

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**BENEFICIOS DE LA SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D EN NIÑOS
PARA LA PREVENCIÓN DE INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS**

MONOGRAFÍA

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias
Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala

Angélica Paula Sophia Pelaez Noriega

Andrea Lucía Aguilar Díaz

Médico y Cirujano

Guatemala, octubre de 2022



USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala

**COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-**



El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG-, de la **Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, hacen constar que los estudiantes:

- | | | |
|---|-----------|---------------|
| 1. ANGÉLICA PAULA SOPHIA PELAEZ NORIEGA | 201600524 | 2070383840101 |
| 2. ANDREA LUCÍA AGUILAR DÍAZ | 201600533 | 3002714920101 |

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulado:

**BENEFICIOS DE LA SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D EN NIÑOS
PARA LA PREVENCIÓN DE INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS**

Trabajo asesorado por el Dr. Alejandro Córdoba Castañeda y, revisado por la Dra. Xochitl Guadalupe Donis Barrera, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el veintiuno de octubre del año dos mil veintidós




Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora



Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
DECANO

**Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva. PhD
Decano**

La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que las estudiantes:

1. ANGÉLICA PAULA SOPHIA PELAEZ NORIEGA 201600524 2070383840101
2. ANDREA LUCÍA AGUILAR DÍAZ 201600533 3002714920101

Presentaron el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulado:

**BENEFICIOS DE LA SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D EN NIÑOS
PARA LA PREVENCIÓN DE INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS**

El cuál ha sido revisado y aprobado por el **Dr. Melvin Fabricio López Santizo**, profesor de la COTRAG y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el veintiuno de octubre del año dos mil veintidós.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



USAC
TRICENTENARIA
CENTRO UNIVERSITARIO METROPOLITANO -CUM-
COORDINACIÓN DE TRABAJOS
DE GRADUACIÓN
-COTRAG-

Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora



**COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-**



Guatemala, 21 de octubre del 2022

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Le informamos que nosotras:

- 1. ANGÉLICA PAULA SOPHIA PELAEZ NORIEGA
- 2. ANDREA LUCÍA AGUILAR DÍAZ

Angélica Paula Pelaez Noriega

Andrea Lucía Aguilar Díaz

Presentamos el trabajo de graduación titulado:

**BENEFICIOS DE LA SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D EN NIÑOS
PARA LA PREVENCIÓN DE INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS**

Del cual el asesor y la revisora se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor:
Dr. Alejandro Córdoba Castañeda

Revisora:
Dra. Xochitl Guadalupe Donis Barrera
Registro de personal: 20140457

Alejandro Córdoba

Xochitl Guadalupe Donis Barrera

DR. ALEJANDRO CORDOBA C.
Médico y Cirujano
Colegiado No. 2960

Dra. Xochitl Guadalupe Donis Barrera
Maestría en Pediatría
Col. 14,916

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores, es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

DEDICATORIA

A Dios, quien puso en mí la vocación para ejercer esta noble profesión y quien a diario me regala la fortaleza para lograrlo.

A mis padres, Juan Carlos y Lucky, quienes han entregado toda su energía, amor y esfuerzo para que el día de hoy pueda ser lo que soy.

A mis abuelos, Carlos, Marta, Carmen y Ernesto, quienes han cuidado de mí desde pequeña; dos de ellos lo hacen ahora desde el cielo. Estaré eternamente agradecida por sus enseñanzas.

A mis tíos, Betty y Edgar, quienes me han acompañado en todo el camino, llenándome de alegría y amor.

Andrea Lucía Aguilar Díaz

A Dios, porque de la mano de él he logrado todo en la vida.

A mis padres, Pedro y Angélica, que se han dedicado toda la vida para que logre mis sueños y sea profesional; han estado junto a mi en todo momento y me han ayudado a levantarme después de momentos difíciles.

A mis hermanas, Alejandra, Karen y Cristina, por ser mis confidentes y compañeras de vida.

A mis abuelos, Alberto, Albina, Amelia y Francisco (QEPD), por ser ejemplo de superación y amor incondicional.

A mi sobrina, Mariandreé, por ser mi motivo de alegría.

A mis cuñados, tíos, primos y amigos, por creer en mí, siempre.

Angélica Paula Sophia Pelaez Noriega

AGRADECIMIENTO

A Dios

Por brindarnos el don de la vida, la fortaleza y sabiduría para cumplir cada uno de nuestros sueños.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala

Por abrirnos sus puertas para nuestro desarrollo profesional.

A la Facultad de Ciencias Médicas

Por ser nuestra casa de estudios y darnos la oportunidad de formarnos como médicos íntegros, al servicio de la población.

A nuestros padres

Porque sin ellos, ninguno de nuestros logros habría sido posible. Por su apoyo incondicional en cada momento y por ser nuestra constante motivación.

A nuestro Asesor, Dr. Alejandro Córdoba

Por su sabiduría, dedicación y tiempo durante en el proceso de realización de este trabajo.

A nuestra Revisora, Dra. Xochitl Donis

Por su valiosa guía, apoyo y paciencia durante el proceso de realización de esta monografía.

ÍNDICE

Introducción	i
Planteamiento del problema	iii
Objetivos	v
Métodos y técnicas	vii
Contenido temático	
Capítulo 1: Suplementación con Vitamina D	1
Capítulo 2: Prevención de Infecciones respiratorias.....	15
Capítulo 3: Prevención de infecciones respiratorias agudas, en niños con suplementación de vitamina D	23
Capítulo 4: Análisis	33
Conclusiones	37
Recomendaciones	39
Referencias bibliográficas	41
Anexos	55

PRÓLOGO

Las siguientes líneas presentan el trabajo monográfico de compilación con diseño descriptivo; que se realizó con el objetivo de establecer el beneficio de la suplementación con vitamina D para la prevención de infecciones respiratorias agudas en niños.

Está dividido en tres capítulos. En el capítulo 1, se presenta la suplementación con vitamina D, desde sus características bioquímicas hasta los beneficios al ser suplementada en niños. El capítulo 2 se sustenta en la prevención de las infecciones respiratorias de la niñez, medida importante para nuestro país, Guatemala, en donde los casos de infecciones respiratorias continúan en las estadísticas de morbimortalidad. Las medidas de prevención están divididas en prevención primaria y secundaria. La prevención primaria abarca: la suplementación con zinc, vitamina C, vitamina A, vitamina D, vacunación contra los agentes etiológicos causantes de infecciones respiratorias en la niñez, medidas de saneamiento e higiene, dieta adecuada y lactancia materna exclusiva, los primeros seis meses de vida. La prevención secundaria está destinada al diagnóstico precoz de la enfermedad y tratamiento oportuno. Este tipo de intervenciones corresponde al estadio preclínico o clínico temprano, con el propósito de evitar casos graves. En el capítulo 3, se presenta la prevención de infecciones respiratorias a través de la suplementación con vitamina D, fundamentado en el efecto inmunoregulador de la vitamina D en infecciones respiratorias agudas, así como su beneficio como coadyuvante en el tratamiento de infecciones respiratorias agudas.

El trabajo de monografía presenta un análisis sobre el papel inmunoregulador en la prevención de infecciones respiratorias y la vitamina D, donde se destaca que a nivel nacional la información sobre la suplementación con vitamina D es escasa. En el programa de nutrición infantil, se otorgan polvos espolvoreados con vitaminas y minerales, las cuales incluyen concentraciones de vitamina D entre 5-7µg, una cantidad relativamente baja en comparación a la suplementación que se lleva a cabo en otros países del mundo. Así mismo se resalta la importancia de suplementar con vitamina D a la madre embarazada y en período de lactancia, ya que las concentraciones de vitamina D de la lactancia materna no son suficientes para cubrir los requerimientos del lactante.

La presente investigación presenta conclusiones en las cuales se responde, tanto al objetivo general como a los objetivos específicos, y aporta el beneficio de la suplementación de vitamina D como medida de prevención de infecciones respiratorias en la niñez.

Dra. Xochitl Guadalupe Donis Barrera de Santos

INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias agudas son, junto con las enfermedades diarreicas, las causas más importantes de muertes prevenibles en el mundo, así como uno de los principales motivos de consulta médica. A pesar de las estrategias desarrolladas por los gobiernos, la Organización Mundial de la Salud y otras entidades de salud, combatirlas aún representa un reto para la salud pública. (1)

Aunque no existen cifras precisas de prevalencia e incidencia a nivel mundial, los datos disponibles sugieren que estas infecciones en niños representan un problema de enorme magnitud. Se estima que alrededor de 6,6 millones de niños menores de 5 años mueren cada año en el mundo, el 95% de ellos en países de bajos ingresos y un tercio del total de las muertes se debe a infecciones respiratorias agudas, principalmente neumonía. (2,3)

En Guatemala, para el año 2020 se reportaron 2,151,671 casos de infecciones respiratorias agudas, el 26% de los casos correspondía a menores de 5 años, siendo los departamentos con mayor incidencia: San Marcos, Alta Verapaz, Huehuetenango, Quiché y Guatemala. Su prevención y control representan uno de los mayores retos en salud pública para el país. (4,5)

El nivel socioeconómico, las condiciones de hacinamiento, el acceso a servicios de salud e inmunización, la edad y educación de la madre; la presencia de comorbilidades y el estado nutricional, son determinantes que están directamente relacionados con su padecimiento; colocando en mayor riesgo a los niños que viven en países en desarrollo y con estratos económicos bajos. Esto se debe a que las brechas en desigualdad son amplias, la distribución de recursos imposibilita el acceso de gran parte de la población a servicios de saneamiento y la salud representa, un desafío mayor. (6,7)

Es debido a esto, que las estrategias de prevención han sido un pilar fundamental al abordar la problemática. Las recomendaciones están dirigidas a la educación para la salud, la toma de lactancia materna exclusiva durante los primeros seis meses, completar el esquema de vacunación de acuerdo con la edad, la suplementación con vitaminas y minerales como zinc, vitamina C y vitamina D. Y ya que la principal vía de las bacterias y virus es a través de gotitas o secreciones de saliva y mucosidades, se recomienda minimizar el contacto con personas que muestren síntomas respiratorio; lavarse las manos regularmente, así como evitar compartir artículos de uso personal. (8)

Durante la última década ha crecido el interés en la función de la vitamina D, una vitamina que se encuentra en limitados alimentos y cuya mayor obtención es a través de la exposición solar. Desde el siglo pasado, se reconoce su rol fundamental en la prevención del raquitismo, así como su beneficio en la salud ósea; sin embargo, el efecto inmunoregulador para la prevención de otras enfermedades autoinmunes e infecciosas, ha sido objeto de estudio. Recientemente se reconoce que a nivel mundial, la población se encuentra en deficiencia, debido a que los cambios climáticos, han aumentado la potencia de radiación del sol, lo cual ha conllevado al uso habitual de protectores solares y a disminuir el tiempo de exposición. Se ha demostrado que, incluso los niveles de la vitamina alcanzados en la lactancia materna, no suplen los requerimientos mínimos establecidos para los lactantes y quienes consumen leches de fórmula, han demostrado alcanzar niveles aún más altos, pero insuficientes. Debido a esto, en el año 2008 la Asociación Americana de Pediatría ha recomendado que los lactantes, niños y adolescentes, reciban suplementación con al menos 400 UI de vitamina D, diariamente. Las presentaciones disponibles en el mercado incluyen gotas, jarabes y pastillas de goma. (9,10)

Así también, la función inmunoreguladora que esta vitamina ejerce, está bien documentada y ha sido el punto de partida para diversas investigaciones en el mundo. Se ha demostrado su participación, tanto en la inmunidad innata como en las respuestas adaptativas. Hoy en día se continúa indagando su posible intervención en infecciones como nasofaringitis aguda, faringoamigdalitis aguda, otitis media aguda, neumonía, bronquiolitis, tuberculosis, influenza, COVID-19 y asma. (11-13)

En el presente trabajo, se pretende recopilar la evidencia suficiente a través de artículos científicos, publicaciones en revistas, tesis, y sistemas de información, en español e inglés, con el objetivo de fundamentar el beneficio de la suplementación con vitamina D en niños, para la prevención de infecciones respiratorias agudas. El trabajo cuenta con cuatro partes en donde se realiza el abordaje de la suplementación en niños, se mencionan las estrategias actuales para la prevención de infecciones respiratorias agudas en dicha población y, por último, la evidencia actual sobre la relación entre ambas. Posterior a ello se realiza un análisis que conduce a la elaboración de las conclusiones.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones respiratorias son uno de los principales motivos de consulta médica en niños a nivel global. Alrededor de 6,6 millones de niños menores de 5 años mueren cada año en el mundo, el 95% de ellos en países de bajos ingresos; un tercio del total de las muertes se debe a infecciones respiratorias agudas. Entre algunos de los determinantes se incluye la edad, el nivel socioeconómico, las condiciones de hacinamiento, el acceso a servicios de salud, inmunización inadecuada, edad y educación de la madre, la presencia de comorbilidades, su estado nutricional y la deficiencia de vitamina D. (2,3)

En Guatemala, el año 2020 se reportaron 2,151,671 casos de infecciones respiratorias agudas, el 26% de los casos correspondía a menores de 5 años, siendo los departamentos con mayor incidencia: San Marcos, Alta Verapaz, Huehuetenango, Quiché y Guatemala. Su prevención y control representan uno de los mayores retos en salud pública para el país. (4,5)

Las recomendaciones para la prevención de enfermedades respiratorias agudas en niños están dirigidas a la educación para la salud, la alimentación con lactancia materna exclusiva en menores de seis meses, completar el esquema de vacunación de acuerdo con la edad, incluyendo las vacunas contra neumococo e influenza; evitar el tabaquismo pasivo, evitar condiciones de hacinamiento, vigilar el estado nutricional adecuado del niño. Y ya que una de las principales vías de transmisión de los microbios es a través de gotitas o secreciones de saliva, mucosidades y lágrimas, se recomienda minimizar el contacto con personas con síntomas respiratorios, lavarse las manos regularmente y evitar compartir artículos de uso personal. Una adecuada nutrición y suplementación también forman parte de la primera línea de defensa contra las infecciones, por lo que la suplementación con antioxidantes, vitaminas A, C, E, D, así como los minerales zinc, hierro, calcio y el ácido fólico tiene un rol importante en la prevención. (8,14,15).

Durante la última década, ha crecido el interés en la función de la vitamina D en muchas afecciones médicas, dentro de las cuales destacan investigaciones sobre su función en las infecciones respiratorias agudas. Según Jolliffe DA et al., en un estudio para la revista *The Lancet* muestra que los metabolitos de la vitamina D respaldan las respuestas inmunitarias innatas a virus respiratorios; así como un estudio observacional de Camargo C. et al., que reportan asociación entre bajas concentraciones circulantes de 25-hidroxivitamina D y un mayor riesgo de infecciones respiratorias agudas causadas por otros patógenos. (16,17)

La vitamina D es una vitamina liposoluble cuyo requerimiento proviene en un 90% de la exposición solar y el resto se obtiene a través de la dieta o suplementos orales. En los últimos

años han aumentado las campañas para evitar la exposición al sol y sobre el uso de bloqueador solar, como prevención de cáncer en piel; sin embargo, ha ocasionado niveles insuficientes de vitamina D y ha vuelto imprescindible la suplementación oral de esta vitamina. Así también, cumple la función de hormona esteroidea en el cuerpo, participa en la absorción de calcio y fósforo en el tubo digestivo, la reabsorción de calcio en el riñón, la estimulación de la mineralización y resorción ósea. (9,18,19)

Debido a su influencia sobre el sistema inmunitario y las cascadas inflamatorias, la vitamina D puede desempeñar un papel importante tanto en la prevención como en el tratamiento de infecciones respiratorias. La Asociación Americana de Pediatría hace la recomendación, desde el año 2008 que los lactantes, niños y adolescentes reciban suplementación con al menos 400 UI de vitamina D diariamente, no hay evidencia que sugiera que esta dosis sea tóxica. Las presentaciones disponibles en el mercado incluyen gotas, jarabes y pastillas de goma, en formulaciones de 400, 1000 y 2000 UI. (19)

Bajo el contexto presentado anteriormente, el presente trabajo de investigación pretende exponer la importancia de la suplementación con vitamina D en niños, de acuerdo con el efecto inmunoregulator que esta ejerce en su rol para la prevención de infecciones respiratorias agudas.

Con base en lo anterior, se usará como pregunta principal, ¿Cuáles son los beneficios de la suplementación con vitamina D en niños para la prevención de infecciones respiratorias agudas? A través de los resultados se desea alcanzar la evidencia suficiente para incorporar su uso rutinario en la práctica clínica en el país.

La presente monografía abarca distintas bibliografías a nivel mundial, las cuales abarcan los años 2003 a 2022, realizadas en:

- Niños que hayan cursado con infecciones respiratorias agudas y que hayan sido suplementados con vitamina D.
- Niños que hayan cursado con infecciones respiratorias agudas y que no hayan sido suplementados con vitamina D.
- Niños que no hayan cursado con infecciones respiratorias y que hayan sido suplementados con vitamina D.

La revisión de estas permitirá reconocer la importancia de la suplementación con Vitamina D en la prevención de infecciones respiratorias en niños.

OBJETIVOS

Objetivo General:

Describir el beneficio de la suplementación con vitamina D en niños, para la prevención de infecciones respiratorias agudas

Objetivos Específicos:

1. Especificar los beneficios de la suplementación con vitamina D en niños.
2. Mencionar las estrategias que existen para la prevención de infecciones respiratorias agudas en niños.
3. Identificar la función de la vitamina D en la prevención de infecciones respiratorias agudas en niños.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

- **Tipo de estudio:** Monografía de compilación, cualitativa.
- **Diseño:** Exploratorio.
- **Descriptores:** Vitamina D, suplementación con vitamina D, deficiencia de vitamina D, infecciones respiratorias, nasofaringitis aguda, faringoamigdalitis, otitis media aguda, neumonía, bronquiolitis, influenza, asma, COVID-19, sistema inmune. Los términos utilizados divididos por buscador se detallan en la sección de anexos.
- **Selección de fuentes de información:** Se realizó una revisión bibliográfica en fuentes primarias como libros, artículos científicos, publicaciones en revistas, tesis, y sistemas de información; fuentes secundarias como bases de datos. Se tomó en cuenta Google Scholar, PubMed, HINARI, Lilacs, Scielo, UpToDate, NIH, base de datos de la biblioteca de la Universidad San Carlos de Guatemala, que permitieron recolectar información sobre el tema.
- **Selección del material utilizado:** Se tomó en cuenta los artículos publicados en todo el mundo, en idioma inglés y español durante los años 2003 a 2022. Se realizó un filtro de las fuentes encontradas, utilizando los criterios de inclusión y exclusión planteados en la delimitación del problema. Se verificó que la información encontrada se alineara la idea original, que responda a las preguntas planteadas y que aporte información relevante para el cumplimiento de los objetivos de la investigación. Se seleccionó la información encontrada acerca de las características y funciones de la vitamina D, esquemas de suplementación, beneficios de suplementación con ella, medidas de prevención primaria y secundaria de infecciones respiratorias y el efecto inmunoregulador de la vitamina D en infecciones respiratorias agudas. Todo lo anterior intentó determinar los beneficios de suplementación en distintas infecciones respiratoria para prevenir su aparición.

CAPÍTULO 1

SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D

SUMARIO

- Características bioquímicas de la vitamina D
- Funciones de la Vitamina D
- Esquema de dosis de suplementación de Vitamina D
- Beneficios de la suplementación con vitamina D en niños

1.1 Características bioquímicas de la vitamina D

La vitamina D es una vitamina liposoluble que funciona como prohormona; se encuentra en dos formas diferentes: ergocalciferol (vitamina D2) y colecalciferol (vitamina D3). Ambas se metabolizan a la forma 25-hidroxi y posteriormente al metabolito 1,25-dihidroxi, el cual es la forma bioactiva de la vitamina. En la siguiente tabla se mencionan los niveles óptimos de vitamina D en la circulación sanguínea. (20,21)

Tabla No. 1

Niveles óptimos de 25-hidroxivitamina D en sangre

Valores de referencia

Valor	Estado Vitamina D
<12 ng/ mL	Deficiencia severa
<20 ng/ mL	Deficiencia
21 - 29 ng/ mL	Insuficiencia
30 -100 ng/ mL	Suficiencia
> 100	Toxicidad

Fuente: Elaboración propia, con información de <https://www.childrencolorado.org>

Existen dos fuentes para la obtención de vitamina D: la alimentación y exposición solar.
(20)

1.1.1 Fuente alimenticia de Vitamina D

La vitamina D2 se encuentra en alimentos como la levadura, hongos irradiados por rayos ultravioleta y esterol de plantas, por lo que su fuente principal es suplementaria. Las fuentes alimenticias de la vitamina D3 son principalmente de origen animal, se puede encontrar en el pescado graso como salmón, caballa y sardinas, champiñones, hígado, aceite de hígado de bacalao y yemas de huevo. La mayor parte de los niños de los países industrializados reciben vitamina D en los alimentos reforzados, como en las fórmulas; en la leche, en algunas margarinas, mantequilla, yogurt, galletas, comida para bebés, jugo de naranja, pan y cereales. (22-25)

La leche materna es pobre en vitamina D3, por lo cual los lactantes alimentados exclusivamente con pecho dependen de la síntesis cutánea o suplementos. Además, se ha demostrado que la mayoría de las mujeres poseen niveles bajos de la misma durante el embarazo y la lactancia. Si los niveles deficientes son severos, podrían provocar hipocalcemia sintomática, retraso en el crecimiento intrauterino y una menor osificación del hueso de sus hijos. En consecuencia, los niveles no adecuados de esta podrían representar consecuencias graves para su salud. Los lactantes que son alimentados con fórmula podrían alcanzar niveles óptimos de vitamina D, debido a la suplementación con al menos 400 UI en el contenido de estas. (18, 25-27)

En un estudio realizado por Gellert et al., se incluyó a 124 mujeres que proveían lactancia materna y 124 mujeres que no, para determinar los niveles de 25 hidroxicolecalciferol (25 (OH) D). Se demostró que ambos grupos tenían niveles bajos de la vitamina; sin embargo, la deficiencia de esta fue mayor en mujeres que brindaban lactancia materna. Las posibles explicaciones de esta deficiencia determinadas en el estudio fueron la pérdida de vitamina D a través de la leche materna, una lactancia materna prolongada y exclusiva o la deficiencia de esta desde el embarazo. (27)

1.1.2 Fuente solar de Vitamina D

El 90% de la vitamina D utilizada en el cuerpo se obtiene por medio de la exposición de la piel a los rayos ultravioleta. La exposición de 5 a 10 minutos en los brazos, manos, piernas y cara por 2 a 3 días a la semana, garantizan la cantidad necesaria de vitamina D obtenida por este medio. (20,22)

Los factores que afectan la absorción solar de la vitamina D3 son:

1. Melanina: las personas con mayor pigmentación de melanina en la piel requieren exposiciones más prolongadas a la luz solar para producir la misma cantidad de vitamina D3, en comparación con las personas de piel clara. (22)
2. Hora del día, latitud y estación: durante el invierno, los rayos del sol llegan en un ángulo más oblicuo, lo que ocasiona que la capa de ozono absorba mayor cantidad de fotones y disminuya la cantidad de rayos ultravioleta (UV) que pueden ser absorbidos por la piel. Por ello se recomienda que la exposición solar sea entre 10:00 a 15:00 horas, para obtener una mayor producción de vitamina D. Así mismo se ha reportado que sobre una latitud de 37° en los meses de noviembre a marzo hay una disminución de rayos UV que llegan a la superficie de la tierra, lo cual reduce la cantidad de vitamina D producida. (22)

El primer paso para la producción del metabolito activo de esta vitamina es la absorción de los rayos UV por el 7-dehidrocolesterol, que se encuentra presente en las membranas plasmáticas de los queratinocitos epidérmicos y los fibroblastos dérmicos. Este precursor de la vitamina D es convertido por medio de la 7-dehidrocolesterol reductasa, a colecalciferol en la epidermis. La energía es absorbida por los dobles enlaces en el anillo B, lo que da como resultado la reorganización de los dobles enlaces y la apertura del anillo B para formar previtamina D3. (22,28)

El siguiente paso se produce en el hígado, donde el colecalciferol sufre una reacción química llamada hidroxilación por medio del citocromo CYP2R1 de la enzima 25-hidroxilasa y se convierte en 25 hidroxicolecalciferol (25 (OH) D) o calcidiol, el cual es la principal forma circulante de la vitamina D, permaneciendo en la sangre alrededor de 2 semanas. El 25 (OH) D puede ser almacenado en el hígado o ser transportado al riñón, lugar donde se produce una segunda hidroxilación por medio del citocromo CYP27B1 de la enzima 25OHD-1 α hidroxilasa a 1-25-dihidroxicolecalciferol (1,25 (OH) 2D) o calcitriol, el cual es el metabolito activo más potente de la vitamina D que se mantiene en la circulación menos de 4 horas. Los principales reguladores de la actividad de esta enzima en el riñón son la hormona paratiroidea (PTH), calcio, fosfato y el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23). (22,28)

Posterior a la producción de los metabolitos de la vitamina D, estos son transportados en la sangre unidos a la proteína transportadora de vitamina D (DBP) y a la albúmina. La vitamina D cumple diversas funciones en el cuerpo; para que estas se lleven a cabo, el metabolito producido en el riñón 1,25 (OH) 2D se debe unir al receptor de vitamina D (VDR) ya que todos sus efectos están mediados por el mismo. (28)

El VDR se encuentra presente en diversos tejidos en el cuerpo, incluyendo el intestino delgado, colon, osteoblastos, linfocitos T y B activados, las células de los islotes β , el cerebro, el corazón, la piel, gónadas, la próstata, las mamas y células mononucleares. (22)

En el intestino, la absorción de calcio inducida por 1,25 (OH) 2D está mediada por el canal de calcio epitelial llamado canal receptor de catión de potencial transitorio (TRPV6), y en el riñón la reabsorción está mediada por el gen TRP5. (29)

1.2 Funciones de la Vitamina D

Las funciones en el cuerpo humano del 1,25 (OH) 2D incluyen: regulación de la homeostasis del calcio, de la proliferación celular y del sistema inmune, diferenciación de varias líneas celulares, incluidos los queratinocitos, células endoteliales, osteoblastos y linfocitos. (22,29)

Sin embargo, sus dos funciones principales consisten en aumentar la eficiencia de absorción de calcio y fósforo a nivel intestinal, y la inducción de los preosteoclastos para convertirse en osteoclastos maduros. (23)

1.2.1 Homeostasis del calcio

El 1,25 (OH) 2D tiene la capacidad de regular la proliferación, diferenciación y maduración de osteoblastos y osteoclastos, así como la resorción y mineralización ósea. Por medio del receptor VDR, regula la expresión de los genes que codifican el colágeno tipo 1, osteocalcina y osteopontina que son parte fundamental en la formación de hueso. Así mismo, induce la expresión del ligando activador del receptor activador del factor nuclear κ B (RANK) por medio de los osteoblastos, lo cual media la diferenciación y el aumento de la actividad de los osteoclastos. Al regular tanto los osteoclastos como los osteoblastos, garantiza el recambio óseo y mantiene la homeostasis del calcio. (29)

En el momento que el balance de calcio es negativo en el cuerpo el 1,25 (OH) 2D interviene directamente con la resorción ósea mediante la movilización de calcio del hueso a la circulación, corrigiendo así el balance negativo. Este movimiento aumenta la expresión, producción y secreción de PTH, lo que contribuye a la homeostasis del calcio incrementando su reabsorción tubular en el riñón. Cuando los niveles séricos de calcio son normales, el 1,25 (OH)

2D regula la homeostasis ósea de forma indirecta por medio de la absorción intestinal y la reabsorción renal de calcio, lo cual mantiene los niveles normales en el cuerpo de este. (22,29)

Un regulador de la actividad de la vitamina D es el FGF23, que es una proteína producida por los osteocitos y osteoblastos. Su función en la homeostasis ósea se lleva a cabo de dos formas: inhibe el citocromo CYP27B1 de la enzima 25OHD-1 α hidroxilasa para evitar la formación de 1,25 (OH) 2D y estimula el citocromo CYP24A1 que cataboliza el 1,25 (OH) 2D y su precursor, el 25 (OH) D. Al contrario, el 1,25 (OH) 2D aumenta directamente los niveles óseos del FGF23. Por lo que, tanto el 1,25 (OH) 2D como la proteína FGF23, constituyen un circuito entre el riñón y hueso, donde se produce FGF 23 en el hueso y 1,25 (OH) 2D en el riñón, participando ambos activamente en la modulación de la remodelación ósea. (29)

La señalización de 1,25 (OH) 2D participa en la regulación de la expresión de genes que median la diferenciación del precursor de osteoblastos. Así mismo, tiene la capacidad de influir en otras vías de señalización involucradas en las actividades fisiológicas de los osteoblastos, como el factor de crecimiento transformador-beta (TGF- β), el factor de crecimiento de insulina 1 (IGF-1), la proteína morfogénica ósea, interferón, PTH, factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF). (29)

1.2.2 Actividad en el sistema inmune

Muchas de las células que pertenecen al sistema inmunitario innato y adaptativo expresan el receptor VDR y algunas también expresan el citocromo CYP27B1, por lo que son capaces de producir el metabolito activo de la vitamina D. (29)

Los patrones moleculares de ciertos microorganismos activan el reconocimiento de patrones moleculares con los receptores tipo Toll (TLR) de inmunocitos innatos como monocitos, macrófagos y queratinocitos, lo que da como resultado la regulación de la expresión de CYP27B1 y VDR, lo que conlleva a la producción de 1,25 (OH) 2D. Sin embargo, este también puede participar en las respuestas antimicrobianas, independientemente de los receptores TLR, fortaleciendo la respuesta de las células inmunitarias innatas. (29)

El 1,25 (OH) 2D puede suprimir la maduración de antígenos por medio de células dendríticas, lo que reduce su capacidad para presentar antígenos a los linfocitos T vírgenes en los ganglios linfáticos regionales y conlleva a disminución de la activación, proliferación y anergia de células T específicas de antígeno. Por ello, regula las reacciones de las células T crónicas

inhibiendo su proliferación a través de la disminución de interleucina 2 (IL-2), interleucina 17 (IL-17) e interferón gamma (INF- γ). (29)

Así mismo, el 1,25 (OH) 2D junto con el gen de la catelicidina (CAMP) y la defensina B2, son capaces de destruir la membrana celular de microbios. (23)

1.2.3 Actividad en la función muscular

La regulación de la homeostasis del calcio es un elemento esencial para la contracción y relajación muscular. El 1,25 (OH) 2D modula el intercambio de calcio entre las células musculares y el calcio intracelular. Esta estimulación da como resultado mayor consumo y liberación de calcio intracelular almacenado en las células musculares. Modula la proliferación y diferenciación de las células musculares y, en consecuencia, la miogénesis. Además, activa la vía de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK), la cual cumple las funciones de modulación de la expresión génica, proliferación, diferenciación o apoptosis en las células musculares. (23)

1.2.4 Actividad en el sistema cardiovascular

El receptor VDR y el citocromo CYP27B1, que como se ha mencionado es responsable de la hidroxilación al metabolito activo 1,25 (OH) 2D, se pueden encontrar en miocitos cardíacos, fibroblastos cardíacos, músculo liso vascular y células endoteliales. Se ha demostrado que la limitación de la señalización de 1,25 (OH) 2D provoca aumento de la actividad de la renina/angiotensina, hipertensión e hipertrofia cardíaca, reducción de la biodisponibilidad del óxido nítrico con la consiguiente alteración de la relajación de los vasos sanguíneos y disfunción celular. (23)(29)

Por lo tanto, la señalización de 1,25 (OH) 2D tiene la capacidad de modular varias vías en la homeostasis de las células endoteliales y la función cardíaca, previniendo enfermedades cardíacas. (23)(29)

1.2.5 Actividad en la biología de la piel

La vitamina D y el receptor VDR se expresan en los queratinocitos de la capa basal y espinosa del epitelio. En la capa basal, la señalización de 1,25 (OH) 2D participa en la proliferación, diferenciación y apoptosis de los queratinocitos. En la capa espinosa, aumenta la

expresión de agentes de diferenciación que median la síntesis de queratinas (K1, K10), involucrina, transglutaminasa, loricrina y filagrina. (29)

Los queratinocitos en las capas superiores del epitelio producen proteínas, lípidos y glucosilceramidas, los cuales sirven como una barrera de permeabilidad epidérmica física, que protege el tejido de la penetración de agentes infecciosos y tóxicos. (29)

La señalización de 1,25 (OH) 2D reduce el riesgo de carcinoma de células basales por medio de la inhibición de la vía de señalización de Hedgehog, la cual participa en la diferenciación y proliferación de células madre de queratinocitos, siendo un evento genético temprano en la patogenia del carcinoma basocelular cutáneo, proporcionando a los queratinocitos basales afectados una mayor capacidad proliferativa. (29)

1.2.6 Actividad oral

El VDR se expresa en queratinocitos orales y la señalización de 1,25 (OH) 2D cumple la función de restringir su proliferación, disminuyendo el riesgo de carcinoma escamoso oral. Así mismo, ambos producen efectos antiinflamatorios, antimicrobianos e inmunomoduladores, lo cual proporciona protección contra el desarrollo de enfermedades periodontales ocasionadas por bacterias. (29)

1.2.7 Actividad oncológica

Existe una justificación biológica que demuestra que la deficiencia de vitamina D aumenta el riesgo de cáncer debido a que el receptor VDR se expresa en la mayoría de los tejidos cancerosos y que el 1,25 (OH) 2D inhibe la proliferación celular, la angiogénesis, la invasión, promoviendo la diferenciación y la apoptosis. Estas funciones las realiza al regular las vías de ciclooxigenasa-2 y prostaglandina, inhibiendo la inflamación asociada a tumores, suprimiendo proteínas antiapoptóticas como Bcl2 y activando proteínas proapoptóticas como Bax y RAK. (29)

Los mecanismos anticancerosos conocidos de la vitamina D son:

1. El factor de transcripción NF-Kb regula la expresión de los genes que controlan la inflamación, la proliferación celular, apoptosis invasión y metástasis. La señalización de 1,25 (OH) 2D y VDR suprime las actividades de NF-Kb lo cual ralentiza el crecimiento del cáncer. (29)

2. El TGF- β secreta proteínas que promueven la diferenciación y la apoptosis de las células epiteliales, pero inhiben su proliferación, por lo que el 1,25 (OH) 2D al activar esta vía de señalización promueve las actividades supresoras de tumores. (29)
3. La vía de señalización de Wnt activa la β -catenina y ocasiona pérdida funcional de E-cadherina, lo cual activa genes que promueven una mayor proliferación, invasión y metástasis de las células cancerosas. El 1,25 (OH) 2D y VDR mejoran la expresión de E-cadherina y la exportación nuclear de β -catenina, lo cual resulta en la inhibición del crecimiento del cáncer. (29)

1.2.8 Actividad en el páncreas

El 1,25 (OH) 2D está relacionado con una mayor sensibilidad a la insulina en el páncreas por medio de la generación de la transcripción del gen receptor de insulina en las células promonocíticas U-937. La función de la vitamina D en las células beta pancreáticas es aumentar la sensibilidad a la insulina en las células diana periféricas. (23)

1.3 Esquema de dosis de suplementación de Vitamina D

En 1997 el Instituto de Medicina en conjunto con el Panel de vitamina D de la Academia Nacional de Ciencias, recomendó una ingesta diaria de 200 UI de vitamina D para prevenir la deficiencia de esta en bebés, niños y adolescentes sanos. Más tarde, esta recomendación fue respaldada por la Academia Americana de Pediatría (APP), a través de un reporte clínico. Este consenso fue basado en datos sobre lactantes en Estados Unidos, Noruega y China, que mostraron que una ingesta de al menos 200 UI al día de vitamina D, previno los signos físicos de deficiencia y mantuvo la concentración de 25 (OH) D a 11 ng/ml o más. Sin embargo, en base a la información en adultos que relacionan otros biomarcadores (hormona paratiroidea, resistencia a la insulina, mineralización ósea y absorción de calcio) con la deficiencia de vitamina D, se ha demostrado que una suplementación con 200 UI no es suficiente, incluso en lactantes y niños. (9,10)

Consecuentemente la APP actualizó la recomendación en el año 2008, en la cual se estableció que todos los infantes, niños y adolescentes deben recibir al menos 400 UI de vitamina D diariamente a través de la dieta o por suplementación. Los lactantes que son alimentados

exclusivamente con fórmula pueden tener niveles más adecuados de la misma. Los lactantes que son alimentados parcialmente con fórmula y lactancia materna, así como los adolescentes que consumen menos de 1L de leche fortificada con vitamina D, deben recibir 400 UI de suplementación diaria. En 2011, el Instituto de Medicina, ahora conocido como la Academia Nacional de Medicina, estuvo de acuerdo con esta recomendación. (9,30)

Los niños con ciertas afecciones como malabsorción de lípidos y quienes utilizan anticonvulsivantes de forma prolongada, pueden necesitar dosis más altas de vitamina D, debido al mayor riesgo de deficiencia, ya que medicamentos como el fenobarbital y fenitoína aumentan la degradación de vitamina D. (5,25)

La prematuridad está asociada con el riesgo de deficiencia de vitamina D debido a los niveles bajos de reservas fetales y el consumo de bajos volúmenes de leche, aunque la leche que se consuma contenga niveles adecuados de la vitamina. Backström et al., sugiere que la suplementación con 200 a 400 UI puede ser suficiente para mantener los niveles normales y una adecuada densidad ósea en lactantes prematuros. (31)

La vitamina D3, es la forma de vitamina D que se prefiere para la suplementación. En Guatemala, se pueden encontrar presentaciones de vitamina D3 de 200 UI y 400 UI en gotas orales, suspensión, polvo efervescente, tabletas masticables y cápsulas de gelatina, así como en concentraciones mayores en tabletas y soluciones orales que van desde 50,000 UI hasta 100,000 UI. (9,32)

En la siguiente tabla, se exponen algunos esquemas que se utilizan alrededor del mundo para la suplementación en niños.

Tabla No. 2

Esquemas de suplementación con vitamina D en niños, alrededor del mundo

Organización	Organización Panamericana de la Salud	Health Canada	National Institutes of Health (NIH)	European food safety authority	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
País	Organización de los Estados Americanos	Canadá	Estados Unidos	Unión Europea	Inglaterra
Esquema de Suplementación	10 µg/día para lactantes y niños pequeños. (33)	Los lactantes a término deben suplementarse con 10 µg/día (400 UI/día) y continuar hasta que la dieta del infante incluya al menos 10 µg/día (400 UI/día) de otras fuentes. (34) La Sociedad Pediátrica Canadiense aboga por un aumento de ingesta de la vitamina a 20 µg/día (800 UI/día) para la población en el norte del país durante los meses de invierno. (34)	Los lactantes de 0-12 meses deben suplementarse con 10 µg/día(400 UI). (35) De 1- 18 años se recomienda la suplementación con 15 µg/día (600 UI). (35)	Para lactantes entre 7-11 meses, se recomienda la suplementación con 10 µg/día. (36) Para los niños entre 1-17 años, se recomiendan 15 µg/día. (36)	8,5 a 10 µg/día para todos los bebés desde el nacimiento hasta 1 año de edad. (37) 10 µg/día a lo largo del año, para la población en general de 1 año en adelante. (37)

Fuente: Elaboración propia, con información de: <https://iris.paho.org>, <https://www.canada.ca> <https://ods.od.nih.gov>, <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4547> y <https://www.nice.org.uk>

Debido a las variaciones en la definición y tratamiento del raquitismo a nivel global, la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica decidió examinar las prácticas actuales y formular recomendaciones basadas en evidencia. Se reunieron expertos de las siguientes sociedades: la Sociedad de Endocrinología Pediátrica (PES), la Sociedad de Endocrinología Pediátrica de Asia Pacífico (APPES), la Sociedad Japonesa de Endocrinología Pediátrica (JSPE), la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica (SLEP), el Grupo de Endocrinología Pediátrica de Australasia (APEG), la Sociedad India de Endocrinología Pediátrica y Adolescente (ISPAE), Sociedad Africana de Endocrinología Pediátrica y Adolescente (ASPAAE), Sociedad China de Endocrinología Pediátrica y Metabolismo (CSPEM), Sociedad Británica de Nutrición y Sociedad Europea de Hepatología y Nutrición de Gastroenterología Pediátrica (ESPGHAN), para la realización de un consenso, incluyendo evidencia acumulada hasta finales de 2014. (38)

En este consenso se dispusieron las siguientes recomendaciones:

- 400 UI/día (10 µg) es suficiente para prevenir el raquitismo y se recomienda para todos los lactantes desde el nacimiento hasta los 12 meses de edad, independientemente del tipo de alimentación que reciban.
- Más allá de los 12 meses de edad, todos los niños y adultos deben cumplir con su requerimiento nutricional de vitamina D a través de la dieta y/o la suplementación, de al menos 600 UI/d (15 µg). (38)

En Guatemala no existe un esquema para la suplementación de vitamina D para la población en general. Sin embargo, a través del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social se proveen polvos espolvoreados con vitaminas y minerales a las familias que acuden a los centros de atención en salud pública para la fortificación de alimentos. Dentro de estos se identifican los de la marca “Chispitas” y “Macrovital”, de los cuales el único que en su contenido incluye vitamina D es el de la marca Chispitas, en concentraciones de 5µg para niños de uno a tres años y 7 µg para niños de cuatro a seis años. (39)

1.4 Beneficios de la suplementación con vitamina D en niños

1.4.1 Beneficios para la salud ósea

Debido a la función que ejerce esta vitamina en la absorción del calcio, su beneficio sobre la salud ósea está bien establecido. En la revisión sistemática de Lerch, realizada por Cochrane en el año 2007, se analizaron los efectos de varias intervenciones (suplementos de vitamina D, suplementos de vitamina D y calcio, o mayor exposición al sol) para prevenir el raquitismo

nutricional en niños nacidos a término. Se identificaron cuatro ensayos que incluyeron niños de entre 9 meses y 2 años de China, Francia y Turquía. En el ensayo realizado en Turquía, ninguno de los 300 niños que recibieron 400 UI de vitamina D al día desarrolló raquitismo frente a 14 niños de 372 del grupo de control. (40)

Así también, un estudio prospectivo llevado a cabo en Canadá a través del Programa Canadiense de Vigilancia Pediátrica mostró que no hubo ningún caso de raquitismo confirmado radiológicamente entre los bebés que recibieron suplementos de 400 UI de vitamina D por día desde el nacimiento. (40,41)

1.4.2 Prevención de enfermedades infecciosas

Se sabe que la vitamina D, modula tanto el sistema inmunitario adaptativo como el innato. Estudios epidemiológicos recientes han demostrado el vínculo entre la deficiencia de vitamina D y el aumento de la incidencia de infecciones respiratorias, por lo cual se ha propuesto su intervención en la prevención de enfermedades infecciosas. (12)

Numerosos estudios sugieren que la vitamina D juega un papel en varios procesos infecciosos como tuberculosis, infecciones del tracto respiratorio e influenza, sepsis y virus de inmunodeficiencia humana. (42-45)

Sin embargo, en cuanto a suplementación, se llevó a cabo una revisión sistemática de Cochrane, Yakoob en 2016, en la cual se analizó la efectividad de la suplementación con vitamina D versus placebo o ninguna intervención en niños menores de 5 años para prevenir infecciones a través de la recopilación de información en ensayos aleatorizados controlados. Se realizó una búsqueda en los registros especializados del Grupo Cochrane de Enfermedades Infecciosas, el Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados, la Biblioteca Cochrane, Medline, Embase, Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS) y la Plataforma de Registro Internacional de Ensayos Clínicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS). La evidencia no demostró algún beneficio de la administración de suplementos de vitamina D sobre la incidencia de neumonía o diarrea en niños menores de 5 años. (46,47)

1.4.3 Prevención de enfermedades autoinmunes

Se considera que la vitamina D puede tener un efecto positivo en las enfermedades autoinmunes debido a la supresión del sistema inmunitario. La evidencia muestra los efectos

beneficiosos de la suplementación en los trastornos autoinmunes mediados por Th1. Algunos informes implican que la vitamina D puede incluso ser preventiva en ciertos trastornos como la esclerosis múltiple y la diabetes tipo 1. (48,49)

1.4.3.1 Prevención de Diabetes Mellitus tipo 1

Se cuenta con estudios inmunológicos en animales que sugieren que la vitamina D reduce la incidencia de diabetes mellitus tipo 1. Un estudio de cohortes llevado a cabo en Finlandia en el que participaron 12.055 mujeres embarazadas recopiló datos sobre la frecuencia y dosis de suplementación con vitamina D, la presencia de sospecha de raquitismo en el primer año de vida, y la relación con la incidencia acumulada de diabetes mellitus tipo 1, treinta y un años después. Se concluyó que la suplementación dietética con 2000 UI diarias, que era la recomendación oficial en Finlandia, se asoció con un riesgo reducido de diabetes mellitus tipo 1; por lo tanto, una suplementación alta en vitamina D para los bebés podría ayudar en la prevención del desarrollo de esta enfermedad. (50)

En una revisión sistemática y metanálisis de estudios que investigaron la suplementación con vitamina D en lactantes y el riesgo de diabetes mellitus tipo 1, hasta junio de 2007, se identificó cinco estudios observacionales (cuatro estudios de casos y controles, un estudio de cohortes) que demostraron la reducción del riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 1 en los lactantes que recibieron suplementos de vitamina D, en comparación con los que no. En el resultado del estudio de cohortes se apoyaron estos resultados. También hubo evidencia de un efecto dosis-respuesta, ya que los bebés que recibieron mayores cantidades de vitamina D tenían un menor riesgo. Los autores concluyeron que la suplementación con vitamina D en la primera infancia puede proteger contra el desarrollo de diabetes mellitus tipo 1; sin embargo, todavía se necesita más evidencia para establecer la causalidad, así como la dosis y la duración de la suplementación. (51)

CAPÍTULO 2

PREVENCIÓN DE INFECCIONES RESPIRATORIAS

SUMARIO

- Estrategias de prevención primarias de infecciones respiratorias
- Estrategias de prevención secundarias de infecciones respiratorias

Las infecciones respiratorias agudas (IRAs) son la primera causa de morbilidad y mortalidad pediátrica en el mundo. La mayoría de los niños menores de 2 años padecen múltiples infecciones durante el primer año de vida y un cuarto sufre infecciones recurrentes o prolongadas, principalmente en países en desarrollo. Además de ser la principal causa de hospitalizaciones y consultas médicas, el impacto económico que generan es significativo. Por ello, representan un importante reto en salud pública. (52,53)

En Guatemala, durante el año 2020 se reportaron aproximadamente 2,151,671 casos de IRAs, siendo San Marcos, Alta Verapaz y Huehuetenango los departamentos con mayor incidencia. (5)

En niños menores de 5 años, la etiología principal de las IRAs son los virus. Los patógenos que con mayor frecuencia son responsables del resfriado común son los rinovirus; se pueden encontrar hasta 200 tipos de rinovirus humanos. El virus de influenza A y B, así como el virus sincitial respiratorio (VSR) son otros patógenos importantes por su transmisibilidad. Entre las bacterias causantes de IRAs se puede destacar el *Streptococo del grupo A*, *Haemophilus influenzae tipo B* (Hib) y el *Streptococcus pneumoniae* o neumococo. (25,54)

2.1 Estrategias de prevención primaria de infecciones respiratorias

Existen opciones limitadas disponibles para la prevención de las IRAs. Dentro de las estrategias de prevención primaria se encuentran la suplementación con zinc, vitamina C, vitamina A, vitamina D, vacunación contra los agentes etiológicos descritos anteriormente, medidas de saneamiento e higiene, una dieta adecuada y lactancia materna exclusiva los primeros seis meses de vida. (8,52,54)

2.1.1 Inmunización

La vacunación confiere inmunidad activa artificial, a través de la administración de microorganismos enteros o parte de ellos, o ya sea un producto modificado de ese microorganismo (toxoides, antígeno purificado, antígeno producido por ingeniería genética) para inducir una respuesta inmunológica similar a la producida por la infección, sin implicar riesgos para el receptor. (55)

El esquema de vacunación cubierto en Guatemala provee protección desde el nacimiento.

Específicamente las vacunas que se administran para la prevención de IRAs son:

- Vacuna BCG: elaborada a partir de una mycobacteria bovina viva atenuada. Se administra al nacimiento vía intramuscular (IM) para la prevención de tuberculosis meníngea. (56)
- Vacuna pentavalente: es una vacuna que combina cinco antígenos. Contiene bacterias muertas de *Bordetella pertussis*, toxoide tetánico y diftérico, antígeno de superficie del virus de la hepatitis B y polisacárido capsular purificado de *Haemophilus influenzae tipo B*. Se coloca a los 2,4 y 6 meses vía IM. A través de su administración se previene la adquisición de neumonía y tos ferina, causadas por los agentes descritos. (56,57)
- Vacuna neumococo: Se coloca a los 2 y 4 meses y un refuerzo a los 12 meses vía IM. Protege contra neumonía causada por los serotipos de la bacteria *Streptococcus pneumoniae*. (56,58)
- Vacuna DPT: Se coloca como refuerzo a los 18 meses y 4 años vía IM, asegurando protección ante la adquisición de neumonía y tos ferina por *Bordetella pertussis*. (56,57,59)
- Vacuna contra la Influenza: Se coloca a partir de los 6 meses, vía IM. El virus de la influenza A,B y C, emerge principalmente durante el invierno. Las cepas incluidas en la vacuna se actualizan cada año, con las que se prevé que circularán durante la siguiente temporada de influenza. Cuando la vacuna posee dos cepas de Influenza A y una cepa de influenza B, se les conoce como vacuna trivalente; si poseen dos cepas de influenza A y dos cepas de influenza B se le conoce como vacuna tetravalente. (60,61)

2.1.2 Medidas de higiene y saneamiento

La propagación de las IRAs ocurre principalmente a través de la dispersión de gotículas que contienen el agente etiológico y su contacto con la mucosa de la boca, nariz y ojos del receptor. Ocurre cuando la persona infectada tose, estornuda o por contacto directo al limpiar secreciones, al tocar objetos contaminados y luego tocarse la boca, nariz u ojos como sucede generalmente en los niños. (8,62)

La reducción de la propagación de las IRAs se puede realizar a través de la incorporación de medidas de higiene y limpieza como:

- Lavarse las manos continuamente, principalmente antes de comer, después de entrar al baño, si se tiene contacto con personas con síntomas respiratorios, secreciones u objetos contaminados. Para el lavado de manos se puede utilizar agua y jabón antimicrobiano, desinfectante para manos a base de alcohol o lavado de manos antiséptico. El lavado de manos debe durar entre 40 a 60 segundos si se lava con agua y jabón; entre 20 a 30 segundos si el lavado es con una solución de base alcohólica. (62-64)
- No compartir utensilios personales como cubiertos, cepillo de dientes y toallas. Esto se debe evitar principalmente con personas que tengan síntomas respiratorios. (64)
- Las personas con síntomas respiratorios deben cubrirse la boca o nariz con pañuelos desechables para estornudar o toser y desecharlos posteriormente en el basurero. (62,64)
- Control ambiental: Son medidas que ayudan a reducir las partículas infecciosas en el ambiente y superficies. Algunas de ellas son la ventilación adecuada por medio del mantenimiento de ventanas y puertas abiertas si se encuentra presente una persona con síntomas, la limpieza de superficies y objetos de forma continua con desinfectante. (8,62)
- Utilizar equipo de protección personal: Se recomienda la utilización de mascarilla, ya que disminuye la diseminación viral al medio ambiente y también puede reducir la inoculación del virus de la mano a la boca. Estas las deben utilizar principalmente las personas con síntomas respiratorios. (62-64)

2.1.3 Suplementación con Zinc

El zinc activa las células natural killer (NK) y neutrófilos. También se encuentra relacionado en las funciones de los linfocitos T, como la activación y producción de citocinas Th1, desarrollo de linfocitos B y producción de anticuerpos IgG. Así mismo, influye en la actividad de los macrófagos y modula el estrés oxidativo generado durante la respuesta inflamatoria. (14,65)

La deficiencia de zinc es común en niños que viven en países con recursos limitados, como Guatemala. Se ha asociado esta deficiencia con propensión a infecciones graves, por lo que la suplementación con zinc se ha evaluado como agente profiláctico en niños de estas poblaciones. (66)

En el metanálisis realizado por Abrams en Bangladesh, India, Perú y Sudáfrica, concluyó que la administración de suplementos de zinc a niños entre dos meses y cinco años redujo la incidencia de neumonía clínicamente confirmada en aproximadamente un 20%. (66)

En el ensayo clínico aleatorizado triple ciego realizado por Martinez et al., en Colombia, durante 12 meses, se incluyó a un grupo 355 niños, 174 en el grupo de casos que recibió suplementación con 5 mg de óxido de zinc y 181 niños en el grupo de controles que recibió placebo. El número de IRAs fue significativamente menor entre los niños asignados aleatoriamente al grupo de suplementación activa. en comparación con los asignados al grupo control no suplementado. (67)

2.1.4 Suplementación con Vitamina C

La vitamina C es un nutriente esencial que no se sintetiza en el cuerpo y desempeña un papel importante en el sistema inmunomodulador. La vitamina C protege al cuerpo del daño oxidante de los radicales libres, oxígeno y nitrógeno, generado por la exposición a toxinas y contaminantes. Así mismo, estimula la migración de neutrófilos al sitio de infección, aumenta la fagocitosis y generación de oxidantes, matando a los patógenos. (68)

En un estudio realizado en el Reino Unido por Hemilä, se encontró una pequeña pero significativa reducción en la incidencia del resfriado común en niños con suplementación de vitamina C. Dahlberg et al., informó un 50% menos de incidencia de infecciones respiratorias más graves, en el análisis llevado a cabo. (69)

Se realizó un estudio doble ciego aleatorizado y controlado con placebo, en 69 niños entre 3 y 6 años, por Garaiova et al., en Eslovaquia. Al grupo de casos y controles (34 niños) se les dio diariamente una tableta con probióticos y vitamina C por seis meses y al grupo de controles (35 niños) se les entregó placebo. El grupo de niños suplementados mostró una incidencia y duración reducidas de los síntomas de las IRAs. Así mismo se encontró una disminución en los días y cantidad de síntomas en el grupo de casos. (70)

Por lo tanto, se concluye que la profilaxis con vitamina C, puede reducir la duración de los síntomas del resfriado, así como la cantidad de síntomas ocasionados por IRAs.

2.1.5 Lactancia Materna

La leche materna es la fuente óptima de nutrición para los bebés nacidos durante los primeros seis meses de vida. Contiene macro y micronutrientes, células vivas, factores de crecimiento, ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, acetilhidrolasa del factor activador de plaquetas (PAF), interleucina 10 (IL-10) y sustancias inmunoprotectoras como inmunoglobulinas, enzimas antimicrobianas y leucocitos. (71,72)

La lactancia materna confiere beneficios directos para la salud del lactante durante el tiempo de lactancia y posterior al destete. Uno de ellos es la reducción de enfermedades respiratorias en el bebé. (72)

Wang et al., realizaron un estudio con 4040 niños entre 1 y 2 años que vivían en el Reino Unido. De ellos, 1659 nunca habían sido alimentados con leche materna, 1639 habían sido amamantados durante menos de 6 meses y 742 por más de 6 meses. Se encontró un efecto protector de la lactancia materna en los niños que la recibieron por más de 6 meses contra otitis y bronquiolitis. (73)

En otra cohorte de niños del Reino Unido, analizado por Pandolfi et al., se demostró que los que recibieron leche materna menos de 4 meses tenían un mayor riesgo de hospitalización por enfermedades infecciosas en el primer año de vida en comparación a los que fueron amamantados más de 4 meses. Así mismo a los que se les alimentó con lactancia materna durante 4 a 6 meses, mostraron mayor riesgo de neumonía u otitis media en contraste con lo que la recibieron más de 6 meses. (74)

2.2 Estrategias de prevención secundarias de infecciones respiratorias

Las medidas de prevención secundaria están destinadas al diagnóstico precoz de la enfermedad y tratamiento oportuno. Este tipo de intervenciones corresponde al estadio preclínico o clínico temprano, su objetivo no es reducir la incidencia de la enfermedad, sino su gravedad y duración. (75)

2.2.1 Probióticos

Los probióticos son definidos por la Organización Mundial de la Salud como microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped. Los probióticos más utilizados son las especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, seguidas por los géneros *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Propionibacterium*, *Bacillus* y *Escherichia coli*, así como algunas especies de levadura como *Saccharomyces boulardii* y *Saccharomyces cerevisiae*. Se pueden encontrar en forma de tabletas, polvos, viales bebibles y en algunos productos alimenticios como el yogurt. (76)

Los probióticos pueden conferir diversos beneficios, como generar equilibrio en el microbiota intestinal del huésped e interactuar con el sistema inmunitario innato y adaptativo, ocasionando resistencia contra algunos patógenos. Se utilizan con frecuencia para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales, y en los últimos años se ha estudiado el efecto que podrían tener en las infecciones respiratorias. (76)

En la revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorizados realizada por Wang et al., se analizó un total de 23 ensayos con 6269 niños que fueron elegibles para su inclusión, tomados de las plataformas MEDLINE/PubMed, Embase, Cochrane Library y Web of Science. Los resultados incluyeron el número de niños que habían padecido al menos 1 episodio de IRAs, la duración de los episodios, los días de enfermedad y el ausentismo escolar. El rango de edad fue desde recién nacido hasta los 18 años. Los resultados del metanálisis mostraron que el consumo de probióticos disminuyó significativamente el número de niños que tuvieron al menos 1 episodio de infección respiratoria. Los niños que recibieron suplementos de probióticos tuvieron menos días de infección en comparación con los niños que tomaron un placebo y tuvieron menos días de ausencia en la escuela. (77)

En otra revisión sistemática llevada a cabo por Vouloumanou et al., se realizaron búsquedas en PubMed, el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL) y SCOPUS hasta febrero de 2008 incluyendo estudios en inglés, alemán, francés, italiano o español. Se analizaron ensayos de grupos paralelos que evaluaron la utilidad clínica o la seguridad de los probióticos para la prevención de infecciones de las vías respiratorias superiores

o inferiores. En la revisión de las infecciones de las vías respiratorias superiores se incluyó el resfriado común, otitis media aguda, la amigdalitis, amigdalofaringitis, sinusitis y sinusitis recurrente; las infecciones del tracto respiratorio inferior incluyeron bronquitis y neumonía. La revisión evaluó la incidencia, gravedad de los síntomas, duración de las infecciones y seguridad de los probióticos. La mayoría de los ensayos incluidos evaluaron cepas de *Lactobacillus* o diferentes combinaciones de cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Los probióticos se administraron en forma de tabletas, cápsulas o líquidos, incluidos los alimentos con fórmula, y se compararon con placebo o ningún tratamiento. Cinco de seis ensayos informaron una reducción significativa en la gravedad de los síntomas en los grupos de tratamiento con probióticos y tres de nueve ensayos informaron una reducción significativa en la duración de los síntomas en los grupos de tratamiento con probióticos, por lo que los autores concluyeron acerca de su beneficio sobre la severidad y duración de los síntomas. (78)

En conclusión, los probióticos pueden tener un efecto beneficioso sobre la gravedad y duración de los síntomas de las IRAs; sin embargo, no parecen reducir su incidencia, por lo cual se podrían considerar como una medida de prevención secundaria.

CAPÍTULO 3

PREVENCIÓN DE INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS EN NIÑOS CON SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINA D

SUMARIO

- Efecto inmunoregulador de la vitamina D en infecciones respiratorias agudas.
- Beneficio de la suplementación con Vitamina D en infecciones respiratorias agudas.

3.1 Efecto inmunoregulador de la vitamina D en infecciones respiratorias agudas

Está bien establecido que la vitamina D, además de tener un rol importante en la homeostasis del calcio, actúa como una hormona pluripotente con amplias funciones inmunomoduladoras. Se ha demostrado el papel directo de la vitamina D en varias células inmunitarias (células dendríticas, linfocitos B y T, células natural killer) así como su estimulación en la producción de péptidos antimicrobianos y beta defensinas, lo cual demuestra su imprescindible rol como mediador de la respuesta inmune. (79)

Se cuenta con evidencia sobre la expresión de la enzima 1α -hidroxilasa, la cual cataliza el último paso limitante de la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, en varias partes del cuerpo, incluidos los pulmones y algunas células del sistema inmunitario. Estas consideraciones han dado lugar a diversas investigaciones científicas y epidemiológicas, para profundizar en las respuestas inmunitarias frente a infecciones respiratorias. (80)

3.1.1 Epitelio respiratorio y macrófagos alveolares

El epitelio de las vías respiratorias está constantemente expuesto a microorganismos infecciosos. Al reconocer un potencial patógeno, se activan vías de señalización intracelular que permiten la transcripción de genes para generar moléculas proinflamatorias como citoquinas, quimiocinas e interferones. En el estudio realizado por Hnsdottir et al., se determinó que las células epiteliales respiratorias normales son capaces de activar reservas de vitamina D a través de la 1α -hidroxilasa, encontrada en las mismas. La presencia de esta enzima, se considera un mecanismo de protección en los epitelios extrarrenales, ya que permite la regulación de genes

involucrados en el reconocimiento y eliminación de patógenos, incluido el correceptor TLR CD14 y la catelicidina, un péptido con actividad antimicrobiana contra bacterias y virus. (79-81)

Los macrófagos alveolares también son capaces de generar 1,25 (OH) 2D, en contraste con la producción en las vías respiratorias, estos deben ser estimulados previamente. (81)

3.1.2 Promoción de la fagocitosis por macrófagos

En el estudio llevado a cabo por Kaur et. al., se investigó si la capacidad fagocítica de las células se veía alterada por el tratamiento con 1,25 (OH) 2D. Utilizando biopartículas de *Staphylococcus aureus* disponibles comercialmente, se demostró que la fagocitosis estuvo incrementada en células tratadas con 1,25 (OH) 2D en comparación con las células control no tratadas. Usando un segundo ensayo en donde se añadía *Cándida albicans*, se demostró en el análisis de células bajo el microscopio que la fagocitosis es significativamente mayor en los macrófagos generados en presencia de 1,25 (OH) 2D; en donde cada macrófago individual digería una mayor cantidad de partículas. (82)

3.1.3 Intervención en la maduración de células dendríticas

Las células dendríticas se especializan en capturar, procesar y presentar antígenos al sistema inmunitario adaptativo, expresan moléculas estimuladoras de linfocitos, luego migran a órganos linfoides y secretan citocinas para la regulación de las respuestas inmunitarias. Son importantes en el desarrollo de la memoria y tolerancia inmunológica. Hay dos fases principales en la vida de estas células: una etapa inmadura, que es eficaz en la captación y procesamiento de antígenos; y una etapa madura, en la que se pierde la capacidad de captación de antígenos y la célula migra hacia ganglios linfáticos regionales para convertirse en célula presentadora de antígenos. (83)

El 1,25 (OH) 2D y VDR pueden regular la maduración de las células dendríticas. El estudio realizado por Piemonti et. al., demostró a través de la exposición de monocitos humanos y de ratón a 1,25 (OH) 2D que este inhibía la diferenciación y maduración de células dendríticas, así también aumentaba la expresión de moléculas involucradas en la captura de antígenos. Esto produce un efecto antiinflamatorio similar al de los glucocorticoides y la IL-10. (83-85)

3.1.4 Efecto antiinflamatorio por inhibición de linfocitos

Se ha encontrado que los linfocitos T y B activados, expresan tanto VDR como 1α -hidroxilasa y convierten 25 (OH) D en $1,25$ (OH) $_2$ D. (80)

Dentro de las funciones de la vitamina D, se ha encontrado que participa en la inhibición de la proliferación de linfocitos B y T, así como también facilita la inducción de células T reguladoras. Estos efectos provocan menor producción de citocinas inflamatorias (IL-17 e IL-21) y una mayor producción de citocinas antiinflamatorias como la IL-10. Sin embargo, su función aún necesita mayor evidencia para comprender los mecanismos exactos en que lo realiza. (86)

3.1.5 Receptores tipo Toll (TLR)

En las respuestas inmunitarias innatas, la activación de los receptores tipo Toll desencadena la acción antimicrobiana directa. Estos permiten el reconocimiento de patógenos y son mediadores cruciales en la respuesta inflamatoria temprana ante infecciones virales. (9,10)

Dentro de las funciones inmunomoduladoras de la vitamina D, se ha propuesto la regulación de este tipo de receptores. En el estudio llevado a cabo por Arababadi et. al., se describe un potencial mecanismo por el cual la estimulación de los TLR induce el aumento de la expresión del VDR y la 1α -hidroxilasa, induciendo así la secreción de catelicidina, la cual se encarga de la opsonización de bacterias como *Mycobacterium tuberculosis*. (87,88)

3.2 Beneficio de la suplementación con Vitamina D en infecciones respiratorias agudas

Se ha establecido asociación entre concentraciones bajas de 25 (OH) D y la susceptibilidad a IRAs. Inicialmente se propuso después de un aumento de incidencia de IRAs en niños con fracturas. La primera enfermedad asociada a la deficiencia fue la tuberculosis (TB) y gradualmente se descubrió el vínculo con otras IRAs.(89,90)

Martineau et. al., realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de datos individuales de los participantes de estudios controlados aleatorios en las plataformas Medline, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Science, ClinicalTrials.gov y the International Standard Randomised Controlled Trials Number. Analizaron un total de 25 estudios y se demostró que los suplementos de vitamina D redujeron la proporción de participantes que experimentaron al menos una IRA. El análisis de subgrupos reveló un fuerte efecto protector de

la suplementación con vitamina D entre aquellos con niveles circulantes basales de 25 (OH) D menos de 25 nmol/L y ningún efecto estadísticamente significativo en los participantes con niveles de referencia de 25 o más nmol/L. Así mismo se observó que la vitamina D que se administró usando un régimen diario o semanal sin dosis adicionales en bolo, reveló un efecto protector contra la infección aguda de las vías respiratorias en comparación con los participantes que se les administró por lo menos un bolo. (89)

3.2.1 Nasofaringitis aguda o resfriado común

El resfriado común es la causa de morbilidad más común en niños, comprende diversas enfermedades respiratorias de las vías aéreas superiores que son autolimitadas y causadas por virus. (91)

Camargo et. al., realizaron un ensayo clínico doble ciego en Mongolia donde se dividieron a 744 niños en 6 grupos. Al primer grupo de 143 niños, se le dio 300 UI de vitamina D3 al día en leche de Mongolia, el segundo grupo de 143 niños recibió 300 UI de vitamina D3 diariamente en la leche de Estados Unidos, el tercer grupo de 147 niños se suplementó con 300 UI de vitamina D3 al día en un sustituto de la leche, el cuarto grupo de 112 participantes recibió 300 UI de vitamina D3 al día en un sustituto de la leche, el quinto grupo de 95 niños recibió 13.700 UI de vitamina D3 en pastillas administradas a lo largo del primeros 7 días del estudio, el sexto grupo fue de 104 niños, los cuales no recibieron ninguna suplementación. Al inicio del estudio los niveles de 25 (OH) D fue de 7 ng/ml. Al finalizar el estudio el nivel de la vitamina fue de 19 ng/ml con los niños suplementados en comparación de 7 ng/ml con el grupo control. En comparación con los controles, los niños que recibieron vitamina D reportaron significativamente menor prevalencia de resfriado común durante el período de estudio. (91)

3.2.2 Faringoamigdalitis

La faringoamigdalitis es una de las causas más frecuentes de morbilidad en los niños e incluso muchos tienen episodios recurrentes, que se asocia a la formación de biopelículas bacterianas en el tejido amigdalino. La vitamina D tiene un papel preventivo en la recurrencia de esta, al inhibir la formación de dichas placas. (90)

El estudio realizado por Yildiz et. al., se evidenció que los niños con episodios recurrentes de faringoamigdalitis tenían niveles más bajos de 25 (OH) D que los niños sanos, mostrando así

que el nivel bajo de vitamina D en la sangre puede ser un factor de riesgo para la faringoamigdalitis recurrente. (90)

3.2.3 Otitis media aguda (OMA)

La OMA afecta al 50% de los niños en su primer año de vida a nivel mundial. Se ha postulado que los valores séricos bajos de 25 (OH) D se asocian con un mayor riesgo de padecerla. (90)

Cayir et. al., realizaron un estudio de casos y controles aleatorizado de simple ciego, en Colombia, en donde se incluyó a 475 niños y se demostró que los niveles de 25 (OH) D eran más bajo en niños diagnosticados con OMA que en el grupo control sin la enfermedad, sugiriendo que la deficiencia de vitamina D presenta un riesgo importante para el desarrollo de la enfermedad. (90)

En el estudio prospectivo y aleatorizado realizado por Marchisio et. al., en 116 niños con antecedente de otitis media aguda a repetición (OMAr), se les suplementó con 1,000 UI al día de vitamina D por 4 meses. Esta suplementación restauró el valor sérico de 25 (OH) D en la mayoría de los niños arriba de 30 ng/ml y se asoció con una reducción significativa del riesgo de OMA en ellos. (90)

3.2.4 Neumonía

La neumonía es la principal causa de mortalidad en niños menores de 5 años; cada año se diagnostican 43 millones de casos, con una tasa de mortalidad de 322 por cada 100.000 en el mundo. En el estudio llevado a cabo por Rajshekhar et. al., se informó que los niños con deficiencia de vitamina D estaban 2,5 veces más predispuestos a desarrollar neumonía que aquellos con niveles normales de vitamina D. (92)

Singh et al., realizaron un estudio controlado aleatorizado donde se incluyó a 100 niños menores de 5 años con neumonías recurrentes. El primer grupo contó con 50 niños y se les suplementó con 300,000 UI de vitamina D por 1 año, el segundo grupo con 50 niños fue el de controles. Los participantes se presentaron en 4 ocasiones para evaluación y en la cuarta (última visita) se demostró que los episodios de IRAs, ingresos hospitalarios, complicaciones y gravedad de la neumonía fueron bajos en el grupo suplementado en comparación con el control. (92)

Muhe et al., realizaron un estudio de casos y controles sobre la asociación de neumonía, raquitismo y deficiencia de vitamina D. En el grupo de casos de neumonía ingresados, 210 de 500 niños menores de 5 años desarrollaron raquitismo y 20 de 500 controles también, siendo 13 veces mayor la incidencia en el grupo de casos. Se concluyó que la deficiencia de vitamina D o el calcio, son factores predisponentes para desarrollar neumonía en niños menores de 5 años en países en desarrollo. (93)

3.2.5 Bronquiolitis

La bronquiolitis es una enfermedad infecciosa viral causada principalmente por virus sincitial respiratorio (VSR). Se ha correlacionado la suplementación con vitamina D a la protección contra bronquiolitis debido a que esta disminuye la respuesta inflamatoria de las células epiteliales de las vías respiratorias por la infección por VSR. (90)

En un estudio realizado por Belderbos et. al., obtuvieron niveles de 25 (OH) D en recién nacidos y demostraron que los que tenían 50 nmol/L (20 ng/ml) de vitamina D en la sangre tenían más riesgos de bronquiolitis por VSR en el primer año de vida, en comparación con los que tenía niveles en 75 nmol/L (30 ng/ml). (90,94)

3.2.6 Tuberculosis (TB)

La vitamina D desempeña un papel importante en la activación de los macrófagos y la restricción del crecimiento de micobacterias por medio de la inducción de nitrógeno y oxígeno, lo cual inactiva enzimas metaloproteinasas de matriz implicadas en la patogenia de la cavitación pulmonar. (92,95)

Los niños con TB latente y activa suelen tener niveles más bajos de vitamina D que la población general, por lo que los niveles reducidos de la misma aumentan el riesgo de padecerla y de desarrollar TB multidrogorresistente. La administración de suplementos de vitamina D se ha propuesto como una intervención para reducir el riesgo de adquirir infección latente de tuberculosis en regiones donde la deficiencia es frecuente. (90,96,97)

Venturini et. al., realizaron un estudio observacional con 996 niños tamizados para TB. La vitamina D se consideró deficiente si el nivel sérico de 25 (OH) D era menor de 25 nmol/L, insuficiente entre 25 y 50 nmol/L y suficiente a un nivel mayor de 50 nmol/L. Los niveles de vitamina D fueron más bajos en niños con TB latente y activa que en el grupo de controles, así

también más bajos en los niños con TB activa que en los que padecían TB latente. Se confirmó que la hipovitaminosis D fue significativamente asociada con la infección por TB. (90)

En un metaanálisis basado en varios estudios de la relación entre vitamina D y TB realizado por Huang et. al., se encontró que un nivel bajo de 25 (OH) D se asocia con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. Por otro lado, el mismo estudio mostró una tendencia de niveles más altos de 1,25 (OH) 2D en sujetos con TB activa, apoyando la teoría de que la deficiencia de 25 (OH) D se debe a un aumento en su conversión a la forma bioactiva en respuesta a la infección. Otro metanálisis de estudios prospectivos realizado por Aibana et. al., confirmó los resultados del estudio anterior mostrando una correlación entre niveles bajos preexistentes de 25 (OH) D en la sangre y mayor riesgo de desarrollar TB activa en grupos de riesgo como personas con TB latente, VIH y con contacto de casos positivos de TB. (98)

3.2.7 Influenza

Urashima et al., realizó un estudio donde un grupo de niños recibió suplementación de vitamina D con 1,200 UI al día y al segundo grupo se le dió placebo. Se demostró que el grupo suplementado tuvo menos casos de influenza A, con 10.8% de incidencia en comparación con el 18.6% en el grupo de controles. (94)

Un estudio aleatorio doble ciego, realizado por Urashima et. al., incluyó 430 niños en 2 grupos, los casos suplementados con 3 tabletas dos veces al día, siendo un total de 1200 UI de vitamina D3 y el grupo de controles que recibió placebo. Se detectó influenza A en 18 de 167 niños, en el grupo con suplementación en comparación con 31 de 167 niños en el grupo de placebo. (91)

3.2.8 Asma

Se ha documentado que la prevalencia de deficiencia de vitamina D contribuye al aumento de asma y alergias y que la suplementación materna durante el embarazo con 2000 a 4000 UI reduce el riesgo de asma y sibilancias desde el nacimiento hasta los 3 años. (99)

Allan et. al., realizaron un estudio con dos cohortes, una en Estados Unidos y la otra en Escocia, que demostró que la dieta materna baja y la ingesta total de vitamina D durante el embarazo se asociaba a un aumento de los síntomas de sibilancias en niños de tres a cinco años. Esta asociación fue independiente al tabaquismo materno, ingesta materna de vitamina E, zinc y

calcio o la ingesta de los niños de vitamina D. En una tercera cohorte estudiada en Finlandia, se demostró que una mayor ingesta materna de vitamina D durante el embarazo se asoció a menor riesgo de asma y rinitis alérgica en niños de cinco años. (99)

El ensayo de reducción del asma prenatal con vitamina D de Litonjua et. al., asignó al azar a 881 mujeres entre las edades gestacionales de 10 a 18 semanas en 2 grupos. Al grupo de casos se le asignó 400 UI de vitamina D y al grupo de controles placebo. Los resultados mostraron una reducción del 20% en el riesgo de asma o sibilancias recurrentes en los niños nacidos de las madres que recibieron la suplementación, en comparación con los hijos de quienes recibieron placebo (99)

Los Estudios Prospectivos de Copenhague sobre el Asma en la Infancia de Chawes et. al., reclutaron a 623 mujeres de 24 semanas de gestación y las dividieron en 2 grupos para tomar 2,400 UI al día de vitamina D3 o placebo. La suplementación con vitamina D3 durante el embarazo provocó una disminución del riesgo de sibilancias persistentes a los tres años. (99)

Aparte de los estudios de suplementación prenatal se ha estudiado también la suplementación postnatal. En el ensayo realizado por Hibbs et. al., se incluyó 300 niños prematuros de descendencia africana. A un grupo se le suplementó con 400 UI de vitamina D3 hasta los 6 meses y al otro se le dio placebo. Los resultados obtenidos demostraron un menor riesgo de sibilancias recurrentes a los 12 meses en el grupo de suplementación. (99)

3.2.9 COVID-19

Se ha propuesto la suplementación con vitamina D como tratamiento para la enfermedad por coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) en base a datos experimentales y datos de estudios observacionales pequeños y no controlados. Los datos preclínicos sugieren también que la vitamina D puede atenuar los efectos del síndrome respiratorio agudo severo al ejercer efectos antiinflamatorios y al regular el sistema renina-angiotensina, lo que podría prevenir la tormenta de citocinas y sus consecuencias letales. (100)

Se ha publicado una creciente evidencia en estudios sobre adultos, en donde se sugiere que los niveles séricos de vitamina D podrían ser importantes para la prevención de infección por SARS-CoV-2, además de predecir la tasa de mortalidad por la enfermedad y su gravedad. Sin embargo, la evidencia de estudios en población pediátrica es limitada. (101)

Se realizó un estudio transversal que incluía 101 niños infectados con SARS-CoV-2, desde septiembre de 2020 hasta octubre de 2021 por Karimian et al., Se pretendía investigar la

relación entre vitamina D y la gravedad de la enfermedad de COVID19 en esta población. Se observó baja saturación de oxígeno en el 35.3% de los niños infectados, el nivel de afectación fue mayor en quienes presentaban niveles de vitamina D deficientes, quienes padecieron síntomas más severos en términos de taquipnea y taquicardia. Los casos con niveles de vitamina D moderada, tuvieron menos complicaciones gastrointestinales. (102)

En otro estudio reciente en Turquía realizado por Bayramoğlu et al., se reveló una asociación entre la deficiencia de vitamina D y la gravedad clínica en casos pediátricos de COVID19. Los autores demostraron la asociación entre el nivel sérico de vitamina D en rangos deficientes con la gravedad clínica y marcadores de inflamación en niños y adolescentes. Por lo cual concluyeron en que la suplementación profiláctica podría considerarse, sobre todo para el grupo de edad adolescente durante la pandemia. (103)

La evidencia en edad pediátrica es escasa, por lo cual se necesitan más investigaciones en niños para establecer su beneficio.

CAPÍTULO 4

ANÁLISIS

La vitamina D es una vitamina liposoluble indispensable para el funcionamiento adecuado del cuerpo humano. Como el resto de las vitaminas conocidas, se puede obtener por medio de fuentes alimenticias como el pescado, hígado, hongos y yemas de huevo; sin embargo, posee la singularidad que su mayor fuente de adquisición es la exposición a rayos UV. (9,18,22)

Bajo esta premisa, la producción hormonal de vitamina D representa un problema en salud actual, ya que en los últimos años la mayor potencia de radiación solar ha conducido a la realización de campañas de promoción sobre el uso de bloqueador solar y disminución del tiempo de exposición al sol. A raíz de ello, se ha notificado un aumento en la prevalencia de deficiencia de vitamina D a nivel global. (9)

Esto ha conducido a la realización de diversas investigaciones sobre las consecuencias que dicha deficiencia podría causar en la salud, sobre todo porque la función de esta vitamina en la regulación del metabolismo del calcio es bien conocido desde 1922, e incluso se ha demostrado que la suplementación con la misma permite la prevención de fracturas óseas y raquitismo. (40,41)

La deficiencia a nivel global de la misma ha despertado cierto interés sobre las funciones adicionales que la vitamina D aporta. En los últimos estudios ha demostrado que se pueden encontrar receptores VDR en diversos tejidos del cuerpo, como en el intestino delgado, colon, osteoblastos, linfocitos T y B activados, las células de los islotes β , el cerebro, el corazón, la piel, gónadas, la próstata, las mamas y células mononucleares, participa de forma activa regulando los mismos. Por lo cual se plantea su intervención en el sistema inmunitario innato y adaptativo, colaborando en la prevención de infecciones, el desarrollo de enfermedades cardíacas y la proliferación del cáncer. (12,22,29,42)

Esto ha sido el punto de partida para la integración de medidas en salud pública en países desarrollados, quienes han integrado a sus esquemas nutricionales la suplementación con 400-600 UI/día, así como leyes de fortificación de alimentos con vitamina D. Algunas organizaciones internacionales que trabajan en pro de la salud han iniciado también, campañas de promoción para la suplementación a nivel global. (38)

Las dosis de vitamina D recomendadas para la población pediátrica, no varían mucho entre países alrededor del mundo. En general se recomienda una suplementación con 400 – 600 UI, dependiendo de la edad en la que se encuentre el paciente (valores de referencia en tabla no.

1). Este rango se ha basado en múltiples estudios experimentales y no experimentales en donde se ha establecido el nivel sérico con el cual se alcanzan sus beneficios. (33-37)

A nivel nacional, la información sobre la suplementación con vitamina D es escasa. Guatemala no cuenta con un esquema general a nivel de salud pública, sin embargo, como parte del programa de nutrición infantil, se otorgan polvos espolvoreados con vitaminas y minerales a las familias que acuden a los centros de atención. Este tipo de suplementación incluye concentraciones de vitamina D entre 5-7 µg, una cantidad relativamente baja en comparación a la suplementación que se lleva a cabo en otros países del mundo y que no alcanza la dosis mínima para la edad, de acuerdo con el consenso internacional. Además, se coloca en duda el alcance de la población infantil que podría verse beneficiado, ya que la cobertura en salud es limitada en el área rural del país. (39)

Dicho esto, se puede destacar la importancia de la suplementación con vitamina D en la edad infantil para la salud ósea y la prevención de infecciones. La presente investigación hace énfasis en las infecciones respiratorias agudas, que representan un sustancial problema de morbilidad y mortalidad infantil, generando un gran impacto económico y en salud pública cada año a nivel global. (52,53)

A lo largo del tiempo se han propuesto varias estrategias de prevención de las infecciones respiratorias. Para fines prácticos, en este trabajo se clasifican como primarias y secundarias, de acuerdo con el estadio de la historia de la enfermedad a la que van dirigidas. A través de estas intervenciones se pretende evitar su aparición, detener su avance y atenuar sus consecuencias. (54,75)

Las medidas de prevención primarias evitan que la enfermedad ocurra, por ello su implementación es imprescindible para controlar la incidencia de IRAs. Entre estas intervenciones se considera la inmunización, la lactancia materna exclusiva, la suplementación con vitaminas y minerales, así como el saneamiento del ambiente y medidas de higiene. Los casos y muertes por enfermedades como tuberculosis meningea, neumonía ocasionada por *Haemophilus influenzae* tipo B o *Streptococcus pneumoniae*, influenza y tos ferina han disminuido significativamente a partir de la incorporación de vacunas contra estos agentes etiológicos. La lactancia materna contiene sustancias inmunoprotectoras para los lactantes y se ha demostrado un mayor efecto protector contra IRAs mientras el periodo de lactancia sea mayor. Se ha comprobado en distintos estudios que la suplementación con zinc y vitamina C, principalmente en países en vías de desarrollo donde existe deficiencia de ellos y mayor incidencia de IRAs, pueden participar en la prevención de estas. El zinc ha demostrado una disminución de incidencia de estas hasta de un 20% y la vitamina C en un 50%. Las medidas de higiene y saneamiento que incluyen el lavado

de manos constante, uso de equipo de protección personal y control ambiental, han demostrado su eficacia en la prevención de dichas enfermedades, debido a que su propagación se realiza principalmente por medio de gotículas que contienen el patógeno y su contacto con mucosas de personas sanas. (56,62,67,68,74)

Las medidas de prevención secundarias están destinadas al tamizaje, diagnóstico precoz, e intervenciones durante el estadio clínico temprano de la enfermedad. Pueden tener un efecto beneficioso sobre la gravedad y duración de esta; sin embargo, no interfieren en su incidencia. El uso de probióticos en niños durante el pródromo se propone como una de ellas, ya que su beneficio en la reducción de los días de presentación de síntomas y la severidad de estos, está bien demostrado. (76,78)

Hoy en día, la suplementación con vitamina D es una nueva medida de prevención primaria que aún continúa en investigación y que su promoción ha tomado auge por las razones expuestas previamente. Se ha determinado que el epitelio respiratorio, así como los macrófagos alveolares son capaces de producir 1,25 (OH) 2D, a partir de reservas de su metabolito inactivo, lo cual les permite la regulación de genes involucrados en el reconocimiento y eliminación de patógenos, así como la secreción de catelicidina, que actúa directamente en la eliminación de bacterias y virus. Añadido a esto, también está demostrado que el 1,25 (OH) 2D, facilita la inducción de células T reguladoras, provocando una menor producción de citocinas inflamatorias y aumentando la producción de las que tienen una función antiinflamatoria como la IL-10. En otros estudios se ha demostrado que su presencia en los macrófagos estimula la capacidad fagocítica de los mismos, lo cual se manifiesta en el número de partículas que son capaces de digerir. Ambos hallazgos contribuyen en la validación de las investigaciones que han sugerido que la suplementación con vitamina D sí favorece la prevención de patologías respiratorias. (80,81)

Referente a su intervención sobre la inmunidad adaptativa, se sabe que el 1,25 (OH) 2D junto con los VDR, son capaces de regular la maduración de células dendríticas, inhibiendo su diferenciación, ya que estas cumplen un rol fundamental en la presentación de antígenos en órganos linfoides previo a la respuesta adaptativa, su inhibición produce un estado antiinflamatorio similar al que ejercen los glucocorticoides. A través de esto, se explica su intervención en estados inflamatorios por infección, así como su probable participación en enfermedades autoinmunitarias. (84,85)

En diversos estudios se encontró una relación significativa entre el uso de vitamina D y la disminución de IRAs como nasofaringitis aguda, faringoamigdalitis aguda, OMA, neumonía, bronquiolitis, tuberculosis, influenza, COVID-19 y asma. Los resultados demostraron una

disminución de la prevalencia y episodios de las enfermedades mencionadas, incluyendo su recurrencia y la TB multidrogorresistente; disminución de ingresos hospitalarios, complicaciones y gravedad de estas. Además, se encontró que niveles bajos de 25 (OH) D en estos pacientes, predispone a desarrollar dichas IRAs. (90-92,99-101)

Se ha expuesto también, que los niveles de vitamina D en la lactancia materna son insuficientes, lo cual ha llevado al desarrollo de investigaciones sobre suplementación en madres que proveen lactancia materna, así como la suplementación durante el embarazo. Dentro de los resultados obtenidos de estos estudios destacan las investigaciones realizadas por Allan et. al., Litonjua et. al., y Chawes et. al., en donde se evidencia la disminución de casos de sibilancias y asma en niños nacidos de madres que fueron suplementadas con vitamina D durante la gestación. (18,25,27)

CONCLUSIONES

Los beneficios que se obtienen de la suplementación con vitamina D en niños, son la regulación del calcio en el organismo, la prevención de enfermedades infecciosas, autoinmunes y cardiovasculares, a través de su intervención en la inmunidad innata y adaptativa.

Las estrategias que se conocen para prevención de infecciones respiratorias agudas en niños incluyen la vacunación, el suministro de lactancia materna exclusiva durante los primeros seis meses, la suplementación con zinc, vitamina C y D, el uso de probióticos, así como las medidas de higiene y saneamiento.

La función inmunorreguladora de la vitamina D a través de las células dendríticas, macrófagos, linfocitos B y T, el epitelio respiratorio y la catelicidina, está bien establecida; por lo que una suplementación en niños con 400 - 600 UI diarias, podría prevenir infecciones respiratorias agudas como nasofaringitis aguda, faringoamigdalitis aguda, OMA, neumonía, bronquiolitis, tuberculosis, influenza, asma y COVID-19.

RECOMENDACIONES

Implementar en el país un esquema de suplementación con vitamina D de acuerdo con los valores establecidos a nivel internacional por el consenso, para lactantes, niños y adolescentes.

Incorporar políticas en salud para la fortificación de alimentos con vitamina D y promover su vigilancia estricta.

Se recomienda el uso de vitamina D para la prevención de infecciones respiratorias agudas, ya que sus efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores están bien demostrados y su uso es seguro en niños.

También se recomienda el uso de vitamina D como parte del tratamiento en infecciones respiratorias, si no se ha iniciado una suplementación regular, ya que esto podría prevenir la severidad y duración de síntomas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sultana M, Sarker AR, Sheikh N, Akram R, Ali N, Mahumud RA, et al., Prevalence, determinants and health care-seeking behavior of childhood acute respiratory tract infections in Bangladesh. PLoSOne [en línea].2019Ene [citado 9 Ago 2022]; 14(1): 1-18. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0210433>
2. Tazinya AA, Halle-Ekane GE, Mbuagbaw LT, Abanda M, Atashili J, Obama MT. Risk factors for acute respiratory infections in children under five years attending the Bamenda Regional Hospital in Cameroon. BMC PulmMed [en línea]. 2018 Ene[citado 12 Jun 2022]; 18(1). Disponible en: <https://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-018-0579-7>
3. Mulholland K. Global burden of acute respiratory infections in children: Implications for interventions. Pediatr. Pulmonol [en línea]. 2003 Nov[citado 12 Jun 2022]; 36(6): 469-474. doi: [10.1002/ppul.10344](https://doi.org/10.1002/ppul.10344)
4. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Boletín de la semana epidemiológica: enfermedades respiratorias, enfermedades transmitidas por agua y alimentos, arbovirus, enfermedades parasitarias transmitidas por vectores. Guatemala: Gobierno de Guatemala; 2021. (Serie de boletines SEMEPI de la semana epidemiológica del 26 de enero al 1 de febrero 2020; 5)
5. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social y sistema de Información gerencial de salud, Morbilidad por IRAs y ETAs [en línea]. Guatemala: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, Gobierno de Guatemala; 2013 [citado 12 Jun 2022]. Disponible en: <https://sigsa.mspas.gob.gt/datos-de-salud/morbilidad/morbilidad-por-iras-y-etas>
6. Institute for International Cooperation.Japan International Cooperation Agency. The issues of public health and medical systems in developing countries [enlínea]. Tokyo: Research Group, Institute for International Cooperation, Japan International Cooperation Agency; 2005 [citado 8 Ago 2022] Disponible en: https://www.jica.go.jp/jica-ri/IFIC_and_JBICI-Studies/english/publications/reports/study/topical/health/pdf/health_02.pdf
7. Eric, Cherian T, Chow J, Shahid-Salles SA, Ramanan Laxminarayan, T. Jacob John. Acute respiratory infections in children. En:Jamison DT, Breman JG, Measham AR, editores. Disease control priorities in developing countries [enlínea]. 2 ed. Washington DC: The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank;

- 2016 [citado 9 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11786/>
8. CDC. How to Prevent the Spread of Respiratory Illnesses [en línea]. Atlanta: U.S. Department of Health & Human Services. 2022 [citado 9 Ago 2022]. Disponible en <https://www.cdc.gov/disasters/disease/respiratoryic.html>
 9. Casey CF, Slawson DC, Neal LR. Vitamin D Supplementation in infants, children, and adolescents. *Am FamPhysician* [en línea]. 2010 [citado 3 Jul 2022]; 81(6):745-748. Disponible en: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2010/0315/p745.html>
 10. Simon AE, Ahrens KA. Adherence to vitamin D intake guidelines in the United States. *Pediatrics* [en línea]. 2020 Jun [citado 1 Ago 2022]; 145(6): 2-9. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3574>
 11. Mailhot G, White JH. Vitamin D and immunity in infants and children. *Nutrients* [en línea]. 2020 Abr [citado 9 Ago 2022]; 12(5):2-29. doi: 10.3390/nu12051233
 12. Walker VP, Modlin RL. The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatr Res* [en línea]. 2009 Mayo [citado 9 Ago 2022]; 65(5):106-113. doi: <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31819dba91>
 13. Karimian P, Tahami MS, Sayyahfar S, AghajaniDelavar M. Association of vitamin D and severity of COVID-19 in children. *Eur. J. Transl. Myol* [en línea]. 2022 Abr [citado 8 Ago 2022]; 32(2):1-9. doi: <https://doi.org/10.4081/ejtm.2022.10453>
 14. Instituto Nacional de Pediatría México. Prevención de las infecciones respiratorias agudas. *Acta Pediatr Mex* [en línea]. 2006 [citado Jul 3 2022]; (27):37-40. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=423640837007>
 15. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Vitamin D, respiratory infections, and asthma. *CurrAllergyAsthmaRep* [en línea]. 2008 Dic [citado 12 Jun 2022]; 9(1): 81-87. doi: <https://doi.org/10.1007/s11882-009-0012-7>
 16. Jolliffe DA, Camargo CA, Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Ganmaa D, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet* [en línea]. 2021 Mayo [citado 12 Jun 2022]; 9(5): 276-92. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00051-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00051-6)

17. Almeida ACF, de Paula FJA, Monteiro JP, Nogueira-de-Almeida CA, Del Ciampo LA, Aragon DC, et al. Do all infants need vitamin D supplementation?. PLoS One [en línea]. 2018 Abr [citado 12 Jun 2022]; 13(4): 1-18. doi: 10.1371/journal.pone.0195368.
18. Hall JE, Guyton AC. Tratado de Fisiología Médica. 13 ed. España: Elsevier; 2016.
19. Aranow C. Vitamin D and the immune system. JIM [en línea]. 2011 Ago [citado 27 Jul 2022]; 59(6):881-886. Disponible en: <https://jim.bmj.com/content/59/6/881.long>
20. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr [en línea]. 2012 Jun [citado 27 Jul 2022]. doi: 10.3945/ajcn.111.031070
21. Childrenscolorado.org. Vitamin D deficiency algorithm [en línea]. Arizona: Children's Hospital Colorado; 2022 [actualizado 25 Ago 2020; citado 8 Ago 2022]. ClinicalPathways; [aprox. 12 pant.]. Disponible en: <https://www.childrenscolorado.org/4abe02/globalassets/healthcare-professionals/clinical-pathways/vitamin-d-deficiency.pdf>
22. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr [en línea]. 2004 [citado 1 Ago 2022]; 80(6): 1678-1688. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1678S>
23. Battault S, Whiting SJ, Peltier S. Vitamin D metabolism, functions and needs: From science to health claims. Eur. J. Nutr. [en línea]. 2012 [citado 1 Ago 2022]; 52(2): 429-441. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-012-0430-5>
24. Uday S, Kongjonaj A, Aguiar M, Tulchinsky T, Högl W. Variations in infant and childhood vitamin D supplementation programmes across Europe and factors influencing adherence. Endocr. Connect [en línea]. 2017 [citado 1 Ago 2022]; 6(8): 667-675. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-17-0193>
25. Kliegman RM, Stanton BF, Geme JW, Schor NF, Behrman RE. Nelson, tratado de Pediatría. 21 ed. España: Elsevier; 2020.
26. Masur JL. Vitamina D en pediatría, embarazo y lactancia. Arch Argent Pediatr. [en línea] 2018 [citado 7 Ago 2022]; 116(4): 286-290. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2018/v116n4a33.pdf>
27. Gellert S, Ströhle A, Hahn A. Breastfeeding women are at higher risk of vitamin D deficiency than non-breastfeeding women - insights from the German VitaMinFemin

- study. *Int. Breastfeed. J* [en línea]. 2017 [citado 7 Ago 2022]; 12(19). doi: <https://doi.org/10.1186/s13006-017-0105-1>
28. Bikle DD. *Vitamin D: Production, metabolism and mechanisms of action* [en línea] 2 ed. Massachusetts: National Library of Medicine; 2021 [citado 27 Jul 2022] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278935/>
29. Khammissa RAG, Fourie J, Motswaledi MH, Ballyram, R, Lemmer J, Feller L. The biological activities of vitamin D and its receptor in relation to calcium and bone homeostasis, cancer, immune and cardiovascular systems, skin biology, and oral health. *Biomed Res Int* [en línea]. 2018 Mayo [citado 27 Jul 2022] doi: <https://doi.org/10.1155/2018/9276380>
30. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* [en línea]. 2008Nov [citado 1 Ago 2022];122(5):1142-1152. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1862>
31. Canadian Paediatric Society. Vitamin D supplementation: Recommendations for canadian mothers and infants. *PCH* [en línea]. 2007 Sep [citado 1 Ago 2022]; 12 (7): 583-598. Disponible en: <https://europepmc.org/article/PMC/2528771>
32. Mspas.gob.gt [en línea]. Guatemala: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, Gobierno de Guatemala; 2022 [actualizado 2022; citado 1 Ago 2022]. Registros Sanitarios vigentes de productos farmacéuticos. [aprox. 4 pant]. Disponible en: <https://medicamentos.mspas.gob.gt/index.php/consultas/registros-vigentes>
33. PAHO. Recommended nutrient intakes and population nutrient intake goals for the Caribbean [en línea]. Washington D.C: Pan American Health Organization; 2020 [citado 1 Ago 2022] Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52637/9789275122419_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
34. Canada.ca Dietary reference intakes [en línea]. Canada: Government of Canada; 2022 [citado 2 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/healthy-eating/dietary-reference-intakes/tables/reference-values-vitamins-dietary-reference-intakes-tables-2005.html>
35. Nih.gov. Vitamin D [en línea]. Washington DC: Office of Dietary Supplements; 2015 [actualizado 2 Jun 2022; citado 2 Ago 2022]. Disponible en: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/vitamind-healthprofessional/>

36. efsa.europa.eu. Dietary reference values for vitamin D. EFSA Journal [en línea]. 2016Jun [citado 3 Ago 2022]; 14(10): e04547. doi: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4547>
37. Nice.org.uk. Vitamin D: supplement use in specific population groups [en línea]. Inglaterra: NICE; 2014 [actualizado 30 Ago 2017; citado 3 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph56/resources/vitamin-d-supplement-use-in-specific-population-groups-pdf-1996421765317>
38. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. J Clin EndocrinolMetab [en línea]. 2016 Feb[citado 2 Ago 2022]; 101(2): 394–415. doi: 10.1210/jc.2015-2175
39. Rojas Ixtacuy NER. Aceptabilidad de alimentos fortificados con vitaminas y minerales espolvoreados, en niños de la “Escuela de párvulos de Tierra Nueva”, Chinautla, Guatemala. [tesis Maestría Alimentación y Nutrición en línea] Guatemala: Universidad San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia; 2015 Nov [citado 3 Ago 2022]. Disponible en: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_3917.pdf
40. Jullien S. Vitamin D prophylaxis in infancy. BMC Pediatr [en línea]. 2021 Sep [citado 2 Ago 2022]; 21(S1): 319. doi: 10.1186/s12887-021-02776-z
41. Ward LM, Gaboury I, Ladhani M, Zlotkin S. Vitamin D-deficiency rickets among children in Canada. CMAJ [en línea]. 2007 Jul[citado 2 Ago 2022]; 177(2):161–166. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.061377>
42. Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z, Patel P, Pasvol G, Lalvani A, et al. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study. Lancet [en línea]. 2000Feb [citado 3 Ago 2022]; 355(9204): 618–621. doi: 10.1016/S0140-6736(99)02301-6
43. Laaksi I, Ruohola J-P, Tuohimaa P, Auvinen A, Haataja R, Pihlajamäki H, et al. An association of serum vitamin D concentrations < 40 nmol/L with acute respiratory tract infection in young Finnish men. Am J Clin Nutr [en línea]. 2007 Sep[citado 2 Ago 2022]; 86(3): 714–717. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/86.3.714>
44. Danai PA, Sinha S, Moss M, Haber MJ, Martin GS. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis. Crit Care Med [en línea]. 2007 Feb [citado 2 Ago 2022]; 35(2): 410–415. doi: 10.1097/01.CCM.0000253405.17038.43

45. Rodríguez M, Daniels B, Gunawardene S, Robbins GK. High frequency of vitamin D deficiency in ambulatory HIV-positive patients. *AIDS Res HumRetroviruses* [en línea]. 2009 Ene[citado 2 Ago 2022]; 25(1): 9-14. doi: <https://doi.org/10.1089/aid.2008.0183>
46. Cho H-E, Myung S-K, Cho H. Efficacy of vitamin D supplements in prevention of acute respiratory infection: A meta-analysis for randomized controlled trials. *Nutrients* [en línea]. 2022 Feb [citado 2 Ago 2022]; 14(4): 818. doi: 10.3390/nu14040818
47. Yakoob MY, Salam RA, Khan FR, Bhutta ZA. Vitamin D supplementation for preventing infections in children under five years of age. *Cochrane DatabaseSystRev* [en línea]. 2016 Nov[citado 2 Ago 2022]; 2016(11). doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008824.pub2>
48. Zhang Y, Leung DYM, Richers BN, Liu Y, Remigio LK, Riches DW, et al. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK Phosphatase-1. *J Immunol* [en línea]. 2012 Mar [citado 3 Ago 2022]; 188(5): 2127-2135. Disponible en: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1102412>
49. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann RheumDis* [en línea]. 2007 [citado 3 Ago 2022]; 66(9): 1137–1142. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.069831>
50. Pallás Alonso CR, Ureta Velasco N, Alonso López C, Grupo PrevInfad. Vitamina D profiláctica. *RevPediatr Aten Primaria* [en línea]. 2010 Oct[citado 3 Ago 2022]; 12(47): 495-510. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=366638726011>
51. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *ArchDis Child* [en línea]. 2008 Mar [citado 3 Ago 2022]; 93(6): 512–517. doi: 10.1136/adc.2007.128579
52. Charan J, Goyal JP, Saxena D, Yadav P. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J PharmacolPharmacother* [en línea]. 2012 [citado 2 Ago 2022]; 3(4): 300-303. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3543548/pdf/JPP-3-300.pdf>
53. Bhutta ZA, Saeed MA. Childhood infectious diseases: Overview. *International Encyclopedia of Public Health* [en línea]. 2008Ago [citado 2 Ago 2022]; 620–40. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7148616/>
54. Razón Behar R. Prevención de las infecciones respiratorias agudas, presente y futuro. *RevCubanaPediatr* [en línea]. 2003Dic [citado 2 Ago 2022]; 75(4). Disponible

en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312003000400006

55. CDC. Understanding How Vaccines Work [en línea]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2022[citado 3 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/conversations/understanding-vacc-work.html>
56. Unicef.org. Las vacunas y las enfermedades que se evitan con ellas [en línea]. Guatemala: UNICEF; [2010?] [citado 2 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.unicef.org/guatemala/las-vacunas-y-las-enfermedades-que-se-evitan-con-ellas>
57. Drutz JE. Standard immunizations for children and adolescents: Overview [en línea]. Waltham, Ma: UpToDate; 2022 [citado 2 Ago 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/standard-immunizations-for-children-and-adolescents-overview?search=vaccination%20as%20prevention%20of%20ARI&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
58. Tuomanen EI. Pneumococcal vaccination in children [en línea]. Waltham, Ma: UpToDate; 2022 [citado 2 Ago 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/pneumococcal-vaccination-in-children?search=vaccination%20as%20prevention%20of%20ARI&topicRef=2876&source=see_link
59. Immunizationdata.who.int. Vaccination Schedule for pertussis [en línea]. Suiza: Organización Mundial de la Salud [2010?] [citado 2 Ago 2022]. Disponible en: https://immunizationdata.who.int/pages/schedule-by-disease/pertussis.html?ISO_3_CODE=GTM&TARGETPOP_GENERAL=GENERAL
60. Munoz FM, Edwards MS. Seasonal influenza in children: Prevention with vaccines [en línea]. Waltham, Ma: UpToDate; 2021 [citado 2 Ago 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/seasonal-influenza-in-children-prevention-with-vaccines?search=vaccination%20as%20prevention%20of%20ARI&topicRef=2876&source=see_link
61. Immunizationdata.who.int. Vaccination Schedule for influenza [en línea]. Suiza: Organización Mundial de la Salud [2010?] [citado 2 Ago 2022]. Disponible en: <https://immunizationdata.who.int/pages/schedule-by->

[disease/influenza.html?ISO_3_CODE=GTM&TARGETPOP_GENERAL=GENERAL+RISKGROUPS](http://www.who.int/disease/influenza.html?ISO_3_CODE=GTM&TARGETPOP_GENERAL=GENERAL+RISKGROUPS)

62. who.int. Medidas de control de infecciones en la atención sanitaria de pacientes con enfermedades respiratorias agudas en entornos comunitarios [en línea]. Suiza: Organización Mundial de la Salud; 2010 [citado 3 Ago 2022]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70233/WHO_HSE_GAR_BDP_2009.1_spa.pdf;jsessionid=20DCE91D2D42235DCD672D4FC522E8CD?sequence=1
63. Palmore TN. Infection control measures for prevention of seasonal influenza [en línea]. Waltham, Ma: UpToDate; 2022 [citado 3 Ago 2022] Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/infection-control-measures-for-prevention-of-seasonal-influenza?search=%20hygiene%20measures%20to%20prevent%20respiratory%20diseases&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
64. CDC. Respiratory Hygiene/Cough Etiquette in Healthcare Settings [en línea]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2009 [citado 3 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/infectioncontrol/resphygiene.htm>
65. Román Casas M, Chaire AA, Pinzón Navarro A, Carvajal Aguilera KG. Papel inmunomodulador y antioxidante del zinc y el selenio en el tratamiento coadyuvante de infecciones respiratorias graves. REB [en línea]. 2016 [citado 3 Ago 2022]; 35(1): 3-10. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revedubio/reb-2016/reb161b.pdf>
66. Abrams SA. Zinc deficiency and supplementation in children [en línea]. Waltham, Ma: Up To Date; 2022 [citado 3 Ago 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/zinc-deficiency-and-supplementation-in-children?search=zinc%20as%20prevention%20of%20respiratory%20diseases&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
67. Martinez NS, Alvarez AN, Rodriguez CE. Effects of zinc supplementation in the prevention of respiratory tract infections and diarrheal disease in Colombian children: A 12-month randomised controlled trial. Allergol Immunopathol [en línea]. 2016 Mayo [citado 3 Ago 2022]; 44(4): 368-375. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-allergologia-et-immunopathologia-105-pdf-S0301054616300192>

68. Padhani ZA, Moazzam Z, Ashraf A, Bilal H, Salam RA, Das JK, et al. Vitamin C supplementation for prevention and treatment of pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* [en línea]. 2020Abr [citado 3 Ago 2022]; 2020(4). doi: [10.1002/14651858.CD013134.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013134.pub2).
69. Hemilä H. Vitamin C supplementation and respiratory infections: a systematic review. *Mil Med Res* [en línea]. 2004 Nov [citado 3 Ago 2022]; 169(11): 920-925. doi: <https://doi.org/10.7205/MILMED.169.11.920>
70. Garaiova I, Muchová J, Nagyová Z, Wang D, Li JV, Országhová Z, et al. Probiotics and vitamin C for the prevention of respiratory tract infections in children attending preschool: a randomised controlled pilot study. *Eur J Clin Nutr* [en línea]. 2014 Sep [citado 3 Ago 2022]; 2015(69): 373-379. doi: 10.1038/ejcn.2014.174
71. Fleischer DM. The impact of breastfeeding on the development of allergic disease. [en línea]. Waltham, Ma: Up To Date; 2020 [citado 3 Ago 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/the-impact-of-breastfeeding-on-the-development-of-allergic-disease?search=Breastfeeding%20as%20prevention%20of%20respiratory%20infections&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
72. Meek JY. Infant benefits of breastfeeding [en línea]. Waltham, Ma: Up To Date; 2022 [citado 3 Ago 2022] Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/infant-benefits-of-breastfeeding?search=Breastfeeding%20as%20prevention%20of%20respiratory%20infections&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
73. Wang J, RametteA, Jurca M, Goutaki M, Beardsmore CS, Kuehni CE. Breastfeeding and respiratory tract infections during the first 2 years of life. *ERJ Open Res* [en línea]. 2017Jun [citado 3 Ago 2022]; 3(2): 00143-2016. doi: 10.1183/23120541.00143-2016
74. Pandolfi E, Gesualdo F, Rizzo C, Carloni E, Villani A, Concato C, et al. Breastfeeding and respiratory infections in the first 6 months of life: A case control study. *Front. Pediatr* [en línea]. 2019 Abr [citado 3 Ago 2022]; 7(152). doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00152>

75. Organización Panamericana de la Salud. Módulo de principios de epidemiología para el control de enfermedades. 2 ed. Washington D.C: OPS; 2011.
76. Mack DR. Probiotics. *Can Fam Physician* [en línea]. 2005 Nov [citado 4 Ago 2022]; 51(11): 1455–1457. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1479485/>
77. Wang Y, Li X, Ge T, Xiao Y, Liao Y, Cui Y, et al. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children. *Medicine* [en línea]. 2016Ago [citado 4 Ago 2022]; 95(31): e4509. doi: 10.1097/MD.0000000000004509
78. Vouloumanou EK, Makris GC, Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Probiotics for the prevention of respiratory tract infections: a systematic review. *Int J Antimicrob Agents* [en línea]. 2009 Sep [citado 4 Ago 2022]; 34(3): 197.e1-197.e10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.11.005>
79. De Sa Del Fiol F, Barberato-Filho S, Lopes LC, De Cassia Bergamaschi C. Vitamin D and respiratory infections. *J Infect Dev Ctries* [en línea]. 2015Abr [citado 5 Ago 2022]; 9(04): 355–361. doi: <https://doi.org/10.3855/jidc.5711>
80. Hansdottir S, Monick MM. Vitamin D effects on lung immunity and respiratory diseases. *VitamHorm* [en línea]. 2011 [citado 5 Ago 2022]; 86: 217–237. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3559187/>
81. Hansdottir S, Monick MM, Hinde SL, Lovan N, Look DC, Hunninghake GW. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: Potential effects on host defense. *J Immunol* [en línea]. 2008 Nov [citado 5 Ago 2022]; 181(10):7090–7099. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.10.7090>
82. Small AG, Harvey S, Kaur J, Putty T, Quach A, Munawara U, et al. Vitamin D upregulates the macrophage complement receptor immunoglobulin in innate immunity to microbial pathogens. *CommunBiol* [en línea]. 2021Mar [citado 6 Ago 2022]; 4(401). doi: <https://doi.org/10.1038/s42003-021-01943-3>
83. Barragan M, Good M, Kolls J. Regulation of Dendritic Cell Function by Vitamin D. *Nutrients* [en línea]. 2015Sep [citado 6 Ago 2022]; 7(9):8127–8151. doi: 10.3390/nu7095383
84. Piemonti L, Monti P, Sironi M, Fraticelli P, Leone BE, Dal Cin E, et al. Vitamin D3 affects differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells. *J*

- Immunol [en línea]. 2000 Mayo [citado 6 Ago 2022];164(9):4443–4451. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.9.4443>
85. Ferreira GB, Overbergh L, Verstuyf A, Mathieu C. $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D₃ and its analogs as modulators of human dendritic cells: A comparison dose-titration study. *The J Steroid Biochem Mol Biol* [en línea]. 2013 Jul [citado 6 Ago 2022]; 136: 160–5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2012.10.009>
86. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *JIM* [en línea]. 2011 Mar [citado 6 Ago 2022]; 59(6):881–886. doi: <http://dx.doi.org/10.2310/JIM.0b013e31821b8755>
87. Arababadi MK, Nosratabadi R, Asadikaram G. Vitamin D and toll like receptors. *LifeSci* [en línea]. 2018Jun [citado 6 Ago 2022]; 203: 105–111. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.03.040>
88. Teymoori-Rad M, Shokri F, Salimi V, Marashi SM. The interplay between vitamin D and viral infections. *RevMed Virol* [en línea]. 2019 Ene [citado 6 Ago 2022]; 29(2):e2032. doi: <https://doi.org/10.1002/rmv.2032>
89. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* [en línea]. 2017Feb [citado 5 Ago 2022]; 2017(356): i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583
90. Esposito S, Lelii M. Vitamin D and respiratory tract infections in childhood. *BMC InfectDis* [en línea]. 2015 [citado 6 Ago 2022]; 15(487). doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1196-1>
91. Rondanelli M, Miccono A, Lamburghini S, Avanzato I, Riva A, Allegrini P, et al. Self-care for common colds: The pivotal role of vitamin D, vitamin C, zinc, and echinacea in three main immune interactive clusters (physical barriers, innate and adaptive immunity) involved during an episode of common colds—practical advice on dosages and on the time to take these nutrients/botanicals in order to prevent or treat common colds. *Evid Based Complement Alternat Med* [en línea]. 2018 Abr [citado 6 Ago 2022]; 2018(5813095). doi: 10.1155/2018/5813095
92. Singh N, Kamble D, Mahantshett NS. Effect of Vitamin D supplementation in the prevention of recurrent pneumonia in under-five children. *Indian J Pediatr* [en línea]. 2019Jul [citado 5 Ago 2022]; 86(12): 1105-1111. doi: 10.1007/s12098-019-03025-z

93. Esposito S, Baggi E, Bianchini S, Marchisio P, Principi N. Role of vitamin D in children with respiratory tract infection. *Int J Immunopathol Pharmacol* [en línea]. 2013 [citado 6 Ago 2022]; 26(1): 1-13. doi: 10.1177/039463201302600101
94. Gunville CF, Mourani PM, Ginde AA. The Role of Vitamin D in prevention and treatment of infection. *Inflamm Allergy Drug Targets* [en línea]. 2013 Jul [citado 6 Ago 2022]; 12(4): 239–245. doi: 10.2174/18715281113129990046
95. Horsburgh CR. Epidemiology of tuberculosis [en línea]. Waltham, Ma: Up To Date; 2022 [citado 5 Ago 2022] Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-tuberculosis?sectionName=Nutritional%20status&search=vitamin%20D%20and%20pneumonia&topicRef=8020&anchor=H10&source=see_link#H10
96. Dini C, Bianchi A. The potential role of vitamin D for prevention and treatment of tuberculosis and infectious diseases. *Ann Ist Super Sanit* [en línea]. 2012 [citado 6 Ago 2022]; 48(3): 319-327. doi: 10.4415/ANN_12_03_13
97. Adams LV, Starke JR. Latent tuberculosis infection in children [en línea]. Waltham, Ma: Up To Date; 2022 [citado 5 Ago 2022] Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/latent-tuberculosis-infection-in-children?search=vitamin%20D%20and%20pneumonia&topicRef=13915&source=see_link
98. Papagni R, Pellegrino C, Di Gennaro F, Patti G, Ricciardi A, Novara R, et al. Impact of vitamin D in prophylaxis and treatment in tuberculosis patients. *Int J Mol Sci* [en línea]. 2022 Mar [citado 5 Ago 2022]; 23(7): 3860. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23073860>
99. Litonjua AA, Weiss ST. Risk factors for asthma [en línea]. Waltham, Ma: Up To Date; 2022 [citado 4 Ago 2022] Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-asthma?search=vitamin%20D%20and%20respiratory%20infections&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
100. Annweiler C, Beaudenon M, Gautier J, Gonsard J, Boucher S, Chapelet G, et al. High-dose versus standard-dose vitamin D supplementation in older adults with COVID-19 (COVIT-TRIAL): A multicenter, open-label, randomized controlled superiority trial.

- PLoS Med [en línea]. 2022 Mayo [citado 8 Ago 2022]; 19(5): e1003999. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003999>
101. Trovas G, Tournis S. Vitamin D and COVID-19. Hormones [en línea]. 2020 Jul [citado 8 Ago 2022]; 20: 207–208. doi: <https://doi.org/10.1007/s42000-020-00231-9>
102. Karimian P, Tahami MS, Sayyahfar S, AghajaniDelavar M. Association of vitamin D and severity of COVID-19 in children. Eur J Transl Myol [en línea]. 2022 [citado 8 Ago 2022]; 32(2): 10453. doi: <https://doi.org/10.4081/ejtm.2022.10453>
103. Bayramoğlu E, Akkoç G, Ağbaş A, Akgün Ö, Yurdakul K, SelçukDuru HN, et al. The association between vitamin D levels and the clinical severity and inflammation markers in pediatric COVID-19 patients: single-center experience from a pandemic hospital. Eur J Pediat [en línea]. 2021 Mar [citado 8 Ago 2022]; 180: 2699–2705. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04030-1>

ANEXOS

Anexo 1. Matriz consolidativa del tipo de artículos utilizados

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Término utilizado	Número de artículos
Sin filtro	Total los artículos revisados	---	198
Sin filtro	Total los artículos utilizados	---	95
A	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados	("respiratory"[MeSH Terms]) AND ("infection"[MeSH Terms]) AND ("prevention" [MeSH Terms]), ("vitamin D" [MeSH Terms]), ("common cold" [MeSH Terms]), ("asthma" [MeSH Terms]) ("nasopharyngitis" [MeSH Terms]), ("tuberculosis" [MeSH Terms]), ("Acute otitis media" [MeSH Terms]), ("pharyngotonsillitis" [MeSH Terms]), ("influenza" [MeSH Terms]), ("COVID-19" [MeSH Terms])	17
B	Revisión sistemática de estudios de cohorte	("respiratory"[MeSH Terms]) AND ("infection" [MeSH Terms]), ("vitamin D" [MeSH Terms]) AND ("deficiency" [MeSH Terms]) AND ("supplementation" [MeSH Terms])	7
c	Encuestas	("respiratory" [MeSH Terms]) AND ("infection" [MeSH Terms]) AND ("prevention" [MeSH Terms]), ("vitamin D" [MeSH Terms])	4
B	Cohorte con seguimiento a partir del origen	("respiratory" [MeSH Terms]) AND ("infection" [MeSH Terms]), ("vitamin D" [MeSH Terms]) AND ("deficiency" [MeSH Terms])	2
B	Transversal analítico	("respiratory"[MeSH Terms]) AND ("infection" [MeSH Terms]), ("vitamin D"	4

		[MeSH Terms]), ("COVID-19" [MeSH Terms]),	
B	Longitudinal descriptivo	("vitamin D" [MeSH Terms])	1
B	Cohorte	("respiratory"[MeSH Terms] AND ("infection" [MeSH Terms] AND ("prevention" [MeSH Terms]), ("vitamin D" [MeSH Terms] AND ("deficiency" [MeSH Terms]), ("COVID-19" [MeSH Terms])	6
A	Casos y controles	("respiratory" [MeSH Terms] AND ("infection" [MeSH Terms] AND AND ("prevention" [MeSH Terms]) ("vitamin D" [MeSH Terms] AND ("deficiency" [MeSH Terms])	6
OTRO	Revisión bibliográfica	("respiratory" [MeSH Terms] AND ("infection" [MeSH Terms] AND ("prevention" [MeSH Terms] AND ("vitamin D" [MeSH Terms] AND ("supplementation" [MeSH Terms] OR "fortification" [MeSH Terms]) AND ("deficiency" [MeSH Terms]) AND ("immune system" [MeSH Terms]), ("common cold" [MeSH Terms], ("asthma" [MeSH Terms]) ("nasopharyngitis" [MeSH Terms]), ("tuberculosis" [MeSH Terms]), ("Acute otitis media" [MeSH Terms]), ("pharyngotonsillitis" [MeSH Terms]), ("influenza" [MeSH Terms]), ("COVID-19" [MeSH Terms])	48

Fuente: Elaboración propia

Anexo 2. Matriz de literatura gris utilizada

Tema del libro	Acceso	Localización (en línea)	Total de libros en biblioteca	Numero de documentos utilizados
Boletín de la semana epidemiológica: enfermedades respiratorias, enfermedades transmitidas por agua y alimentos, arbovirus, enfermedades parasitarias transmitidas por vectores	Departamento de Epidemiología de Guatemala	https://epidemiologia.mspas.gob.gt/	168	1
Disease Control Priorities in Developing Countries	National Library of Medicine	https://www.ncbi.nlm.nih.gov	---	1
Recommended Nutrient Intakes and Population Nutrient Intake Goals for the Caribbean	Pan American Health Organization	https://iris.paho.org	48813	1
Vitamin D: supplement use in specific population groups	National Institute for Health and Care Excellence	https://www.nice.org.uk/	---	1
Aceptabilidad de alimentos fortificados con vitaminas y minerales espolvoreados, en niños de la “Escuela de párvulos de Tierra Nueva”, Chinautla, Guatemala	Biblioteca Universidad San Carlos de Guatemala	http://biblioteca.usac.edu.gt	80253	1
Medidas de control de infecciones en la atención sanitaria de pacientes con enfermedades respiratorias agudas en entornos comunitarios	Organización Mundial de la Salud	https://www.who.int	---	1
Libro de texto: Guyton, Fisiología médica	---	---	---	1
Libro de texto: Nelson, tratado de Pediatría	---	---	---	1
Libro de texto: Módulo de principios de epidemiología para el control de enfermedades	---	---	---	1

Fuente: Elaboración propia

Anexo 3. Siglario

1,25 (OH) 2D: 1-25-dihidroxicolecalciferol

25 (OH) D: 25 hidroxicolecalciferol

APEG: Grupo de Endocrinología Pediátrica de Australasia

APP: Academia Americana de Pediatría

APPE: Sociedad de Endocrinología Pediátrica de Asia Pacífico

ASPAE: Sociedad Africana de Endocrinología Pediátrica y Adolescente

CAMP: Catelicidina

COVID-19: Enfermedad por coronavirus SARS-CoV-2

CSPEM: Sociedad China de Endocrinología Pediátrica y Metabolismo

DBP: Proteína transportadora de vitamina D

EGF: Factor de crecimiento epidérmico

ESPGHAN: Sociedad Británica de Nutrición y Sociedad Europea de Hepatología y Nutrición de Gastroenterología Pediátrica

FGF23: Factor de crecimiento fibroblástico 23

Hib: *Haemophilus influenzae tipo B*

HGF: Factor de crecimiento de hepatocitos

IGF-1: Factor de crecimiento de insulina 1

IL-10: Interleucina 10

IL-17: Interleucina 17

IL-21: Interleucina 21

INF- γ : Interferón gamma

IRA: Infección respiratoria aguda

ISPAE: Sociedad India de Endocrinología Pediátrica y Adolescente

JSPE: Sociedad Japonesa de Endocrinología Pediátrica

MAPK: Proteínas cinasas activadas por mitógenos

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

NK: Células natural killer

NIH: National Institutes of Health

OMA: Otitis media aguda

OMAr: Otitis media aguda a repetición

PAF: Factor activador de plaquetas

PES: Sociedad de Endocrinología Pediátrica

PTH: Hormona paratiroidea

RANK: Receptor activador del factor nuclear Kb

Rayos UV: Rayos Ultravioleta

SLEP: Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica

TB: Tuberculosis

TGF- β : Factor de crecimiento transformador-beta

TLR: receptores tipo Toll

TRPV6: Canal receptor de catión de potencial transitorio

VDR: Receptor de vitamina D

VSR: Virus sincitial respiratorio

Índice de tablas

Tabla 1. Niveles óptimos de 25-hidroxivitamina D en sangre. Valores de referencia

Tabla 2. Esquemas de suplementación con vitamina D en niños alrededor del mundo