

## Efecto de la suplementación con vitamina D en pacientes mexicanos con rinitis alérgica

### Therapeutic effect of vitamin D supplementation in Mexican patients with allergic rhinitis.

Daniela Rivero-Yeverino,<sup>1</sup> Jonathan Higgins Payan-Díaz,<sup>1</sup> Aída Inés López-García, José Sergio Papaqui-Tapia, Chrystopherson Gengyny Caballero-López,<sup>1</sup>

Juan Jesús Ríos-López,<sup>1</sup> Carlos David López-Romero,<sup>1</sup> Johav Yael Sánchez-Villalobos,<sup>1</sup> Elisa Ortega Jordá-Rodríguez,<sup>1</sup> Armando Álvarez-Rivera, Erika Villada-Villada<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Universitario de Puebla, México.

#### Correspondencia

Daniela Rivero Yeverino  
driveroy@hotmail.com

**Recibido:** 14-07-2023

**Aprobado:** 28-12-2023

**Publicado:** 30-06-2024

<https://doi.org/10.29262/ram.v71i2.1282>

#### ORCID

Daniela Rivero Yeverino

0000-0002-7586-2276

Jonathan Higgins Payan Díaz

0000-0001-8729-6710

Aída Inés López García

0000-0002-6737-5566

José Sergio Papaqui Tapia

0000-0003-4066-5413

Chrystopherson Gengyny Caballero López

0000-0001-9003-3006

Juan Jesús Ríos López

0000-0002-0769-1575

Carlos David López Romero

0000-0001-8125-3349

Johav Yael Sánchez Villalobos

0000-0002-3912-732X

Elisa Ortega Jordá Rodríguez

0000-0001-5728-3644

Armando Álvarez Rivera

0000-0003-4509-1535

Erika Villada Villada

0000-0002-7670-6355

#### Resumen

**Objetivos:** Evaluar el impacto de la suplementación con colecalciferol ( $D_3$ ) mediante variables clínicas y paraclínicas en pacientes con RA e insuficiencia y deficiencia de vitamina D.

**Métodos:** Estudio aleatorio, doble ciego, placebo controlado, en el que se incluyeron pacientes de 5 a 40 años, con diagnóstico de RA e insuficiencia y deficiencia de vitamina D. Fueron suplementados con 4000 o 5000 UI, dependiendo de la edad, durante 8 semanas. Mensualmente se midió la puntuación total síntomas nasales (TNSS) y las concentraciones de  $25(OH)D_3$  al inicio y al final del estudio.

**Resultados:** Se incluyeron 31 pacientes, con una edad promedio de 18.19 años. En el grupo activo existió una mejoría significativa en la sintomatología respecto a la puntuación de TNSS y un incremento en los niveles séricos de vitamina D ( $p < 0.01$ ). No se presentaron reacciones adversas con la ingesta de colecalciferol o placebo.

**Conclusiones:** Suplementar a los pacientes con vitamina  $D_3$ , a la dosis evaluada, junto con el tratamiento convencional para la rinitis alérgica resulta en una mejoría sintomática y en la calidad de vida de los pacientes con esta enfermedad.

**Palabras clave:** Rinitis alérgica, Vitamina D, Placebo, Colecalciferol, Suplementación.

#### Abstract

**Objectives:** To evaluate the impact of cholecalciferol ( $D_3$ ) supplementation using clinical and paraclinical variables in patients with RA and vitamin D insufficiency and deficiency.

**Methods:** A randomized, double-blind, placebo-controlled study included patients from 5 to 40 years with a diagnosis of RA and vitamin D insufficiency and deficiency. They were supplemented for 8 weeks with 4000 or 5000 IU, depending on age. Total nasal symptoms score (TNSS) was measured monthly and  $25(OH)D_3$  levels at baseline and at the end of the study.

**Results:** A total of 31 patients were included, with a mean age of 18.19 years. In the active group, there was a significant improvement in symptomatology with respect to the TNSS score and an increase in serum vitamin D levels ( $p < 0.01$ ). There were no adverse reactions with cholecalciferol or placebo.

**Conclusions:** Supplementing patients with vitamin  $D_3$ , at the evaluated dose, together with conventional treatment for allergic rhinitis results in symptoms and quality of life improvement in patients with this disease.

**Keywords:** Allergic rhinitis, Vitamin D, Placebo, Cholecalciferol, Supplementation.

## ANTECEDENTES

La rinitis alérgica (RA) es una patología mediada por una reacción de hipersensibilidad tipo I, donde la IgE específica dirigida hacia diferentes antígenos como ácaros del polvo, pólenes, caspa de animales y hongos, entre otros, resulta en inflamación crónica de la mucosa nasal. Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad son obstrucción nasal, rinorrea, estornudos en salva y prurito nasal, dependiendo la intensidad de los síntomas puede existir afección a la calidad de vida de quien la padece.<sup>1-3</sup>

La vitamina D es un nutriente liposoluble. Existen dos formas de obtenerla, a través de la ingesta de alimentos o suplementos, y la principal mediante la exposición de la piel a los rayos ultravioleta B (UVB) que al actuar sobre el 7-dehidrocolesterol dan lugar a vitamina D<sub>3</sub>, para después convertirse en 25(OH)D<sub>3</sub> mediante la acción de CYP2R1 en el hígado, y finalmente en el riñón y el tejido extra esquelético por la hidroxilación de CYP7B1 resultar en 1,25 (OH)2D<sub>3</sub>, su forma activa, también conocida como calcitriol, que al unirse al receptor VDR ejerce diferentes funciones, entre las que destaca la inmunomodulación de los mecanismos efectores de la respuesta innata o adaptativa, a través de la regulación de la actividad de células, citocinas, quimioquinas y factores que se señalan en el **Cuadro 1**.<sup>4-7</sup>

**Cuadro 1.** Efectos inmunológicos de la vitamina D

Inmunidad innata	Inmunidad adaptativa
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mantenimiento de la integridad de la barrera epitelial</li> <li>Estabilidad de la membrana del mastocito para evitar su degranulación</li> <li>Disminución de la proliferación y diferenciación de monocitos</li> <li>Estimulación de efectos antiinflamatorios en los macrófagos activados</li> <li>Disminución de la expresión de TLR en los monocitos e inhibición de la producción de IL-2, IL-6 e IL-17</li> <li>Regulación de las concentraciones de radicales libres por efectos inmunológicos y expresión de antioxidantes en las mitocondrias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disminución de la expresión de MCH clase II y moléculas coestimuladoras en las APC</li> <li>Disminución de la actividad de Th1 y Th17</li> <li>Aumento de la función reguladora de los Tregs</li> <li>Incremento de la producción de IL-10 y TFG-β</li> <li>Aumento de expresión del factor FoxP3 y CTLA4, con subsecuente producción de células Treg</li> <li>Inhibición de la activación de células B y diferenciación en células plasmáticas.</li> </ul>

MHC: complejo mayor de histocompatibilidad; IL: interleucina; TLR: receptores tipo Toll; Tregs: células T reguladoras; TFG-β: factor de crecimiento transformante beta; CTLA4: antígeno citotóxico de linfocitos T.

Respecto al estatus de vitamina D se consideran valores deficientes los menores a 20 ng/ml, insuficientes entre 21 y 29 ng/ml, y suficientes los mayores a 30 ng/ml.<sup>6</sup> La alta prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D es un problema creciente de salud pública en población mexicana y a nivel mundial, atribuida a diversos factores, como la menor exposición a los rayos UVB y la occidentalización del estilo de vida, entre otros.<sup>8-10</sup> Diversas revisiones sistemáticas y algunos metaanálisis sugieren la influencia de esta en el desarrollo de enfermedades alérgicas, considerándose un factor de riesgo modificable.<sup>8,11-14</sup>

La dosis diaria sugerida en niños y adultos es de 400 UI, y para adultos mayores de 70 años de 600 UI.<sup>8</sup> En caso de niveles por debajo de lo normal se deberá suplementar al paciente como norma general razonable, con una 800 a 1000 UI/día o su equiparable mensual o semanal, esta dosis aumenta la posibilidad de alcanzar valores séricos de 25(OH)D por arriba de 30 ng/ml.<sup>15-17</sup>

De acuerdo con el Instituto de Medicina de EE. UU. según la edad, se consideran como límites superiores seguros para la ingesta diaria: 0- 6 meses: 1000 UI, 6 meses - 1 año: 1500 UI, 1-3 años: 2500 UI, 4-8 años: 3000 UI y a partir de 9 años: 4000 UI.<sup>18</sup>

En diferentes ensayos clínicos se ha examinado el impacto de la suplementación de vitamina D en pacientes con enfermedades alérgicas y deficiencia o insuficiencia de esta vitamina, sin embargo, en México no se han realizado este tipo de estudios. El objetivo de este trabajo es evaluar el impacto y la seguridad de la suplementación con colecalciferol en sujetos mexicanos con rinitis alérgica e insuficiencia y deficiencia de vitamina D, con tratamiento farmacológico e inmunológico del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla.

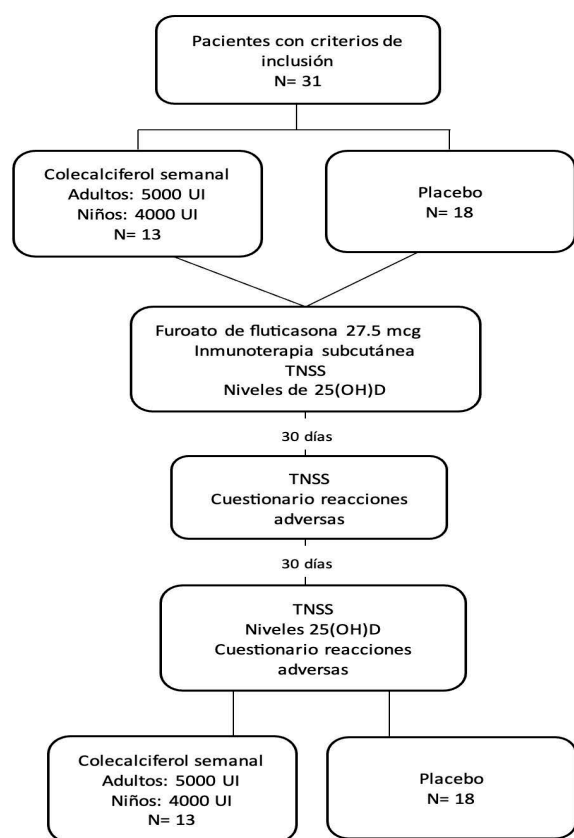
## MÉTODOS

Se realizó un estudio de intervención, controlado, doble ciego, aleatorizado, prolectivo y longitudinal, orientado por el reglamento para investigación en seres humanos, derivado de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. El Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario de Puebla revisó el

protocolo de investigación y autorizó su ejecución. El consentimiento o asentamiento informado fue firmado por todos los pacientes o tutores legales participantes.

## Población de estudio

Se incluyeron pacientes que acudieron al servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla entre 5 y 40 años en un período de diez meses, con diagnóstico de rinitis alérgica de acuerdo con las guías ARIA confirmado con pruebas cutáneas o determinación de IgE específica para alérgenos inhalables y niveles  $< 29$  ng/ml. Se excluyeron pacientes que hubieran tenido tratamiento en los últimos dos meses con suplementos de vitamina D o multivitamínicos, corticoides sistémicos, barbitúricos, bifosfonatos, sulfasalazina, omega 3, anticomiciales, antirretrovirales, ketoconazol, pacientes con asma, pólipos nasales, hipercalcemia, azoemia y nefro calcinosis, o que padecieran comorbilidades que alteren los niveles de  $25(\text{OH})\text{D}_3$  sérica. **Figura 1**



**Figura 1.** Diseño del estudio.

## Vitamina D y placebo

Para la suplementación se utilizó vitamina  $\text{D}_3$  en forma de gomita de 1000 UI cada una, libres de gluten, colorantes sintéticos, sabores artificiales, huevo, pescado, jarabe de maíz de alta fructosa, cacahuete, leche o derivados lácteos, mariscos, azúcar, soya, ingredientes o derivados de levadura o trigo. El placebo contó con las mismas características, siendo indistinguibles uno de otro. El seguimiento de la ingesta se realizó vía mensajería instantánea en tiempo real.

## Aleatorización

Los pacientes fueron asignados en dos grupos mediante aleatorización simple con el programa Excel para Office 365, con el algoritmo Mersenne Twister (MT19937). El grupo experimental recibió furoato de fluticasona 27.5 mcg intranasal, inmunoterapia alérgica específica con alérgenos AlergomexMR y suplementación semanal vía oral con colecalciferol 4000 UI para niños y 5000 UI para adultos durante 8 semanas. Al grupo control se les otorgó el mismo tratamiento farmacológico e inmunológico, sustituyendo la vitamina D por placebo.

## Concentraciones de vitamina D

Las concentraciones de  $25(\text{OH})\text{D}_3$  se cuantificaron al inicio y al final del estudio mediante inmunoensayo de partículas quimioluminiscentes con equipo ARCHITECT i1000SR, considerando deficiencia niveles menores de 20 ng/mL, insuficiencia entre 21 y 29 ng/mL y suficiencia  $> 30$  ng/mL.

## Síntomas nasales

La gravedad de los síntomas nasales fue evaluada al inicio, a los 30 y 60 días con el cuestionario Total Nasal Symptoms Score (TNSS) que considera rinorrea, congestión nasal, estornudos, prurito nasal y dificultad para dormir. Clasificando a la rinitis alérgica como leve 0-5 puntos, moderada 6-10 y grave 11-15.

## Análisis estadístico.

Los datos obtenidos fueron analizados con el programa IBM SPSS Statistics 20, la prueba chi-cuadrado se utilizó para determinar las diferencias en la distribución de

variables de frecuencia. Las variables cuantitativas se compararon mediante la prueba t de Student y t de Student para muestras independientes, considerando el valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

Un total de 31 pacientes se incluyeron en el estudio, 51.61% mujeres. La edad promedio fue de 18.19. El grupo experimental se conformó por 13 individuos y el grupo control por 18. Del total de pacientes el 51.7% mostró insuficiencia de vitamina D, mientras que el 48.3% deficiencia. No existieron pérdidas de pacientes durante el ensayo clínico.

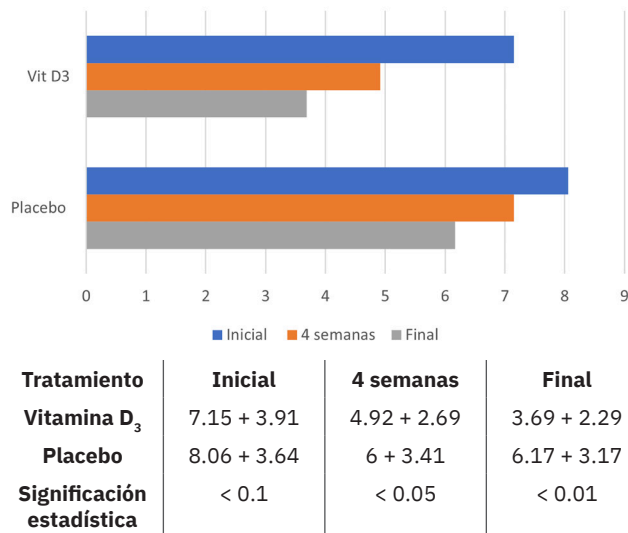
El puntaje inicial promedio del TNSS en el grupo experimental fue  $7.15 + 3.19$  y en el grupo control de  $8.06 + 3.64$ , posterior a la intervención los puntajes se modificaron resultando en  $3.69 + 2.29$  y  $6.17 + 3.17$ , respectivamente ( $p < 0.01$ ). **Figura 2**

Respecto a los niveles de vitamina D pretratamiento en el grupo experimental el valor promedio fue de  $21.62 + 5.58$  y del grupo control  $19.01 + 3.92$ , al finalizar el tratamiento quedaron en  $24.58 + 5.47$  y  $18.24 + 3.90$ , respectivamente ( $p < 0.01$ ) como se muestra en la **Figura 3**. No se reportó incidencia de reacción adversa a la ingesta del placebo o vitamina  $D_3$ .

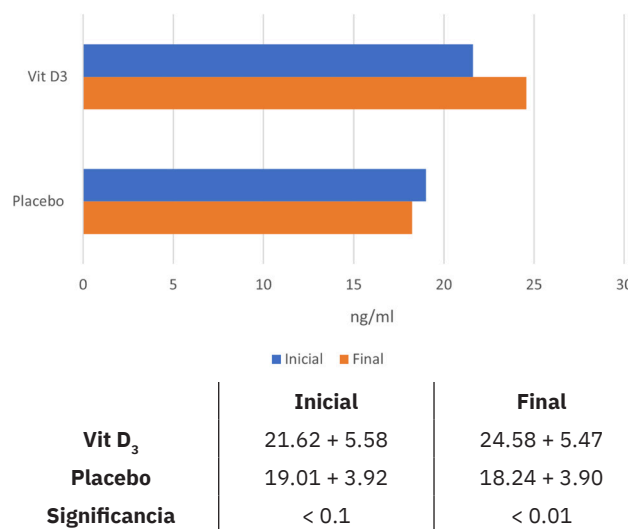
## DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente estudio evidenciaron mejoría clínica y paraclínica estadísticamente significativa en pacientes con deficiencia e insuficiencia de vitamina D y rinitis alérgica moderada severa persistente, al añadir al tratamiento farmacológico e inmunológico convencional, colecalciferol por vía oral de manera semanal en niños 4000 UI y en adultos 5000 UI para adultos durante ocho semanas, respecto al control. Con lo que se mostró una repercusión positiva gradual en la gravedad de los síntomas nasales al mes y dos meses, y un incremento en los niveles séricos de 25 hidroxivitamina D, aunque solo un paciente alcanzó niveles séricos suficientes después de la suplementación. El 58% del total de participantes mostraron deficiencia y el resto insuficiencia.

Si bien ambos grupos mostraron mejoría, el experimental fue significativamente mayor, lo que podemos



**Figura 2.** Síntomas nasales según los criterios del cuestionario TNSS en los grupos de estudio.



**Figura 3.** Concentraciones séricas de vitamina D en los grupos de estudio.

asociar a los efectos inmunológicos antiinflamatorios y tolerógenos de la vitamina D sobre el sistema inmune innato y adaptativo, que han quedado expuestos en las diversas investigaciones sobre el impacto de esta vitamina, miembro de la familia de las hormonas esteroideas, en las enfermedades alérgicas.

Los diferentes estudios realizados a nivel mundial sobre este tema han reportado buenos resultados en el curso de la rinitis alérgica con diferentes dosis y du-

ración de ingesta de vitamina D. Modh y colaboradores suplementaron diariamente a pacientes con RA con 1,000 UI de vitamina D<sub>3</sub> por 21 días presentando mejoría clínica sin alcanzar niveles séricos suficientes.<sup>19</sup> Otros autores han utilizado dosis mayores como 60,000 UI a la semana durante un mes o 50,000 UI por 8 semanas, con mejoría y sin efectos adversos reportados para el final de los estudios<sup>20,21</sup> En investigaciones recientes se han explorado otras vías de administración como la nasal con resultados equiparables a los obtenidos por vía oral.<sup>22</sup>

## CONCLUSIONES

La intervención de la suplementación de vitamina D logró mejorar significativamente los síntomas de rinitis alérgica en este estudio, demostrando que el efecto inmunomodulador de esta vitamina brinda beneficios en el tratamiento de los pacientes que cursan con esta condición.

## Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Financiamiento

Los autores de este estudio no recibieron financiamiento.

## Responsabilidades Éticas

Se realizó un estudio de intervención, controlado, doble ciego, aleatorizado, prolectivo y longitudinal, orientado por el reglamento para investigación en seres humanos, derivado de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. El protocolo de investigación fue revisado y autorizado para su ejecución por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario de Puebla, y se obtuvo asentimiento o consentimiento informado firmado por parte de todos los pacientes o tutores legales.

## REFERENCIAS

- Schuler CF, Montejo JM. Allergic Rhinitis in Children and Adolescents. *Immunol Allergy Clin North Am* 2021; 41 (4): 613-625. doi: 10.1016/j.iac.2021.07.010
- Bousquet J, Anto JM, Bachert C, et al. Allergic rhinitis. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6 (1): 95. doi: 10.1038/s41572-020-00227-0
- Catálogo maestro de guías de práctica clínica. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA GPC Diagnóstico y tratamiento de RINITIS ALÉRGICA. Ciudad de México; 2017. <http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html>
- Bikle D, Christakos S. New aspects of vitamin D metabolism and action - addressing the skin as source and target. *Nat Rev Endocrinol* 2020; 16 (4): 234-252. doi: 10.1038/s41574-019-0312-5
- Saponaro F, Saba A, Zucchi R. An Update on Vitamin D Metabolism. *Int J Mol Sci* 2020; 21 (18): 6573. doi: 10.3390/ijms21186573
- Rivero-Yeverino D, López-García AI, Caballero-López CG, et al. Vitamina D y alergia respiratoria: estado del arte [Vitamin D and respiratory allergy: state of the art]. *Rev Alerg Mex* 2022; 69 (Suppl 1): s46-s54. doi: 10.29262/ram.v69iSupl1.1033
- Murdaca G, Allegra A, Tonacci A, Musolino C, et al. Mast Cells and Vitamin D Status: A Clinical and Biological Link in the Onset of Allergy and Bone Diseases. *Biomedicines* 2022; 10 (8): 1877. doi: 10.3390/biomedicines10081877
- Bourges H, Flores M, Solomons N, Eggersdorfer M, et al. La vitamina D, nutrimento clave para la salud humana, y su estado general en la población mexicana. *Salud Publica Mex* 2023; 60 (4): 375-6. <https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/9028>
- Flores ME, Rivera-Pasquel M, Valdez-Sánchez A, et al. Estado de vitamina D en niños mexicanos de 1 a 11 años de edad: una actualización de la Ensanut 2018-19. *Salud Publica Mex* 2021; 63 (3): 382-393.
- 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; 74 (11): 1498-1513. doi: 10.1038/s41430-020-0558-y
- Murdaca G, Allegra A, Tonacci A, Musolino C, et al. Mast Cells and Vitamin D Status: A Clinical and Biological Link in the Onset of Allergy and Bone Diseases. *Biomedicines* 2022; 10 (8): 1877. doi: 10.3390/biomedicines10081877

12. Salmanpour F, Kian N, Samieefar N, Khazeei Tabari MA, et al. Asthma and Vitamin D Deficiency: Occurrence, Immune Mechanisms, and New Perspectives. *J Immunol Res* 2022; 2022: 6735900. doi: 10.1155/2022/6735900
13. Ruiz-Márquez IP, Rivero-Yeverino D, López-García AI, Caballero-López CG, et al. Asociación de estatus de vitamina D con persistencia y severidad de rinitis alérgica. Benemerita Universidad Autónoma de Puebla; 2018.
14. Bedolla-Barajas M, López-Hernández JC, García-Padilla LF, et al. Prevalencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D en adultos mexicanos con asma alérgica [Prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency in Mexican adults with allergic asthma]. *Rev Alerg Mex* 2017; 64 (2): 178-187. doi: 10.29262/ram.v64i2.255
15. Li Q, Zhou Q, Zhang G, et al. Vitamin D Supplementation and Allergic Diseases during Childhood: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2022; 14 (19): 3947. doi: 10.3390/nu14193947
16. 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
17. Bouillon R, Manousaki D, Rosen C, Trajanoska K, et al. The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies. *Nat Rev Endocrinol* 2022; 18 (2): 96-110. doi: 10.1038/s41574-021-00593-z
18. Ramasamy I. Vitamin D Metabolism and Guidelines for Vitamin D Supplementation. *Clin Biochem Rev* 2020; 41 (3): 103-126. doi: 10.33176/AACB-20-00006
19. Modh D, Shah P, Thakkar B, Jain A, et al. Role of vitamin D supplementation in allergic rhinitis. *Indian J Allergy Asthma Immunol* 2014; 28 (1): 35-9. doi: 10.4103/0972-6691.134223
20. Bakhshae M, Sharifian M, Esmatinia F, Rasoulia B, 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
21. Bhardwaj B, Singh J. Efficacy of Vitamin D Supplementation in Allergic Rhinitis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2021; 73 (2): 152-159. doi: 10.1007/s12070-020-01907-9
22. Liu X, Liu X, Ren Y, Yang H, et al. Clinical Efficacy of Vitamin D<sub>3</sub> Adjuvant Therapy in Allergic Rhinitis: A Randomized Controlled Trial. *Iran J Immunol* 2020; 17 (4): 283-291. doi: 10.22034/iji.2020.84336.1652