



BUAP

Facultad de Medicina

Hospital Universitario de Puebla

Nombre de la Tesis

**“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 Especialidad en
Alergia e Inmunología Clínica**

Presenta

Dr. Jonathan Higgins Payan Díaz

Director

Dra. Daniela Rivero Yeverino

Asesor

**Dra. Aída Inés López García
Dr. Chrystopherson Gengyny Caballero López
Dr. Juan Jesús Ríos López
Dr. José Sergio Papaqui Tapia**



H. Puebla de Z. Noviembre 2020



BUAP

Facultad de Medicina

Hospital Universitario de Puebla

“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

Presenta:

Dr. Jonathan Higgins Payan Díaz CVU: 556231

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



Hospital Universitario
de Puebla

H. Puebla de Z. noviembre 2020



BUAP

Facultad de Medicina

Hospital Universitario de Puebla

“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

Presenta:

Dr. Jonathan Higgins Payan Díaz CVU: 556231

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



Hospital Universitario
de Puebla

H. Puebla de Z. noviembre 2020



**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 del alumno **Jonathan Higgins Payan Díaz**, manifiesta que después de haber revisado su tesis: **“Efecto terapéutico de la suplementación de vitamina D en pacientes con rinitis alérgica: ensayo clínico aleatorizado frente a placebo”** desarrollada bajo la dirección de la **Dra. Daniela Rivero Yeveirino**, 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 Especialidad en: **Alergia e Inmunología Clínica**.

Emite su voto aprobatorio:

“Pensar bien, para vivir mejor”
H. Puebla de Z., a 13 de noviembre del 2020.


Dra. Viviane Josephine Maillet Sánchez
Subdirectora de Enseñanza, Investigación y Capacitación en Salud
Hospital Universitario de Puebla

Hospital
Universitario
de Puebla

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

Agradecimientos

Agradezco en primer lugar a Dios, por permitirme lograr cumplir mi sueño a pesar de todos los contratiempos y obstáculos que ocurrieron.

A mi esposa, mi compañera incansable en todo este tiempo que a pesar de la distancia se mantuvo firme al cuidado de la familia para que lograré cumplir mi sueño, te amo con todo mi corazón.

A mis hijos, a pesar de tenerlos lejos me esperaban con ansias, cariño y amor en cada ocasión que los visitaba.

Mis padres por darme la vida y darme el estudio, además de fomentar la lucha constante para lograr mis sueños.

A mi Amiga Chío, Elvia Rocío González Flores, que sin su apoyo y el tolerar tantas situaciones incómodas, creyó en mí y me ayudó en muchísimas situaciones para completar mis estudios.

Al Dr. José Timoteo Leyva Silva, que me dio la oportunidad de ajustar mi trabajo y permitir continuar mis estudios, así como darme las oportunidades iniciales en mi actividad médica.

Gracias a todos los médicos adscritos al servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla, con especial énfasis a la Dra. Daniela Rivero Yeverino mi maestra y directora de Tesis, quien confió en mí, me mostró el camino de la ciencia con mucha paciencia y me compartió su experiencia durante mi formación.

A mis amigos y compañeros de la residencia por todas las vivencias, momentos divertidos y recuerdos inolvidables que estarán presentes en mis gratas memorias.

Índice

Tabla de abreviaturas.....	6
Resumen	7
Introducción	8
<i>Antecedentes generales</i>	8
<i>Antecedentes específicos</i>	10
Justificación	14
Planteamiento del problema.	15
Hipótesis.....	16
Objetivos:.....	17
<i>Objetivos generales</i>	17
<i>Objetivos específicos</i>	17
Material y métodos.	18
Resultados	20
Discusión	21
Conclusiones	23
Fortalezas y debilidades	24
<i>Fortalezas</i>	24
<i>Debilidades</i>	24
Bibliografía	25
Anexos	29

Tabla de abreviaturas

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

25(OH)D: 25-hidroxitamina D.

ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

CD: cluster of differentiation

ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición

ng/ml: Nanogramos por mililitro

nmol/l: Nano moles por litro

UV: Ultravioleta

UVB: Rayos ultravioleta B

UI: Unidades internacionales

Th: Linfocito T cooperador

TNSS: Total Nasal Symptoms Score

HLA: Human Leucocyte Antigen

TLR: Toll Like Receptor

PAMP: Pathogen Molecular Associated Patterns

Resumen

Introducción: La rinitis alérgica es una enfermedad crónica inflamatoria, en diversos estudios se ha encontrado exacerbación de los síntomas con niveles séricos bajos de vitamina D. **Objetivos:** Evaluar parámetros clínicos y paraclínicos en pacientes con rinitis alérgica y algún grado de deficiencia de vitamina D al suplementarse con colecalciferol (D3). **Material y métodos:** Es un estudio experimental, controlado, doble ciego, aleatorizado, prolectivo y longitudinal. Se incluyeron 31 pacientes entre los 5 y 40 años, con diagnóstico de rinitis alérgica y con deficiencia y/o insuficiencia de vitamina D, durante 2 meses el grupo control recibió tratamiento farmacológico, inmunológico y placebo, y el grupo experimental tratamiento farmacológico, inmunológico y suplementación de vitamina D 6000UI semanal para adultos y 5000UI para niños. Se recolectaron datos mensuales con el cuestionario TNSS, así como determinación inicial y final de vitamina D. El análisis estadístico se realizó calculando la comparación de medias por t de Student, considerando el valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. **Resultados:** Se incluyeron 31 pacientes, 16 (51.61%) mujeres y 15 (48.39%) hombres. La edad promedio fue de 18.19 años (DE 9.53). Al comparar el puntaje inicial del cuestionario TNSS contra el puntaje final mediante la prueba de t de Student en los pacientes con suplementación de vitamina D, se obtuvo un valor de significancia $p = < 0.01$. No se reportó incidencia de reacción adversa a la ingesta del placebo o vitamina D3. **Conclusiones:** la suplementación de vitamina D3 a la dosis evaluada en nuestro estudio, logró mejorar los síntomas de rinitis alérgica de forma estadísticamente significativa. Se sugiere suplementar a los pacientes con rinitis alérgica y deficiencia o insuficiencia para lograr un mejor control de su sintomatología.

Palabras clave: rinitis alérgica, vitamina D3, placebo, efecto terapeutico.

Introducción

Antecedentes generales

La rinitis alérgica es una enfermedad crónica inflamatoria que afecta la mucosa nasal, es mediada inmunológicamente por la Inmunoglobulina E antígeno específica y sus síntomas principales son congestión nasal, rinorrea anterior o posterior, prurito nasal y estornudos en salva; frecuentemente se asocia con conjuntivitis, asma y sinusitis, y puede interferir en la calidad de vida de quienes la padecen. Esta patología es una de las primeras diez causas de la atención de primer contacto en México, cuenta con una prevalencia mundial del 10 al 25% y en la República Mexicana se estima del 5-48%. Se clasifica de acuerdo con las guías ARIA 2008 por la duración de la sintomatología en: intermitente (si dura menos de 4 días a la semana) o persistente (si dura más de 4 días a la semana) y de acuerdo con la severidad de los síntomas en leve (si los síntomas no son molestos sin interferencia de actividades cotidianas ni el sueño) o moderada/severa (si los síntomas interfieren en la realización de actividades cotidianas y/o presentan alteración del sueño).⁽¹⁻³⁾

La vitamina D es un nutriente liposoluble que se compone por ergocalciferol (vitamina D₂) y colecalciferol (vitamina D₃). Existen dos formas de obtener esta vitamina, mediante la ingesta de alimentos como atún, salmón, sardinas, yema de huevo, leche, alimentos fortificados y suplementos, y la principal que es endógena y se activa por los rayos ultravioleta B (UVB) que actúan en la piel convirtiendo el ergoesterol y el 7-dehidroesterol en colecalciferol (D₃), la latitud, el momento del día y la estación del año afectan la habilidad de la piel para producir colecalciferol. La melanina compite con el 7-dehidroesterol por los protones de rayos ultravioleta B,⁽⁴⁾ posteriormente éste se dirige al hígado donde se hidroxila para transformarse en 25 hidroxivitamina D (25OHD) que finalmente en el riñón o en las células inmunes, se convierte en su metabolito activo 1.25 hidroxivitamina D mediante la acción de la enzima 1 α -hidroxilasa (CYP27B1), la 1.25 OH vitamina D se une a la proteína ligadora de vitamina D (DBP) para circular por el torrente sanguíneo y al llegar a los tejidos se disocia para unirse al receptor de vitamina D (VDR) y así ejercer sus funciones, este receptor se encuentra en casi todos los tejidos humanos, forma parte de una super familia de receptores nucleares y actúa en tejidos,

regula la transcripción de más de 2000 genes que actúan en la expresión de péptidos antimicrobianos, crecimiento y diferenciación celular, y metabolismo del calcio.^(1,2)

La vitamina D modula tanto el sistema inmune innato como el adaptativo, con efectos directos en las células B, activación de células T y células presentadoras de antígenos. La deficiencia de vitamina D puede afectar la integridad de la barrera epitelial, llevando a una exposición de la mucosa incrementada e inapropiada a antígenos que favorece un aumento en la sensibilidad que compromete la tolerancia inmunológica.⁽⁵⁾

La vitamina D tiene una función inmunorreguladora muy importante. En el sistema inmune innato regula la producción de β -defensina y catelicidina, péptidos antimicrobianos con gran actividad contra bacterias gram positivo y gram negativo, que se sintetizan en respuesta a la señalización de los receptores tipo Toll (TLR) al activarse por los patrones de reconocimiento de patógenos (PAMP), de igual modo aumenta la producción de IL-10, disminuye la maduración de las células T efectoras, incrementa la diferenciación de T vírgenes hacia células T reguladoras inhibiendo los perfiles Th1 y Th2, disminuye la proliferación de las células B y su conversión a células plasmáticas. Los VDR se encuentran presentes en células dendríticas, macrófagos, linfocitos T y linfocitos B y funcionan estimulando su actividad antimicrobiana previniendo así acciones aberrantes que generen enfermedades autoinmunes o inflamatorias crónicas.^(2,6) Otro efecto importante en el sistema inmune es su efecto en las células dendríticas, donde los niveles fisiológicos de calcitriol mantienen un fenotipo inmaduro y tolerogénico con inhibición de marcadores como HLA-II, y células CD40, CD80 y CD86, así como la regulación positiva de moléculas inhibitorias.⁽⁴⁾

Solo un 20% de la vitamina D de reserva proviene de la dieta, el restante 80% se produce por la exposición solar a los rayos UVB. En contraste con las dietas de décadas pasadas para evitar deficiencias de vitamina D, nuestra dieta actual es pobre en pescado fresco, huevo y leche fresca, los niños juegan y las personas trabajan en lugares cubiertos y se hace uso de protectores solares con la finalidad de prevenir el melanoma.⁽⁷⁾ La deficiencia de vitamina D y sus consecuencias son un problema de salud creciente a nivel global, la encuesta nacional de salud y nutrición en México (ENSANUT) reportó una prevalencia del 16%, esto se ha atribuido a la occidentalización del estilo de vida y la menor exposición a los rayos UVB, según este mismo estudio se clasifica el estatus de

vitamina D según su valor sérico como: suficiencia ≥ 30 ng/ml, insuficiencia 21-29 ng/ml y deficiencia < 20 ng/ml tanto para niños como adultos.^(8,9) Las enfermedades alérgicas se han relacionado con la deficiencia de vitamina D debido a la estimulación de los linfocitos T reguladores e interleucina 10, y la inhibición del perfil Th2 con su patrón de interleucinas IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 y sus efectos inflamatorios alérgicos.

Se han realizado diversos estudios de investigación acerca del estatus de la vitamina D en patologías como asma, alergia alimentaria, dermatitis atópica y rinitis alérgica y su influencia en la fisiopatología, las exacerbaciones en el impacto clínico con la suplementación, con resultados alentadores. En un estudio se reportaron niveles bajos de 25(OH)D en pacientes con rinitis alérgica comparados con un grupo control.⁽¹⁰⁾ En otra investigación se estudiaron individuos sanos contra un grupo con rinitis alérgica encontrando deficiencia de vitamina D encontrándose una diferencia significativa ($p=0.03$).⁽¹¹⁾ En un estudio de casos y controles realizado en la India se encontró deficiencia en pacientes con rinitis alérgica, con relación directa de la severidad de los síntomas y la insuficiencia de esta vitamina, en comparación con el grupo de pacientes sanos, con una $p=<0.05$.⁽¹²⁾

Antecedentes específicos.

La alta prevalencia de deficiencia de vitamina D es un problema de salud pública a nivel mundial que ha aumentado en las últimas décadas atribuida en parte a la occidentalización de la vida. El Instituto de Medicina recomienda, en la población general, para poder mantener una concentración suficiente de 25 OH vitamina D con una ingesta diaria de 400 UI (10 mcg) para menores de un año, 600 UI/día (15 mcg) para mayores de un año, adolescentes y adultos, y 800 UI/día (20 mcg) para adultos de 70 años y más.⁽²⁾ La guía de práctica clínica de Endocrinología recomienda la ingesta diaria de 400 UI en menores de un año y para los demás grupos etarios 600 UI al día.⁽¹³⁾ En México difiere la ingesta diaria sugerida por no considerarse la deficiencia de vitamina D un problema de salud pública. De acuerdo con las recomendaciones del Instituto Nacional de Nutrición se sugiere una ingesta diaria de 224 UI/d (5.6 mcg). La deficiencia de vitamina D se ha reconocido de forma creciente como un potente factor etiológico o modificador de varias

enfermedades alérgicas, que incluyen eczema, alergia alimentaria, asma y rinitis alérgica.⁽¹⁴⁾

El efecto inmunomodulador de la vitamina D se debe a la capacidad que tiene esta de producir un equilibrio en las poblaciones de linfocitos Th1-Th2 mediante la supresión de la producción de ciertas interleucinas.⁽¹⁵⁾ Es también conocido que favorece la diferenciación de linfocitos T reguladores, modulando de esta manera la respuesta inmunológica y favoreciendo al desarrollo de tolerancia.⁽¹⁶⁾ Debido a estos efectos que se producen en la inmunidad se ha destacado la importancia de los niveles séricos de vitamina D como factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades alérgicas, siendo el asma la más estudiada. En esta situación en particular la deficiencia de 25(OH)D se asocia a una mayor severidad y aumento en las exacerbaciones.⁽¹⁷⁾ Algunos estudios han mostrado una clara relación entre los niveles séricos de 25(OH)D y la presencia de datos de severidad en la rinitis alérgica.^(18,19)

Se ha evidenciado una relación entre la duración de la rinitis alérgica en la edad pediátrica y los niveles séricos de vitamina D, sin mostrar asociación con la severidad de la enfermedad.⁽²⁰⁾

Las revisiones sistemáticas y algunos metaanálisis sugieren que la deficiencia de Vitamina D puede ser un factor de riesgo modificable, por lo que se deben considerar el valorar los niveles de 25(OH)D para el manejo de rinitis alérgica y suplementar de acuerdo a los niveles séricos y recomendaciones establecidas.^(21,22) En caso de deficiencia o insuficiencia se deberá suplementar al paciente, el Instituto de Medicina discrepa ampliamente de la Sociedad de Endocrinología sobre la dosis de reemplazo de colecalciferol, por lo que se estableció como norma general razonable 800 - 1000 UI por día para los adultos, o su equivalente semanal o mensual, esta dosis aumenta la posibilidad de que se alcancen valores por arriba de 30 ng/ml.^(2,23) En tanto que para niños mayores de 1 año y adolescentes la dosis de reemplazo de colecalciferol se establecido de 600 UI/día o su equivalente semanal o mensual.^(7,24) Se consideran como límites superiores seguros para la ingesta diaria, de acuerdo con el Instituto de Medicina las siguientes divisiones: 1000 UI para niños hasta 6 meses, 1500 UI para niños de 6 meses a 1 año, 2500 UI para niños de 1 hasta 3 años, 3000 UI para niños entre los 4 y 8 años y 4000 UI para niños de 9 años y mayores.^(7,25,26)

Los síntomas de rinitis alérgica pueden variar en su intensidad por lo que existen cuestionarios validados para clasificar la afección en el paciente,⁽²⁷⁾ entre estos encontramos el TNSS (Total Nasal Symptoms Score) el cual es un cuestionario desarrollado para valorar la presencia o no de datos de rinitis, y según severidad de acuerdo con las respuestas proporcionadas por el propio paciente de acuerdo a su percepción. Este cuestionario consta de cinco preguntas valorando obstrucción nasal, comezón, estornudos, secreciones nasales y alteraciones en las actividades diarias o con el sueño, en cada pregunta se tiene un puntaje de acuerdo con una escala de severidad de 0 a 3 (0 = ausencia, 1 = leve, 2 = moderada y 3 = severa), teniendo un puntaje combinado máximo de 15.⁽²⁸⁾ En pacientes con rinitis alérgica la severidad de los síntomas se clasifica considerando el puntaje de 0 o 5 como leve, mientras que un puntaje de 6 a 10 como moderada y de 11 a 15 se refiere severa.⁽²⁹⁾ Este método, al igual que otras escalas de valoración es subjetivo y depende de la tolerancia y percepción de los pacientes, lo que puede causar variabilidad en la información obtenida.⁽³⁰⁾

En una investigación se encontró mejoría significativa en la severidad de la enfermedad y el puntaje obtenido en la puntuación de síntomas nasales totales (Total Nasal Symptoms Score TNSS) en pacientes con deficiencia de vitamina D al suplementarse durante treinta días con colecalciferol 1000 UI/día, en comparación con sujetos riníticos con la misma deficiencia que no recibieron aporte.⁽³¹⁾ Otro estudio realizado reporta los mismos resultados al administrar durante veintiún días la misma dosis de colecalciferol con una mejoría clínica importante en el grupo experimental.⁽¹²⁾ Esta mejoría se atribuye a los efectos inmunomoduladores de la vitamina D sobre diferentes células de la inmunidad innata y adaptativa, sobre todo en las células epiteliales y su función de barrera por lo que se ha propuesto una acción preventiva de esta vitamina en el desarrollo de alergia.⁽³²⁾ Se ha evidenciado la correlación de la vitamina D y enfermedades alérgicas usando el estudio NHANES III, en el cual observaron que la rinitis alérgica se incrementa con niveles bajos séricos de vitamina D.⁽⁴⁾ Un metaanálisis encontró que los niños con niveles séricos de vitamina D <50nmol/L mostraron un riesgo aumentado de sensibilización a Aero alérgenos comparado con aquellos que tenían valores ≥ 75 nmol/L, así como disparidad de género en asociación de niveles séricos de 25(OH)D y el desarrollo de rinitis alérgica, la deficiencia de vitamina

D en hombres, pero no en mujeres, es un factor de riesgo para el desarrollo de rinitis alérgica.⁽¹⁴⁾ La administración de calcitriol junto con inmunoterapia en la rinitis alérgica ha mostrado un incremento en la supresión de los síntomas por medio de la regulación de miR-19a e IL-10 en células B periféricas. El miR-19a es un microARN localizado en el cromosoma 13 y su elevación se ha correlacionado con una variedad de desórdenes inmunológicos como cáncer, asma y rinitis alérgica.⁽³³⁾

Justificación

La rinitis alérgica es la primera causa de consulta en nuestro servicio y no existen suficientes estudios de investigación a nivel mundial donde se exponga el impacto de la suplementación de vitamina D en la presentación y evolución de esta patología.

La relación entre la deficiencia de vitamina D con la severidad de los síntomas y el reemplazo con colecalciferol puede trazar nuevos caminos para el tratamiento integral de la rinitis mejorando el pronóstico de los pacientes.

En México existe poca evidencia entre la asociación de la suplementación de vitamina D3 y la mejoría clínica de los pacientes con rinitis alérgica.

Planteamiento del problema.

La rinitis alérgica es un problema de salud pública vigente y creciente en todo el mundo, recientemente se ha descrito la asociación entre la deficiencia de vitamina D y las enfermedades alérgicas, estableciendo este desequilibrio como un factor de riesgo para la duración, la gravedad y las exacerbaciones de estas patologías.

Por otro lado, en diferentes estudios realizados en otros países se ha demostrado que al suplementar al paciente con colecalciferol (D3) y aumentar los niveles plasmáticos de éste, existe un impacto positivo en los síntomas y evolución clínica del paciente.

Pregunta:

¿La suplementación con Vitamina D₃ en pacientes con niveles séricos deficientes o insuficientes está relacionada con una mejoría en pacientes con rinitis alérgica?

Hipótesis.

H0: Los pacientes con rinitis alérgica y deficiencia o insuficiencia de vitamina D presentarán disminución en la severidad de sus síntomas con la suplementación con colecalciferol (D3).

H1: Los pacientes con rinitis alérgica y deficiencia o insuficiencia de vitamina D no presentarán disminución en la severidad de sus síntomas con la suplementación con colecalciferol (D3).

Objetivos:

Objetivos generales

Evaluar parámetros clínicos y paraclínicos en pacientes con rinitis alérgica y deficiencia o insuficiencia de vitamina D al suplementarse con colecalciferol (D3).

Objetivos específicos

Evaluar la gravedad de los síntomas con cuestionario TNSS en pacientes con rinitis alérgica y deficiencia o insuficiencia de vitamina D al suplementarse con colecalciferol (D3).

Relacionar la deficiencia de vitamina D con la intensidad y frecuencia de los síntomas de rinitis.

Material y métodos.

Se realizó un estudio de intervención, controlado, doble ciego, aleatorizado, prolectivo y longitudinal. Se incluyeron pacientes que acudieron al servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla entre septiembre de 2019 a julio de 2020 con el diagnóstico de rinitis alérgica de acuerdo a las guías ARIA y se confirmó con una prueba cutánea o determinación de IgE específica para alérgenos inhalables quienes tuvieran niveles séricos de vitamina D menores a 29 ng/ml considerados como deficiencia o insuficiencia en base a las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad de Endocrinología. En este estudio se incluyeron todos los pacientes con edades comprendidas entre los 5 y 40 años, de ambos géneros.

Los pacientes con enfermedades crónicas que causaran alguna alteración en los niveles de vitamina D, su absorción o excreción, historia de consumo de suplementos de vitamina d en los últimos 3 meses, embarazo, lactancia, uso de corticoesteroides, drogas antiepilépticas (que alteren la absorción de vitamina D), azoemia, nefro calcinosis, tabaquismo, alcoholismo y el uso de otras drogas, fueron excluidos del estudio.

El tamaño de muestra del estudio se calculó de 26 pacientes (13 por grupo) basado en estudios previos y considerando una $\alpha = 0.05$, con un intervalo de confianza del 95%, considerando posibles pérdidas del 20%, obteniendo un total de 31 pacientes en el intervalo de tiempo establecido.

Este estudio 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 2019/037. Todos los participantes fueron informados del protocolo de estudio y se firmó una hoja de consentimiento informado por cada uno de los pacientes antes de su inclusión.

La vitamina D fue medida usando inmunoensayo quimio luminiscente con partículas en un solo laboratorio. Todos los casos de deficiencia de vitamina D fueron divididos en dos grupos basado en una tabla de aleatorización realizada previamente.

El siguiente paso fue realizar un cuestionario con datos sociodemográficos y de gravedad de los síntomas nasales con el TNSS (secreción nasal, congestión nasal, estornudos, prurito nasal y dificultad para dormir con síntomas nasales). El grado de gravedad de cada síntoma se basó en las siguientes puntuaciones: 0 = sin síntoma; 1 =

síntomas leves y no intrusivos; 2 = síntomas moderados, molestos pero tolerables; y 3 = grave, molestos, que se percibe que interfiere con las actividades diarias/sueño y es difícil de tolerar. La puntuación máxima total de síntomas nasales fue 15.

Basado en la aleatorización se formaron dos grupos, al grupo control que incluyó pacientes con rinitis alérgica y deficiencia de vitamina D a quienes se les otorgó tratamiento farmacológico (furuato de fluticasona), placebo e inmunológico, y el grupo experimental formado por pacientes con la misma condición, los cuales recibieron tratamiento farmacológico (furuato de fluticasona), inmunológico y suplementación con vitamina D en forma de colecalciferol (D3) 6000UI (857UI/día) semanales para adultos y 5000UI (714UI/día) para niños durante 8 semanas con base a las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad de Endocrinología. Se clasificó su gravedad de los síntomas alérgicos conforme al cuestionario Total Nasal Symptoms Score (TNSS) en la consulta inicial, al mes y dos meses solicitándose, además una determinación final de vitamina D en sangre.

Los datos registrados en cada visita fueron analizados en el software SPSS (versión 20), calculando con la prueba de chi cuadrada para diferencias en la distribución de las variables de frecuencia. Además, se utilizó prueba t de Student y t de Student independiente para variables cuantitativas, considerando el valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

Se incluyeron 31 pacientes, de los cuales 16 fueron mujeres (51.61%) y 15 hombres (48.39%). No se reportaron pérdidas de pacientes durante el estudio. La edad promedio fue de 18.2 años (\pm 9.5). Los grupos de estudios se dividieron de forma aleatorio quedando conformado por 13 pacientes (41.94%) en el grupo con suplementación de vitamina D y por 18 (58.06%) en el grupo control. El grupo de intervención se clasificaron de acuerdo a la gravedad de la rinitis alérgica obtenida por el resultado del cuestionario TNSS inicialmente el 30.77% en leve, 61.54% en moderada y 7.69% en severa, posterior a la suplementación de vitamina D se catalogaron como leve (76.92%) y moderada el 23.08%. (tabla 1). En cuanto a los niveles séricos de vitamina D se clasificaron para el inicio del estudio el 23.09% en deficientes y el 76.92% en insuficientes, después de la intervención el 18.18% fue deficiente, 63.64% insuficiente y el 18.18% suficiente (tabla 2). Al comparar el puntaje inicial del cuestionario TNSS contra el puntaje final mediante la prueba de t student pareada en los pacientes con suplementación de vitamina D, se obtuvo un valor de significancia con una $p < 0.01$ (tabla 3), de igual manera al evaluar los niveles séricos iniciales de vitamina D contra los finales se encontró una $p < 0.01$ (tabla 4) siendo estadísticamente significativas ambas intervenciones. No se reportó incidencia de reacción adversa a la ingesta del placebo o Vitamina D3.

Discusión

En años recientes se ha resaltado el factor nutricional, inmunomodulador y hormonal de la vitamina D debido a su asociación con diferentes enfermedades y su posible acción en el tratamiento de estas.⁽³⁴⁾

Actualmente existe una gran cantidad de estudios buscando la asociación entre vitamina D y enfermedades alérgicas, siendo la menos estudiada la relación con rinitis alérgica⁽⁴⁾. La mayoría de las investigaciones se han dedicado a observar los niveles séricos de la vitamina D como factor de riesgo para el desarrollo de rinitis alérgica y la gravedad de sus manifestaciones.^(21,22,35)

En el presente estudio se encontró que posterior a la suplementación de los pacientes en el grupo de intervención una mejoría gradual en la severidad de los síntomas nasales evaluada por medio del cuestionario TNSS al mes y dos meses así como una mejoría en los niveles séricos de la vitamina D con la suplementación de 5000 UI semanales para niños y 6000 UI para adultos por 8 semanas. Estos resultados se relacionan con los obtenidos en el primer estudio comparativo entre la suplementación de vitamina D y los síntomas de la rinitis alérgica antes y después de la intervención⁽¹²⁾, encontrando posterior a la suplementación con 1000 UI por 21 días una mejoría tanto en los niveles séricos de vitamina D como en el puntaje de los síntomas nasales obtenido por medio del TNSS. Más recientemente, se realizó un estudio doble ciego placebo controlado en el cual se suplementó con 50,000 UI de vitamina D semanales durante un periodo de 2 meses evaluando los síntomas nasales pre y post intervención, encontrando una mejoría en la sintomatología estadísticamente significativa en el grupo activo con una $p=0.007$,⁽³⁴⁾ de acuerdo con los autores este resultado puede atribuirse a los efectos antiinflamatorios, mediante la inducción de linfocitos T reguladores favoreciendo la diferenciación a linfocitos Th17,^(4,36) así como la correlación negativa entre los niveles séricos de vitamina D y la IgE.⁽²¹⁾

En este estudio, se obtuvo una población adecuada a la fórmula para tamaño muestral sin pérdida en los dos grupos de pacientes. Todos los pacientes presentaron deficiencia o insuficiencia de vitamina D de acuerdo con las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad de Endocrinología. Según los resultados obtenidos en este estudio se demostró un buen perfil de seguridad para la dosis utilizada de vitamina D. Se encontró

una diferencia estadísticamente significativa tras la suplementación con colecalciferol tanto en los valores séricos como en la gravedad de los síntomas de rinitis alérgica ($p < 0.01$), con una dosis más baja,^(22,34) y con una duración superior en comparación con otros estudios con resultados similares.^(12,31)

Por lo que es necesario valorar mediante otros estudios sí con una dosis mayor de vitamina D y/o un menor o mayor tiempo de suplementación existen efectos terapéuticos, así como llegar a niveles de suficiencia en la población de estudio. Otro factor por considerar es instaurar la supervisión de la ingesta de la vitamina D de los pacientes, vigilando las posibles reacciones adversas que se pudieran presentar.

Conclusiones

La intervención de la suplementación de vitamina D utilizada para este estudio en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla, logró modificar de forma estadísticamente significativa los síntomas de rinitis alérgica y los niveles séricos de vitamina D, por lo que se sugiere suplementar a los pacientes con rinitis alérgica y deficiencia o insuficiencia para lograr un mejor control de su sintomatología.

Fortalezas y debilidades

Fortalezas

- Es un estudio de intervención, prolectivo con aleatorización y seguimiento adecuado de los pacientes incluidos
- El estudio se realizó por los integrantes del servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Universitario de Puebla por lo que la metodología de trabajo fue uniforme
- La determinación de vitamina D se realizó en el mismo laboratorio de la unidad.

Debilidades

- Es conveniente realizar ajustes en la dosis y/o tiempo de suplementación de la vitamina D y/o ajuste del tamaño muestral para obtener mejoría en la sintomatología y niveles séricos de vitamina D estadísticamente significativos.

Bibliografía

1. Lange NE, Litonjua A, Hawrylowicz CM, Weiss S. Vitamin D, the immune system and asthma. *Expert Rev Clin Immunol*. 2009;5(6):693–702.
2. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:125–35.
3. Catálogo maestro de guías de práctica clínica. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA GPC Diagnóstico y tratamiento de RINITIS ALÉRGICA. Ciudad de México; 2017.
4. Akbar NA, Zacharek MA. Vitamin D: immunomodulation of asthma, allergic rhinitis, and chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. junio de 2011;19(3):224–8.
5. Bunyavanich S, Rifas-Shiman SL, Platts-Mills TA, Workman L, Sordillo JE, Camargo CA, et al. Prenatal, perinatal, and childhood vitamin D exposure and their association with childhood allergic rhinitis and allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1063-1070.e2.
6. Amaya-Mejía AS, O'farrill-Romanillos PM, Galindo-Pacheco LV, Ortega Vargas G, Mendoza-Zubieta V, Del-Rivero Hernández LG, et al. Deficiencia de vitamina D en pacientes con inmunodeficiencia común variable, con enfermedades autoinmunes y bronquiectasias. *Rev Alerg México*. 2013;60(3):110–6.
7. Papadimitriou DT, Ave K. The Big Vitamin D Mistake. *J Prev Med Public Heal*. 2017;278.
8. Flores M, Sánchez Romero LM, Macías N, Lozada A, Díaz E, Barquera S. Concentraciones séricas de vitamina D en niños, adolescentes y adultos mexicanos. Resultados de la ENSANUT 2006. Cuernava; 2011.
9. Arundel P, Ahmed SF, Allgrove J, Bishop NJ, Burren CP, Jacobs B, et al. British Paediatric and Adolescent Bone Group's position statement on vitamin D deficiency. *BMJ*. 2012;345(dec03 2):e8182–e8182.
10. Vatankhah V, Lotfizadeh M, Iranpoor H, Jafari F, Khazraei H. Comparison vitamin D serum levels in allergic rhinitis patients with normal population. *Rev Fr Allergol*. 2016;56(7–8):539–43.
11. Arshi S, Ghalehbaghi B, Kamrava S-K, Aminlou M. Vitamin D serum levels in

- allergic rhinitis: any difference from normal population? *Asia Pac Allergy*. 2012;2:45–8.
12. Modh D, Shah P, Thakkar B, Jain A, Joshi K, Katarkar A, et al. Role of vitamin D supplementation in allergic rhinitis. *Indian J Allergy*. 2014;28(1):35–9.
 13. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911–30.
 14. Aryan Z, Rezaei N, Camargo CA. Vitamin D status, aeroallergen sensitization, and allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *Int Rev Immunol*. el 2 de enero de 2017;36(1):41–53.
 15. Ozkara S, Keles E, Ilhan N, Gungor H, Kaygusuz I, Alpay HC. The relationship between Th1/Th2 balance and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with nasal polyposis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2012;269(12):2519–24.
 16. Litonjua AA, Weiss ST. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5):1031–5.
 17. Martineau AR, Cates CJ, Urashima M, Jensen M, Griffiths AP, Nurmatov U, et al. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;
 18. San T, Muluk NB, Cingi C. 1,25(OH)₂D₃ and specific IgE levels in children with recurrent tonsillitis, and allergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77(9):1506–11.
 19. Bener A, Ehlal M, Bener H, Hamid Q. The impact of Vitamin D deficiency on asthma, allergic rhinitis and wheezing in children: An emerging public health problem. *J Fam Community Med*. 2014;21(3):154.
 20. Ruiz Márquez IP, Rivero Yeverino D, López García AI, Cabellero López CG, Arana Muñoz O, Papaqui Tapia JS. Asociación de estatus de vitamina D con persistencia y severidad de rinitis alérgica. Benemerita Universidad Autonoma de Puebla; 2018.
 21. Hyppönen E, Berry DJ, Wjst M, Power C. Serum 25-hydroxyvitamin D and IgE - a significant but nonlinear relationship. *Allergy*. 2009;64(4):613–20.
 22. Kim YH, Kim K-EKEW, Kim MJ, Sol IS, Yoon SH, Ahn HS, et al. Vitamin D levels

- in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* el 1 de septiembre de 2016;27(6):580–90.
23. Randev S, Kumar P, Guglani V. Vitamin D Supplementation in Childhood – A Review of Guidelines. *Indian J Pediatr.* 2018;85(3):194–201.
 24. Casey CF, Slawson DC, Neal LR. Vitamin D Supplementation in Infants, Children, and Adolescents. Vol. 81. 2010.
 25. Haelle T. Vitamin D supplementation recommended in all children, teens | Clinician Reviews [Internet]. *Clinician Reviews.* 2016 [citado el 3 de julio de 2019]. p. 1–4. Disponible en: <https://www.mdedge.com/clinicianreviews/article/119431/endocrinology/vitamin-d-supplementation-recommended-all-children>
 26. National Institutes of Health. Vitamin D — Health Professional Fact Sheet [Internet]. U. S. Department of Health & Human Services. 2018 [citado el 4 de julio de 2019]. p. 1–20. Disponible en: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>
 27. Degraafintveld T, Koenders S, Garrelds I, Vanwijk R. The relationships between nasal hyperreactivity, quality of life, and nasal symptoms in patients with perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98(3):508–13.
 28. Downie SR, Andersson M, Rimmer J, Leuppi JD, Xuan W, Akerlund A, et al. Symptoms of persistent allergic rhinitis during a full calendar year in house dust mite-sensitive subjects. *Allergy.* 2004;59(4):406–14.
 29. Meltzer EO, Schatz M, Nathan R, Garris C, Stanford RH, Kosinski M, et al. Rhinitis, sinusitis, and upper airway disease Reliability, validity, and responsiveness of the Rhinitis Control Assessment Test in patients with rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:379–86.
 30. Ellis AK, Soliman M, Steacy L, Boulay M-È, Boulet L-P, Keith PK, et al. The Allergic Rhinitis – Clinical Investigator Collaborative (AR-CIC): nasal allergen challenge protocol optimization for studying AR pathophysiology and evaluating novel therapies. *Allergy, Asthma Clin Immunol.* 2015;11(1):16.
 31. Menon B, Kaur C, Vardhan H, Yusuf Dar M. Placebo controlled trial of Vitamin D supplementation in Allergic Rhinitis. *Research.* 2016;3:1501–15.

32. Wjst M, Hyppönen E. Vitamin D serum levels and allergic rhinitis. *Allergy*. 2007;62(9):1085–6.
33. Yu Z-J, Zeng L, Luo X-Q, Geng X-R, Xu R, Chen K, et al. Vitamin D3 inhibits micro RNA-17-92 to promote specific immunotherapy in allergic rhinitis OPEN.
34. Bakhshae M, Sharifian M, Esmatinia F, Rasoulian B, Mohebbi M. Therapeutic effect of vitamin D supplementation on allergic rhinitis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. el 1 de octubre de 2019;276(10):2797–801.
35. Ma Y, Liu Y, Li X, Qiu J, Fang P. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with perennial allergic rhinitis but not disease severity. *J Clin Lab Anal*. 2020;
36. Tian H-Q, Cheng L. The role of vitamin D in allergic rhinitis. *Asia Pac Allergy*. 2017;7(2):65.

Anexos

Tabla 1. Gravedad de los síntomas de rinitis alérgica obtenidos por TNSS al inicio y a las 8 semanas de estudio en el en el grupo control y en el grupo de intervención.

Grupo	N	Leve	Moderada	Grave
Puntaje inicial				
Control	18	27.78%	44.44%	27.78%
Intervención	13	30.77%	61.54%	7.69%
Puntaje final				
Control	18	55.56%	33.33%	11.11%
Intervención	13	76.92%	23.08%	

Tabla 2. Niveles séricos de vitamina D al inicio y a las 8 semanas de estudio en el en el grupo control y en el grupo de intervención.

Grupo	N	Deficiente	Insuficiente	Suficiente
Nivel sérico inicial				
Control	18	61.11%	38.89%	
Intervención	13	23.09%	76.92%	
Nivel sérico final				
Control	18	72.22%	27.78%	
Intervención	13	18.18%	63.64%	18.18%

Tabla 3. Comparación entre los síntomas nasales del TNSS al inicio y al final del estudio en el en el grupo control y en el grupo de intervención.

Grupo	N	Promedio	Desviación estándar	Significancia
Puntaje inicial				
Control	18	8.06	3.64	
Intervención	13	7.15	3.91	<0.1
Puntaje a las 4 semanas				
Control	18	6	3.41	
Intervención	13	4.92	2.69	<0.05
Puntaje final				
Control	18	6.17	3.17	
Intervención	13	3.69	2.29	<0.01

Tabla 4. Comparación de la Vitamina D sérica en el grupo control y en el grupo de intervención al inicio y al final del estudio

Grupo	N	Promedio	Desviación estándar	Significancia
Inicial				
Control	18	19.01	3.92	
Intervención	13	21.62	5.58	
Final				
Control	18	18.24	3.90	
Intervención	13	24.58	5.47	<0.01

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: _____