficiencia o deficiencia de Vitamina D, y su impacto en los síntomas y niveles séricos de 25 (OH)D.

Material y métodos. Estudio experimental, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de RA entre 10 y 40 años con deficiencia o insuficiencia de Vitamina D. El grupo experimental recibió tratamiento farmacológico, inmunológico y colecalciferol (D3) 5,000 unidades diarias por 60 días. El grupo control recibió placebo en sustitución de colecalciferol. Se realizó seguimiento mediante cuestionario de síntomas nasales totales (TNSS), interrogatorio de signos y síntomas asociados a hipervitaminosis y niveles de vitamina D. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante comparación de medias utilizando t de Student para grupos relacionados considerando un valor de significancia $<0,05$.

Resultados. Se incluyeron 36 pacientes, 18 hombres y 18 mujeres, 17 en grupo placebo y 19 en grupo activo, la media de edad fue de 26 años. El nivel medio sérico de Vitamina D en el grupo activo inicial fue 18,10 ng/ml y final 44,94 ng/ml, en el grupo placebo 20,32 ng/ml y 21,38 ng/ml respectivamente. Las puntuaciones medias de TNSS en el grupo placebo iniciales fueron 6,47 y final 3,94 y en grupo activo 7,16 inicial y 2,58 final ($p<0,029$). No se generaron niveles de toxicidad ni eventos adversos.

Conclusiones. La suplementación con 5,000 unidades diarias de colecalciferol durante 2 meses, se considera una terapéutica eficaz y segura para mejorar la sintomatología y alcanzar valores suficientes de 25(OH)D, por lo que puede considerarse un adyuvante en el manejo integral de los pacientes con RA y deficiencia e insuficiencia de vitamina D mejorando su calidad de vida.

Palabras clave: Rinitis alérgica; vitamina D; insuficiencia; deficiencia; suplementación.

"Safety and efficacy of vitamin D supplementation in patients with allergic rhinitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial"

Abstract

Background: The severity of allergic rhinitis (AR) has been related to low levels of vitamin D, the deficiency of this micronutrient is considered a global epidemic and there is no consensus for its supplementation in this pathology.

Objectives: To evaluate the efficacy and safety of supplementation with 5000 IU daily of cholecalciferol (D3) in patients with vitamin D insufficiency or deficiency AR and, and its impact on symptoms of the disease and serum 25 (OH) D levels.

Methods: Experimental, double-blind randomized placebo-controlled trial. Patients with diagnosis of AR, from 10 to 40 years with vitamin D deficiency or insufficiency were included. The experimental group received pharmacological, immunological and 5,000 units of D3 daily for 60 days. The control group received placebo instead of cholecalciferol. Follow-up was carried out by total nasal symptoms questionnaire (TNSS), a questionnaire of signs and symptoms associated with hypervitaminosis and vitamin D levels. Statistical analysis was carried out by comparison of means using Student's t test for related groups considering a significance value <0.05 .

Results. 36 patients were included, 18 men and 18 women, 17 in the placebo group and 19 in the active group, the mean age was 26 years. The mean serum level of Vitamin D in the initial active group was 18.10 ng / ml and final 44.94 ng / ml, in the placebo group 20.32 ng / ml and 21.38 ng / ml respectively. The mean TNSS scores in the initial placebo group were 6.47 and final 3.94 and in active group 7.16 initial and 2.58 final ($p <0.029$). There were not toxicity levels or adverse events.

Conclusions. Supplementation with 5,000 daily units of cholecalciferol for 2 months is considered an effective and safe therapy to improve symptoms and achieve sufficient values of 25 (OH) D, so it can be considered an adjunct in the comprehensive management of patients with AR and deficiency and insufficiency of vitamin D improving their quality of life.

Keywords: Allergic rhinitis; vitamin D; insufficiency; deficiency; supplementation.

Introducción

Antecedentes generales

La rinitis alérgica es una de las patologías alérgicas con mayor prevalencia en el mundo, tiene un gran impacto tanto en el deterioro de la salud y la calidad de vida como en la productividad; implicando altos costos en medicamentos, ausentismo escolar o laboral y el tratamiento de sus complicaciones. Se define como una enfermedad inflamatoria de la mucosa nasal mediada por inmunoglobulina E causada por la exposición a alérgenos, caracterizada por la presencia de uno o más de los siguientes síntomas: prurito nasal, rinorrea y obstrucción nasal, asociadas a estornudos en salva¹. La rinitis alérgica ha ido en aumento en los últimos 30 años, con una prevalencia mundial reportada del 15 al 25%, en México de 15% en mayores de 13 años y de 13% en niños de 12 años o menos.² Su clasificación ha sido propuesta por las guías ARIA, tomando en cuenta la duración de los síntomas y signos en: intermitente (menor a 4 días de cada semana) o persistente (mayor a 4 días de cada semana) y de acuerdo a la severidad de los síntomas en: leve (los síntomas no interfieren con la realización de actividades diarias o el sueño) o moderada/grave (interfieren con las actividades cotidianas y/o el sueño).³ Existen varios métodos disponibles para medir los síntomas nasales, la puntuación total de síntomas nasales (TNSS) es la suma de las puntuaciones de congestión nasal, estornudos, prurito nasal y rinorrea, utilizando una escala de cuatro puntos (0-3), donde cero indica que no hay síntomas, un punto para los síntomas leves que se toleran, dos para los síntomas que son molestos pero tolerables y tres se reserva para los síntomas graves que son difíciles de tolerar e interfieren con la actividad diaria, se calcula sumando la puntuación de cada uno de los síntomas con un máximo total de 12 puntos.⁴ Dentro de los elementos relacionados con la severidad de las enfermedades alérgicas se ha descrito la deficiencia de vitamina D como un factor de riesgo para las exacerbaciones, la duración y la gravedad de las mismas. La vitamina D (calciferol), es una prohormona, se produce de forma no enzimática cuando el precursor de colesterol, 7-dehidrocolesterol se expone a rayos ultravioleta B (UVB), en el hígado, la enzima CYP2R1 convierte la vitamina D3 en 25-OH-D metabolito más estable y abundante en suero. Los riñones, células inmunitarias y queratinocitos, expresan la enzima CYP27B1, que media la

hidroxilación adicional en la posición C1. La molécula resultante 1,25-OH-D (calcitriol) se une con alta afinidad al receptor nuclear VDR, mostrando un perfil funcional pleiotrópico, importante en la homeostasis del calcio y fósforo, regula los genes implicados en el metabolismo energético además de su función inmunoreguladora, con expresión en células de las glándulas pituitaria, paratiroidea, renales, dérmicas, tracto gastrointestinal y sistema inmune.⁵

En el sistema inmune innato, 1,25-OH-D aumenta la quimiotaxis, la autofagia, la fusión de fagolisosomas, la producción de defensinas y catelicidinas por macrófagos, monocitos y queratinocitos, aumentando su capacidad antimicrobiana. En el sistema inmune adaptativo, ha demostrado *in vitro*, inhibición de la producción de citocinas proinflamatorias.⁶ En monocitos y macrófagos disminuye la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (MHC II) y moléculas coestimuladoras como CD80/86 disminuyendo la presentación de antígenos. En las células dendríticas, inhibe la producción de IL-12 e IL-23 y estimula la producción de IL-10. Modula la respuesta de los linfocitos T, disminuyendo su proliferación, con la inducción de apoptosis de linfocitos autorreactivos y el aumento de los linfocitos T reguladores, expresión aumentada del factor FoxP3 y el antígeno citotóxico de linfocitos T (CTLA 4) sugieren un carácter tolerogénico.^{7,8} (Imagen 1)

La prevalencia de la insuficiencia de vitamina D en niños y adultos, ha tenido un aumento exponencial en los últimos años, haciendo de esta una epidemia global, relacionada con el sobrepeso, sedentarismo, disminución de su ingesta, enfermedades gastrointestinales, absorción deficiente, patologías renales y hepáticas. En Europa, se calcula que más del 40% de la población tiene deficiencia, siendo el 13% severa. En población estadounidense de 1 a 21 años, el 61% tenía insuficiencia y el 9% deficiencia.⁹ Los países en vías de desarrollo como Pakistán, Afganistán e India han reportado una alta incidencia.¹⁰ En México, la prevalencia de deficiencia e insuficiencia en niños es de 16% y 23% respectivamente, en adultos la deficiencia fue de 9.8% e insuficiencia de 20%.¹¹ En las guías publicadas por la Sociedad Endocrinológica sobre la vitamina D se definió la deficiencia de vitamina D como 1,25-OH-D <20 ng/mL, insuficiencia como 21-29 ng/mL y suficiencia como al menos 30 ng/mL para una máxima salud músculo esquelética.¹²

Actualmente no se cuenta con un consenso internacional para la suplementación de esta

vitamina y difiere ampliamente de acuerdo con la localización geográfica. La dosis de 25 mcg (1000 UI) aumenta el nivel sérico de 1,25-OH-D en promedio de 15 a 25 nmol/L.¹³ La sociedad de endocrinología ha puesto como límite superior 10 000 UI diarias de vitamina D y se ha reportado que la ingesta de 1250 mcg o 50 000 UI cada dos semanas por años no causó hipervitaminosis, incluso 10 000 UI al día no causaron reacciones adversas en adultos sanos. Sin embargo, en la práctica clínica la suplementación con más de 10 000 UI es raramente utilizada.¹⁴

Antecedentes específicos.

Basados en estudios aleatorizados controlados, se ha calculado que se requiere la ingesta de 1000 UI (25 mcg) al día en casos de deficiencia y 400 UI (10 mcg) por día en insuficiencia para obtener una concentración mayor a 20 ng/ml o 50 nmol/L en el 97.5% de la población. La asociación europea de Seguridad en Alimentos ha determinado que la dosis máxima tolerable de ingesta de Vitamina D en adultos es de 4000 UI/día y concluyó que las dosis diarias de vitamina D de hasta 10 000 UI son seguras si no hay comorbilidades predisponentes, sin evidencia convincente que vincule la ingesta de vitamina D con los resultados adversos para la salud a largo plazo.¹⁵

Las ingestas de vitamina D por debajo de 10 000 UI / día (250 mcg) no están asociadas con eventos adversos y la toxicidad de la vitamina D es poco común; cuando ocurre, su manifestación primaria es la hipercalcemia resultante del desplazamiento de la 1,25-OH-D de su proteína de unión por la 25-OH-D. La suplementación con más de 10 000 UI al día durante más 3 meses puede provocar toxicidad en personas sin factores de riesgo de hipercalcemia.¹⁶

En un estudio realizado con 300 sujetos sanos, se demostró un claro beneficio de la suplementación semanal en bolo de al menos 30 000 UI, equivalentes a 4000 UI diarias, en la disminución del número de infecciones respiratorias agudas contra placebo, basados en su capacidad de inducción de péptidos antimicrobianos, y disminución de síntesis de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno.¹⁷

Se ha evidenciado mediante una revisión sistemática de suplementación de vitamina D en enfermedades reumatológicas, que con dosis desde 2000 UI/día a 7000 UI/ día no se presentaron efectos adversos demostrando reducción en la positividad de anti-dsDNA en lupus eritematoso sistémico y reducción en la sintomatología de artritis reumatoide por disminución de citocinas proinflamatorias y aumento de células T reguladoras.¹⁸

El Panel de Productos Dietéticos, Nutrición y Alergias estableció una dosis de suplementación de 4000 UI/día, sin efectos adversos. A pesar de la escasez continua de datos sobre ingestas elevadas de vitamina D en niños y adolescentes se adaptó la dosis de 4000 UI/día para las edades de 11 a 17 años, considerando que debido a las fases de

rápida formación y crecimiento óseo, es poco probable que este grupo de edad tenga una menor tolerancia a la vitamina D en comparación con los adultos, y sugieren límites superiores tolerables de 4000 UI / día para todos los mayores de 8 años.¹⁹

La suplementación con colecalciferol ha demostrado en diversos estudios un impacto positivo en la evolución clínica del paciente, un estudio realizado en Australia mostró que los niveles de vitamina D a la edad de 6 años fueron predictivos de atopía posterior y fenotipos asociados con asma a la edad de 14 años.²⁰ Balakrishnan y cols, reportaron niveles bajos de vitamina D en pacientes con rinitis alérgica, los cuales estaban correlacionados con la gravedad de la enfermedad, posterior a la suplementación se demostró una disminución del puntaje del TNSS, mejoría que puede deberse a los efectos inmunomoduladores de la vitamina D.²¹

En el Hospital Universitario de Puebla, se evaluó la suplementación de vitamina D en pacientes con rinitis alérgica con 6000 UI semanales para adultos y 5000 UI semanales para niños, sin demostrar un alza en las concentraciones séricas de 25-OH-D ni mejoría significativa respecto al puntaje de TNSS.²²

Planteamiento del problema.

La rinitis alérgica se caracteriza por inflamación crónica de las vías aéreas debido a la pérdida de la tolerancia inmunológica, existen diferentes investigaciones donde se analiza la relación entre los niveles de vitamina D y el origen y severidad de la rinitis alérgica. Numerosos estudios experimentales han demostrado que la 1,25-OH-D ejerce acciones inmunológicas sobre múltiples componentes del sistema inmunitario innato y adaptativo.

Pregunta:

¿En pacientes con rinitis alérgica y deficiencia o insuficiencia de niveles séricos de Vitamina D₃, la suplementación de ésta, es segura y está relacionada con una mejoría clínica?

Justificación

La rinitis alérgica es la primer causa de consulta en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla (HUP) en donde la suplementación con colecalciferol a dosis de 6 000 y 5 000 UI semanales para adultos y niños respectivamente, sin embargo no se reportó un impacto significativo en los síntomas de la enfermedad, por lo cual, en el presente estudio es importante considerar dosis más altas de suplementación como tratamiento complementario a esta patología.

Hipótesis.

Hipótesis nula: Los pacientes con rinitis alérgica e insuficiencia o deficiencia de Vitamina D, no presentarán cambios en la severidad de sus síntomas con la suplementación con colecalciferol. (D3)

Hipótesis alterna: Los pacientes con rinitis alérgica e insuficiencia o deficiencia de Vitamina D, presentarán cambios en la severidad de sus síntomas con la suplementación con colecalciferol. (D3)

Objetivos:

Objetivos generales

Evaluar la eficacia y seguridad de la suplementación con colecalciferol (D3) en pacientes con RA e insuficiencia o deficiencia de Vitamina D.

Objetivos específicos

Evaluar parámetros clínicos y de laboratorio en pacientes con RA e insuficiencia o deficiencia de Vitamina D al suplementarse con D3.

Describir la relación entre la severidad de los síntomas de rinitis alérgica y la deficiencia de vitamina D posterior a la suplementación con D3.

Material y métodos.

Se realizó un estudio experimental, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que participaron pacientes de 10 a 40 años, que acudieron al servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla, durante el periodo de octubre 2020 a julio 2021, con diagnóstico de rinitis alérgica, con fundamento en guías ARIA y resultados positivos a sensibilización a alérgenos inhalables en pruebas cutáneas o IgE específica, además se les clasificó con deficiencia de vitamina D (menor a 20 ng/ml) o insuficiencia (menor a 30 ng/ml) de acuerdo a valores propuestos por la Sociedad Internacional de Endocrinología.

Se excluyeron del estudio a pacientes con patologías que alteran el metabolismo, absorción o excreción de colecalciferol, con estado de embarazo o lactancia, y aquellos en tratamiento con corticoesteroides, fármacos antiepilépticos y suplementos de vitamina D en los 3 meses previos.

Los pacientes se dividieron aleatoriamente en dos grupos con un diseño doble ciego. El grupo placebo recibió tratamiento farmacológico (furoato de fluticasona 27.5 mcg cada 12 horas por dos meses), inmunoterapia subcutánea y placebo. Por otro lado, los pacientes del grupo activo recibieron la misma dosis de furoato de fluticasona, inmunoterapia subcutánea y colecalciferol 5000 UI ó 714 UI/ diarias durante 8 semanas.

La severidad de los síntomas de rinitis alérgica se valoró al ingresar al estudio, 30 días y 60 días después mediante el cuestionario TNSS, donde la gravedad de cada síntoma se basó en las puntuaciones: 0 sin síntomas; 1 con síntomas leves, 2 con síntomas moderados y tolerables; y 3 = graves que interfieren con el sueño o actividades.

Los niveles séricos de 25-hidroxi vitamina D se solicitaron para ingresar al estudio y al finalizar las 8 semanas de seguimiento, se interrogó la presencia de síntomas y signos de efectos adversos de suplementación con vitamina D al mes de seguimiento y al finalizar la suplementación. Los datos obtenidos se registraron y se realizó estadística descriptiva de resumen mediante la determinación de promedios, porcentajes y frecuencias. Se consideró una comparación de dos promedios con una hipótesis bilateral, nivel de confianza del 95%, y una proporción de pérdidas esperadas de 20%, se calculó el tamaño de la muestra con un total de 36 pacientes. Posteriormente se analizaron en el programa IBM® SPSS® Statistics 28, mediante el cual se realizó comparación de

medias utilizando t de Student para grupos relacionados considerando un valor de significancia < 0.05 .

El presente trabajo de investigación fue aprobado por el comité de Ética del Hospital Universitario de Puebla de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y autorizado con el número de registro CEIHUP 2020/036. A todos los participantes se les explicó el protocolo de estudio y se obtuvo su consentimiento y asentimiento informado por escrito, previo a su inclusión.

Resultados

Se incluyeron 36 pacientes con rinitis alérgica y deficiencia e insuficiencia de vitamina D. El grupo experimental, que recibió vitamina D3, incluyó a 19 pacientes (52,78%), 10 hombres y 9 mujeres con edades entre 10 y 40 años (DE 12,2). El grupo control incluyó a 17 pacientes (47,25%), 8 hombres y 9 mujeres entre 13 y 40 años (DE 9,6). Al comparar ambos grupos respecto al género y la edad no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p > 0,05$). (Tabla 1)

El valor medio de los niveles séricos de 25(OH)D al inicio del estudio en el grupo placebo fue de 20,32 ng/ml y en el grupo activo de 18,10 ng/ml (Gráfico 1). A las 8 semanas de seguimiento, el grupo placebo presentó una media en los niveles de vitamina D de 21,38 ng/ml aún con deficiencia y en el grupo activo fue de 44,94 ng/ml alcanzando la suficiencia. Se mostró una diferencia estadísticamente significativa entre el valor inicial y a las 8 semanas posteriores al tratamiento, con un incremento medio de 26,83. ($p < 0,05$). (Gráfico 2) Dentro del grupo activo, los pacientes entre 10 y 20 años presentaron una elevación sérica de 25(OH)D promedio de 34.6ng/ml, mientras que en el grupo etario de 20 a 40 años la media fué de 19.7ng/ml.

La puntuación media de los síntomas nasales (TNSS) al inicio fue 6,47 en el grupo placebo y 7,16 en el grupo activo. (Gráfico 3) En consecuencia, no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos con respecto a esta variable ($p = 0,277$). La puntuación total media al finalizar el estudio, fue en el grupo placebo de 3,94 y en el grupo activo de 2,58, observando una disminución estadísticamente significativa de las puntuaciones totales de los síntomas nasales en el grupo activo en comparación con el grupo placebo $p < 0,029$. (Tabla 2) (Gráfico 4)

Discusión

En los últimos años se han realizado múltiples investigaciones analizando la relación entre el valor sérico de vitamina D y la incidencia y la severidad de las enfermedades alérgicas.

Se ha estudiado la influencia de la deficiencia o insuficiencia de 25(OH)D como factor de riesgo para el desarrollo de sensibilizaciones y patologías alérgicas, así como el efecto de su suplementación, durante el embarazo, la lactancia y la infancia, para la prevención de la rinitis alérgica, encontrando una relación inversa entre el nivel de vitamina D y la aparición de esta enfermedad.²³⁻²⁷

Existen múltiples ensayos clínicos que evalúan los efectos de la suplementación y corrección de los niveles de colecalciferol con dosis que varían de 800 UI hasta 7000 UI diarias, mostrando eficacia y seguridad con dosis bajas (800-1000 UI).²⁸⁻³¹ Sin embargo, pocas veces se analiza la seguridad y la incidencia de efectos adversos asociados a ésta.

En el presente estudio, se analiza la eficacia y seguridad de la suplementación de vitamina D en niños mayores de 10 años y adultos con 5,000 unidades diarias por 60 días, ninguno de los participantes presentó eventos adversos asociados a la suplementación, además, al finalizar el estudio, todos los participantes dentro del grupo activo, disminuyeron significativamente su sintomatología y alcanzaron niveles de suficiencia (mayor a 30 ng/ml o 75 nmol/l) con la dosis mencionada sin presentar niveles mayores a 150 ng/ml. Estos resultados concuerdan con la propuesta de que una dosis diaria de 4000 a 5000 UI de vitamina D2 o vitamina D3 al día se requiere para alcanzar niveles de 40 a 60 ng / ml, y también los estudios de seguridad de Bischoff-Ferrari y cols donde no existieron reacciones adversas asociadas a la ingesta de vitamina D de hasta 50.000 UI por día.^{32, 33}

Otro estudio realizado previamente en el Hospital Universitario de Puebla, comprobó la eficacia clínica de la suplementación con 5000 UI semanales para niños y 6000 UI para adultos por 8 semanas, sin embargo no se lograron niveles de suficiencia significativos en el grupo experimental.²⁰ Bakhshae y cols. demostraron que la suplementación con 50,000 UI de colecalciferol cada semana durante 2 meses en pacientes con RA y

deficiencia de vitamina D ocasionó una diferencia significativa entre la puntuación de gravedad de los síntomas nasales inicial y final medida por TNSS ($P = 0,007$).³⁴ Otros trabajos placebo controlados han utilizado dosis menores de colecalciferol, 1000 UI diarias, y periodos de tiempo mas cortos, 21 y 30 días, obteniendo de igual manera reducción en la puntuación total de síntomas nasales ($P < 0,05$).^{35,36}

Los pacientes de 10 a 20 años que recibieron suplementación con vitamina D mostraron una elevación de los niveles séricos 1.75 veces mayor que los pacientes de 20 a 40 años, lo que coincide con lo descrito en estudios de suplementación con una dosis fija en niños y adultos en donde la elevación de los niveles séricos es más significativa en niños y ancianos.³⁷

Conclusiones

La suplementación con 5,000 unidades diarias de calciferol durante 2 meses, en niños y adultos, se considera una terapéutica eficaz y segura para mejorar la sintomatología y alcanzar valores suficientes de 25(OH)D, por lo que puede considerarse un adyuvante en el manejo integral de los pacientes con RA y deficiencia e insuficiencia de vitamina D mejorando así su calidad de vida. Tomando en consideración los resultados del presente estudio se sugiere además, evaluar los niveles de vitamina D en los pacientes con rinitis alérgica.

Fortalezas y debilidades

Al aleatorizar a los pacientes en los dos grupos de intervención se logró una distribución equilibrada de las características de los sujetos. El doble cegamiento elimina la posibilidad de que la parcialidad sobre las intervenciones afecte la interpretación de nuestros resultados, al ser realizado en único centro de trabajo se controló de manera adecuada la coordinación, calidad y manejo de datos, sin variación de los criterios y esquemas de evaluación. La suplementación de vitamina D con la dosis utilizada en este estudio, normalizó los niveles de colecalciferol séricos.

Bibliografía

1. Passali D, Cingi C, Staffa P, et al. The International Study of the Allergic Rhinitis Survey: outcomes from 4 geographical regions. *Asia Pacific Allergy*. 2018;8(1):1-15. doi: 10.5415/apallergy.2018.8.e7
2. Mancilla-Hernández E, Medina-Ávalos MA, Barnica-Alvarado RH, et al. Prevalencia de rinitis alérgica en poblaciones de varios estados de México. *Rev Alerg Mex*. 2015;62(3):196-201.
3. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;140(4):950-57. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.049
4. Ellis AK, Soliman M, Boulay ME, et al. The Allergic Rhinitis – Clinical Investigator Collaborative (AR-CIC): nasal allergen challenge protocol optimization for studying AR pathophysiology and evaluating novel therapies. *Journal List Allergy Asthma Clin Immunol*. 2015;11(1):1-10. doi: 10.1186/s13223-015-0082-0.
5. Hanel A, Carlberg C. Vitamin D and evolution: Pharmacologic implications. *Biochem Pharmacol*. 2020;173(1):113-25. doi: 10.1016/j.bcp.2019.07.024.
6. Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients*. 2018;10(11):1656-60. doi: 10.3390/nu10111656.
7. Martens PJ, Gysemans C, Verstuyf A, et al. Vitamin D's Effect on Immune Function. *Nutrients*. 2020;12(1):1248-62. doi: 10.3390/nu12051248.
8. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*. 2020;12(7):20-97. doi: 10.3390/nu12072097.
9. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):153-65. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1.
10. Khayyat-zadeh SS, Bagherniya M, Abdollahi Z, et al. What is the best solution to manage vitamin D deficiency? *IUBMB Life*. 2019;71(9):1190-97. doi: 10.1002/iub.2038.
11. Flores M, Sánchez-Romero LM, Macías-Lozada A, et al. Concentraciones séricas de vitamina D en niños, adolescentes y adultos mexicanos. Resultados de la ENSANUT 2006. *Instituto Nacional de Salud Pública*. 2011;1(1):1-27

12. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
13. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr.* 2020;85(1):1-16.
14. Agostini C, Bresson JL, Fairweather-Tait S, et al. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D. *EFSA Journal.* 2012;10(7):1-45. doi: 10.1038/s41430-020-0558-y.
15. Dobson R, Cock HR, Brex P, et al. Vitamin D supplementation. *Pract Neurol.* 2017;18(2):1–8. doi. 10.1136/practneurol-2017-001720.
16. Razzaque MS. Can adverse effects of excessive vitamin D supplementation occur without developing hypervitaminosis D?. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2017;7(6):1-24. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.07.006.
17. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017;356(2):1-14. doi. 10.1136/bmj.i6583
18. Franco AS, Freitas TQ, Bernardo W, et al. Vitamin D supplementation and disease activity in patients with immune-mediated rheumatic diseases. *Medicine.* 2017;96(23):1-9.
19. Vieth R. Vitamin D supplementation: cholecalciferol, calcifediol, and calcitriol. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(11):1493-1497. doi: 10.1038/s41430-020-0697-1.
20. Hollams EM. Vitamin D and atopy and asthma phenotypes in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12(3): 228-34. doi: 10.1097/ACI.0b013e3283534a32.
21. Balakrishnan M, Charanjeet K, Harsh V, et al. Placebo controlled trial of Vitamin D supplementation in Allergic Rhinitis. *European Respiratory Journal.* 2015;46(59):1-8.
22. Payan-Díaz JH, Rivero-Yeverino D, López-García AI, et al. Efecto terapéutico de la suplementación de vitamina D en pacientes con rinitis alérgica: ensayo clínico aleatorizado frente a placebo. Tesis para obtener el Diploma de especialista en Alergia e Inmunología Clínica, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla 2020.
23. Gil Á, Plaza-Díaz J, Mesa MD. Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Ann Nutr Metab.* 2018;72(2):87-95. doi: 10.1159/000486536.

24. Hawrylowicz CM, Santos AF. Vitamin D: can the sun stop the atopic epidemic? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020;20(2):181-187. doi: 10.1097/ACI.0000000000000613.
25. Özdemir Ö, Karavaizoğlu Ç. Role and Importance of Vitamin D in Asthma and Other Allergic Diseases. *JAREM* 2018;8(1): 1-8. doi: 10.5152/jarem.2017.1264
26. Rosser FJ, Han YY, Forno E, et al. Effect of vitamin D supplementation on total and allergen specific IgE in children with asthma and low vitamin D levels. *J Allergy Clin Immunol.* 2021:S0091-6749(21)00902-7. doi: 10.1016/j.jaci.2021.05.037
27. Urquiza C, Fernández de Córdova JC, Velasco AA, et al. Prevalence of Vitamin D deficiency and associated factors in Mexican patients with allergic rhinitis and asthma. *Rev. med. Hosp. Gen. Méx.* 2020;83(3):113-119. 10.24875/HGMX.20000083.
28. Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol.* 2019;60(3):237-244. doi: 10.1016/j.pedneo.2019.04.007.
29. Plesa M, Gaudet M, Mogas A, et al. Vitamin D3 Attenuates Viral-Induced Inflammation and Fibrotic Responses in Bronchial Smooth Muscle Cells. *Front. Immunol.* 2021; 12(1):1-12. doi: 10.3389/fimmu.2021.715848
30. Amorim CLG, Oliveira JM, Rodrigues A, et al. Vitamin D: association with eosinophil counts and IgE levels in children with asthma. *J Bras Pneumol.* 2020;47(1):1-4. doi: 10.36416/1806-3756/e20200279
31. Gaude G, Kummarganti S, Hattiholi. Clinical Effects of Vitamin D on the Control of Bronchial Asthma-Is it Relevant? *J Clin of Diagn Res.*2020;14(7):1-4. doi: 10.7860/JCDR/2020/42250.13823
32. Rizzoli R. Vitamin D supplementation: upper limit for safety revisited? *Aging Clin Exp Res.* 2021;33(1):19-24. doi: 10.1007/s40520-020-01678-x.
33. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(1):204-10. doi: 10.1093/ajcn/77.1.204.
34. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, et al. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int.* 2010;21(7):1121-32. doi:10.1007/s00198-009-1119-3.

35. Bakhshae M, Sharifian M, Esmatinia F, et al. Therapeutic effect of vitamin D supplementation on allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019;276(10):2797-2801. doi: 10.1007/s00405-019-05546-x.
36. Modh D, Shah P, Thakkar B, et al. Role of vitamin D supplementation in allergic rhinitis. *Indian J Allergy.* 2014;28(1):35–9.
37. Menon B, Kaur C, Vardhan H, et al. Placebo controlled trial of Vitamin D supplementation in Allergic Rhinitis. *Research.* 2016;3(81):1501–15.

Anexos

Imagen 1

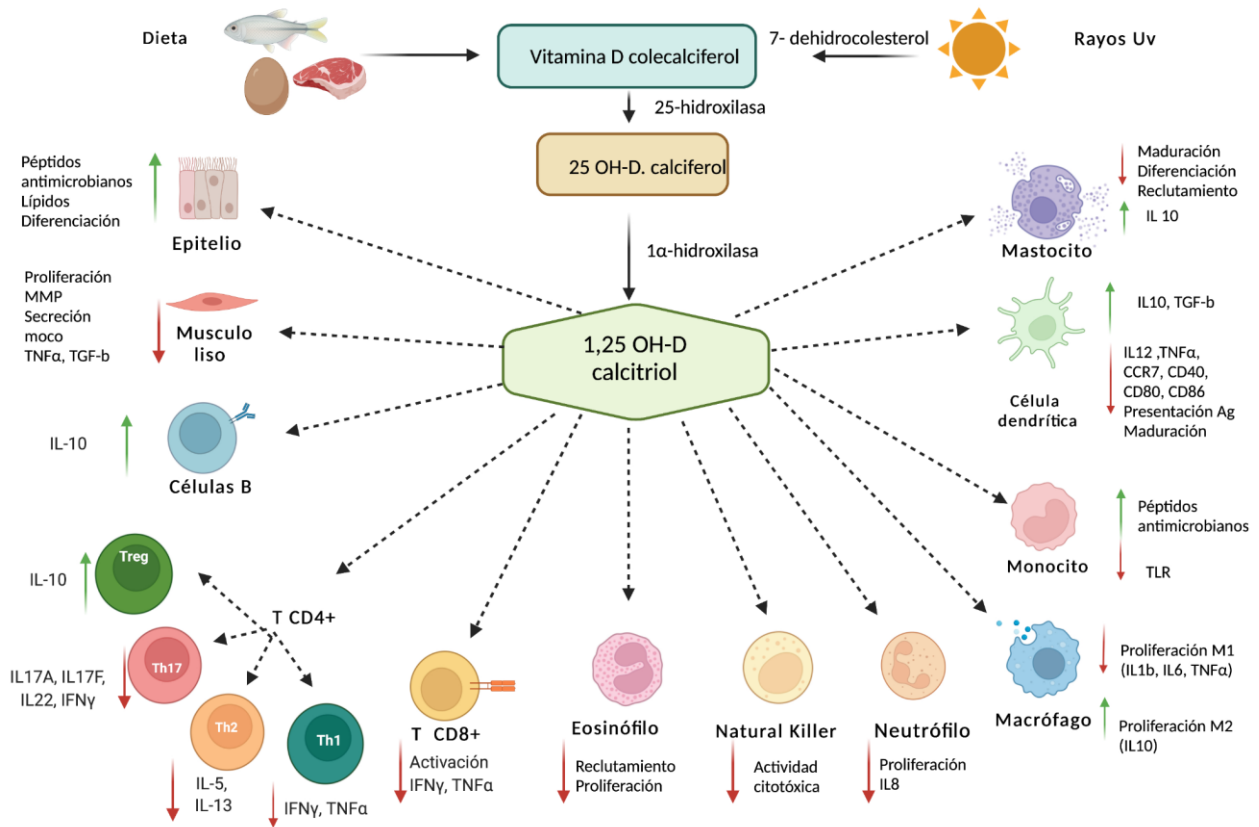


Tabla 1. Datos demográficos de ambos grupos de pacientes.

Variable	Grupo activo (n=19)	Grupo placebo (n=17)	Valor p
Edad			
Rango	10 - 40 años	13 - 40 años	No significativo
Media ± DE	22 ±12,2	31 ± 9,6	
Sexo			
Masculino	10	8	No significativo
Femenino	9	9	

P>0.05 es no significativo

Tabla 2. Síntomas nasales y niveles de vitamina D en ambos grupos al inicio y al final del estudio.

Variable	Grupo placebo	Grupo activo	Valor P
Síntomas nasales por TNSS iniciales			
Media ± DE	6,47± 3,002	7,16± 3,79	NS
Rango	3-15	1-13	
Síntomas nasales por TNSS finales			
Media ± DE	3,94± 1,98	2,58± 2,16	<0.005
Rango	0-8	0-7	
Niveles de vitamina D iniciales ng/dl			
Media ± DE	20,32± 5,24	18,10± 7,78	NS
Rango	11,2-28,2	3,10-29,9	
Niveles de vitamina D finales ng/dl			
Media ± DE	21,38± 5,58	44,94± 16,2	<0.005
Rango	12,4-29,8	21-82,7	

Prueba T independiente. P> 0.05 no es significativo (NS).

Gráfico 1. Niveles séricos iniciales de colecalciferol en grupo placebo y grupo activo

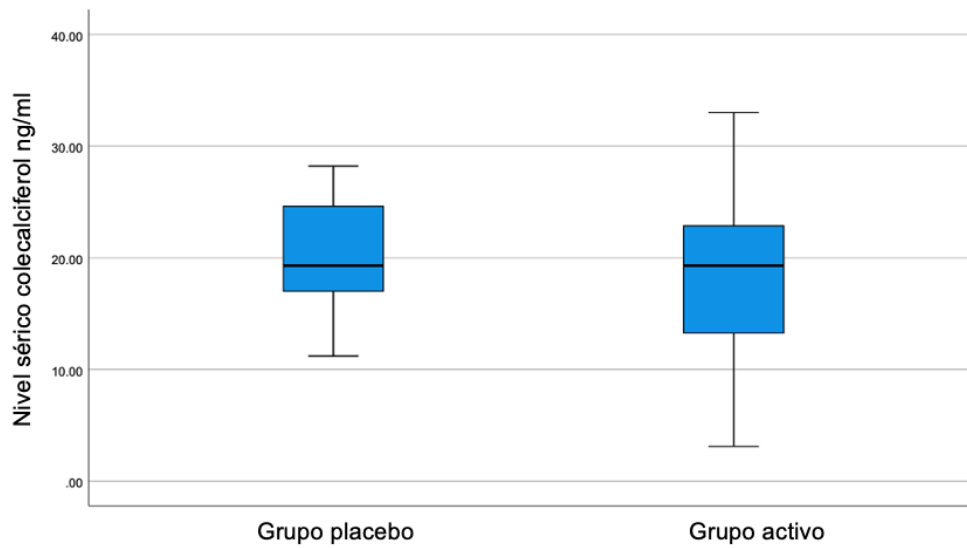


Gráfico 2. Gráfico 1. Niveles séricos finales de colecalciferol en grupo placebo y grupo activo

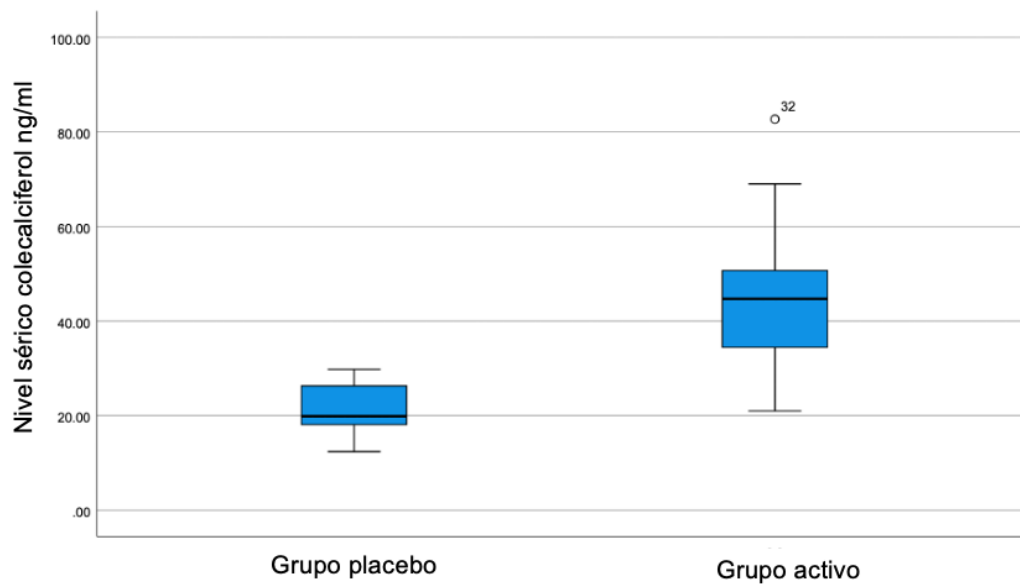


Gráfico 3. Puntaje inicial por cuestionario TNSS

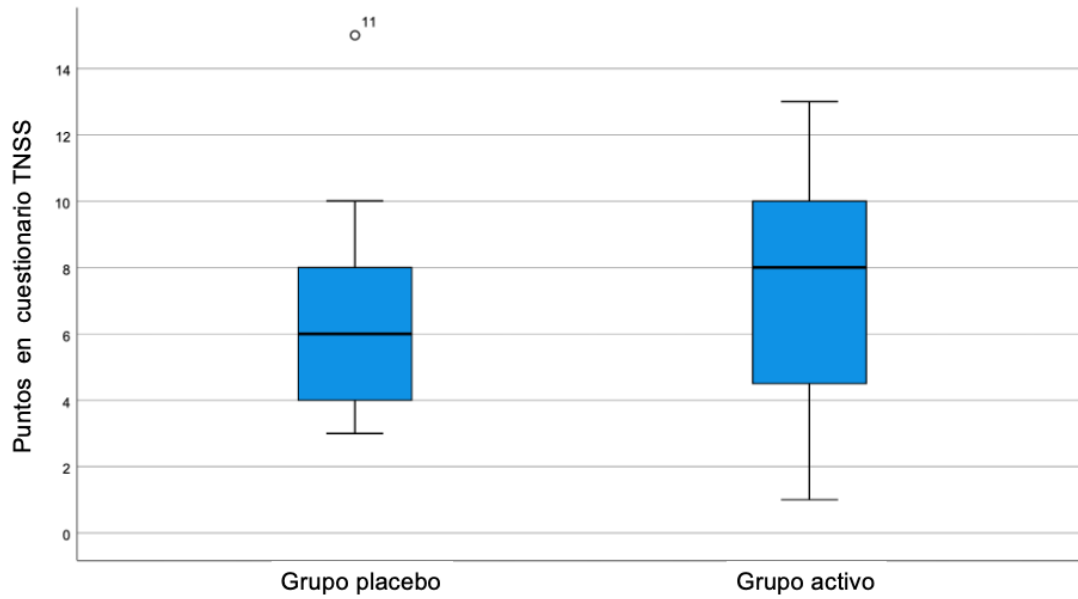
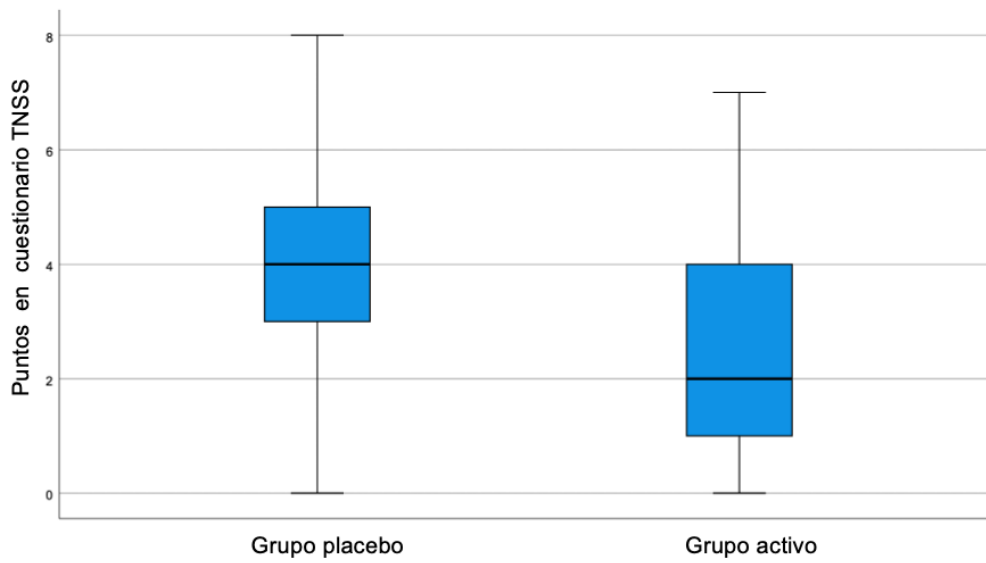


Gráfico 4. Puntaje inicial por cuestionario TNSS



Cuestionario TNSS. Puntuación total de síntomas nasales.

Por favor conteste todas las preguntas lo mejor que pueda. Esta información nos ayudara a entender y tratar los síntomas. Por favor evalúe los siguientes síntomas de rinitis en los últimos 7 días.

1. Obstrucción nasal.

Sin síntomas.	0
Leve - consciente del síntoma, pero sin problemas.	1
Moderado – molesto, pero sin interferir con actividades normales diarias o con el sueño.	2
Grave – interfiere con actividades diarias normales o con el sueño.	3

2. Rinorrea hialina.

Sin síntomas.	0
Leve - consciente del síntoma, pero sin problemas.	1
Moderado – molesto, pero sin interferir con actividades normales diarias o con el sueño.	2
Grave – interfiere con actividades diarias normales o con el sueño.	3

3. Prurito nasal.

Sin síntomas.	0
Leve - consciente del síntoma, pero sin problemas.	1
Moderado – molesto, pero sin interferir con actividades normales diarias o con el sueño.	2
Grave – interfiere con actividades diarias normales o con el sueño.	3

4. Estornudos.

Sin síntomas.	0
Leve - consciente del síntoma, pero sin problemas.	1
Moderado – molesto, pero sin interferir con actividades normales diarias o con el sueño.	2
Grave – interfiere con actividades diarias normales o con el sueño.	3

5. Dificultad para dormir con síntomas nasales.

Sin síntomas.	0
Leve - consciente del síntoma, pero sin problemas.	1
Moderado – molesto, pero sin interferir con actividades normales diarias o con el sueño.	2
Grave – interfiere con actividades diarias normales o con el sueño.	3

Puntuación total: _____ **Leve:** 0 a 5 **Moderado:** 6 a 1 **Severo:** 11 a 15