



Revisión

Micronutrientes: reguladores del sistema inmunológico y su utilidad en COVID-19

Micronutrients: regulators of the immunological system and its utility in COVID-19

Bryan F. Aguilar-Sánchez¹

Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica Centroamericana (UNITEC), Tegucigalpa, Honduras

Historia del artículo:

Recibido: 2 abril 2020
 Revisado: 10 abril 2020
 Aceptado: 26 abril 2020
 Publicado 30 abril 2020

Palabras clave

COVID-19
 Quercetina
 Sistema inmunológico
 Vitamina C
 Zinc

Keywords

COVID-19
 Quercetin
 Immune system
 Vitamin C
 Zinc

RESUMEN. Introducción: Existen micronutrientes cuya función permite el desarrollo normal de los procesos bioquímicos relacionados con la acción del sistema inmunológico. **Métodos:** Se realizó revisión de literatura utilizando como palabras clave: vitamina C, vitamina D, zinc, quercetina y sulforafano. **Desarrollo:** La vitamina C es un antioxidante y anti-inflamatorio que interviene en el equilibrio redox, jugando un papel fundamental contrarrestando el estrés oxidativo y potenciando principalmente la función de los neutrófilos. Se ha propuesto que el zinc disminuye el riesgo de falla inmunológica al potenciar la acción de los linfocitos en especial los Linfocitos T CD4. La vitamina D genera un efecto regulador en la liberación de citocinas, péptidos antimicrobianos y acción antiinflamatoria. La acción de agonistas del NRF2 como el sulforafano parecen inhibir o disminuir la transcripción viral, replicación viral y la producción de viriones. Algunos estudios sugieren que la quercetina inhibe la producción de factor de necrosis tumoral inducida por lipopolisacárido en macrófagos. **Conclusión:** La deficiencia de ciertos micronutrientes están relacionados a una respuesta del sistema inmune deficiente, por lo cual la suplementación con dichas moléculas podría ser de mucha utilidad en la prevención y manejo del SARS-CoV-2. Sin embargo, se necesita el desarrollo de estudios más amplios que permitan dilucidar de forma más precisa del beneficio y efectos secundarios de los micronutrientes revisados en COVID-19.

ABSTRACT. Introduction: There are micronutrients which function allows the normal development of biochemical processes related to the action of the immune system. **Methods:** A literature review was performed using vitamin C, vitamin D, zinc, quercetin and sulforaphane as search keywords. **Discussion:** Vitamin C is an antioxidant and anti-inflammatory playing a role in redox balance, playing a fundamental role in counteracting oxidative stress and mainly enhancing the function of neutrophils. It has been proposed that zinc reduces the risk of immune failure by enhancing the action of lymphocytes, especially CD4 T lymphocytes. Vitamin D generates a regulatory effect in the release of cytokines, antimicrobial peptides and anti-inflammatory action. The action of NRF2 agonists such as sulforaphane seem to inhibit or slow down viral transcription, viral replication and the production of virions. Some studies suggest that quercetin inhibits the production of lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor in macrophages. **Conclusion:** The deficiency of certain micronutrients is related to a deficient response of the immune system. Therefore, supplementation with these molecules can be very useful in prevention and management of SARS-CoV-2. However, the development of larger studies is needed to allow more precise elucidation of the benefit and adverse effects of these micronutrients in COVID-19.

1. Introducción

Actualmente, estamos viviendo una pandemia mundial asociada a un virus llamado SARS-CoV-2, cuyos signos y síntomas se enmarcan en un cuadro gripal con tendencia a

complicarse en pacientes con comorbilidades. El coronavirus es uno de los principales patógenos que se dirige principalmente al sistema respiratorio humano (Rothan & Byrareddy, 2020). Por décadas, el manejo frente a cuadros clínicos parecidos ha sido conservador y centrado en fortalecer el sistema inmunológico. Cabe destacar que el

¹ Autor correspondiente: bryan.sanchez@unitec.edu, Universidad Tecnológica Centroamericana (UNITEC), Campus Tegucigalpa, Honduras
 Disponible en <https://doi.org/10.5377/innovare.v9i1.9659>

sistema inmunológico juega un rol importante en la respuesta frente a patógenos. Esta reacción depende de muchos factores. Aunque no se puede tener un control absoluto de la reacción inmunitaria ante algunas situaciones, se puede a través de diversas acciones reforzar esa respuesta. Por ejemplo, por medio de acciones basadas en una dieta equilibrada y complementada con la ingesta o incorporación de suplementos específicos para estimular el sistema inmunitario. En ese sentido, se asume clínicamente una menor propensión a la enfermedad. En caso de hacerlo, será de forma menos agresiva y con mayor posibilidad de recuperación en menor tiempo (López Plaza & Bermejo López, 2017). En la presente revisión, se describen micronutrientes con conocida e importante influencia sobre la reacción inmunológica.

2. Métodos

Se realizó un estudio basado en una revisión bibliográfica, empleando fuentes secundarias presentes en los repositorios de revistas indizadas. Se utilizó las palabras clave: vitamina C, vitamina D, zinc, quercetina, sulforafano, indizadas.

3. Desarrollo

3.1. Vitamina C

En febrero 2020, en el Hospital Zhingman en Wuhan, China dieron a conocer un estudio sobre la efectividad de la vitamina C como parte del manejo de la neumonía grave secundaria a COVID-19 (ZhiYong Peng, 2020). Se consideró que durante la sepsis existe una activación de citoquinas y que los neutrófilos se acumulan en los pulmones, destruyendo así los capilares alveolares. Los primeros estudios clínicos han sugerido que la vitamina C puede contribuir a la prevención de este proceso (Fowler et al., 2019).

A diferencia de la mayoría de los mamíferos y otros animales, los humanos no tienen la capacidad de sintetizar esta vitamina y deben obtenerla de la dieta. Esto es debido a una mutación genética identificable que es responsable de la enzima necesaria para la síntesis de dicha molécula. Como consecuencia de ello, todo bebé nace con deficiencia innata y dependencia de vitamina C (Carr & Maggini, 2017; Nishikimi, 1994).

Es preciso mencionar que dentro de las funciones de la vitamina C está el mantenimiento de los tejidos, en especial el conectivo. Adicionalmente, la vitamina C es un estabilizador y formador de la triple hélice del colágeno. Este micronutriente es un importante cofactor y complemento enzimático, permitiendo la formación de serotonina a partir de triptófano.

La vitamina C es esencial en la síntesis de dopamina, epinefrina, norepinefrina y carnitina y es un agente reductor

que lo hace un potente antioxidante. Es útil en la formación ósea, la cicatrización de heridas y el mantenimiento de encías sanas, entre otros procesos bioquímicos y fisiológicos (Carr & Maggini, 2017; Padayatty & Levine, 2001; Chambial et al., 2013).

La vitamina C (ácido ascórbico) influye en varios aspectos del sistema inmunológico *in vitro*, con en el aumento de la producción y la función de los leucocitos, como los neutrófilos, linfocitos y macrófagos. (Chambial et al., 2013). Además, estimula la motilidad celular, la quimiotaxis y la fagocitosis. Es preciso aclarar que los neutrófilos son los componentes celulares del sistema inmune que más concentración de vitamina C presentan. Esto puede proteger a las mismas del daño oxidativo.

Se ha demostrado que la vitamina C aumenta la producción de interferón *in vitro* potenciando la liberación de interferones mediante los leucocitos, cuya actividad principal es antiviral. Es válido mencionar que estudios adicionales han informado que la vitamina C aumenta las capacidades quimiotácticas y de destrucción microbiana de los neutrófilos y estimula la proliferación y diferenciación de los linfocitos B y T (Padayatty et al., 2004).

Por otro lado, varios estudios sugieren que el síndrome de dificultad respiratoria aguda secundario al virus de la influenza y algunas cepas de coronavirus está caracterizado por un daño previo a la barrera epitelial-endotelial (epitelio alveolar). Esto provoca lesión de las uniones estrechas, matando a las células infectadas que producen citocinas que atraen leucocitos y activan al endotelio adyacente.

Esto promueve aparentemente una mayor infiltración y liberación de especies reactivas de oxígeno, generando un mayor daño al epitelio, causando inflamación, permeabilidad de la membrana alveolocapilar e hipoxia y desencadenando el síndrome de dificultad respiratoria aguda. El estrés oxidativo se ve asociado con el desarrollo de dicho síndrome a través de la lesión directa del tejido, por lo cual el uso de los antioxidantes en pacientes con dicho cuadro no puede pasar desapercibido (Short et al., 2014; Zaki et al., 2012).

La vitamina C se debe obtener principalmente de los alimentos, especialmente de los vegetales y las frutas. Sin embargo, frente al tratamiento inadecuado de los alimentos, enfermedades crónicas, estilos de vida poco saludable, contaminación y hábitos tóxicos, la reeducación nutricional y la suplementación se vuelven necesarios en diversos casos (Padayatty et al., 2004).

La recomendación principal con esta vitamina es aumentar la frecuencia y no la cantidad, logrando así mantener en niveles óptimos las concentraciones terapéuticas en plasma de vitamina C. Los estudios farmacológicos indican que por ejemplo, una dosis de 200 mg al día no es suficiente para alcanzar dosis terapéuticas. Asimismo, una dosis de 3 gramos puede elevar el pico de vitamina C en sangre inmediatamente, pero sin mantenerse por tiempo prolongado. Una dosis de 2.5 gramos cada 6

horas permite mantener concentraciones adecuadas en el tiempo con real beneficio para el cuerpo (Levine et al., 1996; Padayatty et al., 2004).

3.2. Zinc

Este es uno de los minerales con mayor concentración en el organismo, ya que todas las células del cuerpo lo contienen. Es considerado “elemento traza esencial” porque muy pequeñas cantidades de zinc son necesarias para la salud humana. El zinc se encuentra en carnes de res, cerdo y cordero (incluyendo vísceras), con menos cantidades en aves y aun menor cantidad en pescados. Otros alimentos que contienen zinc son las ostras, langosta, levadura de cerveza, cereales (germen de trigo, soja), huevos, lácteos, algunas algas como kelp, lentejas, garbanzos, nueces, maní, aceitunas y té (Jarosz et al., 2017).

El zinc tiene múltiples acciones, ya que interviene en más de 200 reacciones enzimáticas. Este mineral contribuye con la respuesta inmune y exhibe actividad antioxidante y antiinflamatoria. Con el tiempo, los niveles de este oligoelemento disminuyen quedando expuestos los pacientes de tercera edad a problemas de índole inmunológica (Wessels et al., 2017). El zinc es necesario para la función normal de las células que median en las respuestas inmunitarias tanto innata (neutrófilos, macrófagos y “natural killers”) como adaptativa (células T y células B), alterando su maduración y la función. Esto ocurre a través de la desregulación de las funciones biológicas básicas a nivel celular (Maywald et al., 2017).

En un estudio a doble ciego, aleatorizado y controlado por placebo en el cual participaron 50 personas (de 55 a 87 años de edad), se administró durante 12 meses suplementos de gluconato de zinc (aportando 45 mg de zinc elemental por día) o placebo. Además, del seguimiento de incidencia de infecciones (gripe, resfriados), se analizó la concentración de células inmunes, marcadores de estrés oxidativo y concentraciones plasmáticas de zinc. La incidencia de infecciones, generación de marcadores de inflamación (FNT- alfa) y de estrés oxidativo (malonil-aldehído, 8-HO-DG) fueron significativamente menores en el grupo que tomó zinc respecto al grupo placebo (Hirt et al., 2000).

La mayoría de estudios sobre la administración de suplementos de zinc han evaluado como mejorar la función inmune o el crecimiento y el desarrollo de los niños. Se ha utilizado entre 10 y 20 mg de zinc al día y en adultos entre 30 mg a 50 mg al día (Tran et al., 2015). Específicamente, el zinc se ha utilizado para prevención de infecciones, alergias y resfriados y se ha recomendado 45 mg/día (de zinc elemental) (Singh & Das, 2013).

3.3. Vitamina D

La vitamina D es considerada una fuente importante para la síntesis cutánea (7-deshidrocolesterol) a colecalciferol

con radiación UVB. Una segunda fuente es de la dieta como colecalciferol (D 3) o ergocalciferol (D 2). La vitamina D se encuentra en los lácteos, yema de huevo, aceites de pescados grasos (arenque, macarelo, sardina, atún, salmón y bacalao), entre otros. En los últimos años, se han publicado múltiples estudios sobre las diversas actividades extra esqueléticas y su implicancia en un sin número de enfermedades (Gruber-Bzura, 2018). La posible explicación de su actividad diversa se puede deber a que su receptor VDR se encuentra en la mayoría de las células no esqueléticas. Es a través de dicho receptor, que la vitamina D, puede modular el sistema inmune innato y adquirido (Gruber-Bzura, 2018).

El efecto regulador sobre el sistema inmune innato se da a través de los receptores “toll-like” (TLR). Estos se encuentran en macrófagos, neutrófilos, monocitos y células epiteliales. Dichos receptores se activan al estar en presencia de antígenos bacterianos o virales liberando citocinas que inducen la producción de especies reactivas de oxígeno y péptidos antimicrobianos como son las catelicidinas y defensinas. En relación al papel de la vitamina D en el sistema inmune adaptativo, esta vitamina modula la producción de células T reguladoras responsables de la acción antiinfecciosa, supresión de la respuesta inmune y efecto antiinflamatorio llevado a cabo específicamente por la inhibición del Factor nuclear (NFκB) (Gruber-Bzura, 2018; Grant & Giovannucci, 2009).

Se realizó un estudio sobre la influencia de la radiación solar mediante los rayos UVB en la letalidad de la gripe por H1N1 en 1918 Estados Unidos. Los resultados mostraron que las tasas de letalidad más bajas ocurrieron en el área con la irradiación solar UVB más alta y la latitud más baja en San Antonio, Texas. Por otro lado, las tasas más altas se registraron en New London Connecticut, con la irradiación UVB más baja y la latitud más alta. La síntesis de vitamina D, a partir de la exposición solar, es importante. Sin embargo, a mayor edad del humano, las concentraciones de la vitamina D en la sangre disminuyen debido a la activación que depende de la función óptima del hígado y los riñones. Por lo tanto, la población mayor se ve expuesta a complicaciones mayores por infecciones de este tipo (Grant & Giovannucci, 2009; Mamani et al., 2017).

En relación a cuál es la dosis adecuada para potenciar el sistema inmune y prevenir infecciones virales, Urashima et al., (2010) realizaron un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. El mismo comparó los suplementos de vitamina D₃ (1200 UI / día) con placebo en escolares de diciembre a marzo. Los resultados fueron prometedores demostrando que de los 167 niños que recibieron suplemento de vitamina D, solo 18 se infectaron con influenza versus 31 de los 167 del grupo placebo (Urashima et al., 2010). Se recomienda la suplementación para prevenir o tratar las infecciones del tracto respiratorio por virus en adultos, en su proforma D₃, que es la más natural y con mayor biodisponibilidad. Adicionalmente, hay dosis más altas que las dosis diarias recomendadas (DDR) entre 1200

UI y 2000 UI al día. En lo que respecta a la tomar el sol, se sugiere comenzar poco a poco, con breves minutos los primeros días e ir aumentando gradualmente hasta un máximo de 30 minutos diarios (Martineau, 2017).

3.4. Sulforafano

El sulforafano se encuentra en el brócoli, vegetal que es beneficioso para el ser humano, por su abundante contenido en vitaminas, minerales y el más importante de los isotiocianatos, el sulforafano. El componente que se encuentra en el brócoli intacto es la glucorafanina. Cuando el tejido vegetal es lesionado por acción de la masticación, entra en contacto con la enzima mirosinasa localizada en el mismo vegetal. Dicha combinación da origen al isotiocianato sulforafano. Se ha demostrado que el sulforafano posee propiedades anti-inflamatorias y anticancerígenas. El mecanismo de acción mediante el cual realiza esta importante tarea es variable y aún requiere de más estudios que amplíen y afirmen el mismo. Talalay y Zhang han sido los primeros en aislar el sulforafano del brócoli y demostrar su actividad quimioprotectora contra el cáncer. Posteriormente, se ha identificado que beneficia el

sistema cardiovascular, neurológico y estimula la desintoxicación (Yagishita et al., 2019).

La acción potente del sulforafano sobre el sistema inmune es amplio y complejo. En resumen, en múltiples estudios se ha determinado que frente a infecciones virales se presenta un aumento de los niveles de una proteína, denominada NRF2. Esto se ve especialmente en células con mayores cantidades de transcripciones virales, lo que sugiere que NRF2 se activa como parte de la defensa celular contra la infección progresiva. La acción de agonistas del NRF2 como el sulforafano inhibe o disminuye en etapas tardías la transcripción viral, replicación viral y la producción de viriones. Uno de los factores que están involucrados en dicho mecanismo de acción es la potenciación de la acción del Interferon I (Bessler & Djaldetti, 2018; Ivashkiv & Donlin, 2014).

En relación a su consumo para obtener los mejores beneficios de la misma, se sabe que la glucorafanina se encuentra en todos los tejidos de las plantas de brócoli. Aunque es más abundante en las porciones aéreas, los brotes de flores y en las semillas, es necesario combinarlos con alimentos que contengan mirosinasa.

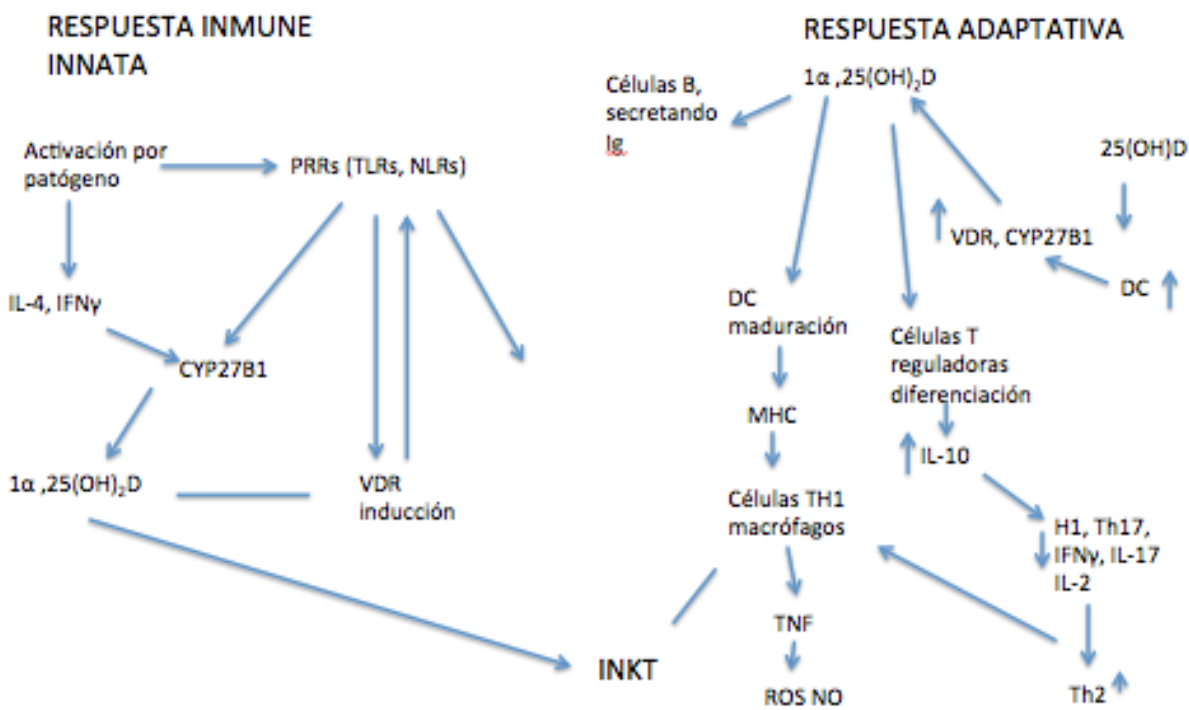


Figura 2. El papel de la vitamina D en la respuesta inmune. Abreviaturas: PRR (receptores de reconocimiento de patógenos); TLR (receptores tipo Toll); NLR (receptores similares a los del dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NOD)); IL (interleucina); IFN γ (interferón γ); CYP27B1 (25 (OH) D (3) -1 α -hidroxilasa asociada al citocromo P450); AMP (péptidos antimicrobianos); VDR (receptor de vitamina D); iNKT (células T NK invariantes); Ig (inmunoglobulina); DC (células dendríticas); Células Treg (células T reguladoras); HLA-DR (antígenos leucocitarios humanos); CD (moléculas coestimuladoras); MHC (complejo principal de histocompatibilidad); Células Th (células T auxiliares); IFN γ (interferón γ); ROS (especies reactivas de oxígeno); NO (óxido nítrico). (Gruber-Bzura, 2018)

La mirosinasa se encuentra en semillas de mostaza, rábanos, wasabi, rúcula o ensalada de col (Yagishita et al., 2019). El brócoli se debe cocer al vapor durante tres o cuatro minutos para aumentar el contenido de sulforafano disponible. En cambio, si se hierve, se debe hacer durante un máximo de 20 a 30 segundos. Posteriormente, se sumerge en agua fría para detener el proceso de cocción (Ivashkiv & Donlin, 2014).

3.5. Quercetina

La quercetina se encuentra principalmente en la cebolla. El investigador Chrétien del Instituto de Investigación Clínica de Montreal de la Universidad de Montreal en Canadá, ha propuesto que es útil frente a infecciones virales. Su grupo inició investigaciones sobre estas propiedades después de la epidemia de SARS que se dio en 26 países en 2003. En febrero 2020, se inició un ensayo conjunto con investigadores de China, evaluando la efectividad de la quercetina contra el COVID-19, buscando evidencia sobre su efecto antiviral (Li et al., 2016).

La quercetina es un polifenol que se encuentra en frutas y verduras, en especial en la cebolla. La quercetina también se encuentra en productos botánicos medicinales, como *Ginkgo biloba*, *Hypericum perforatum* y *Sambucus canadensis*. Sus acciones biológicas principales son antioxidante, anti-cancerígeno, anti-inflamatorio, antiviral, y psicoestimulante. Además, la quercetina inhibe la peroxidación lipídica y agregación plaquetaria (Li et al., 2016).

La quercetina inhibe la producción de factor de necrosis tumoral inducida por lipopolisacárido en macrófagos. El factor de necrosis tumoral es una citoquina relacionada con la inflamación sistémica. La quercetina también inhibe la producción de IL-8 inducida por lipopolisacáridos en células pulmonares. Por ello, se considera que puede ser útil en el manejo del SARS-CoV-2, ya que uno de los mecanismos ligados a la infección grave y muerte posterior podría deberse a una tormenta de citoquinas (Li et al., 2016; Wu et al., 2015).

En un estudio realizado en 2016, llamado “la quercetina como agente antiviral” se vieron resultados prometedores, ya que demostró que la quercetina inhibe considerablemente la capacidad del virus para infectar o penetrar a la célula y que disminuye además la capacidad de replicación en la célula infectada. Su espectro de acción antiviral es amplio (Wu et al., 2015). La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos ya aprobó la quercetina como segura para el consumo humano y se encuentra como suplemento en dosis desde los 200 mg hasta los 1000 mg. Muchas veces se combina con vitamina C y otros suplementos. Se recomienda como antiviral en dosis de 1000 mg diariamente dividido en dos dosis. Su uso en combinación con otros antivirales puede resultar muy efectivo.

Los micronutrientes mencionados muestran tener resultados prometedores sobre la reacción del sistema inmunológico frente a infecciones, especialmente de tipo viral. Sin embargo, a pesar de los múltiples estudios aún hay un largo camino que recorrer en la investigación de los mismos.

3.6. Micronutrientes y efecto inmunomodulador en COVID-19

La vitamina C juega un papel en la función del sistema inmunológico, de los leucocitos y en especial los neutrófilos y monocitos que contienen concentraciones 100 veces más altas que las concentraciones plasmáticas (Carr & Maggini, 2017). La vitamina C ha resultado ser útil en la quimiotaxis de los neutrófilos. Esto ha sido demostrado en estudios realizados en cobayas con escorbuto, mostrando pobre respuesta quimiotáctica de los leucocitos en comparación con los leucocitos de cobayas sometidas a vitamina C (Goldschmidt, 1991).

Frente a la explosión oxidativa en el síndrome de dificultad respiratoria aguda, secundario a virus como la influenza y el coronavirus, la respuesta inflamatoria juega un papel importante en la disrupción de la membrana alveolo capilar. Ante el estrés oxidativo, la vitamina C puede ser un antioxidante secundario necesario en el equilibrio redox, sugiriendo que su suplementación se vuelve necesaria (Nathens et al., 2002).

Los otros micronutrientes mencionados han mostrado un efecto antioxidante e inmunoregulator similar al ácido ascórbico. Se ha reportado que en pacientes con VIH, la suplementación de zinc reduce cuatro veces la falla inmunológica (Marianna et al., 2010). Explicar la actividad del zinc sobre el sistema inmune es complejo, debido a las diversas alteraciones moleculares que se pueden dar secundario a la deficiencia del mismo. Las alteraciones de la quimiotaxis, la fagocitosis, el estallido respiratorio y la formación de trampas extracelulares de neutrófilos pueden explicar la mayor susceptibilidad a las infecciones (Martina & Wessels, 2017).

La vitamina D regula el sistema inmune innato mediante los mecanismos ya explicados y podría ejercer un efecto regulador en la liberación de citocinas, péptidos antimicrobianos y acción antiinflamatoria. La quercetina y el sulforafano han mostrado un espectro antiviral mediante mecanismos complejos.

En la actualidad, se sabe que el COVID-19 afecta no sólo al sistema respiratorio generando desde trastornos gastrointestinales hasta daño agudo al corazón. El periodo desde el inicio de los síntomas hasta la muerte oscila de 6 a 41 días con una mediana de 14 días. Dicha duración depende del estado inmunológico del paciente y la edad (Rothan & Byrareddy, 2020). Se conoce que las citocinas juegan un rol importante en la inmunopatología de las infecciones virales. Uno de los mecanismos que se han estudiado en relación a

la patogenia del COVID-19 es la tormenta de citocinas que promueve mayor inflamación y daño celular (Ye et al., 2020). En contraste a dicho fenómeno, la acción antiinflamatoria de los micronutrientes antes descritos podría estar asociado a beneficio en el sistema inmunológico.

4. Conclusión

Las infecciones virales generan una respuesta inflamatoria, que, en los huéspedes más susceptibles debido a una deficiencia de la función inmune, pueden desarrollar cuadros más graves. La deficiencia de ciertos micronutrientes está relacionados a una pobre respuesta del sistema inmune por lo cual la suplementación con dichas moléculas podría ser de mucha utilidad en la prevención y manejo del COVID-19. Sin embargo, falta evidencia sobre su acción en dichos pacientes y sobre sus efectos secundarios. Por lo tanto, se necesita el desarrollo de estudios que permitan dilucidar de forma más precisa el beneficio de los micronutrientes revisados directamente en el COVID-19.

5. Conflictos de Interés

El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

6. Referencias Bibliográficas

- Bessler, H., & Djaldetti, M. (2018). Brócoli y salud humana: efecto inmunomodulador del sulforafano en un modelo de cáncer de colon. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 69(8), 946-953.
- Carr A.C., & Maggini S. (2017). Vitamina C y función inmune. *Nutrientes* 9(11).
- Chambial, S., Dwivedi, S., Shukla, K. K., John, P. J., & Sharma, P. (2013). Vitamin C in disease prevention and cure: an overview. *Indian journal of clinical biochemistry: IJCB*, 28(4), 314-328.
- Fowler, A., Truwit, J.D., Hite, R.D., Morris, P.E., DeWilde, C., Priday, A., Fisher, B., Thacker, L.R., Natarajan, R., Brophy, D.F., Schulthorpe, R., Nanchal, R., Syed, A., Sturgill, J., Martin, G.S., Sevransky, J., Kashiouris, M., Hamman, S., Egan, K.F., ... Halsquist, M. (2019). Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients with Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 322(13), 1261-1270.
- Goldschmidt, M.C. (1991). Actividad bactericida reducida en neutrófilos de animales escorbúticos y el efecto del ácido ascórbico en estas bacterias objetivo in vivo e in vitro. *Am. J. Clin. Nutr.* 54, 1214S - 1220S.
- Grant, W.B., & Giovannucci, E. (2009). Los posibles roles de la radiación solar ultravioleta B y la vitamina D en la reducción de las tasas de letalidad de la pandemia de influenza de 1918-1919 en los Estados Unidos. *Dermatoendocrinología*, 1(4), 215-219.
- Gruber-Bzura, B. M. (2018). Vitamin D and Influenza-Prevention or Therapy? *International Journal of Molecular Sciences*, 19(8), 2419.
- Hirt, M., Nobel, S., & Barron, E. (2000). Zinc nasal gel for the treatment of common cold symptoms: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ear, nose, & throat journal*, 79(10), 778-782.
- Ivashkiv, L.B., & Donlin, L.T. (2014). Regulación de las respuestas de interferón tipo I. Revisiones de la naturaleza. *Inmunología*, 14(1), 36-49.
- Jarosz, M., Olbert, M., Wyszogrodzka, G., Młyniec, K., & Librowski, T. (2017). Efectos antioxidantes y antiinflamatorios del zinc. Señalización NF-κB dependiente de zinc. *Inflammopharmacology*, 25(1), 11-24.
- Levine, M., Conry-Cantilena, C., Wang, Y., Welch, R.W., Washko, P.W., Dhariwal, K.R., Park, J.B., Lazarev, A., Graumlich, J.F., King, J., & Cantilena, L.R. (1996). Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(8), 3704-3709.
- Li, Y., Yao, J., Han, C., Yang, J., Chaudhry, M., Wang, S., Liu, H., & Yin, Y. (2016). Quercetin, Inflammation and Immunity. *Nutrients*, 8(3), 167. MDPI AG.
- López Plaza, B., & Bermejo López, L. M. (2017). Nutrición y trastornos del sistema inmune [Nutrition and immune system disorders]. *Nutrición hospitalaria*, 34(Suppl 4), 68-71.
- Mamani, M., Muceli, N., Ghasemi Basir, H.R., Vasheghani, M., & Poorolajal, J. (2017). Asociación entre la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D y la neumonía adquirida en la comunidad: un estudio de casos y controles. *Ent. J. Gen. Med.*, 13, 423-429.
- Martineau, R., Jolliffe, D.A., Hooper, R.L., Greenberg, L., Aloji, J.F., Bergman, P., Dubnov-Raz, G., Esposito, S., Ganmaa, D., & Ginde, A.A. (2017). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*, 356, i6583.
- Maywald, M., Wessels, I. & Rink, L. (2017). Señales de zinc e inmunidad. *Revista Internacional de Ciencias Moleculares*, 18(10).
- Nathens, A. B., Neff, M. J., Jurkovich G. J., Klotz, P., Farver, K., Ruzinski, J. T., Radella, F., García, I., & Maier, R.V. (2002). Ensayo aleatorio prospectivo de la suplementación con antioxidantes en pacientes quirúrgicos críticos. *Ann Surg.* 236(6): 814-22.
- Nishikimi, M., Fukuyama, R., Minoshima, S., Shimizu, N., & Yagi, K. (1994). Cloning and chromosomal mapping of the human nonfunctional gene for L-gulonogamma-lactone oxidase, the enzyme for L-ascorbic acid biosynthesis missing in man. *The Journal of biological chemistry*, 269(18), 13685-13688.
- Padayatty, S. J., & Levine, M. (2001). New insights into the physiology and pharmacology of vitamin C. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 164(3), 353-355.
- Padayatty, S.J., Sun, H., Wang, Y., Riordan, H.D., Hewitt, S.M., Katz, A., Wesley, R.A., & Levine, M. (2004). Vitamin C Pharmacokinetics: Implications for Oral and Intravenous Use. *Ann Intern Med.*, 140, 533-537.
- Rothan, H. A., & Byrareddy, S. N. (2020). The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of autoimmunity*, 109, 102433.

- Singh, M., & Das, R. R. (2013). Zinc for the common cold. *The Cochrane database of systematic reviews*, (6), CD001364.
- Short, K. R., Kroeze, E., Fouchier, R., & Kuiken, T. (2014). Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome. *The Lancet. Infectious diseases*, 14(1), 57–69.
- Tran, C.D., Gopalsamy, G.L., Mortimer, E.K. & Young, G.P. (2015). El potencial de las técnicas de isótopos estables de zinc y el modelado para determinar la suplementación óptima de zinc. *Nutrientes*, 7(6).
- Urashima, M., Segawa, T., Okazaki, M., Kurihara, M., Wada, Y., & Ida, H. (2010). Ensayo aleatorio de la suplementación con vitamina D para prevenir la influenza estacional A en escolares. *J. Clin. Nutr.*, 91, 1255-1260.
- Wessels, I., Maywald, M. & Rink, L. (2017). El zinc como guardián de la función inmune. *Nutrientes*, 9(12), 1286.
- Wu, W., Li, R., Li, X., El, J., Jiang, S., Liu, S. & Yang, J. (2015). La quercetina como agente antiviral inhibe la entrada del virus de la influenza A (IAV). *Virus*, 8(1), 6.
- Yagishita, Y., Fahey, J. W., Dinkova-Kostova, A. T., & Kensler, T. W. (2019). Broccoli or Sulforaphane: Is It the Source or Dose That Matters? *Molecules*, 24(19), 3593.
- Ye, Q., Wang, B., & Mao, J. (2020). The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *The Journal of Infection*, 20, 30165-1. S0163-4453.
- Zaki, A. M., van Boheemen, S., Bestebroer, T. M., Osterhaus, A. D., & Fouchier, R. A. (2012). Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *The New England Journal of Medicine*, 367(19).
- ZhiYong Peng. (2020). Vitamin C Infusion for the Treatment of Severe 2019-nCoV Infected Pneumonia: a Prospective Randomized Clinical Trial.