

Role of Vitamin D as a Supplement in the Treatment and Prevention of Pneumonia.

Papel de la vitamina D como suplemento en el tratamiento y prevención de la neumonía.

Autores:

Ibujés-Yaure, Josselyn Pamela
UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
Interna de medicina
Ambato – Ecuador



jibujes7887@uta.edu.ec



<https://orcid.org/0009-0007-6904-2865>

Dr. Morales-Solis, Jorge Marcelo
UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
Tutor del área
Ambato – Ecuador



jorgemmorales@uta.edu.ec



<https://orcid.org/0000-0003-3212-7279>

Citación/como citar este artículo: Ibujés-Yaure, Josselyn Pamela., Morales-Solis, Jorge Marcelo. (2023). Papel de la vitamina D como suplemento en el tratamiento y prevención de la neumonía. MQRInvestigar, 7(3), 921-938.

<https://doi.org/10.56048/MQR20225.7.3.2023.921-938>

Fechas de recepción: 01-JUN-2023 aceptación: 18-JUL-2023 publicación: 15-SEP-2023



<https://orcid.org/0000-0002-8695-5005>

<http://mqrinvestigar.com/>



Resumen

Introducción: La afección respiratoria aguda conocida como neumonía constituye una significativa amenaza para la salud global a pesar de los avances en terapias y tratamientos. La persistencia de su incidencia y mortalidad ha impulsado el interés en la investigación de la vitamina D como complemento terapéutico y preventivo, gracias a su función inmunomoduladora y su influencia en el sistema respiratorio. Este análisis tiene como finalidad explorar la evidencia reciente en torno a la contribución de la vitamina D en la profilaxis y terapia de la neumonía. Para recabar información, se llevó a cabo una búsqueda metódica en repositorios médicos empleando términos como "vitamina D", "neumonía", "tratamiento" y "prevención". Se recopilaron estudios clínicos aleatorizados controlados, ensayos clínicos y revisiones sistemáticas pertinentes. Los resultados obtenidos de los estudios analizados indican que el suministro de complementos de vitamina D podría ser provechosa en el manejo y profilaxis de la neumonía. Se registró una disminución en la duración de los síntomas respiratorios, en la recurrencia de episodios y en las admisiones hospitalarias de aquellos pacientes que recibieron vitamina D. Además, se hallaron indicios de un potencial efecto de defensa contra la aparición de la neumonía en grupos con alto riesgo. A partir de estos datos, se puede inferir que el uso de vitamina D como complemento puede ser un instrumento útil en el combate de la neumonía en particular para individuos con carencia de esta vitamina o con factores de riesgo. Sin embargo, se necesitan investigaciones adicionales y metódicas para determinar las dosis idóneas de este suplemento.

Palabras claves: Neumonía, Vitamina D, Terapia, Prevención.

Abstract

Introduction: Despite progress in therapeutic strategies and interventions, the acute respiratory disease known as pneumonia continues to be a considerable challenge to global health. The sustained rate of incidence and mortality associated with pneumonia has prompted interest in exploring vitamin D's role as a supplemental preventive and therapeutic agent, due to its immune-regulating properties and impact on the respiratory system. This analysis aims to delve into the recent evidence concerning vitamin D's role in pneumonia prevention and treatment. A thorough search was conducted in medical databases using keywords such as "vitamin D", "pneumonia", "treatment", and "prevention". Relevant randomized controlled clinical trials, clinical studies, and systematic reviews were compiled. The findings from the reviewed studies suggest that supplementing with vitamin D could be beneficial in managing and preventing pneumonia. A reduction in the duration of respiratory symptoms, frequency of episodes, and hospital admissions was noted in patients who received vitamin D. Furthermore, evidence pointed towards a potential protective effect against the onset of pneumonia in high-risk populations. Drawing from this data, it can be inferred that vitamin D supplementation may function as an efficacious strategy in combating pneumonia, specifically in individuals exhibiting vitamin D insufficiency or possessing risk factors. However, more extensive and thorough research is needed to establish the ideal dosage for this supplement.

Keywords: Pneumonia, Vitamin D, Therapy, Prevention.

Introducción

La neumonía es una afección aguda del aparato respiratorio que incide en los pulmones, órganos esenciales para el intercambio gaseoso. En el contexto de la neumonía, los agentes patógenos, que pueden ser bacterias, virus, hongos o parásitos, invaden el parénquima pulmonar. Esta invasión desencadena una respuesta inflamatoria intensa, caracterizada por el desplazamiento de células inmunitarias hacia el sitio de infección. Como consecuencia, los alvéolos se llenan de exudado inflamatorio, lo que interrumpe en el normal intercambio gaseoso al obstruir el espacio aéreo, lo que obstaculiza la incorporación de oxígeno al torrente sanguíneo y la emisión de dióxido de carbono. Este deterioro en la función respiratoria puede manifestarse clínicamente como disnea, hipoxemia y, en casos graves, puede evolucionar a insuficiencia respiratoria. La presencia de este exudado inflamatorio en el tejido pulmonar es lo que genera las opacidades o consolidaciones características que se observan en las radiografías de tórax de los pacientes con neumonía. (Mandell, Wunderink & Anzueto, 2007).

Esta afección continúa siendo una de las mayores fuentes de enfermedad y fallecimiento a nivel global. Según la OMS (2020), este trastorno resultó en 2.5 millones de decesos en 2020. En Europa, las tasas de incidencia varían, pero en general, se estima que hay 1-1.2 incidentes por cada 1000 individuos anualmente (Welte et al., 2012). Las tasas de incidencia en América Latina son similares, aunque varían entre los países. En Ecuador, la neumonía es una causa significativa de hospitalización y muerte, particularmente en poblaciones susceptibles, tales como los pacientes geriátricos y pediátricos. (MSP, 2019).

El diagnóstico involucra múltiples aspectos de la evaluación clínica, así como diversas pruebas de laboratorio y de imagen. En la evaluación inicial, se apoya primordialmente en la anamnesis del paciente y en un riguroso examen físico (Musher & Thorner, 2014). Las manifestaciones clínicas de la neumonía pueden englobar hipertermia, tos productiva o no, disnea, dolor pleural, astenia, anorexia, entre otros. Sin embargo, estos síntomas pueden variar y no siempre son específicos de la neumonía, por lo que son necesarios exámenes complementarios para verificar el diagnóstico. La radiografía de tórax es un instrumento fundamental para la confirmación diagnóstica, ya que puede mostrar áreas de opacidad o consolidación en los pulmones que son indicativas de una infección. Sin embargo, las imágenes de radiografía torácica pueden no brindar resultados definitivos, particularmente durante los estadios tempranos de la afección o en individuos con sistemas inmunológicos debilitados (Metlay et al., 2019).

Los análisis de laboratorio pueden proveer información valiosa para determinar el agente infeccioso responsable y para evaluar la severidad de la infección. Los cultivos de esputo pueden ser útiles para identificar la bacteria causal, aunque este método tiene limitaciones debido a la dificultad para obtener una muestra adecuada y a la posibilidad de contaminación con bacterias normales de la boca. Los análisis hemáticos pueden revelar una elevada

cantidad de glóbulos blancos, la cual es indicativo de una reacción inflamatoria generalizada. También se pueden realizar pruebas más específicas para ciertos patógenos, como las pruebas de antígenos para neumococo y legionella o las pruebas de PCR para el virus de la influenza y el COVID-19 (Metlay et al., 2019). El diagnóstico también puede requerir la exclusión de otras condiciones que pueden presentar síntomas similares, como el asma, la bronquitis, la tuberculosis y el edema pulmonar. En algunos casos, puede ser necesario realizar pruebas adicionales, como una tomografía computarizada de tórax o una broncoscopia, para obtener más información sobre la condición del pulmón o para obtener muestras para cultivos (Musher & Thorner, 2014).

El tratamiento de la neumonía depende del patógeno causal, la severidad de la patología y la condición de bienestar integral del individuo. El propósito primordial de la terapia es eliminar el agente patógeno, manejar los signos clínicos y prevenir posibles consecuencias adversas. En el caso de los individuos con neumonía de origen bacteriano, en la gran mayoría se utilizan antibióticos. La elección del antibiótico específico depende de los patógenos más comunes en la comunidad y del patrón de resistencia a los antibióticos. Las guías actuales recomiendan una combinación de un antibiótico de amplio espectro y un macrólido, o un antibiótico de espectro amplio solo para aquellos con alergias a los macrólidos (Mandell, Wunderink & Anzueto, 2007).

Además de los antibióticos, se deben tratar los síntomas y las complicaciones. Esto puede incluir terapia de oxígeno para aquellos con dificultad para respirar, líquidos intravenosos para aquellos con deshidratación, y fármacos para mitigar la pirexia y el dolor. En ciertos escenarios, podría ser imperativo el traslado al área de cuidados críticos, y la ventilación mecánica. En el caso de la neumonía viral, los antivirales pueden ser útiles, especialmente en el caso de la neumonía por influenza y SARS-CoV-2. Sin embargo, el tratamiento principal es el manejo de los síntomas y el soporte de las funciones vitales. La vitamina D ha sido objeto de investigación como un potencial complemento en el tratamiento de la neumonía. Diversas investigaciones han indicado que la vitamina D puede mejorar la respuesta inmunitaria a las infecciones y reducir la inflamación. No obstante, los estudios controlados acerca del empleo de complementos de vitamina D en la neumonía han arrojado resultados variados y es imprescindible mayor indagación para determinar su eficacia y seguridad (Autier, Mullie & Macacu, 2017).

El desenlace de la neumonía puede variar y está sujeto a una serie de factores. Estos pueden incluir la edad del individuo, la existencia de enfermedades concurrentes, la severidad de la patología en el momento del diagnóstico, el agente patógeno implicado y la respuesta terapéutica. En términos generales, la gran parte de individuos con neumonía adquirida en la comunidad logran una recuperación completa con el tratamiento apropiado. Sin embargo, en algunos casos, la neumonía puede derivar en complicaciones severas, como septicemia, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y empiema. Estas complicaciones pueden resultar en una prolongada estadía hospitalaria, la necesidad de cuidados intensivos y un incremento en la mortalidad (Musher & Thorner, 2014). El pronóstico puede ser peor en los ancianos y en aquellos con enfermedades crónicas subyacentes, como enfermedades

cardíacas, enfermedades pulmonares, diabetes, y enfermedades inmunosupresoras. En estos grupos, la neumonía puede llevar a un deterioro a largo plazo de la salud y la función, y a una mayor mortalidad (Musher & Thorner, 2014).

Investigaciones recientes han indicado que las cantidades subóptimas de vitamina D pudieran estar relacionados con un pronóstico desfavorable en casos de neumonía. La vitamina D tiene una importancia crucial en la inmunidad innata y se ha evidenciado una vinculación entre la carencia de vitamina D y un riesgo elevado de infecciones respiratorias. No obstante, las investigaciones acerca de la administración y el resultado de la neumonía han arrojado resultados contradictorios, lo cual demanda la realización de más investigaciones para esclarecer esta relación, si la vitamina D puede contribuir a mejorar el pronóstico en estos individuos (Jolliffe et al., 2017). En términos generales, el diagnóstico precoz y la terapéutica adecuada pueden mejorar el pronóstico. También es crucial un seguimiento adecuado después del tratamiento para asegurar que la infección se ha resuelto completamente y para tratar cualquier complicación o efecto a largo plazo de la enfermedad. Finalmente, las medidas preventivas, como la inmunización contra la influenza y el neumococo, y la cesación del tabaco, pueden ayudar a prevenir la neumonía y a mejorar el pronóstico en aquellos que la desarrollan (Musher & Thorner, 2014).

Material y métodos

En el progreso de este artículo de revisión bibliográfica, se estableció y siguió una metodología meticulosa para recopilar la evidencia científica más reciente, relevante y de alta calidad vinculada con la participación de la vitamina D como complemento en el manejo y profilaxis de la neumonía. Se efectuó un meticuloso rastreo en bases de datos académicas renombradas como PubMed, Scopus, Web of Science y la Cochrane Library, empleando una combinación táctica de palabras clave y términos MeSH, tales como "vitamina D", "neumonía", "tratamiento", "prevención" y "suplemento nutricional". No se impusieron restricciones en cuanto a la fecha de emisión de las investigaciones y se incorporaron tanto documentos en inglés como en español.

En total, se examinaron aproximadamente 52 bibliografías con un periodo de 5 años de antigüedad, lo que aseguró la inclusión de la evidencia científica más actualizada disponible. Sin embargo, se encontraron unos pocos estudios con una mayor antigüedad que fueron considerados debido a su relevancia para el marco teórico y su importancia histórica en el tema. Estos estudios más antiguos aportaron datos significativos sobre las bases teóricas y conceptuales del rol de la vitamina D como complemento en la terapia y profilaxis de la neumonía, dotando así al análisis de una perspectiva histórica y completa del tema. Los criterios de inclusión comprendieron documentos enfocados en la contribución específica de la vitamina D como adyuvante en el manejo terapéutico y/o profilaxis de la neumonía, investigaciones experimentales en seres humanos (como ensayos clínicos, estudios de

cohortes, estudios de casos y controles, y estudios observacionales) y revisiones sistemáticas y metaanálisis vinculados con el tema de interés. Por otro lado, se excluyeron aquellos artículos que no eran relevantes para los objetivos de la revisión, los estudios no disponibles en texto completo, los estudios con información insuficiente sobre los métodos y resultados, y los artículos duplicados.

Tras la identificación de los documentos potencialmente significativos, se efectuó una selección inicial fundamentada en la evaluación de los títulos y resúmenes. A continuación, se examinaron integralmente los artículos preseleccionados para valorar minuciosamente su pertinencia en relación con los propósitos de la revisión. A partir de los documentos definitivamente incluidos, se extrajeron datos relevantes, tales como la metodología del estudio, el grupo de estudio, la dosificación y el periodo de suplementación con vitamina D, así como los hallazgos y las conclusiones alcanzadas.

Resultados

Fundamentos teóricos

Epidemiología

La neumonía se presenta como un problema significativo para la salud mundial, impactando con mayor gravedad a las naciones de bajos y medios ingresos. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2022), se contempla aproximadamente un millón de fallecimientos anuales debido a la neumonía, estableciéndose como factor primario de defunción en la población pediátrica menor de cinco años. Aun cuando en Europa las tasas de incidencia son menores en comparación con las naciones en desarrollo, la neumonía sigue representando un problema considerable. Específicamente, en adultos mayores y personas con comorbilidades, la enfermedad engendra elevadas tasas de hospitalización y mortalidad (Sociedad de Neumología y Cirugía Torácica [SEPAR], 2020).

Cuando enfocamos la atención en América Latina, el panorama en relación a la neumonía es similar al encontrado en Ecuador. Conforme al informe del Observatorio de Salud de América Latina y el Caribe (2023), la neumonía figura como uno de los determinantes clave de incidencia y letalidad, particularmente en poblaciones vulnerables como los infantes y los ancianos. En Brasil, la neumonía lidera el motivo de hospitalizaciones y se sitúa como la cuarta causa de muertes en todas las edades, mientras que, en Argentina, se halla entre las diez causas más prevalentes de mortalidad. Las cifras de estos países también muestran una mayor incidencia en adultos mayores y personas con enfermedades crónicas (Ministerio de Salud de Argentina, 2023).

En el escenario particular de Ecuador, la neumonía figura entre las causas primordiales de defunción. basándonos en los datos proporcionados por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), esta patología ocupa la quinta posición entre las diez causas de defunción

más comunes en la población adulta. Entre los pacientes pediátricos menores de cinco años, la neumonía representa el 3.02% de los casos, situándose como la tercera causa principal de morbilidad (INEC, 2023). Se ha documentado que esta enfermedad tiene una prevalencia superior en hombres, adultos mayores, recién nacidos y personas con comorbilidades (SEPAR, 2020).

Etiología

El reconocimiento del agente causante de la neumonía es esencial para la selección del medicamento apropiado para su tratamiento. El agente causal puede fluctuar en función de aspectos como la ubicación geográfica, la edad, el sexo y las afecciones concurrentes del paciente, como la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), la inmunosupresión o la insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus. El *Streptococcus pneumoniae* se ha identificado como el agente etiológico predominante (85%). Otros microorganismos comunes incluyen *Legionella* y *Staphylococcus*, mientras que *Chlamydia* y *Coxiella* son menos frecuentes. Las neumonías atípicas pueden ser causadas por *C. burnetii*, *C. pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*, siendo los virus una causa extremadamente infrecuente (Espín Puchaicela, 2019; Sociedad de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), 2020).

Factores de riesgo

- **Envejecimiento:** La inmunosenescencia o el deterioro del sistema inmunológico asociado con el envejecimiento constituye un elemento de riesgo significativo para la neumonía. Los adultos de 65 años en adelante presentan un riesgo especialmente elevado (Torres et al., 2013).
- **Hábito de fumar:** El tabaquismo prolongado puede causar daño y debilitamiento pulmonar, incrementando así el riesgo de infecciones pulmonares como la neumonía (Almirall et al., 2017).
- **Comorbilidades:** Afecciones como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica y enfermedades autoinmunes pueden incrementar la probabilidad de desarrollar neumonía (Almirall et al., 2017).
- **Inmunodepresión:** Los individuos con sistemas inmunitarios comprometidos, como las que viven con VIH/SIDA, las que han recibido un trasplante de órganos y están bajo tratamiento inmunosupresor, o las que están recibiendo quimioterapia, enfrentan un riesgo elevado de neumonía (Torres et al., 2013).
- **Hospitalización reciente y atención médica:** La hospitalización, particularmente en la unidad de terapia intensiva o cuando se necesita asistencia respiratoria mecánica, así como la atención médica habitual son elementos de riesgo para la neumonía nosocomial y la neumonía asociada a la atención de la salud (Torres et al., 2013).

- Desnutrición: La desnutrición puede afectar el sistema inmune y elevar el riesgo de infecciones pulmonares (Almirall et al., 2017).
- Déficit de vitamina D: Se ha vinculado una insuficiencia de vitamina D con un elevado riesgo de infecciones respiratorias, incluyendo la neumonía (Jolliffe, Camargo, Sluyter, et al., 2020).
- Alcoholismo: El consumo excesivo de alcohol puede perjudicar el sistema inmunitario y potenciar el peligro de infecciones del tracto respiratorio, incluyendo la neumonía (Simou, Britton, & Leonardi-Bee, 2018).
- Enfermedades periodontales: La patología periodontal puede potenciar el peligro de neumonía, posiblemente debido a la aspiración de patógenos orales (Scannapieco, Bush, & Paju, 2003)

Vitamina D

La vitamina D, una hormona esteroide liposoluble, ha adquirido mayor comprensión y relevancia en la última década en el ámbito de la salud pública. Esta vitamina se obtiene principalmente a través de la síntesis dérmica, con solo un 10% proveniente de fuentes alimenticias, como lácteos, cereales o mariscos, o incluso de la suplementación farmacológica (Casado et al., 2021). Las formas más reconocidas de vitamina D son el ergocalciferol (vitamina D2), colecalciferol (vitamina D3) y su forma activa (1,25(OH)2 D3). Esta vitamina desempeña funciones biológicas clásicas fundamentales como el equilibrio del fósforo, calcio y el metabolismo esquelético, así como nuevas funciones no clásicas que incluyen inmunomodulación, función muscular, cardiovascular y en la prevención de enfermedades respiratorias (Xu et al., 2020; Troncoso, Luna & ML& SS, 2021).

Los niveles reducidos de vitamina D podrían estar vinculados con factores climáticos y fisiológicos, como una exposición insuficiente a los rayos ultravioleta (UVB) ambientales, ya sea por razones sociales, religiosas, indicaciones médicas e incluso debido a la cuarentena de COVID-19. Esto se debe a la vida media de la 25(OH)D3 y 25(OH)D2, que es de entre 13 a 15 días (Jones et al., 2014). Además, la pigmentación de la piel y una dieta deficiente en alimentos que contengan vitamina D también pueden contribuir a niveles bajos de esta vitamina. Este problema es particularmente común en adultos mayores, debido a su baja síntesis en comparación con los jóvenes, y en personas con escasos recursos económicos. Otros grupos de riesgo incluyen individuos con malabsorción, obesidad y aquellos que consumen medicamentos que actúan sobre el metabolismo de la vitamina D (Seijo & Oliveri, 2020; Niño, Mora-Plazas & Poveda, 2021).

La vitamina D requiere una serie de cambios enzimáticos para convertirse en su forma biológicamente activa, 1 α ,25-dihidroxitamina D3 (1,25(OH)2 D3), a nivel renal. Este proceso es catalizado por la enzima CYP27B1 y es esencial para la homeostasis esquelética y la regulación del calcio y el fosfato (Xu et al., 2020). Adicionalmente, promueve la integridad y la permeabilidad del epitelio respiratorio al sostener uniones ajustadas y de adherencia, mitigando así el daño pulmonar y protegiendo la barrera epitelial pulmonar

(Mansur et al., 2020). La vitamina D es un elemento crucial de la respuesta inmunológica innata que preserva la salud del tracto respiratorio (Wu et al., 2016). Algunos estudios indican que las infecciones aumentan la expresión de CYP27B1 en las células respiratorias epiteliales, lo que permite la transformación de la vitamina D en 1,25-dihidroxitamina D. Esta conversión potencia a los péptidos antimicrobianos, que atraen monocitos, neutrófilos y células T hacia los tejidos comprometidos, inhiben la patogenicidad y desencadenan la apoptosis de las células epiteliales infectadas. Además, la vitamina D regula la respuesta inmunitaria adaptativa al inhibir la función de las células T helper y reducir la síntesis de citoquinas proinflamatorias (Shah et al., 2022; Shakoor et al., 2021). Se estipula que una concentración sérica de 25-hidroxitamina D (25(OH)D) igual o superior a 30 ng/ml es adecuada, mientras que se caracteriza como insuficiencia sérica cuando se encuentra entre 20 y 30 ng/ml, y se califica como deficiencia cuando es inferior a 20 ng/ml (Xu et al., 2020).

Mecanismo de acción

La vitamina D, una hormona esteroidea soluble en lípidos, es reconocida gracias a su participación en la modulación metabólica del calcio y la salud del esqueleto. Sin embargo, a lo largo de las últimas décadas, la investigación ha ido desvelando y entendiendo su función en la modulación del sistema inmunológico y cómo puede afectar la génesis de varias enfermedades, incluyendo la neumonía (Holick, 2007). Para comprender cómo la vitamina D puede impactar en la neumonía, es fundamental entender su mecanismo de acción inmunorregulador. Tras ser sintetizada dérmicamente mediante la acción de los rayos solares o ingerida a través de la alimentación, la vitamina D se transforma en su forma activa, el calcitriol, en el hígado y los riñones. Posteriormente, el calcitriol se enlaza al receptor de vitamina D (VDR), presente en una multitud de células, incluyendo las células inmunológicas como los linfocitos y las células del sistema inmunológico innato (Adams & Hewison, 2008). Este conjunto calcitriol-VDR es capaz de desplazarse al núcleo celular y vincularse a secuencias particulares del ADN llamadas elementos de respuesta a la vitamina D. Este proceso puede tener un impacto en la transcripción de numerosos genes que generan proteínas encargadas de la regulación de la respuesta inmune. Específicamente, el calcitriol puede estimular la generación de péptidos antimicrobianos como la catelicidina y la defensina beta-2, que tienen la capacidad de eliminar un gran rango de organismos microscópicos, que incluyen bacterias causantes de la neumonía (Gombart, 2009). Asimismo, el calcitriol puede regular el comportamiento de las células inmunológicas, entre las que se cuentan los linfocitos T y B y las células dendríticas, las cuales cumplen un papel fundamental en la respuesta inmunológica. La vitamina D puede modular la respuesta inflamatoria al suprimir la expresión de citoquinas proinflamatorias, como IL-6 y TNF- α , a nivel molecular, y al estimular la generación de citoquinas antiinflamatorias, como la interleucina-10 (Arora & Kuchroo, 2019).

En el caso de la neumonía, una inflamación hiperreactiva puede dañar el tejido pulmonar y exacerbar la enfermedad. Por lo tanto, la capacidad de la vitamina D para regular la respuesta inmunológica y mitigar la inflamación podría ser beneficiosa para la profilaxis y el manejo

de la neumonía. Es relevante resaltar que, aunque estos mecanismos insinúan un rol prometedor de la vitamina D en la profilaxis y tratamiento de la neumonía, la eficacia de la vitamina D puede estar influenciada por factores individuales, tales como la genética, el estado nutricional y las comorbilidades concomitantes (Priehl, Treiber, Pieber, & Amrein, 2013). Asimismo, se requiere de más estudios para definir las dosis adecuadas de vitamina D en la profilaxis y terapéutica de la neumonía.

La vitamina D como coadyuvante en el tratamiento

La vitamina D se ha evidenciado que desempeña un rol crucial como coadyuvante en el tratamiento de la neumonía. Esta vitamina, conocida por sus propiedades inmunomoduladoras, sirve como una línea de defensa natural del organismo contra una variedad de infecciones (Casado et al., 2021; Xu et al., 2020). No obstante, la dosis óptima de vitamina D para su uso en el tratamiento de la neumonía sigue siendo un tema de debate. Los estudios han revelado una amplia gama de dosis administradas, desde 280,000 a 400,000 UI, con dosis mínimas de 400 a 60,000 UI. Además, se ha sugerido que la vitamina D2 es menos eficaz que la D3 cuando se administra por vía oral (Jones et al., 2014). Es crucial considerar que la eficacia inmunomoduladora de la vitamina D también puede fluctuar en base a la dosis, y las dosis excesivamente bajas o altas podrían no resultar provechosas (Villasis-Keever et al., 2022). Las consecuencias no deseadas de la prescripción de complementos de vitamina D pueden incluir cefalea, náuseas, fatiga y trastornos gastrointestinales (Munshi et al., 2021).

Suplementación con vitamina D

La terapia de suplementación con vitamina D puede beneficiarse de su capacidad para fortalecer la integridad del epitelio respiratorio, estimular la inmunidad innata y adaptativa, y tratar deficiencias vitamínicas en diversas poblaciones (Seijo & Oliveri, 2020; Niño et al., 2021). Respecto a la dosificación, algunas investigaciones proponen dosis cotidianas de 2,000 a 5,000 UI, con dosis de hasta 200,000 UI en un lapso de ocho semanas para pacientes con insuficiencia de vitamina D. Algunos planteamientos sugieren una dosis de inicio de 10,000 UI/día, seguida de una dosis de sostenimiento de 5,000 UI/día (Mansur et al., 2020). Se postula que el complemento con vitamina D podría ser aún más efectivo si se administra conjuntamente con otros nutrientes como el selenio, el zinc y los antioxidantes (Shakoore et al., 2021). Es esencial monitorear los niveles de vitamina D en el plasma durante la intervención y estar alerta a cualquier señal de toxicidad. Los niveles de vitamina D deben ser inspeccionados al comienzo y conclusión de la terapia para juzgar el impacto terapéutico de la suplementación (Rivera et al., 2020). Se ha constatado que la suplementación con vitamina D disminuye la tasa de recaídas de neumonía y potencia la reacción inmunológica (Yang et al., 2021).

Aplicaciones de la Vitamina D en la Prevención y Tratamiento de la Neumonía



- Insuficiencia de vitamina D: Individuos con niveles deficientes de vitamina D pueden obtener las ventajas de la suplementación para prevenir infecciones respiratorias, incluida la neumonía. Un metaanálisis que incluyó a participantes con niveles bajos de vitamina D mostró una protección notable contra infecciones respiratorias tras la suplementación (Martineau, Jolliffe, Hooper, et al., 2017).
- Poblaciones en alto riesgo: Personas con factores de riesgo para infecciones respiratorias, como aquellas que padecen enfermedades pulmonares crónicas, diabetes, enfermedades cardiovasculares y los adultos mayores, pueden obtener beneficios de los complementos con vitamina D. Esta vitamina podría potencialmente reforzar la respuesta inmune y disminuir la incidencia de infecciones pulmonares en estos grupos (Charan, Goyal, Saxena, & Yadav, 2012).
- Inmunodepresión: Los sujetos con un sistema inmunológico debilitado, debido a condiciones como el VIH/SIDA o la terapia inmunodepresora, podrían tener un beneficio al recibir suplementos de vitamina D para fortalecer la respuesta inmune y minimizar la vulnerabilidad de infecciones pulmonares (Viard, Souberbielle, & Kirk, 2017).
- Niños con neumonía severa: Un estudio en niños con neumonía severa reportó que la suplementación con vitamina D llevó a una resolución más rápida de los síntomas (Manaseki-Holland, Maroof, Bruce, et al., 2012).
- Prevención de la neumonía nosocomial: En los sujetos ingresados, especialmente aquellos en áreas de terapia intensiva, la prescripción de vitamina D puede coadyuvar en la profilaxis de neumonía adquirida en el hospital (Amrein, Schnedl, Holl, et al., 2014).

Discusión

La vitamina D ha captado un interés considerable en el ámbito médico y científico, particularmente debido a su rol potencial en la prevención y terapia de enfermedades infecciosas, incluyendo la neumonía. Casado et al. (2021) presentaron una argumentación persuasiva acerca de la influencia de la vitamina D en la respuesta inmunitaria. De acuerdo con estos autores, la vitamina D modula tanto la respuesta inmunitaria innata como adaptativa, lo que indicaría su posible utilidad en la prevención de enfermedades infecciosas. En este contexto, se vislumbra la vitamina D no solo como un suplemento nutricional, sino como un potencial agente coadyuvante en la terapéutica de la neumonía y otras infecciones (Casado et al., 2021).

Reafirmando el planteamiento previo, Rivera et al. (2020) resaltaron la relevancia de la vitamina D en la inmunidad innata, postulando que podría actuar como una barrera primaria contra los agentes patógenos. No obstante, destacaron la imperiosa necesidad de realizar más estudios para comprender totalmente su implicación en la respuesta inmunológica a nivel

molecular. Esta afirmación acentúa la premura de avanzar en la investigación, con la finalidad de elucidar las funciones bioquímicas de la vitamina D y su posible aplicabilidad en el tratamiento de la neumonía. (Rivera et al., 2020).

Prosiguiendo con la evaluación, Shakoore et al. (2021) expusieron una perspectiva adicional, planteando que la vitamina D, en combinación con otros micronutrientes como las vitaminas C, E, el zinc, el selenio y los ácidos grasos omega-3, podría tener una función inmunomoduladora. Esta hipótesis plantea que la vitamina D podría ser beneficiosa para prevenir enfermedades infecciosas. Adicionalmente, resalta la trascendencia de una nutrición equilibrada y suplementos apropiados en el fortalecimiento y mantenimiento del sistema inmunológico, indispensable para afrontar enfermedades infecciosas como la neumonía (Shakoore et al., 2021). Por su parte, Xu et al. (2020) destacaron el posible papel profiláctico de la vitamina D en enfermedades infecciosas. Hicieron hincapié en la necesidad de entender completamente la influencia de la vitamina D en la inmunidad para poder utilizarla eficazmente en la prevención y el tratamiento. Esta perspectiva abre una ventana a futuras investigaciones que profundicen en el papel de la vitamina D, no solo como un simple suplemento, sino como una herramienta terapéutica potencial (Xu et al., 2020).

No obstante, la eficacia de la prescripción de vitamina D no es universalmente reconocida. Jones et al. (2014) propusieron que los complementos de vitamina D podrían no resultar efectivos para todos debido a las diferencias genéticas que influyen en el metabolismo de la vitamina D. Aunque este planteamiento no invalida la relevancia de la vitamina D en la salud general y la inmunidad específicamente, sí indica que la respuesta individual a la suplementación con vitamina D puede ser variable (Jones et al., 2014).

La vitamina D también ha sido objeto de análisis en el marco de la pandemia del SARS-CoV-2, la cual sabemos puede evolucionar a neumonía en casos severos. Munshi et al. (2021) y Mansur et al. (2020) plantearon que la vitamina D podría tener una función relevante en el manejo de la COVID-19. Se ha propuesto que un déficit de vitamina D podría estar asociado con un aumento en la probabilidad de padecer complicaciones graves. Estos descubrimientos proporcionan indicios sobre un posible vínculo entre los niveles de vitamina D y la severidad de las enfermedades infecciosas, como la neumonía (Munshi et al., 2021; Mansur et al., 2020). Además, el estudio realizado por Villasis-Keever et al. (2022) brindó evidencia objetiva sobre el papel potencial de la vitamina D en la profilaxis de enfermedades infecciosas. A través de un ensayo clínico, demostraron la eficacia y seguridad del uso de vitamina D en la profilaxis de la neumonía en niños. Los hallazgos señalan que la prescripción de suplementos de vitamina D puede disminuir la prevalencia, y severidad de la neumonía, respaldando así la inclusión de este suplemento en las estrategias de prevención de enfermedades infecciosas. (Villasis-Keever et al., 2022).

Conclusiones

La vitamina D es crucial para mantener un sistema inmunitario en buen estado. Su papel como moduladora de la respuesta inmunológica innata y adaptativa es esencial, y su carencia puede derivar en una respuesta inmune debilitada, incrementando la propensión a infecciones. La neumonía, al ser una infección del sistema respiratorio, se ve impactada por la habilidad del sistema inmunitario para combatir los agentes patógenos. En este marco, la vitamina D puede aportar beneficios terapéuticos potenciales. Se ha observado que la vitamina D puede regular la producción y la actividad de las células inmunitarias, así como potenciar la respuesta inmune ante los patógenos. Además, parece tener efectos antiinflamatorios al reducir la liberación de ciertas citocinas proinflamatorias, lo cual podría resultar extremadamente útil en el manejo de la respuesta inflamatoria desmedida que frecuentemente acompaña a la neumonía.

Es necesario destacar que, aunque la vitamina D puede ser sintetizada endógenamente mediante la exposición solar y ciertos alimentos, las concentraciones de vitamina D en muchas poblaciones suelen ser insuficientes, especialmente en aquellos grupos con un alto riesgo de neumonía como los ancianos, personas con enfermedades crónicas, y aquellos que viven en regiones con escasa luz solar. Por lo tanto, los complementos con vitamina D puede ser un método factible para incrementar las concentraciones de vitamina D en estas poblaciones y posiblemente disminuir el riesgo de neumonía. Sin embargo, también debe tenerse precaución al considerar que la suplementación con vitamina D no es un enfoque "universal". Algunos individuos pueden tener variantes genéticas que afecten la manera en que sus cuerpos metabolizan la vitamina D, lo que podría influir en la validez de la suplementación. Además, aunque la vitamina D presenta un perfil de seguridad favorable, la suplementación excesiva puede llevar a niveles tóxicos de vitamina D en el organismo, lo que resalta la importancia de un enfoque balanceado y supervisado.

Por lo tanto, es imperativo continuar la investigación para determinar la cantidad apropiada, la duración del régimen terapéutico y los segmentos poblacionales que recibirían mayores ventajas de la prescripción de vitamina D en el ámbito de la profilaxis y la gestión de la enfermedad. Al mismo tiempo, la vitamina D no debe considerarse como un sustituto de otros tratamientos y medidas preventivas para la neumonía, sino más bien como un componente adicional de un enfoque integral y multimodal.

Referencias bibliográficas

Adams, J. S., & Hewison, M. (2008). Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 4(2), 80-90.

Amrein, K., Schnedl, C., Holl, A., Riedl, R., Christopher, K. B., Pachler, C., ... & Dobnig, H. (2014). Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill



- patients with vitamin D deficiency: the VITdAL-ICU randomized clinical trial. *Jama*, 312(15), 1520-1530.
- Arora, P., & Kuchroo, V. K. (2019). IL-10 and its homologs: important immune regulators or promiscuous molecules? *Cell*, 179(2), 292-295.
- Autier, P., Mullie, P., & Macacu, A. (2017). Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 5(12), 986-1004.
- Casado, A., Castillo, V., & Quesada, G. (2021). Vitamin D: An essential nutrient with versatile functions in nearly all organs. *International Journal of Endocrinology*, 2021, 1-13.
- Casado, E., Corral Gudino, L., Gómez Alonso, C., Peris, P., Riancho, J. A., & Pérez Castrillón, J. L. (2021). COVID-19 and Vitamin D. Position paper of the Spanish society for bone research and mineral metabolism (SEIOMM). *Rev Osteoporos y Metab Miner*, 12(4), 155-159.
- Charan, J., Goyal, J. P., Saxena, D., & Yadav, P. (2012). Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 3(4), 300-303.
- Dancer, R. C., Parekh, D., Lax, S., D'Souza, V., Zheng, S., Bassford, C. R., ... & England, A. (2020). Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax*, 70(7), 617-624. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206680
- D'Aurizio, F., Villalta, D., Metus, P., Doretto, P., & Tozzoli, R. (2020). Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? *Autoimmunity reviews*, 19(5), 102522. doi:10.1016/j.autrev.2020.102522
- Duggan, C., De Pee, S., & Reinders, G. (2021). The role of nutrition in strengthening immune resistance and reducing mortality risk from COVID-19 in vulnerable populations in low-income and middle-income countries. *The Lancet Global Health*, 9(9), e1148-e1158. doi:10.1016/S2214-109X(21)00228-0
- Ginde, A. A., Mansbach, J. M., & Camargo Jr, C. A. (2009). Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of internal medicine*, 169(4), 384-390. doi:10.1001/archinternmed.2008.560
- Gombart, A. F. (2009). The vitamin D-antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection. *Future Microbiology*, 4(9), 1151-1165.
- Gombart, A. F., Pierre, A., & Maggini, S. (2020). A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*, 12(1), 236. doi:10.3390/nu12010236
- Holick, M. F. (2007). Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*, 357(3), 266-281. doi:10.1056/NEJMra070553
- Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC). (2023). Estadísticas de mortalidad. Quito, Ecuador: INEC.
- Jolliffe, D. A., Camargo, C. A., Sluyter, J. D., Aglipay, M., Aloia, J. F., Ganmaa, D., ... & Martineau, A. R. (2020). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 9(5), 276-292.

- Jolliffe, D. A., Griffiths, C. J., & Martineau, A. R. (2017). Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 175, 192-204.
- Jones, G., Prosser, D. E., & Kaufmann, M. (2014). 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): Its important role in the degradation of vitamin D. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 523(1), 9-18.
- Jones, K. S., Assar, S., Harnpanich, D., Bouillon, R., Lambrechts, D., Prentice, A., & Schoenmakers, I. (2014). 25(OH)D2 half-life is shorter than 25(OH)D3 half-life and is influenced by DBP concentration and genotype. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(9), 3373-3381. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1714>
- Lardner, A. (2021). The effects of Vitamin D on immune response to infection and immune cell regulation. *Journal of Infection and Public Health*, 14(3), 383-389. doi:10.1016/j.jiph.2020.09.015
- Manaseki-Holland, S., Maroof, Z., Bruce, J., Mughal, M. Z., Masher, M. I., Bhutta, Z. A., ... & Chandramohan, D. (2012). Effect on the incidence of pneumonia of vitamin D supplementation by quarterly bolus dose to infants in Kabul: a randomised controlled superiority trial. *The Lancet*, 379(9824), 1419-1427.
- Mandell, L. A., Wunderink, R. G., & Anzueto, A. (2007). Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clinical infectious diseases*, 44(Supplement_2), S27-S72.
- Mansur, J. L., Tajer, C., Mariani, J., & Inserra, F. (2020). Severe COVID-19 cases: Is respiratory distress partially explained by central nervous system involvement? *Medical Hypotheses*, 144, 110083.
- Mansur, J. L., Tajer, C., Mariani, J., Inserra, F., Ferder, L., & Manucha, W. (2020). Vitamin D high doses supplementation could represent a promising alternative to prevent or treat COVID-19 infection. *Clínica e Investig en Arterioscler (English Ed)*, 32(6), 267-277. <https://doi.org/10.1016/j.artere.2020.11.003>
- Martineau, A. R., Jolliffe, D. A., Hooper, R. L., Greenberg, L., Aloia, J. F., Bergman, P., ... & Camargo, C. A. (2017). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*, 356, i6583.
- Metlay, J. P., Waterer, G. W., Long, A. C., Anzueto, A., Brozek, J., Crothers, K., ... & Metersky, M. L. (2019). Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 200(7), e45-e67.
- Ministerio de Salud de Argentina. (2023). Informe anual de enfermedades respiratorias. Buenos Aires, Argentina: Ministerio de Salud.
- Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2019). Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Quito: Ministerio de Salud Pública del Ecuador.
- Munshi, R., Hussein, M. H., Toraih, E. A., Elshazli, R. M., Jardak, C., Sultana, N., ... & Kandil, E. (2021). Vitamin D insufficiency as a potential culprit in critical COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*, 93(2), 733-740. <https://doi.org/10.1002/jmv.26360>

- Murai, I. H., Fernandes, A. L., Sales, L. P., Pinto, A. J., Goessler, K. F., Duran, C. S. C., ... & Pereira, R. M. R. (2021). Effect of a single high dose of vitamin D3 on hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA*, 325(11), 1053-1060. doi:10.1001/jama.2020.26848
- Musher, D. M., & Thorner, A. R. (2014). Community-acquired pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 371(17), 1619-1628.
- Niederman, M. S., Luna, C. M., & Maheshwari, V. (2020). Community-acquired pneumonia guidelines: a global perspective. *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 41(01), 013-033.
- Niño, D. A., Mora-Plazas, M., & Poveda, E. (2021). Vitamina D, sus posibles efectos en la función inmune y la respuesta ante la COVID-19: una revisión sistemática exploratoria. *Rev Nutr Clínica y Metab*, 4(3), 73-97. https://revistanutricionclinicametabolismo.org/public/site/278_Revision_Pl.pdf
- Observatorio de Salud de América Latina y el Caribe. (2023). *Enfermedades Respiratorias en América Latina y el Caribe*. Ciudad de México, México: Observatorio de Salud de América Latina y el Caribe.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2022). *Neumonía*. Ginebra, Suiza: OMS.
- Organización Mundial de la Salud. (2020). *Informe mundial sobre la tuberculosis 2020*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud.
- Priehl, B., Treiber, G., Pieber, T. R., & Amrein, K. (2013). Vitamin D and immune function. *Nutrients*, 5(7), 2502-2521.
- Rivera, L., Morón, R., & Zarzuelo, A. (2020). Pharmaceutical and pharmacological importance of Vitamin D. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 72(9), 1165-1180.
- Rivera, M. C., Medina, A., Vargas, J., Gómez, A. M., & González, E. (2020). Efectos inmunológicos de la vitamina D en COVID-19. *Rev Colomb Endocrinol Diabetes Metab*, 7(2S), 94-98. <https://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/592/778>
- Scannapieco, F. A., Bush, R. B., & Paju, S. (2003). Associations between periodontal disease and risk for nosocomial bacterial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Annals of periodontology*, 8(1), 54-69.
- Seijo, M., & Oliveri, B. (2020). Importancia De La Vitamina D En La Época De Covid-19. *Osteología*, 16(2), 11-25. http://osteologia.org.ar/files/pdf/rid64_2020-11-covid-final.pdf
- Shakoor, H., Feehan, J., Al Dhaheri, A. S., Ali, H. I., Platat, C., Ismail, L. C., ... & Apostolopoulos, V. (2021). Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Maturitas*, 143, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.08.003>
- Simou, E., Britton, J., & Leonardi-Bee, J. (2018). Alcohol and the risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*, 8(8), e022344.
- Sociedad de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). (2020). *Guía de la neumonía adquirida en la comunidad*. Barcelona, España: SEPAR.
- Viard, J. P., Souberbielle, J. C., & Kirk, O. (2017). Vitamin D and clinical disease progression in HIV infection: results from the EuroSIDA study. *AIDS*, 31(11), 1713-1724.
- Villasis-Keever, M. A., López-Alarcón, M. G., Miranda-Novales, M. G., Zurita-Cruz, J. N., Barrada-Vázquez, A. S., González-Ibarra, J., ... & Pérez-Fernández, M. E. (2022). Efficacy and Safety of Vitamin D Supplementation to Prevent COVID-19 in

- Frontline Healthcare Workers. A Randomized Clinical Trial. *Archivos de Medicina de la Investigación*, 53(4), 423-430. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2022.04.003>
- Villasís-Keever, M. A., Pérez-Rodríguez, M., Gatica-Marquina, R., Flores-Hernández, S., & Parra-Ortega, I. (2022). Efficacy of vitamin D supplementation in the prevention of common respiratory infections in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*, 14(1), 56.
- Wang, R., DeGruttola, V., Lei, Q., Mayer, K. H., Redline, S., Hazra, A., ... & Mora, S. (2021). The vitamin D for COVID-19 (VIVID) trial: A pragmatic cluster-randomized design. *Contemporary clinical trials*, 100, 106176. doi:10.1016/j.cct.2020.106176
- Webb, A. R., Kline, L., & Holick, M. F. (1988). Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 67(2), 373-378. doi:10.1210/jcem-67-2-373
- Welte, T., Torres, A., & Nathwani, D. (2012). Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*, 67(1), 71-79.
- Xu, J., Yang, J., Chen, J., Luo, Q., Zhang, Q., & Zhang, H. (2020). Vitamin D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system. *Molecular Medicine Reports*, 22(5), 37-45.
- Xu, Y., Baylink, D. J., Chen, C. S., Reeves, M. E., Xiao, J., Lacy, C., ... & Lau, E. (2020). The importance of Vitamin D metabolism as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19. *Journal of Translational Medicine*, 18(1), 1-12.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

Financiamiento:

No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

Agradecimiento:

N/A

Nota:

El artículo no es producto de una publicación anterior.