

Rinosinusología y Base de Cráneo

# Niveles de vitamina D e infecciones de la vía aérea superior

*Levels of vitamin D and infections of the superior airway*

*Níveis de vitamina D e infecções da via aérea superior*

Dra. María Laura Moyano <sup>(1)</sup>, Dr. Mario Zernotti <sup>(2)</sup>, Dr. Oscar Paoletti <sup>(3)</sup>

## Resumen

**Introducción:** Se ha demostrado que la vitamina D tiene un papel importante en el sistema de defensa del huésped. Bajos niveles de vitamina D se han relacionado con una mayor incidencia de infecciones del tracto respiratorio superior. Como objetivo se evaluó si existe una relación entre los niveles de vitamina D y la recurrencia de enfermedades infecciosas del tracto respiratorio superior.

**Material y método:** Se analizaron los niveles de vitamina D en pacientes con infecciones recurrentes de la vía aérea superior y se comparó con un grupo control. Se utilizó Microsoft Excel para describir demográficamente la muestra y el soft r-medic a los fines de probar si los niveles de vitamina D eran diferentes entre ambos grupos.

**Resultados:** Para el grupo control se obtuvo una media de vitamina D de 27,23 ng/ml  $\pm$  9,11 DS, para el grupo de casos una media de 23,46 ng/ml  $\pm$  7,18 DS y una  $p=0,01$ ; lo que significa que existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. En los niños resultó una media de 25,47 ng/ml  $\pm$  8,02 DS para los que no tenían infecciones recurrentes; una media de 24,61 ng/ml  $\pm$  6,58 DS para los que sí y una  $p=0,67$ . Y en los adultos, una media de 28,34 ng/ml  $\pm$  9,68 DS para quienes no poseían infecciones recurrentes, y una media de 22,47 ng/ml  $\pm$  7,61 DS para quienes sí las tenían y una  $p<<0,01$ .

**Conclusiones:** El valor de vitamina D en los pacientes con infecciones recurrentes mostró diferencias estadísticamente significativas con respecto al gru-

po control. En la población pediátrica no se llegó al mismo resultado.

**Palabras clave:** Vitamina D, infecciones recurrentes, tracto respiratorio superior.

## Abstract

**Introduction:** Vitamin D plays an important role in the defense system. Lower levels of vitamin D have been associated to a higher incidence of upper airway infections. The objective was to evaluate the possible relationship between vitamin D levels and recurrent infectious diseases of the upper respiratory tract.

**Material and method:** Vitamin D levels were assessed in patients with upper airway infections and then compared to those of the control group. Microsoft Excel was used to demographically describe the sample and soft r-medic to test whether vitamin D levels were different between both groups.

**Results:** Those who did not have recurrent infections had an average of Vitamin D of 27,23 ng/ml  $\pm$  9,11 SD, while those who had, showed an average of 23,46 ng/ml  $\pm$  7,18 DS,  $p = 0,01$ ; that is to say, there are statistically significant differences between both groups. Children without recurrent infections had an average of 25,47 ng/ml  $\pm$  8,02 DS, while those with recurrent infections had 24,61 ng/ml  $\pm$  6,58 DS,  $p = 0,67$ . Regarding adults, an average of 28,34 ng/ml  $\pm$  9,68 SD was observed in those who did not have recurrent infections, and 22,47 ng/ml  $\pm$  7,61 SD in those who did,  $p < < 0,01$ .

<sup>(1)</sup> Médica Residente del Servicio de Otorrinolaringología. <sup>(2)</sup> Médico especialista en Otorrinolaringología, Jefe de Servicio de Otorrinolaringología. <sup>(3)</sup> Médico especialista en Otorrinolaringología.

Sanatorio Allende, Córdoba, Argentina.

Mail de contacto: marialmoyano89@gmail.com

Fecha de envío: 20 de julio de 2018 - Fecha de aceptación: 26 de septiembre de 2018.

**Conclusions:** Vitamin D levels in patients with recurrent infections had statistically significant differences compared to the control group. The pediatric group did not have statistically significant differences.

**Key words:** Vitamin D, recurrent infections, upper respiratory tract.

## Resumo

**Introdução:** A vitamina D tem mostrado um papel importante no sistema de defesa do hospedeiro. Baixos níveis de vitamina D têm sido associados a um aumento na incidência de infecções do trato respiratório superior. O objetivo será avaliado se houver relação entre os níveis de vitamina D e a recorrência de doenças infecciosas do trato respiratório superior.

**Material e método:** Este nível foi analisado em pacientes com infecções recorrentes das vias aéreas superiores e comparado com um grupo controle. O Excel foi usado para descrever demograficamente a amostra e o r-medio suave, a fim de testar se os níveis de vitamina D eram diferentes entre os dois grupos.

**Resultados:** Para aqueles sem infecções recorrentes, uma média de 27,23 ng/ml  $9,11 \pm DS$ , para aqueles que o fazem, uma média de 23,46 ng/ml  $7,18 \pm DS$  e  $p = 0,01$ ; o que significa que existem diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos. Em crianças, obteve-se uma média de 25,47 ng/ml  $\pm 8,02 MD$  para aqueles que não o possuíam; uma média de 24,61 ng/ml  $\pm 6,58 DS$  para aqueles que fizeram e um  $p = 0,67$ . E adultos, uma média de 28,34 ng/ml  $\pm 9,68$  para não-DS teve infecções recorrentes, e uma média de 22,47 ng/ml  $\pm 7,61 DS$  para quem tinha e se  $p < 0,01$ .

**Conclusões:** O valor de vitamina D em pacientes com infecções recorrentes mostraram diferenças estatisticamente significativas em relação ao grupo de controle na população pediátrica estas diferenças não foram estatisticamente significativas.

**Palavras-chave:** Vitamina D, infecções recorrentes, trato respiratório superior.

## Introducción

La vitamina D es producida en gran medida a partir del 7-dehidrocolesterol en la piel por la radiación ultravioleta-B, con cantidades menores procedentes de la dieta. <sup>(1)</sup> A continuación, circula por la sangre, donde el hígado lo convierte en 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D]. El 25 (OH) D se mide en la sangre para evaluar el estado general de la vitamina

D3. El riñón, principalmente convierte el 25 (OH) D a su forma activa, el 1,25-hidroxivitamina D [1,25 (OH) 2D].<sup>(1)</sup>

La mayoría de las publicaciones consideran como subóptimo un nivel de vitamina D menor a 30 ng/ml (nanogramos por mililitro), y representa una insuficiencia de vitamina D 3 cuando la 25 (OH) D está entre 20 y 29 ng/ml.

Es una vitamina soluble en grasa, que desempeña un papel fundamental en la homeostasis y el metabolismo de calcio en los huesos. Se la ha asociado también a efectos en los tejidos musculares y cardiovasculares.

Sólo en la última década se han descrito los efectos extraóseos de la vitamina D. En particular, se ha demostrado que la vitamina D tiene un papel importante en la regulación y los procesos del sistema de defensa del huésped, como la inflamación, la inmunidad y la reparación de heridas.<sup>(2)</sup>

Actúa en la inmunidad innata a través de la producción de péptidos antimicrobianos (PAM), que son sintetizados y liberados en gran parte por las células epiteliales y los neutrófilos y tienen un amplio espectro de actividad frente a los virus, las bacterias y los hongos.<sup>(3)</sup>

Con respecto a la inmunidad adaptativa, el 1,25 (OH) 2 D modula las células T y la proliferación de células B, así como la producción de citoquinas. Además, la vitamina D tiene un importante efecto antiinflamatorio.<sup>(4)</sup>

Hasta el momento hay escasa evidencia que sugiere que la deficiencia de vitamina D podría ser un factor de riesgo para infecciones del tracto respiratorio y enfermedades relacionadas. Bajos niveles de vitamina D se han relacionado con una mayor incidencia de infecciones del tracto respiratorio superior. <sup>(5,6,7,8,9,10,11)</sup> Un bajo nivel de 25 (OH) D se ha observado en niños con enfermedades de amígdalas y en niños con otitis media con efusión.

El objetivo en este trabajo es evaluar la posible relación entre los niveles de vitamina D y la recurrencia de enfermedades infecciosas del tracto respiratorio superior, tanto en niños como en adultos.

## Material y método

Se realizó un estudio observacional, casos y controles, transversal y prospectivo.

La muestra empleada incluyó a niños y adultos, de ambos sexos, con diagnóstico de infecciones recorrentes de las vías aéreas superiores (entre ellas:

faringoamigdalitis crónica, otitis media crónica, sinusitis crónica, poliposis nasal), que fueron sometidos a cirugía (amigdalectomía, miringotomía con colocación de tubos de ventilación transtimpánicos, timpanoplastia más mastoidectomía, cirugía endoscópica nasal), en el Sanatorio Allende de la Ciudad de Córdoba, desde mayo hasta septiembre de 2017. Por otro lado, se utilizó además como muestra (grupo control), a los pacientes sometidos a cirugías en el mismo establecimiento por causas no infecciosas, entre ellas: septoplastia más turbinectomía por desviación septal e hipertrofia de cornetes, adenoidectomía por roncopatía y síndrome de apneas obstructivas del sueño, estapedectomía por otosclerosis, implante coclear por hipoacusia neurosensorial profunda, microcirugía de laringe por lesiones en cuerdas vocales, etc. Esto nos permite comparar los niveles de vitamina D en ambos grupos y determinar si existe una disminución de esta en el grupo de pacientes sometidos a cirugía por infecciones recurrentes, frente a aquellos intervenidos por patologías no infecciosas.

Para este estudio se solicitó, dentro del análisis prequirúrgico de todos los pacientes mencionados, el dosaje de vitamina D (representada mediante su fórmula activa 25 OH vitamina D), con la colaboración del Servicio de Laboratorio de dicho establecimiento, previa explicación de los objetivos.

No se utilizó ningún criterio de exclusión de la muestra. Como criterio de inclusión se tuvo en cuenta sólo a los pacientes cuyos resultados prequirúrgicos contenían el valor de vitamina D, ya que algunos pacientes operados por el servicio realizan sus estudios en laboratorios fuera de este establecimiento.

La muestra se extrajo de la agenda quirúrgica. De dichos pacientes, se investigaron en los resultados del análisis prequirúrgico los niveles de vitamina D (expresados en ng/ml) y se ordenaron en tablas con los siguientes datos en cada columna: Paciente-sexo- edad- causa de cirugía (infecciosa recurrente o no, dividida en grupos del SÍ, representando al grupo casos, y del NO, al grupo control) y valor de vitamina D.

No se necesitó la aprobación por el comité de ética, ni la realización y firma del consentimiento informado, ya que en este estudio no se somete al paciente a ninguna situación de riesgo o de consecuencia alguna, más que la extracción de sangre misma que debe realizarse obligatoria y conscientemente ante cualquier procedimiento quirúrgico,

acompañados de sus padres o tutor, en este caso, por ser menores de edad.

A los fines de probar si los niveles de vitamina D eran diferentes entre pacientes operados por causas infecciosas recurrentes y los de causa no infecciosa se realizaron pruebas (prueba T Student de diferencia de medias y prueba de Mann Whitney). Para tal fin se utilizó el soft R-medic. Y se consideró estadísticamente significativa una  $p < 0.05$ . Se analizaron por separado los distintos grupos etarios. Para analizar el grupo total de pacientes, así como también el grupo de adultos, solamente se utilizó la prueba de Mann Whitney; por el contrario para estudiar la población pediátrica se recurrió a la prueba T.

Además, mediante el soft Infostat, se calculó la prueba T para una media, considerando como hipótesis un valor de vitamina D normal por encima de 30 ng/ml, y se arrojó una  $p$  tanto para el grupo con infección crónica como para el que no.

Se describió demográficamente la muestra a través de Microsoft Excel (MR), destacando proporción de edades, de sexo y de cirugías causadas por infección recurrente y las que no. Se recabaron 124 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. La edad de estos fluctuó entre los 1 y los 48 años, con una media de  $19,63 \pm 10,94$  DS; 53 fueron niños, representando el 42,74%, con una media de  $9,06 \pm 5,72$  DS, y 71 fueron adultos, representando el 57,25%, con una media de  $27,52 \pm 6,19$  DS. (Figuras N° 1 y N° 8).

La distribución por sexo fue de 58 mujeres (46,7%) y 66 hombres (53,22%). (Figura N° 2) Dentro de la población pediátrica, 25 eran mujeres (47,16%) y 28 varones (52,83%). (Figura N° 3) Y de los adultos, 33 fueron mujeres (46,47%) y 38 hombres (53,52%). (Figura N° 4)

Sesenta y siete pacientes padecieron de infecciones recurrentes, representando el 54,03 % de los casos; y 57 no, siendo el menor caso 45,96%. (Figura N° 5 y N° 10) De los niños, 31 tuvieron infecciones recurrentes (58,49%) y 22 no (41,50%). (Figura N° 6) De la población adulta, 36 sufrieron de infecciones recurrentes (50,70%) y 35 no (49,29%). (Figura N° 7)

## Resultados

De los 124 pacientes, se obtuvo un valor medio de vitamina D de  $25,20$  ng/ml  $\pm 8,31$  DS (mínima de 6,10 ng/ml y máxima de 49,60 ng/ml); este valor es considerado insuficiencia de vitamina D. (Figura N° 9) Para los pacientes del grupo control resultó una media de  $27,23$  ng/ml de vitamina D  $\pm 9,11$  DS. Para

Figura Nº 1. Distribución por edades.

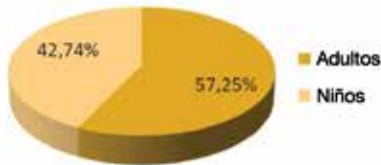


Figura Nº 2. Distribución por sexo.



Figura Nº 3. Distribución por sexo en población infantil.

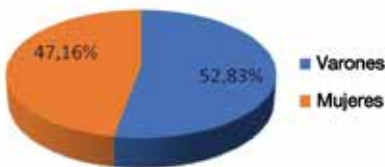


Figura Nº 4. Distribución por sexo en población adulta.

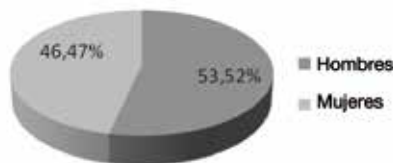


Figura Nº 5. Proporción de cirugías por infección recurrente.

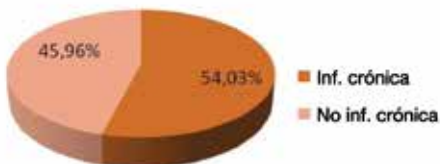


Figura Nº 6. Proporción cirugías por causa infecciosa recurrente en niños.

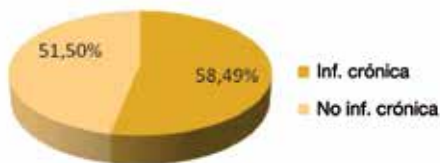


Figura Nº 7. Proporción de cirugías por causa infecciosas recurrentes en adultos.

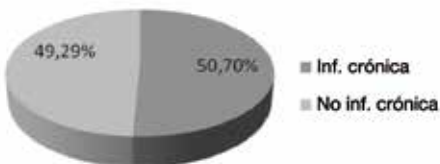


Figura Nº 8. Histograma edad.

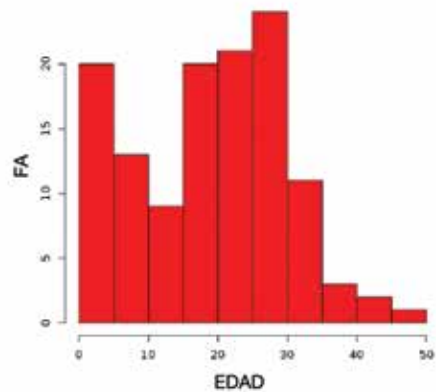


Figura Nº 9. Histograma vitamina D.

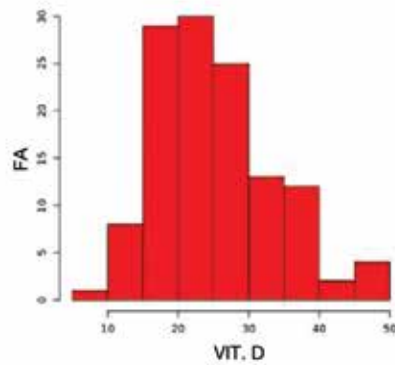


Figura Nº 10. Histograma infección recurrente.

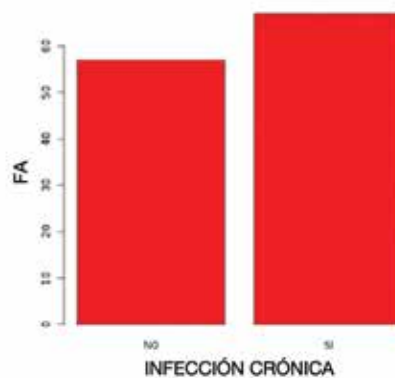


Figura Nº 11. Boxplot infección recurrente - Vit. D. Población general.

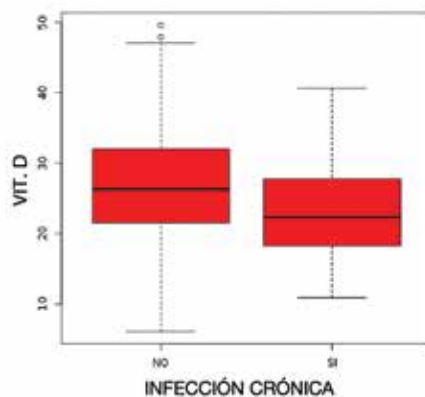


Figura N° 12. Boxplot IR- Vit. D en niños.

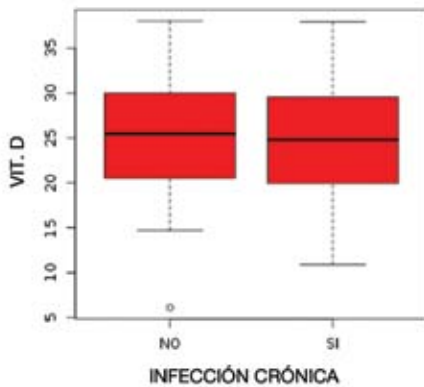


Figura N° 13. Boxplot IR- Vit. D adultos.

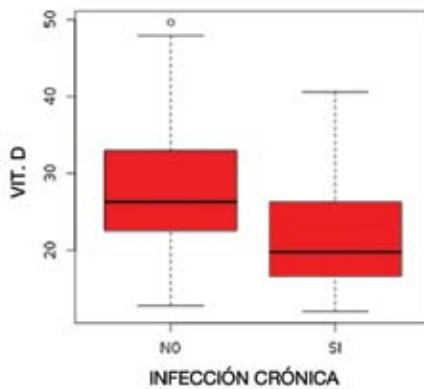


Figura N° 14. Prueba T para una media pacientes adultos.

Prueba t para una media  
 Valor de la media bajo la hipótesis nula: 30

INFECCION CRONICA	Variable	n	Media	DE	LI(95)	LS(95)	T	p(Bilateral)
NO	VIT D	35	28,34	9,68	25,02	31,66	-1,01	0,3174
SI	VIT D	36	22,47	7,61	19,90	25,04	-5,94	<0,0001

los del grupo de casos se estimó una media de 23,46 ng/ml de vitamina D  $\pm$  7,18 DS. (Figura N° 11) Al relacionar ambos grupos, según el nivel de vitamina D, observamos que existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos ( $p=0,01$ ).

De los pacientes pediátricos, se obtuvo también insuficiencia de vitamina D, con una media de 24,97 ng/ml  $\pm$  7,15 DS (mínima de 6,10 ng/ml y máxima de 38 ng/ml). Al relacionar los pacientes con infección recurrente o no y el valor de vitamina D, resultó en una media de 25,47 ng/ml  $\pm$  8,02 DS para el grupo control, y una media de 24,61ng/ml  $\pm$  6,58 DS para el grupo de casos. Se obtuvo una  $p=0,67$ , resultando no estadísticamente significativo. (Figura N° 12)

De los adultos resultó para la vitamina D una media de 25,3 ng/ml  $\pm$  9,12 DS (insuficiencia), con mínima de 12 ng/ml y máxima de 49,60 ng/ml. Para

quienes no poseían infecciones recurrentes se obtuvo una media de vitamina D de 28,34 ng/ml  $\pm$  9,68 DS; para quienes sí las tenían, una media de 22,47 ng/ml  $\pm$  7,61DS. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos:  $p<<0,01$ . (Figura N° 13)

A su vez, el valor medio de vitamina D en el grupo de los adultos que presentó infecciones recurrentes de la vía aérea superior, fue muy por debajo del considerado normal (22,47 ng/ml), lo cual es estadísticamente significativo ( $p<0,0001$ ). El caso contrario ocurre en el grupo control (no infeccioso recurrente), en el cual el valor medio fue bajo (28,34 ng/ml) pero no estadísticamente significativo ( $p=0,31$ ). (Figura N° 14)

### Discusión

Reid et al. evaluaron niños con antecedentes de faringoamigdalitis de 4-16 años que eran candidatos para adenoamigdalectomía debido a problemas respiratorios, apneas del sueño o tonsilitis recurrente. De los 32 niños a los que se les tomaron muestras de sangre, el 78% eran insuficientes en vitamina D. (8)

Pinto y cols. encontraron bajos niveles de 25 (OH) D en afroamericanos urbanos con rinosinusitis crónica, pero no en sujetos de raza blanca con igual condición. (10)

Aydin et al. encontraron en 106 niños una mayor proporción (18%) con bajos niveles de 25 (OH) D con indicaciones de amigdalectomía por faringoamigdalitis recurrente en comparación con 127 niños sanos. (11)

Por otra parte, según algunos trabajos, se ha encontrado que las concentraciones de 25 (OH) D  $>95$  nmol/l se asociaron con una reducción de dos veces en el riesgo de desarrollar una infección aguda del tracto respiratorio, así como una marcada reducción en el número de días en la evolución de estas enfermedades. (9) Se observó también que la administración diaria de suplementos con vitamina D protegería contra las mismas. (10,12,13)

En otro estudio que relaciona deficiencia de vitamina D e infecciones de tracto respiratorio superior en niños, no se encontraron resultados significativos. (14)

En Yemén, Medio Oriente, se realizó un análisis de casos y controles de 75 niños con otitis media crónica supurativa y 74 niños saludables y se concluyó que la duración de la secreción en el oído estaba negativamente correlacionada con el nivel total de 25 (OH) D. (15)

Este trabajo intenta contribuir a la búsqueda de una relación entre los efectos de la hipovitaminosis D con la recurrencia de las infecciones del tracto respiratorio superior. Se obtuvieron valores de vitamina D considerados insuficiencia, tanto en el grupo de los adultos como en el de los niños con infecciones recurrentes de la vía aérea superior. Ello se asemeja a los resultados encontrados por otros autores de relevancia, tales como Reid et al.<sup>(8)</sup> y Aydin et al.<sup>(11)</sup>

A su vez, inferimos, de acuerdo con los resultados obtenidos, que la diferencia de niveles bajos de vitamina D en pacientes con infecciones recurrentes de la vía aérea superior radica en el grupo adulto. Esto resultó sorprendente, ya que la teoría sobre la cual desarrollamos nuestra hipótesis hace referencia a la población pediátrica.<sup>(5-11)</sup>

## Conclusión

Hasta el momento no se pueden realizar conclusiones firmes acerca de la asociación entre el déficit de vitamina D y las infecciones recurrentes de vía aérea superior. Sin embargo, la evidencia creciente sugiere que la deficiencia de vitamina D podría ser un factor en la infección de tracto respiratorio superior. Este trabajo arrojó resultados positivos que apoyan la teoría en pacientes adultos. Sin embargo, se necesitan más estudios en pacientes pediátricos, con una muestra quizá mayor de pacientes y por un período de análisis más prolongado.

**Los autores no manifiestan conflictos de interés.**

## Bibliografía

- Holick M. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-81.
- Shaw NJ, Mughal Z. Vitamin D and Child Health (extra Skeletal aspects). *Arch Dis Child* 2013; 98: 368-272.
- Brogden K. Antimicrobial peptides: pore inhibitors or metabolic inhibitors in bacteria? *Nat Rev Microbiol* 2005;3:238-50.
- Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:80-90.
- Bartley J. Vitamin D, innate immunity and upper respiratory tract infection. *J Laryngol Otol* 2010;124:465-9.
- Science M, Maguire JL, Russell ML, Smieja M, Walter SD, Loeb M. Low serum 25-hydroxyvitamin D Level and risk of upper respiratory tract infection in children and adolescents. *Clin Infect Dis J* 2013; 57:392-397.
- Ginde A, Mansbach J, Camargo C. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the third National Health and Nutrition Examination survey. *Arch Int Med* 2009; 169:384-90.
- Reid D, Morton R, Salkeld L, Bartley J. Vitamin D and tonsil disease – preliminary observations. *Int J Ped Otorhinolaryngol* 2011; 75:261-4.
- Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, Smardin J, Burns LA, Landry ML. Serum 25-hydroxyvitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS One* 2010;5: e11088.
- Aloia JF, Li-Ng M. Re: epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2007;135:1095-96.
- Aydın S, Aslan I, Yıldız I, Ağaçhan B, Toptaş B, Toprak S, Değer K, Oktay MF, Ünüvar E. Vitamin D levels in children with recurrent tonsillitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011; 75:364-367.
- Avenell A, Cook J, MacLennan G, MacPherson G. Vitamin D supplementation to prevent infections: a substudy of a randomised placebo-controlled trial in older people. *Age Ageing* 2007; 36:574-7.
- Linday LA, Shindlerdecker RD, Tapia-Mendoza J, Dolitsky JN. Effect of daily cod liver oil and a multivitamin-mineral supplement with selenium on upper respiratory tract pediatric visits by young, inner-city, Latino children: randomized pediatric sites. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2004;113:891-901.
- Tse SM, Weiler H, Kovesi T. Food insecurity, vitamin D insufficiency and respiratory infections among Inuit children. *Int J Circumpolar Health.* 2016 Jan;75(1):29954. doi: 10.3402/ijch.v75.29954.