

Papel inmunomodulador de la vitamina D y los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 en trastornos autoinmunes: Revisión de la Literatura

Nathalia Padilla¹ , Andrea Fabbri² , David Della-Morte^{2,3,4} , Camillo Ricordi⁵ , Marco Infante^{2,5,6,7} .

Resumen: Papel inmunomodulador de la vitamina D y los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 en trastornos autoinmunes: revisión de la literatura. Los trastornos autoinmunes representan una familia de al menos 80 condiciones diferentes que surgen de una respuesta aberrante del sistema inmunológico resultando finalmente en la destrucción de tejidos y órganos específicos del cuerpo. Es importante destacar que durante las últimas tres décadas los estudios epidemiológicos han proporcionado evidencia de un aumento constante en la incidencia y prevalencia de trastornos autoinmunes. En los últimos años, varios estudios han demostrado que la vitamina D y los ácidos grasos poliinsaturados (AGPs) omega-3 ejercen propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias sinérgicas que pueden aprovecharse positivamente para la prevención y el tratamiento de trastornos autoinmunes. En este sentido, el reciente ensayo clínico denominado VITAL (ensayo de vitamina D y omega 3); un estudio a gran escala, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo encontró que la suplementación conjunta de vitamina D y AGPs omega-3 (VIDOM) puede reducir la incidencia de enfermedades autoinmunes. En esta revisión de la literatura, resumimos los mecanismos moleculares detrás de las propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias de la vitamina D y los AGPs omega-3, así como la posible interacción bidireccional entre el metabolismo de la vitamina D y el metabolismo de los AGPs omega-3 que justifica la co-suplementación VIDOM en trastornos autoinmunes. **Arch Latinoam Nutr 2023; 73(3): 223-232.**

Palabras clave: enfermedades autoinmunes, autoinmunidad, vitamina D, ácidos grasos poliinsaturados omega-3, nutrición inmunomoduladora, inmunonutrición.

Abstract: Immunomodulatory role of vitamin D and omega-3 polyunsaturated fatty acids in autoimmune disorders: Literature Review. Autoimmune disorders represent a family of at least 80 different conditions that arise from an aberrant immune system response, which ultimately results in the destruction of specific body tissues and organs. It is important to highlight that during the last three decades epidemiological studies have provided evidence of a steady increase in the incidence and prevalence of autoimmune disorders. In recent years, several studies have shown that vitamin D and omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) exert synergistic immunomodulatory and anti-inflammatory properties that can be positively harnessed for the prevention and treatment of autoimmune disorders. In this sense, the recent clinical trial called VITAL (Vitamin D and Omega 3 trial) - a large, randomized, double-blind, placebo-controlled study - found that co-supplementation of vitamin D and omega-3 PUFAs (VIDOM) can reduce the incidence of autoimmune diseases. In this literature review, we summarize the molecular mechanisms behind the immunomodulatory and anti-inflammatory properties of vitamin D and omega-3 PUFAs, as well as the possible bidirectional interaction between vitamin D metabolism and omega-3 PUFA metabolism that justifies VIDOM co-supplementation in autoimmune disorders. **Arch Latinoam Nutr 2023; 73(3): 223-232.**

Keywords: autoimmune disorders, autoimmunity, vitamin D, omega-3 PUFAs, immunomodulatory nutrition, nutritional immunology.

¹Network of Immunity in Infection, Malignancy and Autoimmunity (NIIMA), Universal Scientific Education and Research Network (USERN), Colonia Centroamérica L-823,14048, Managua, Nicaragua. ² Department of Systems Medicine, University of Rome Tor Vergata, Via Montpellier 1, 00133 Rome, Italy. ³ Department of Human Sciences and Promotion of the Quality of Life, San Raffaele Roma Open University, Via di Val Cannuta 247, 00166 Rome, Italy. ⁴ Department of Neurology, Evelyn F. McKnight Brain Institute, University of Miami Miller School of Medicine, 1120 NW 14th St, Miami, FL 33136, USA. ⁵ Cell Transplant Center, Diabetes Research Institute (DRI), University of Miami

Miller School of Medicine, 1450 NW 10th Ave, Miami, FL 33136, USA. ⁶ Section of Diabetes and Metabolic Disorders, UniCamillus, Saint Camillus International University of Health Sciences, Via di Sant'Alessandro 8, 00131 Rome, Italy. ⁷ Network of Immunity in Infection, Malignancy and Autoimmunity (NIIMA), Universal Scientific Education and Research Network (USERN), Via Cola di Rienzo 28, 00192 Rome, Italy. Autor para la correspondencia: Marco Infante, MD, PhD, FACN, e-mail: marco.infante@unicamillus.org

Introducción

Esta revisión ha sido escrita a la luz de los resultados del ensayo clínico VITAL (ensayo de vitamina D y omega 3) que se llevó a cabo en los Estados Unidos en el cual se investigó si la vitamina D y los ácidos grasos poliinsaturados (AGPs) omega-3 reducen el riesgo de enfermedades autoinmunes (1). Este fue un estudio a gran escala, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. La vitamina D se administró como colecalciferol (vitamina D3) a una dosis de 2,000 UI/día, mientras que los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 marinos se administraron a una dosis de 1 g/día (como una cápsula de aceite de pescado que contenía 460 mg de ácido eicosapentaenoico y 380 mg de ácido docosahexaenoico). El ensayo incluyó a 25.871 participantes, de los cuales 12.786 eran hombres \geq 50 años y 13.085 mujeres \geq 55 años al momento de la inscripción. Se siguió a los participantes durante una media de 5,3 años. Al inicio del período de seguimiento los participantes reportaron sus enfermedades autoinmunes y estas enfermedades fueron confirmadas por una revisión extensa de registros médicos. Para el grupo de vitamina D, 123 participantes en el grupo de tratamiento y 155 participantes en el grupo de placebo tenían enfermedad autoinmune confirmada (razón de riesgo ajustada 0,78, intervalo de confianza del 95%: 0,61 a 0,99, valor de $p = 0,05$). Para el grupo de AGPs omega-3, la enfermedad autoinmune confirmada estuvo presente en 130 participantes en el grupo de tratamiento y en 148 participantes en el grupo de placebo (razón de riesgo ajustada 0,85, intervalo de confianza del 95% 0,67 a 1,08, valor de $p = 0,19$) (1).

La suplementación con vitamina D durante 5 años, con o sin AGPs omega-3, redujo la enfermedad autoinmune en un 22%, mientras que la suplementación de AGPs omega-3, con o sin vitamina D, redujo la tasa de enfermedades autoinmunes en un 15%. No obstante, ambos brazos de tratamiento mostraron efectos mayores que el brazo de referencia (compuesto por placebo de vitamina D y placebo de AGPs omega-3) (1).

Adicionalmente, es importante notar la diferencia que se observó al comparar los resultados de los grupos de tratamiento; la cual denota una superioridad en los beneficios conferidos por la vitamina D3. Estos resultados coinciden con lo que hemos planteado en trabajos anteriores que involucran hallazgos preliminares de los efectos beneficiosos de la vitamina D y la co-suplementación con AGPs omega-3 (VIDOM) en el contexto de enfermedades autoinmunes (2-5).

Carga global de los trastornos autoinmunes

Las enfermedades autoinmunes representan una familia de al menos 80 condiciones diferentes que resultan de una respuesta anormal del sistema inmunológico que finalmente conduce a la destrucción de tejidos y órganos específicos del cuerpo (6). Los datos epidemiológicos proporcionan evidencia de un aumento constante en la incidencia y prevalencia de enfermedades autoinmunes durante las últimas tres décadas (7). Es importante destacar que las condiciones autoinmunes están asociadas con una carga de enfermedad significativa debido a su naturaleza crónica y la necesidad frecuente de uso de por vida de terapias modificadoras de la enfermedad tales como fármacos inmunomoduladores y/o inmunosupresores que no están libres de efectos secundarios en el corto y largo plazo. Aunque la etiología y la fisiopatología de las enfermedades autoinmunes no se entienden por completo, el desarrollo de tales condiciones generalmente requiere la presencia concomitante de predisposición genética y factores ambientales, (p. ej. factores dietéticos, infecciones, medicamentos, entre otros) que desencadenan vías inmunitarias que conducen a la destrucción de tejidos (8, 9). En la actualidad, no se conocen terapias efectivas capaces de reducir la incidencia y prevenir el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Por lo tanto, existe una gran necesidad de estrategias concomitantes no farmacológicas y nutricionales capaces de detener esta peligrosa tendencia. En este sentido, los resultados recientes del estudio VITAL (1) son de gran importancia clínica, ya que tanto la vitamina D como los AGPs omega-3 son complementos nutricionales seguros, bien tolerados y económicos que pueden ser especialmente beneficiosos en personas portadoras de enfermedades autoinmunes o con más factores de riesgo (p. ej. sexo femenino o antecedentes familiares conocidos de enfermedades autoinmunes) para el desarrollo de tales enfermedades. La

incidencia global de enfermedades autoinmunes es de aproximadamente 3-5% y está aumentando particularmente en países occidentalizados debido al cambio de patrones dietéticos tradicionales hacia patrones occidentalizados (“transición nutricional”) (10-12). Dicha tendencia, llevó a la comunidad científica a investigar posibles intervenciones nutricionales dirigidas a reducir el riesgo de enfermedades autoinmunes (11). Se ha postulado que el rápido aumento de la incidencia de enfermedades autoinmunes en países desarrollados y en poblaciones migrantes puede ser consecuencia de factores ambientales más que genéticos (11). Una hipótesis fisiopatológica que explica esta tendencia en los países occidentalizados es el llamado “síndrome del intestino permeable”, una condición caracterizada por una mayor permeabilidad intestinal, integridad alterada de la barrera epitelial intestinal humana, disfunción de las uniones estrechas y alteración en la composición de la microbiota intestinal. El síndrome del intestino permeable favorece la inflamación local y sistémica. La malabsorción resultante aumenta el riesgo de déficit de diferentes macronutrientes y micronutrientes, tales como la deficiencia de vitamina D, que se ha asociado con un mayor riesgo de enfermedades autoinmunes (11, 13-17). También vale la pena recordar que la barrera epitelial intestinal controla el equilibrio entre la tolerancia y la inmunidad a los antígenos no propios a través de sus uniones estrechas intercelulares (18). La desregulación del tráfico finamente sintonizado de macromoléculas en individuos genéticamente susceptibles puede conducir a trastornos autoinmunes tanto intestinales como extraintestinales (18). El síndrome del intestino permeable probablemente sea causado por los aditivos alimentarios industriales comúnmente utilizados en las dietas occidentalizadas actuales y los alimentos procesados (11, 19, 20). Además, un régimen alimentario occidentalizado es rico en grasas saturadas y AGPs omega-6, que ejercen propiedades proinflamatorias y pueden aumentar el riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes (11, 21, 22). Por otro lado, las dietas antiinflamatorias, ricas en fibras y ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (como la dieta Mediterránea), podría prevenir el síndrome del intestino permeable y preservar la integridad de la barrera epitelial intestinal, así como la composición de la microbiota intestinal, lo que puede resultar en la prevención de enfermedades autoinmunes y otras enfermedades crónicas no transmisibles (11, 21, 23).

Vitamina D y enfermedades autoinmunes

Durante las últimas tres décadas, ha quedado claro que el papel de la vitamina D va más allá de la regulación de la homeostasis ósea y del calcio (14, 24). De hecho, la vitamina D ejerce una serie de propiedades antiinfecciosas, antiinflamatorias e inmunomoduladoras al actuar sobre el receptor de vitamina D (VDR), que se ha identificado en casi todas las células inmunitarias (25, 26). Estas propiedades implican: i) la inhibición de la producción de citocinas proinflamatorias (27); ii) la reducción de la capacidad de presentación de antígenos y la capacidad de estimulación de las células T para la presentación de antígenos (28-34); iii) la regulación positiva de las células T reguladoras (Tregs) (35); iv) la promoción del cambio del fenotipo efector de células T (células Th1 y Th17) hacia un fenotipo regulador antiinflamatorio (Th2) (36-38); v) la promoción de la transición de células Th1 secretoras de interferón-gamma proinflamatorio (IFN- γ) a células productoras de interleucina-10 supresoras (39); y vi) la promoción del cambio de polarización de macrófagos desde el fenotipo proinflamatorio M1 hacia el fenotipo antiinflamatorio M2 (40). Además de ser objetivos de la vitamina D, las células inmunitarias (macrófagos, células dendríticas, linfocitos T y B) se muestran también como productores locales de vitamina D, ya que expresan las enzimas activadoras de vitamina D clave 25-hidroxilasa y 1 α -hidroxilasa que catalizan la conversión local de precursores inactivos de vitamina D en la forma biológicamente activa calcitriol (41).

La deficiencia de vitamina D actualmente representa una pandemia mundial que afecta a más de mil millones de personas en todos los grupos de edad (42). La prevalencia general de la deficiencia de vitamina D es elevada incluso en América Latina, con una tasa de prevalencia que oscila entre el 8 % y el 34 % (43, 44). Creciente evidencia sugiere que la deficiencia de vitamina D puede desempeñar un papel en la fisiopatología de diferentes enfermedades autoinmunes e inflamatorias como la diabetes tipo 1, la esclerosis múltiple,

el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide, entre otras (13-15). Por lo tanto, la suplementación con vitamina D ha sido propuesta e investigada como un potencial tratamiento inmunomodulador adyuvante válido para las condiciones mencionadas (13). Un aspecto importante a considerar es la concentración óptima de vitamina D circulante encaminada a lograr las acciones antiinflamatorias e inmunomoduladoras que ejerce el calcitriol. La evidencia emergente sugiere que los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] ≥ 40 ng/mL (ligeramente por encima de los que se consideran suficientes para la salud ósea) son óptimos para lograr las propiedades antiinfecciosas, antiinflamatorias e inmunomoduladoras de vitamina D *in vivo* (14, 45-47). En este sentido, una ingesta dietética y/o suplementaria de vitamina D3 de 4000-6000 UI/día es generalmente segura y efectiva para alcanzar y mantener dichas concentraciones circulantes de 25(OH)D en adultos (47).

AGPs omega-3, AGPs omega-6 y enfermedades autoinmunes

Durante las últimas décadas, las dietas occidentales han evolucionado progresivamente hacia una mayor cantidad de AGPs omega-6 en comparación con los AGPs omega-3. Se sabe que los AGPs omega-3 y omega-6 ejercen propiedades antiinflamatorias y proinflamatorias, respectivamente (21, 48).

El ácido araquidónico (AA), un AGP omega-6, es el precursor de los eicosanoides proinflamatorios (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos), que median en el inicio de la inflamación aguda y juegan un papel importante en la modulación de la permeabilidad endotelial, la quimiotaxis de neutrófilos y la agregación plaquetaria (48-50). Por el contrario, los AGPs omega-3 desempeñan un papel antiinflamatorio al desplazar al AA en los fosfolípidos de membrana, reducir la síntesis de eicosanoides proinflamatorios y favorecer la resolución de la inflamación, ya que representan los

precursores de un grupo de mediadores lipídicos que se denominan colectivamente “mediadores pro-resolutivos especializados” (también denominados SPMs, por sus siglas en inglés “*specialized pro-resolving mediators*”). Los SPMs incluyen resolvinas, protectinas y maresinas (51). Los SPMs son producidos por neutrófilos y macrófagos durante la resolución de la inflamación, promoviendo eventos celulares clave como el cambio de macrófagos al fenotipo antiinflamatorio M2, el cese de la infiltración de neutrófilos y la eliminación de células apoptóticas (51, 52). Los SPMs también han surgido como moduladores endógenos del estrés oxidativo (53). El AGP omega-3 de cadena larga ácido eicosapentaenoico (EPA, 20:5n-3) es el precursor de las resolvinas de la serie E (RvE1, RvE2 y RvE3), mientras que el AGP omega-3 de cadena larga ácido docosahexaenoico (DHA, 22:6n-3) conduce a la generación de tres familias distintas de SPMs, a saber, resolvinas de la serie D (RvD1, RvD2, RvD3, RvD4), protectinas (protectina D1, también conocida como neuroprotectina D1 cuando se forma en el sistema nervioso), y maresinas (51, 54).

Los valores circulantes aumentados del cociente omega-6/omega-3 y del cociente AA/EPA se han propuesto como biomarcadores de inflamación sistémica (55-58). El valor óptimo de la relación AA/EPA para reducir la inflamación celular y sistémica debe estar entre 1.5 y 3, aunque suele ser mayor en los países industrializados (por ejemplo, es 18 en la población estadounidense promedio) debido al alto consumo de ácido linoleico en las dietas occidentalizadas (21).

Existe una creciente evidencia de modelos genéticos en ratones y estudios clínicos sobre las funciones y los mecanismos de los AGPs omega-3 y sus metabolitos en la prevención y el tratamiento de diferentes enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la esclerosis múltiple, y diabetes mellitus tipo 1 (59). En este sentido, Löfvenborg *et al.* (60) demostraron recientemente que las personas con niveles altos (≥ 167.5 unidades/mL) del autoanticuerpo de los islotes ácido glutámico descarboxilasa (isoforma de 65 kDa, GAD65) y niveles bajos de AGPs n-3 de fosfolípidos plasmáticos totales tenían un índice de riesgo de diabetes cuatro veces mayor en comparación con sujetos sin anticuerpos con AGPs n-3 alto, lo que sugiere que la elevada ingesta de pescado o las concentraciones relativas de AGPs n-3 en plasma pueden reducir en parte el riesgo de diabetes conferido por la positividad del anticuerpo GAD65.

Muchos de los efectos beneficiosos de los AGPs omega-3 se remontan a sus acciones antiinflamatorias, incluso a través de la regulación de la actividad de mTOR (*mammalian target of rapamycin*) (59). En diversas publicaciones se ha descrito como la rapamicina (el inhibidor de mTOR) inhibe la proliferación de células T, así como la diferenciación a células Th1 (61), y la promoción de diferenciación de células T CD4+ vírgenes en Tregs (62). Dichos estudios demostraron a su vez, que los PUFA omega-3 y omega-6 tienen un impacto opuesto en la regulación de los complejos mTOR, dictando así el destino de diferenciación de las células T CD4+ después del tratamiento con AGPs. En tanto, el EPA y DHA disminuyeron la fosforilación de la proteína ribosomal S6 (indicativo de la inhibición de la actividad de mTORC1), no así el AGP omega-6 AA que aumentó los niveles de fosforilación de la proteína S6 al activar mTORC1 (*mammalian target of rapamycin complex 1*) (22, 59, 63). Además, se demostró que las resolvinas de la serie D (RvD1 y RvD2) y la maresina 1 (MaR1) modulan las respuestas inmunitarias adaptativas en los linfocitos de sangre periférica humana: i) reduciendo la producción de citocinas por parte de las células T CD8+ activadas y las células Th1 y Th17 y ii) previniendo la diferenciación de células T CD4+ vírgenes en células Th1 y Th17, todo esto sin modular los receptores inhibidores de células T; ni anular a su capacidad para proliferar (64). Estos mecanismos tienen implicaciones importantes para las enfermedades autoinmunes. Por ejemplo, se demostró que los SPMs se alteran diferencialmente en la sangre periférica de pacientes con esclerosis múltiple, la reducción significativa de la mayoría de estos mediadores se correlaciona con la progresión de la enfermedad (65). Estos hallazgos sugieren que los SPMs son nuevos biomarcadores de diagnóstico y agentes terapéuticos potencialmente seguros para los trastornos autoinmunes.

Justificación de la suplementación conjunta VIDOM basada en la posible interacción bilateral entre la vitamina D y el metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y omega-6

La hipovitaminosis D y las deficiencias de AGPs omega-3 pueden representar factores de riesgo ambientales claves para el desarrollo de enfermedades autoinmunes. De hecho, el déficit de vitamina D y AGPs omega-3 pueden estar asociadas con un aumento de la inflamación sistémica (14, 25, 66).

La vitamina D y los AGPs omega-3, cuando se administran en combinación (como suplementación VIDOM) pueden ejercer acciones antiinflamatorias e inmunomoduladoras sinérgicas en mayor medida que cuando se administran aislados. De hecho, las concentraciones circulantes adecuadas de vitamina D (valores séricos de 25-hidroxivitamina D iguales o superiores a 30 ng/mL) y AGPs omega-3 (según valores óptimos de relación AA/EPA que oscilan entre 1.5 y 3) (21, 67) pueden contribuir a reducir la inflamación sistémica. En consecuencia, los estudios preliminares de intervención y los ensayos clínicos demostraron que la suplementación conjunta con VIDOM produce beneficios significativos en diferentes entornos clínicos, incluida la resistencia a la insulina y la enfermedad del hígado graso no alcohólico (68), prediabetes (69), diabetes mellitus tipo 2 asociada con cardiopatía coronaria (70), diabetes mellitus gestacional (71, 72), síndrome de ovario poliquístico (73), diabetes mellitus tipo 1 (2, 3, 5, 15, 74), enfermedad inflamatoria intestinal (75), y trastorno del espectro autista (76). Dichos efectos beneficiosos probablemente surjan de las propiedades sinérgicas antiinflamatorias, antioxidantes e inmunomoduladoras ejercidas por la vitamina D y los AGPs omega-3. De manera que es plausible que existan interacciones entre el metabolismo de la vitamina D y el metabolismo de los AGPs omega-3 y omega-6. Curiosamente, un estudio realizado por Nandi *et al.*, (77) en ratas hembras embarazadas demostró que los animales con deficiencia de vitamina D exhibieron niveles más altos de AA en la sangre y el hígado en comparación con los animales de control con niveles dietéticos normales de vitamina D. Esto estuvo acompañado por un índice más alto de actividad de delta-5 desaturasa plasmática (77). La delta-5 desaturasa es una enzima limitante de la velocidad en la síntesis de AGPs, se expresa principalmente en el hígado y cataliza la síntesis del AGP omega-6 AA proinflamatorio y del AGP omega-3 EPA mediante la introducción de enlaces dobles en la posición delta-5 de la cadena de ácidos grasos (78). Estos hallazgos sugieren que la deficiencia materna de vitamina D influye

en la actividad y expresión del ácido graso desaturasa, alterando así el metabolismo de los ácidos grasos maternos. Además, un estudio realizado en un modelo de daño renal de 5/6 de nefrectomía en ratas mostró que los AGPs omega-3 y la vitamina D3 (colecalfiferol) pueden aumentar sinérgicamente los niveles de 1,25-dihidroxitamina D [1,25(OH)2D] al inhibir la expresión de la enzima catabolizante de vitamina D 24-hidroxilasa en los riñones y en el hígado, y al aumentar la expresión de la enzima activadora de vitamina D 1 α -hidroxilasa en el hígado (79). La evidencia indica que los AGPs omega-3 pueden modular el metabolismo y la activación de la vitamina D. Además, estos hallazgos también pueden explicar los resultados de un estudio anterior que reportó un aumento significativo en los niveles circulantes de 1,25(OH)2D después de 6 meses de suplementación con AGPs omega-3 en pacientes en diálisis (80).

Otro estudio piloto realizado en pacientes en hemodiálisis con hipovitaminosis D mostró que la administración de colecalfiferol más AGPs omega-3 durante 12 semanas condujo a una mayor proporción en la cantidad de 1,25(OH)2D en relación a 25(OH)D (que refleja la activación de la enzima 1 α -hidroxilasa), en comparación con el grupo que recibió colecalfiferol más aceite de oliva, aunque este cambio no fue significativo (81). Esto puede sugerir que la suplementación con AGPs omega-3, incluido el DHA, puede ser mejor que el tratamiento de control en términos de regulación de los niveles de 1,25(OH)2D (81). Una revisión sistemática reciente y un metanálisis de dosis-respuesta de diez ensayos controlados aleatorizados que evaluaron la influencia de la suplementación con AGPs omega-3 en los niveles de 25(OH)D mostraron un aumento general significativo en los niveles de 25(OH)D después de la ingesta de AGPs omega-3 (82). Los autores también encontraron que los niveles de 25(OH)D habían aumentado significativamente cuando la intervención se prolongó por un periodo mayor de 8 semanas y cuando la concentración 25(OH)D sérica basal fué <20 ng/mL (82).

Conclusiones

La suplementación conjunta VIDOM es muy prometedora y puede ser una opción potencial, segura, económica y eficaz para la prevención y el tratamiento de los trastornos autoinmunes y las afecciones mediadas por el sistema inmunitario, que actualmente representan una carga económica y de salud significativa en todo el mundo. Se conoce que los efectos beneficiosos de la vitamina D y los AGPs omega-3 sobre la autoinmunidad pueden estar mediados por sus propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras sinérgicas. De hecho, es probable que estas propiedades mejoren cuando estos compuestos se administran juntos, dada la interacción bidireccional que existe entre el metabolismo de la vitamina D y el metabolismo de los AGPs omega-3 y omega-6. Esta hipótesis ha sido ampliamente investigada por diversos autores y en múltiples contextos, entre ellos; el gran ensayo controlado aleatorizado VITAL que discutimos en esta revisión de la literatura. Según la evidencia generada tanto por estudios preclínicos y clínicos, una mejor comprensión de las interacciones y acciones de la vitamina D y los AGPs omega-3 sin duda allanará el camino para una nueva área terapéutica en el campo de la nutrición inmunomoduladora.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

References

1. Hahn J, Cook NR, Alexander EK, Friedman S, Walter J, Bubes V, *et al.* Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ.* 2022;376:e066452. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-066452>
2. Cadario F, Savastio S, Rizzo AM, Carrera D, Bona G, Ricordi C. Can Type 1 diabetes progression be halted? Possible role of high dose vitamin D and omega 3 fatty acids. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(7):1604-1609. PMID: 28429367.
3. Cadario F, Savastio S, Ricotti R, Rizzo AM, Carrera D, Maiuri L, *et al.* Administration of vitamin D and high dose of omega 3 to sustain remission of type 1 diabetes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(2):512-515. https://doi.org/10.26355/eurrev_201801_14203

4. Ricordi C, Clare-Salzler M, Infante M, Baggerly C, Aliano J, McDonnell S, et al. Vitamin D and Omega 3 Field Study on Progression of Type 1 Diabetes. *CellR4 Repair Replace Regen Reprogram*. 2019;7: e2737. doi: 10.32113/cellr4_20198_2737.
5. Baidal DA, Ricordi C, Garcia-Contreras M, Sonnino A, Fabbri A. Combination high-dose omega-3 fatty acids and high-dose cholecalciferol in new onset type 1 diabetes: a potential role in preservation of beta-cell mass. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(15):3313-3318. PMID: 27467009.
6. Rose NR. Prediction and Prevention of Autoimmune Disease in the 21st Century: A Review and Preview. *Am J Epidemiol*. 2016;183(5):403-406. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv292>
7. Lerner A, Jeremias P, Matthias T. The World Incidence and Prevalence of Autoimmune Diseases is Increasing. *International Journal of Celiac Disease*, 2015; 3(4), 151-155. doi: 10.12691/ijcd-3-4-8 |
8. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med*. 2015;278(4):369-395. <https://doi.org/10.1111/joim.12395>
9. Brooks WH. Mechanisms and pathophysiology of autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012;42(1):1-4. <https://doi.org/10.1007/s12016-011-8298-3>
10. Okada H, Kuhn C, Feillet H, Bach JF. The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin Exp Immunol*. 2010;160(1):1-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2010.04139.x>
11. Mazzucca CB, Raineri D, Cappellano G, Chiocchetti A. How to Tackle the Relationship between Autoimmune Diseases and Diet: Well Begun Is Half-Done. *Nutrients*. 2021;13(11): 3956. <https://doi.org/10.3390/nu13113956>
12. Sharif K, Amital H, Shoenfeld Y. The role of dietary sodium in autoimmune diseases: The salty truth. *Autoimmun Rev*. 2018; 17(11): 1069-1073. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.05.007>
13. Dankers W, Colin EM, van Hamburg JP, Lubberts E. Vitamin D in Autoimmunity: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential. *Front Immunol*. 2016;7:697. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00697>
14. Caprio M, Infante M, Calanchini M, Mammi C, Fabbri A. Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskeletal effects. *Eat Weight Disord*. 2017;22(1):27-41. <https://doi.org/10.1007/s40519-016-0312-6>
15. Infante M, Ricordi C, Sanchez J, Clare-Salzler MJ, Padilla N, Fuenmayor V, et al. Influence of Vitamin D on Islet Autoimmunity and Beta-Cell Function in Type 1 Diabetes. *Nutrients*. 2019;11(9):2185. <https://doi.org/10.3390/nu11092185>
16. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2006;296(23):2832-2838. <https://doi.org/10.1001/jama.296.23.2832>
17. Murdaca G, Tonacci A, Negrini S, Greco M, Borro M, Puppo F, et al. Emerging role of vitamin D in autoimmune diseases: An update on evidence and therapeutic implications. *Autoimmun Rev*. 2019;18(9):102350. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102350>
18. Fasano A, Shea-Donohue T. Mechanisms of disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005;2(9):416-422. <https://doi.org/10.1038/ncpgasthep0259>
19. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, Kamada N, Hickey CA, Wolter M, et al. A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. *Cell*. 2016;167(5):1339-1353.e21. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.043>
20. Lerner A, Matthias T. Changes in intestinal tight junction permeability associated with industrial food additives explain the rising incidence of autoimmune disease. *Autoimmun Rev*. 2015;14(6):479-489. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.01.009>
21. Sears B. Anti-inflammatory Diets. *J Am Coll Nutr*. 2015;34 Suppl 1:14-21. <https://doi.org/10.1080/07315724.2015.1080105>
22. Bi X, Li F, Liu S, Jin Y, Zhang X, Yang T, et al. ω -3 polyunsaturated fatty acids ameliorate type 1 diabetes and autoimmunity. *J Clin Invest*. 2017;127(5):1757-1771. <https://doi.org/10.1172/jci87388>
23. Infante M, Fabbri A, Ricordi C. Towards a sustainable prevention of type 2 diabetes. Europe and Food Report 2021, Barilla Center for Food & Nutrition Foundation (BCFN, 2021, pp. 44-47; <https://www.fondazionebarilla.com/wp-content/uploads/2021/02/europe-and-food.pdf>)
24. Caprio M, Mammi C, Rosano GM. Vitamin D: a novel player in endothelial function and dysfunction. *Arch Med Sci*. 2012;8(1):4-5. doi: 10.5114/aoms.2012.27271.
25. Fabbri A, Infante M, Ricordi C. Editorial - Vitamin D status: a key modulator of innate immunity and natural defense from acute viral respiratory infections. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(7):4048-4052. https://doi.org/10.26355/eurrev_202004_20876
26. Arora J, Wang J, Weaver V, Zhang Y, Cantorna MT. Novel insight into the role of the vitamin D receptor in the development and function of the immune system. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2022;219:106084. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2022.106084>
27. Zhang Y, Leung DY, 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*. 2012;188(5):2127-2135. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1102412>
28. Overbergh L, Decallonne B, Valckx D, Verstuyf A, Depovere J, Laureys J, et al. Identification and immune regulation of 25-hydroxyvitamin D-1-alpha-hydroxylase in murine macrophages. *Clin Exp Immunol*. 2000;120(1):139-146. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2000.01204.x>
29. Korf H, Wenes M, Stijlemans B, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 curtails the inflammatory and T cell stimulatory capacity

- of macrophages through an IL-10-dependent mechanism. *Immunobiology*. 2012;217(12):1292-1300. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2012.07.018>
30. Piemonti L, Monti P, Sironi M, et al. Vitamin D3 affects differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol*. 2000;164(9):4443-4451. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.9.4443>
31. Penna G, Adorini L. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol*. 2000;164(5):2405-2411. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.5.2405>
32. Gauzzi MC, Purificato C, Donato K, et al. Suppressive effect of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 on type I IFN-mediated monocyte differentiation into dendritic cells: impairment of functional activities and chemotaxis. *J Immunol*. 2005;174(1):270-276. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.1.270>
33. Ferreira GB, van Etten E, Verstuyf A, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 alters murine dendritic cell behaviour in vitro and in vivo. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(8):933-41. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1275>
34. Saul L, Mair I, Ivens A, Brown P, Samuel K, Campbell JDM, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Restrains CD4+ T Cell Priming Ability of CD11c+ Dendritic Cells by Upregulating Expression of CD31. *Front Immunol*. 2019;10:600. doi: 10.3389/fimmu.2019.00600.
35. Jeffery LE, Burke F, Mura M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J Immunol*. 2009;183(9):5458-5467. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803217>
36. Overbergh L, Decallonne B, Waer M, et al. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 induces an autoantigen-specific T-helper 1/T-helper 2 immune shift in NOD mice immunized with GAD65 (p524-543). *Diabetes*. 2000;49(8):1301-137. <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.8.1301>
37. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol*. 2001;167(9):4974-4980. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.9.4974>
38. Bouillon R, Lieben L, Mathieu C, Verstuyf A, Carmeliet G. Vitamin D action: lessons from VDR and Cyp27b1 null mice. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2013;10 Suppl 2:354-366. PMID: 23858619.
39. Chauss D, Freiwald T, McGregor R, et al. Autocrine vitamin D signaling switches off pro-inflammatory programs of T. *Nat Immunol*. 2022;23(1):62-74. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01080-3>
40. Zhang X, Zhou M, Guo Y, Song Z, Liu B. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ Promotes High Glucose-Induced M1 Macrophage Switching to M2 via the VDR-PPAR γ Signaling Pathway. *Biomed Res Int*. 2015;2015:157834. <https://doi.org/10.1155/2015/157834>
41. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol*. 2010;10(4):482-496. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2010.04.001>
42. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):153-165. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>
43. Mendes MM, Gomes APO, Araújo MM, Coelho ASG, Carvalho KMB, Botelho PB. Prevalence of vitamin D deficiency in South America: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2023. nuad010. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuad010>
44. Brito A, Cori H, Olivares M, Fernanda Mujica M, Cediél G, López de Romaña D. Less than adequate vitamin D status and intake in Latin America and the Caribbean: a problem of unknown magnitude. *Food Nutr Bull*. 2013;34(1):52-64. <https://doi.org/10.1177/156482651303400107>
45. Velikova T, Fabbri A, Infante M. The role of vitamin D as a potential adjuvant for COVID-19 vaccines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(17):5323-5237. https://doi.org/10.26355/eurrev_202109_26637
46. Borsche L, Glauner B, von Mendel J. COVID-19 Mortality Risk Correlates Inversely with Vitamin D3 Status, and a Mortality Rate Close to Zero Could Theoretically Be Achieved at 50 ng/mL 25(OH)D3: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021;13(10):3596. <https://doi.org/10.3390/nu13103596>
47. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*. 2020;12(7):2097. <https://doi.org/10.3390/nu12072097>
48. Simonetto M, Infante M, Sacco RL, Rundek T, Della-Morte D. A Novel Anti-Inflammatory Role of Omega-3 PUFAs in Prevention and Treatment of Atherosclerosis and Vascular Cognitive Impairment and Dementia. *Nutrients*. 2019;11(10):2279. <https://doi.org/10.3390/nu11102279>
49. Flower RJ. Prostaglandins, bioassay and inflammation. *Br J Pharmacol*. 2006;147 Suppl 1(Suppl 1):S182-S192. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706506>
50. Samuelsson B, Dahlén SE, Lindgren JA, Rouzer CA, Serhan CN. Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis, and biological effects. *Science*. 1987;237(4819):1171-6.
51. Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature*. 2014;510(7503):92-101. <https://doi.org/10.1038/nature13479>
52. Serhan CN, Chiang N. Resolution phase lipid mediators of inflammation: agonists of resolution. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13(4):632-640. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2013.05.012>
53. Leuti A, Maccarrone M, Chiurchiù V. Proresolving Lipid Mediators: Endogenous Modulators of Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:8107265. <https://doi.org/10.1155/2019/8107265>
54. Spite M, Clària J, Serhan CN. Resolvins, specialized proresolving lipid mediators, and their potential roles in metabolic diseases. *Cell Metab*. 2014;19(1):21-36. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.10.006>

55. DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH. Importance of maintaining a low omega-6/omega-3 ratio for reducing inflammation. *Open Heart*. 2018;5(2):e000946. <https://doi.org/10.1136%2Fopenhrt-2018-000946>
56. Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother*. 2002;56(8):365-379. [https://doi.org/10.1016/s0753-3322\(02\)00253-6](https://doi.org/10.1016/s0753-3322(02)00253-6)
57. Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2008;233(6):674-688. <https://doi.org/10.3181/0711-mr-311>
58. Infante M, Ricordi C, Baidal DA, et al. VITAL study: an incomplete picture? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019; 23(7): 3142-3147. https://doi.org/10.26355/eurev_201904_17599
59. Li X, Bi X, Wang S, Zhang Z, Li F, Zhao AZ. Therapeutic Potential of ω -3 Polyunsaturated Fatty Acids in Human Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2019;10:2241. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02241>
60. Löfvenborg JE, Carlsson S, Andersson T, et al. Interaction Between GAD65 Antibodies and Dietary Fish Intake or Plasma Phospholipid n-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Incident Adult-Onset Diabetes: The EPIC-InterAct Study. *Diabetes Care*. 2021;44(2):416-24. <https://doi.org/10.2337/dc20-1463>
61. Søyland E, Nenseter MS, Braathen L, Drevon CA. Very long chain n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids inhibit proliferation of human T-lymphocytes in vitro. *Eur J Clin Invest*. 1993;23(2):112-121. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1993.tb00750.x>
62. Delgoffe GM, Kole TP, Zheng Y, et al. The mTOR kinase differentially regulates effector and regulatory T cell lineage commitment. *Immunity*. 2009;30(6):832-844. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.04.014>
63. Chi H. Regulation and function of mTOR signalling in T cell fate decisions. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(5):325-338. <https://doi.org/10.1038/nri3198>
64. Chiurchiù V, Leuti A, Dalli J, et al. Proresolving lipid mediators resolvin D1, resolvin D2, and maresin 1 are critical in modulating T cell responses. *Sci Transl Med*. 2016;8(353):353ra111. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf7483>
65. Kooij G, Troletti CD, Leuti A, et al. Specialized proresolving lipid mediators are differentially altered in peripheral blood of patients with multiple sclerosis and attenuate monocyte and blood-brain barrier dysfunction. *Haematologica*. 2020;105(8):2056-2070. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.219519>
66. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. *Nutrients*. 2010;2(3):355-374. <https://doi.org/10.3390/nu2030355>
67. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
68. Della Corte C, Carpino G, De Vito R, et al. Docosahexanoic Acid Plus Vitamin D Treatment Improves Features of NAFLD in Children with Serum Vitamin D Deficiency: Results from a Single Centre Trial. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168216. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168216>
69. Rajabi-Naeeni M, Dolatian M, Qorbani M, Vaezi AA. The effect of omega-3 and vitamin D co-supplementation on glycemic control and lipid profiles in reproductive-aged women with pre-diabetes and hypovitaminosis D: a randomized controlled trial. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:41. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00549-9>
70. Talari HR, Najafi V, Raygan F, Mirhosseini N, Ostadmohammadi V, Amirani E, et al. Long-term vitamin D and high-dose n-3 fatty acids' supplementation improve markers of cardiometabolic risk in type 2 diabetic patients with CHD. *Br J Nutr*. 2019;122(4):423-430. <https://doi.org/10.1017/s0007114519001132>
71. Jamilian M, Samimi M, Ebrahimi FA, et al. The effects of vitamin D and omega-3 fatty acid co-supplementation on glycemic control and lipid concentrations in patients with gestational diabetes. *J Clin Lipidol*. 2017;11(2):459-468. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.01.011>
72. Razavi M, Jamilian M, Samimi M, et al. The effects of vitamin D and omega-3 fatty acids co-supplementation on biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes. *Nutr Metab (Lond)*. 2017;14:80. <https://doi.org/10.1186/s12986-017-0236-9>
73. Jamilian M, Samimi M, Mirhosseini N, et al. The influences of vitamin D and omega-3 co-supplementation on clinical, metabolic and genetic parameters in women with polycystic ovary syndrome. *J Affect Disord*. 2018;238:32-33. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.05.027>
74. Infante M, Ricordi C, Padilla N, et al. The Role of Vitamin D and Omega-3 PUFAs in Islet Transplantation. *Nutrients*. 2019;11(12):2937. <https://doi.org/10.3390/nu11122937>
75. Boccuzzi L, Sears B. The use of high-dose Omega-3 PUFAs and Vitamin-D co-supplementation as a therapeutic approach for IBD-related symptoms: case report and literature review. *CellR4* 2019; 7: e2746. doi: 10.32113/cellr4_20198_2746
76. Infante M, Sears B, Rizzo AM, et al. Omega-3 PUFAs and vitamin D co-supplementation as a safe-effective therapeutic approach for core symptoms of autism spectrum disorder: case report and literature review. *Nutr Neurosci*. 2020;23(10):779-790. <https://doi.org/10.1080/1028415x.2018.1557385>
77. Nandi A, Wadhwani N, Joshi SR. Vitamin D deficiency influences fatty acid metabolism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2019;140:57-63. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2018.11.014>
78. Lee JM, Lee H, Kang S, Park WJ. Fatty Acid Desaturases, Polyunsaturated Fatty Acid Regulation, and Biotechnological Advances.

- Nutrients. 2016;8(1). <https://doi.org/10.3390/nu8010023>
79. Lee SM, Lee MH, Son YK, Kim SE, An WS. Combined Treatment with Omega-3 Fatty Acid and Cholecalciferol Increases 1,25-Dihydroxyvitamin D Levels by Modulating Dysregulation of Vitamin D Metabolism in 5/6 Nephrectomy Rats. *Nutrients*. 2019;11(12). <https://doi.org/10.3390/nu11122903>
80. An WS, Lee SM, Son YK. *et al.* Omega-3 fatty acid supplementation increases 1,25-dihydroxyvitamin D and fetuin-A levels in dialysis patients. *Nutr Res*. 2012;32(7):495-502. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2012.06.005>
81. Lee SM, Son YK, Kim SE, An WS. The effects of omega-3 fatty acid on vitamin D activation in hemodialysis patients: a pilot study. *Mar Drugs*. 2015;13(2):741-755. <https://doi.org/10.3390/md13020741>
82. Alhabeeb H, Kord-Varkaneh H, Tan SC, Găman MA, Otayf BY, Qadri AA, *et al.* The influence of omega-3 supplementation on vitamin D levels in humans: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(11):3116-3123. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1863905>

Recibido: 18/04/2023
Aceptado: 23/07/2023