
Micronutrición

Sistema inmune y COVID-19

Micronutrición

Sistema inmune y COVID-19

Numerosos coronavirus causan enfermedades respiratorias, gastrointestinales, hepáticas y neurológicas en animales. Actualmente se conocen 7 coronavirus causantes de enfermedades en los seres humanos. Tres de los 7 coronavirus causan infecciones respiratorias mucho más graves e incluso mortales que los demás coronavirus y han producido brotes importantes de neumonías mortales en el siglo XXI¹:

SARS-CoV-2

Es un nuevo coronavirus identificado como la causa de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) que comenzó en Wuhan, China, a fines de 2019 y se ha diseminado por todo el mundo.

MERS-CoV

Se identificó en 2012 como la causa del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS).

SARS-CoV

Fue identificado en 2002 como la causa de un brote de síndrome respiratorio agudo grave (SARS).

Se han descrito varios factores de riesgo significativos para la infección grave por COVID-19. La presencia de patologías no transmisibles preexistentes, como **diabetes mellitus, enfermedades pulmonares crónicas, enfermedades cardiovasculares, obesidad** y otras patologías que hacen que el organismo esté inmunocomprometido. Estas patologías se caracterizan por una **inflamación sistémica de bajo grado**, que afecta a la incidencia y la evolución de la infección por SARS-CoV-2.

Un estado macro y micronutricional deficiente o subóptimo afecta los resultados frente a infecciones graves y puede desempeñar un papel clave en la infección por COVID-19².

- Un bajo nivel de proteínas y nucleótidos puede aumentar el riesgo de infección, relacionado por ejemplo con una baja producción de anticuerpos³.
- Deficiencias de micronutrientes específicos como vitamina C, zinc o vitamina D pueden comprometer la función y respuesta del sistema inmunitario⁴.
- Componentes dietéticos y micronutricionales ejercen propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, como los ácidos grasos esenciales omega-3 y omega-6⁵, la vitamina A⁶, la vitamina C⁷, así como una variedad de fitoquímicos, como los polifenoles⁸ presentes en los alimentos de origen vegetal.
- Además, los polifenoles⁹ influyen positivamente en la microbiota intestinal, teniendo efectos prebióticos como el fomento del crecimiento de bacterias asociadas con beneficios para la salud, como *Bifidobacterium spp.*, y reduciendo los patógenos potenciales como *Clostridium spp.* Tales aspectos son relevantes ya que se han informado complicaciones gastrointestinales como la diarrea después de la infección por SARS-CoV-2¹⁰.

Un estado nutricional óptimo es fundamental para modular los procesos de estrés oxidativo e inflamación crónica, ya que ambos están interrelacionados con el sistema inmune¹¹ y con las patologías crónicas¹².

Vitamina A

Ayuda al mantenimiento de la **primera barrera de defensa del organismo, piel y mucosas** (intestinal, respiratoria), en condiciones adecuadas para evitar la entrada de patógenos e irritantes químicos o medioambientales. La deficiencia e insuficiencia está ampliamente presente tanto en países en desarrollo como en los países industrializados¹³. **La deficiencia de vitamina A deteriora significativamente la IgA de la mucosa**, que es la primera línea de defensa contra los virus en su punto de entrada.

La vitamina A junto con el zinc son dos factores micronutricionales que **modulan muchas respuestas inmunes** al regular la síntesis y secreción de anticuerpos^{14,15} y al mantener las superficies mucosas.

Vitamina C

Es un micronutriente con funciones pleiotrópicas relacionadas con la habilidad de donar electrones (actividad antioxidante). Promueve la **síntesis de colágeno y protege a las membranas celulares del daño causado por los radicales libres**, dando soporte a la integridad de la barrera epitelial¹⁶. Esta vitamina contribuye a la **defensa del organismo frente a infecciones**, dando soporte, regulando al alza y estimulando directamente varias funciones relacionadas con el sistema de defensa innato y adaptativo¹⁷.

Existe abundante literatura científica que relaciona la vitamina C con el tratamiento frente a varios virus¹⁸ como el virus influenza, la gripe aviar¹⁹, el herpes virus²⁰ o el virus del zika²¹.

La vitamina C se acumula en las células fagocíticas, como los neutrófilos, que pueden potenciar la quimiotaxis, fagocitosis, generación de especies reactivas al oxígeno (ROS) y finalmente la muerte de bacterias y virus²².

La VRN de la vitamina C es de 80 mg/día²³. Sin embargo, en la profilaxis de infecciones, se requieren ingestas dietéticas extras de vitamina C de 100-200 mg/día (valores más elevados que las VRN) como mínimo, para proporcionar niveles plasmáticos adecuados y así optimizar los niveles en células y tejidos²⁴. En el tratamiento de infecciones ya establecidas, se requieren dosis aún más altas (posiblemente alrededor de varios gramos al día)²⁵ para compensar el aumento de la respuesta inflamatoria y la demanda metabólica²⁴.

Existen metaanálisis y revisiones sistemáticas con vitamina C donde se concluye que **reduce la duración de las infecciones del tracto respiratorio superior**²⁶ y que las personas expuestas a periodos severos de ejercicio físico podrían tener un beneficio reduciendo la incidencia de infecciones respiratorias²⁷.

Vitamina D

Mejora los efectos antimicrobianos de los macrófagos y los monocitos, así como la quimiotaxis y la capacidad fagocitaria de estas células. La catelicidina y la $\beta 2$ defensina son péptidos antimicrobianos que actúan desestabilizando la membrana microbiana, y son producidos por polimorfonucleares y macrófagos. La vitamina D a través de sus VDR (junto con los receptores X retinoides, vitamina A) activa directamente la transcripción de estos péptidos y su producción^{28,29}.

Existe una gran cantidad de datos bien establecidos que han mostrado **efectos antivirales** de la vitamina D, interfiriendo directamente con la **replicación viral**, pero también actuando de manera **inmunomoduladora y antiinflamatoria**³⁰. Los últimos efectos podrían ser cruciales para sus supuestos efectos beneficiosos durante la infección por SARS-CoV-2, ya que parece que el SARS-CoV-2 inicialmente usa mecanismos de evasión inmune, que en algunos pacientes es seguido por hiperreacción inmune y tormenta de citoquinas³¹, como un mecanismo patogénico común del desarrollo del síndrome de enfermedad respiratoria aguda (SDRA) y del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). En ese sentido, el efecto protector de la vitamina D ha sido reportado en muchas condiciones asociadas con neumonía, hiperproducción de citoquinas y SDRA^{32,33,34}. Asimismo, el pretratamiento con vitamina D fue beneficioso en modelos animales con SDRA, puesto que reduce la permeabilidad pulmonar mediante la modulación de la actividad del sistema renina-angiotensina y la expresión de ACE2³⁵.

Existen dos metaanálisis que encontraron que la vitamina D tiene un efecto protector frente infecciones respiratorias y que ese beneficio se encontraba en la ingesta diaria de vitamina D y no la ingesta de vitamina D en bolus^{36,37}.

Para reducir el riesgo de infección, se recomienda que las personas con riesgo de influenza y/o COVID-19 consideren tomar 10000 UI/día de vitamina D3 durante algunas semanas para aumentar rápidamente las concentraciones de 25 (OH) vit D, seguidas de 5000 UI/día. El objetivo debe ser elevar las concentraciones de 25 (OH) D por encima de 40–60 ng/ml (100–150 nmol/L). Para el tratamiento de personas que se infectan con COVID-19, pueden ser útiles dosis más altas de vitamina D3. No obstante, se deben realizar ensayos controlados aleatorios (ECA) y estudios de gran población para evaluar estas recomendaciones.

Todas las enzimas que metabolizan la vitamina D requieren de magnesio, que actúa como cofactor en las reacciones enzimáticas en el hígado y los riñones³⁸. Por ello es aconsejable su suplementación junto a la vitamina D.

Vitamina E

La actividad **antioxidante de la vitamina E funciona sinérgicamente junto con la vitamina C**, por la cual su radical tocoferoxilo se reduce por la vitamina C³⁹.

Se ha demostrado que la vitamina E regula la maduración y función de las células dendríticas⁴⁰, que son importantes para entrelazar el **sistema inmune innato y adaptativo para orquestar la respuesta inmune**^{41,42}. Además, aumenta la actividad de las células NK al modular los niveles de ON⁴³. La administración de vitamina E refuerza las respuestas humorales (células B) y de anticuerpos, tanto en animales como en humanos⁴⁴.

Selenio

Las selenoproteínas incluyen varias enzimas antioxidantes como glutatión peroxidasa, selenoproteína P y tioredoxina reductasa⁴⁵. Estas selenoproteínas desempeñan papeles vitales en el sistema de defensa antioxidante, influyendo en los leucocitos y en la función de las células NK⁴⁶.

Las deficiencias de selenio se han asociado con infecciones virales como la influenza y virus RNA, e influyen en las respuestas de inmunidad adaptativa e innata y que conducen a un alto nivel de patogenicidad relacionada con el virus⁴⁷.

Zinc

La deficiencia de zinc es frecuente en países desarrollados y resulta en un compromiso del sistema inmunitario, como lo demuestra la atrofia tímica, la linfopenia y las respuestas imperfectas de los linfocitos en estudios realizados con animales⁴⁸. El zinc contribuye a la **formación de anticuerpos**^{33,49}.

La replicación *in vitro* de la influenza se inhibe significativamente mediante la adición de ionóforos de zinc⁵⁰, posiblemente a través de la inhibición de la ARN polimerasa⁵¹. La hidroxicloroquina⁵² y la **quercetina**⁵³ son ionóforos de zinc, es decir que actúan abriendo una puerta de entrada de zinc al interior de la célula. Paralelamente se ha reportado que altas concentraciones intracelulares de zinc, pueden inhibir las RNA polimerasas del virus y otras proteínas esenciales para completar las diferentes fases del ciclo de vida del virus⁵⁴. De forma similar, el virus del SARS coronavirus se inhibió por zinc en células Vero-E6⁵⁵.

Los pacientes con infecciones respiratorias altas pueden acortar la duración y severidad de los síntomas con altas dosis de vitamina C y con mayor ingesta de zinc en el comienzo de los síntomas⁵⁶. En un metaanálisis y revisión sistemática de estudios clínicos aleatorizados se concluyó que el zinc reduce los síntomas del resfriado común⁵⁷.

R-lipoico

El ácido R-lipoico tiene varias acciones que ayudan a contrarrestar el efecto negativo de la sobrecarga de hierro. **Contrarresta los radicales libres y regenera otros antioxidantes como la coenzima Q10 o el glutatión**⁵⁸ y ayuda a **mantener el potencial de membrana de la mitocondria**⁵⁹. Puede unirse a diferentes metales pesados (actúa como quelante reduciendo la toxicidad) y reduce la cantidad de hierro libre reduciendo el estrés oxidativo⁶⁰. El R-lipoico es capaz de remover el hierro de la ferritina⁶¹.

Uno de los síntomas de infección por SARS-CoV-2 es la anosmia y ageusia de forma repentina y duradera. El ácido **R-lipoico puede ayudar a revertir la pérdida del olfato** debido a infecciones del tracto respiratorio superior. Los posibles mecanismos que explican esta reversión incluyen la liberación del factor de crecimiento del nervio y el efecto antioxidante. Ambos se muestran positivos en la regeneración de las neuronas receptoras olfativas⁶².

N-Acetilcisteína (NAC)

El **NAC mejora la inmunidad celular y reduce la incidencia y gravedad de las infecciones gripales**. En comparación con el placebo, el NAC atenuó drásticamente la enfermedad de la influenza en una población de adultos mayores que participaron en un estudio doble ciego aleatorizado y controlado con placebo durante un período de 6 meses.

Se ha demostrado que el **NAC inhibe la replicación de los virus de la gripe A humana estacional**. El NAC también disminuyó la producción de moléculas proinflamatorias en células infectadas con H5N1 y redujo la migración de monocitos hacia las células infectadas con H5N1. Los mecanismos antivirales y antiinflamatorios de NAC incluyeron la inhibición de la activación del factor de transcripción NF-κB y la proteína quinasa activada por mitógeno p38. El NAC inhibe la replicación de H5N1 y la producción inducida por H5N1 de moléculas proinflamatorias. Por lo tanto, los antioxidantes como el NAC representan una opción de tratamiento adicional potencial⁶³.

Ciertos micronutrientes como el ácido lipoico, NAC, selenio y zinc podrían ayudar a disminuir la inflamación pulmonar que es desarrollada por los virus de ARN, mejorando la respuesta de interferón tipo 1 a estos virus, que es el principal método para ayudar a combatir las infecciones virales⁶⁴. El NAC es convertido en el organismo en L-cisteína, que es el aminoácido limitante para la síntesis de glutatión.

Quercetina

No es la primera vez que se analizan los efectos de la quercetina frente a los virus. En el 2004 se demostró que la quercetina podía bloquear la entrada del SARS en las células⁶⁵. El SARS utiliza el mismo receptor que el SARS-CoV-2, el receptor ACE2. Otro estudio realizado en el 2012 también demostró los mismos hallazgos⁶⁶.

En un estudio realizado para el diseño de fármacos asistido por ordenador, se encontró en el puesto número 5 que la **quercetina podría evitar la entrada del virus SARS-CoV-2 en las células, bloqueando el receptor ACE2**⁶⁷.

Otro estudio de diseño de fármacos asistido por ordenador demostró que la quercetina y otros compuestos naturales pueden ser prometedores en la enfermedad de la COVID-19, al bloquear el ingreso del nuevo coronavirus SARS-CoV-2 a las células⁶⁸.

Ácidos grasos omega n-3 y omega n-6

Tanto la obesidad como la hiperglucemia (prediabetes o diabetes mellitus tipo 2 poco controlada) son situaciones de inflamación crónica de bajo grado^{69,70} y son factores de riesgo para la COVID-19.

Controlar la respuesta inflamatoria local y sistémica en la COVID-19 puede ser tan importante como realizar terapias con antivirales. **El EPA y DHA presentes en el sitio de inflamación son convertidos enzimáticamente a mediadores especializados pro-resolución (SPM) conocidos como resolvinas, protectinas y maresinas. Estos SPM ayudan a resolver la inflamación y evitar que se cronifique.**

Los SPM y sus precursores lipídicos exhiben actividad antiviral en la influenza sin ser inmunosupresores. Actúan como moduladores de la inflamación⁷¹.

Las resolvinas también atenúan la trombosis y promueven la eliminación del coágulo, que está emergiendo como una patología clave de la infección por COVID-19⁷². Por lo tanto, los SPM pueden promover la resolución de la inflamación en COVID-19, reduciendo así el SDRA y otras complicaciones potencialmente mortales asociadas⁷³.

Varios estudios también han investigado los efectos de GLA cuando se administra en combinación con AGPI omega-3 de origen marino. Preparados de nutrición enteral enriquecidos con aceites marinos que contienen AGPI n-3 (EPA y DHA) junto con GLA han demostrado **reducir la producción de citoquinas y el reclutamiento de neutrófilos en el pulmón**, lo que resulta en menos días de ventilación y estancias más cortas en la unidad de cuidados intensivos en pacientes con lesión pulmonar aguda^{74,75,76} o síndrome de dificultad respiratoria aguda. Es importante destacar que estas combinaciones dietéticas también demostraron que reducen tanto la morbilidad como la mortalidad de pacientes críticos.

Las infecciones víricas humanas aparecen asociadas a niveles reducidos de metabolitos de LA, causados por la **inhibición de la actividad de la Delta-6-desaturasa**. En consecuencia, se ven a su vez reducidos los niveles de GLA con su prostaglandina antiinflamatoria. Además, el GLA junto con el EPA, presentan una acción antiviral directa contra virus de envolturas lipídicas⁷⁷.

Efectos de la COVID-19 y de los tratamientos aplicados

Varios fármacos utilizados actualmente dentro del arsenal terapéutico frente la COVID-19 pueden producir **disfunción mitocondrial**, lo cual puede explicar varios de los efectos adversos que producen, como cansancio, fatiga, problemas otológicos (pérdida de la audición), neurológicos, cardíacos, etc.

Algunos de los fármacos citados en la bibliografía son: antivirales como **Lopinavir/Ritonavir**^{78,79,80}, **AINEs**⁸¹, **fluoroquinolonas**⁸², **paracetamol**⁸³, macrólidos como la **azitromicina**⁸⁴ incluso la **cloroquina**.

Originalmente, la hipoxia se consideraba la causa principal de la disminución de la producción de ATP en pacientes en estado crítico. Sin embargo, estudios en pacientes sépticos críticamente enfermos, encontraron niveles elevados de oxígeno en los tejidos en combinación con un menor consumo de oxígeno⁸⁵ y flujo microvascular alterado sugiriendo un problema en la respiración celular en lugar de en el suministro de oxígeno. El fallo fundamental en la respiración celular fue nombrado *"hipoxia citopática"* por Fink⁸⁶.

Además del daño mitocondrial, varios fármacos (tanto los administrados en la COVID-19 como los fármacos que ya estuvieran prescritos por patologías previas), pueden disminuir los niveles celulares de micronutrientes, debilitando el organismo y predisponiéndolo a infecciones. Por ejemplo, la administración de IECAs reduce los niveles de zinc^{87,88,89} (incrementa su excreción urinaria), un mineral indispensable para la función correcta del sistema inmunitario. Otros fármacos como los inhibidores de la bomba de protones, deplecionan los niveles de vitamina B12, magnesio, calcio, vitamina C. Las estatinas inhiben la síntesis endógena de coenzima Q10, etc.

Los micronutrientes como vitaminas, minerales, coenzima Q10, ácido R-lipoico (muchos de ellos inmunonutrientes) **y las enzimas antioxidantes, reducen el estrés oxidativo por cuatro mecanismos** (lo que limita el daño a la mitocondria):

- **Neutralizando los radicales libres.**
- **Secuestrando iones de metales de transición.**
- **Reparando las moléculas dañadas.**
- **Bloqueando reacciones en cadena iniciadas por radicales libres, como la peroxidación lipídica.**

Sin embargo, un exceso de algunos micronutrientes también puede ser dañino, y una sobrecarga por ejemplo del hierro, puede conducir a un aumento de la oxidación y lesiones celulares y moleculares. Además del estrés oxidativo, la **homeostasis de la glucosa** también es crucial para el buen funcionamiento de las mitocondrias⁹⁰. Los micronutrientes como vitaminas en forma activa, minerales, factores vitamínicos como R-lipoico y coenzima Q10 y NAC, entre otros, ayudan a recuperar/regenerar las mitocondrias disfuncionales dañadas por los tratamientos farmacológicos y toxicidad acumulada por las infecciones y por la patología crónica de base.

Adultos

PREVENCIÓN	SI SE PRESENTAN SÍNTOMAS, AUMENTAR A	POST- INFECCIÓN
<p>CN Base^{LCN} 2-0-0 durante las comidas</p> <p>InmunoRespir 3-0-3 más de 20 minutos antes de las comidas</p> <p>(después de 1 mes o en épocas de baja exposición seguir con 2-0-2)</p>	<p>CN Base^{LCN} 2-0-0 durante las comidas</p> <p>InmunoRespir 3-3-3 más de 20 minutos antes de las comidas</p> <p>CN2 1-1-0 más de 20 minutos antes de las comidas</p>	<p>CN Base^{LCN} 2-0-0 durante las comidas</p> <p>InmunoRespir 3-0-3 más de 20 minutos antes de las comidas</p> <p>CN2 1-0-0 más de 20 minutos antes de las comidas</p> <p>Seguir durante unos meses para evitar las secuelas de la infección.</p>

Si la persona tiene patologías o factores de riesgo como elevada hemoglobina glicosilada, glucemia, ferritina y/o fibrinógeno, hipertensión arterial, diabetes, cardiopatía, patología respiratoria, esteatosis hepática, insuficiencia renal, neuropatías, etc.

Añadir: Omega Base^{LCN} **2-0-0** con las comidas

Niños

	PREVENCIÓN	SI SE PRESENTAN SÍNTOMAS, AUMENTAR A
Niños de 4 a 8 años	<p>Petit CN Base^{LCN} 1-0-0 durante las comidas</p> <p>InmunoRespir 2-0-0 más de 20 minutos antes de las comidas</p>	<p>Petit CN Base^{LCN} 1-0-0 durante las comidas</p> <p>InmunoRespir 1-1-1 más de 20 minutos antes de las comidas</p>
Niños de 9 a 17 años	<p>Petit CN Base^{LCN} 1-0-0 durante las comidas</p> <p>InmunoRespir 2-0-2 más de 20 minutos antes de las comidas</p>	<p>Petit CN Base^{LCN} 1-0-0 durante las comidas</p> <p>InmunoRespir 2-2-2 más de 20 minutos antes de las comidas</p>

Si ya se está tomando cualquier otro producto de La Micronutrición Básica, tanto en adultos como en niños, se puede seguir con la misma pauta. Los micronutrientes que se incluyen en La Micronutrición Básica están formulados para trabajar en conjunto, sin presentar contraindicaciones ni efectos secundarios y actúan dentro de los parámetros de la micronutrición óptima.

Referencias

- www.merckmanuals.com
- Zabetakis I, Lordan R, Norton C, Tsoupras A. COVID-19: The Inflammation Link and the Role of Nutrition in Potential Mitigation. *Nutrients*. 2020;12(5):E1466. Published 2020 May 19. doi:10.3390/nu12051466.
- Rodríguez, L.; Cervantes, E.; Ortiz, R. Malnutrition and gastrointestinal and respiratory infections in children: A public health problem. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2011, 8, 1174–1205.
- Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*. 2020 Jan 16;12(1).
- Calder, P.C. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. *Nutrients* 2010, 2, 355–374.
- Rubin, L.P.; Ross, A.C.; Stephensen, C.B.; Bohn, T.; Tanumihardjo, S.A. Metabolic effects of inflammation on vitamin A and carotenoids in humans and animal models. *Adv. Nutr.* 2017, 8, 197–212.
- Wannamethee, S.G.; Lowe, G.D.; Rumley, A.; Bruckdorfer, K.R.; Whincup, P.H. Associations of vitamin C status, fruit and vegetable intakes, and markers of inflammation and hemostasis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006, 83, 567–574.
- Kawabata K, Mukai R, Ishisaka A. Quercetin and related polyphenols: new insights and implications for their bioactivity and bioavailability. *Food Funct.* 2015;6(5):1399 1417. doi:10.1039/c4fo01178c.
- Kumar Singh, A.; Cabral, C.; Kumar, R.; Ganguly, R.; Kumar Rana, H.; Gupta, A.; Rosaria Lauro, M.; Carbone, C.; Reis, F.; Pandey, A.K. Beneficial Effects of Dietary Polyphenols on Gut Microbiota and Strategies to Improve Delivery Efficiency. *Nutrients* 2019, 11, 2216.
- Yang, L.; Tu, L. Implications of gastrointestinal manifestations of COVID-19. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020.
- Gabriele, M.; Pucci, L. Diet Bioactive Compounds: Implications for Oxidative Stress and Inflammation in the Vascular System. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets* 2017, 17, 264–275.
- Khansari N, Shakiba Y, Mahmoudi M. Chronic inflammation and oxidative stress as a major cause of age-related diseases and cancer. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2009;3(1):73 80. doi:10.2174/187221309787158371.
- Penkert RR, Rowe HM, Surman SL, Sealy RE, Rosch J, Hurwitz JL. Influences of Vitamin A on Vaccine Immunogenicity and Efficacy. *Front Immunol.* 2019;10:1576.
- Winchurch RA, Togo J, Adler WH. Supplemental zinc restores antibody formation in cultures of aged spleen cells. III. Impairment of II-2-mediated re-sponses. *Clin Immunol Immunopathol.* 1988;49:215–222.
- Aukrust P, Müller F, Ueland T, et al. Decreased vitamin A levels in common variable immunodeficiency: vitamin A supplementation in vivo enhances immunoglobulin production and down regulates inflammatory responses. *Eur J Clin Invest.* 2000;30:252–259.
- Maggini, S.; Beveridge, S.; Sorbara, J.P.; Senatore, G. Feeding the immune system: The role of micronutrients in restoring resistance to infections. *CAB Rev.* 2008, 3, 1–21.
- Harakek S, Jariwalla R, Pauling L. Suppression of human immunodeficiency virus replication by ascorbate in chronically and acutely infected cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990; 87:7245–7249.
- Jariwalla RJ, Harakeh S. Antiviral and immunomodulatory activities of ascorbic acid. *Subcell Biochem*, 1996;25:213-31
- Ely JT. Ascorbic acid role in containment of the world avian flu pandemic. *Exp Biol Med*, 2007;232(7):847-51.
- Byun SH, Jean Y. Administration of Vitamin C in a Patient with Herpes Zoster –a case report. *Korean J Pain*, 2011; 24:108–111
- Gonzalez MJ, Berdiel MJ, Miranda-Massari JR, Duconge J, Rodríguez-López JL, Adrover-López PA. High dose intravenous vitamin C treatment for zika fever. *J Orthomolec Med*, 2016;31(1):19-22.
- Evans RM, Currie L, Campbell A. The distribution of ascorbic acid between various cellular components of blood, in normal individuals, and its relation to the plasma concentration. *Br J Nutr*, 1982; 47:473-482.
- Directiva 2008/100/CE de la Comisión, de 28 de octubre de 2008, por la que se modifica la Directiva 90/496/CEE del Consejo, relativa al etiquetado sobre propiedades nutritivas de los productos alimenticios, en lo que respecta a las cantidades diarias recomendadas, los factores de conversión de la energía y las definiciones.
- Carr, A.; Maggini, S. Vitamin C and immune function. *Nutrients* 2017, 9, 1211.
- Hume, R.; Weyers, E. Changes in leucocyte ascorbic acid during the common cold. *Scott. Med. J.* 1973, 18, 3–7.
- Vorilhon P, Arpajou B, Vaillant Roussel H, Merlin É, Pereira B, Cabaillet A. Efficacy of vitamin C for the prevention and treatment of upper respiratory tract infection. A meta-analysis in children. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75(3):303 311.
- Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1. Art. No.: CD000980.
- Wang T, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J. Cutting edge: 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* 2004;173:2909-12.
- Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *FASEB J* 2005;19:1067-77.
- Teymoori-Rad M, Shokri F, Salimi V, Marashi SM. The interplay between vitamin D and viral infections. *Rev Med Virol* 29: e2032, 2019.
- Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Tan KS, Wang DY, Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res* 7: 11, 2020.
- Hong M, Xiong T, Huang J, Wu Y, Lin L, Zhang Z, Huang L, Gao D, Wang H, Kang C, Gao Q, Yang X, Yang N, Hao L. Association of vitamin D supplementation with respiratory tract infection in infants. *Matern Child Nutr* 5: e12987, 2020.

33. Tsujino I, Ushikoshi-Nakayama R, Yamazaki T, Matsumoto N, Saito I. Pulmonary activation of vitamin D3 and preventive effect against interstitial pneumonia. *J Clin Biochem Nutr* 65: 245–251, 2019.
34. Zhou YF, Luo BA, Qin LL. The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)* 98: e17252, 2019.
35. Xu J, Yang J, Chen J, Luo Q, Zhang Q, Zhang H. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the reninangiotensin system. *Mol Med Rep* 16: 7432–7438, 2017.
36. Bergman P, Lindh A.U.; Bjorkhem-Bergman, L.; Lindh, J.D. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE* 2013, 8, e65835.
37. Charan, J.; Goyal, J.P.; Saxena, D.; Yadav, P. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J. Pharmacol. Pharm.* 2012, 3, 300–303.
38. Uwitonze, A.M.; Razaque, M.S. Role of Magnesium in Vitamin D Activation and Function. *J. Am. Osteopath Assoc.* 2018, 118, 181–189
39. Strain, J.J.; Mulholland, C.W. Vitamin C and vitamin E—synergistic interactions in vivo? *Exs* 1992, 62, 419–422.
40. Lee, G.Y.; Han, S.N. The Role of Vitamin E in Immunity. *Nutrients* 2018, 10, 1614.
41. Tan, P.H.; Sagoo, P.; Chan, C.; Yates, J.B.; Campbell, J.; Beutelspacher, S.C.; Foxwell, B.M.; Lombardi, G.; George, A.J. Inhibition of NF-kappa B and oxidative pathways in human dendritic cells by antioxidative vitamins generates regulatory T cells. *J. Immunol.* 2005, 174, 7633–7644.
42. Xuan, N.T.; Trang, P.T.; Van Phong, N.; Toan, N.L.; Trung, D.M.; Bac, N.D.; Nguyen, V.L.; Hoang, N.H.; Van Hai, N. Klotho sensitive regulation of dendritic cell functions by vitamin E. *Biol. Res.* 2016, 49, 45.
43. Stiff, A.; Trikha, P.; Mundy-Bosse, B.; McMichael, E.; Mace, T.A.; Benner, B.; Kendra, K.; Campbell, A.; Gautam, S.; Abood, D.; et al. Nitric Oxide Production by Myeloid-Derived Suppressor Cells Plays a Role in Impairing Fc Receptor-Mediated Natural Killer Cell Function. *Clin. Cancer Res.* 2018, 24, 1891–1904.
44. Meydani, S.N.; Meydani, M.; Blumberg, J.B.; Leka, L.S.; Siber, G.; Loszewski, R.; Thompson, C.; Pedrosa, M.C.; Diamond, R.D.; Stollar, B.D. Vitamin E supplementation and in vivo immune response in healthy elderly subjects. A randomized controlled trial. *JAMA* 1997, 277, 1380–1386.
45. 138 – Steinbrenner, H.; Speckmann, B.; Klotz, L.O. Selenoproteins: Antioxidant selenoenzymes and beyond. *Arch. Biochem. Biophys.* 2016, 595, 113–119
46. 139 – Saeed, F.; Nadeem, M.; Ahmed, R.S.; Tahir Nadeem, M.; Arshad, M.S.; Ullah, A. Studying the impact of nutritional immunology underlying the modulation of immune responses by nutritional compounds—A review. *Food Agric. Immunol.* 2016, 27, 205–229.
47. 140 – Saeed, F.; Nadeem, M.; Ahmed, R.S.; Tahir Nadeem, M.; Arshad, M.S.; Ullah, A. Studying the impact of nutritional immunology underlying the modulation of immune responses by nutritional compounds—A review. *Food Agric. Immunol.* 2016, 27, 205–229.
48. Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr* 1998;68(2):447s–63s
49. Ibs, K.-H.; Rink, L. Zinc-Altered Immune function. *J. Nutr.* 2003, 133, 1452S–1456S.
50. Uchide N, Ohyama K, Bessho T, Yuan B, Yamakawa T. Effect of antioxidants on apoptosis induced by influenza virus infection: inhibition of viral gene replication and transcription with pyrrolidine dithiocarbamate. *Antiviral Res* 2002;56(3):207–17.
51. Oxford JS, Perrin DD. Inhibition of the particle-associated RNAdependent RNA polymerase activity of influenza viruses by chelating agents. *J Gen Virol* 1974;23(1):59–71.
52. Xue J, Moyer A, Peng B, Wu J, Hannafon BN, Ding WQ. Chloroquine is a zinc ionophore. *PLoS One.* 2014 Oct 1;9(10):e109180.
53. Dabbagh-Bazarbachi H, Clergeaud G, Quesada IM, Ortiz M, O'Sullivan CK, Fernández-Larrea JB. Zinc ionophore activity of quercetin and epigallocatechin-gallate: from Hepa 1-6 cells to a liposome model. *J Agric Food Chem.* 2014;62(32):8085–8093.
54. Te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog.* 2010 Nov 4;6(11):e1001176.
55. Te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog* 2010;6(11):e1001176.
56. Maggini S, Beveridge S, Suter M. A combination of high-dose vitamin C plus zinc for the common cold. *J Int Med Res.* 2012;40(1):28-42.
57. Science M, Johnstone J, Roth DE, Guyatt G, Loeb M. Zinc for the treatment of the common cold: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ.* 2012;184(10):E551–E561.
58. Biewenga G.P., Haenen G.R., Bast A. The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *Gen. Pharm.* 1997;29:315–331.
59. Camiolo G, Tibullo D, Giallongo C, Romano A, Parrinello NL, Musumeci G, Di Rosa M, Vicario N, Brundo MV, Amenta F, Ferrante M, Copat C, Avola R, Li Volti G, Salvaggio A, Di Raimondo F, Palumbo GA. α -Lipoic Acid Reduces Iron-induced Toxicity and Oxidative Stress in a Model of Iron Overload. *Int J Mol Sci.* 2019 Jan 31;20(3):609.
60. Bonomi F., Cerioli A., Pagani S. Molecular aspects of the removal of ferritin-bound iron by DL-dihydrolipoate. *Biochim. Biophys. Acta.* 1989;994:180–186.
61. Ou P, Tritschler H.J., Wolff S.P. Thioctic (lipoic) acid: A therapeutic metal-chelating antioxidant? *Biochem. Pharm.* 1995;50:123–126.
62. Hummel T, Heilmann S, Hüttenbriuk KB. Lipoic acid in the treatment of smell dysfunction following viral infection of the upper respiratory tract. *Laryngoscope.* 2002 Nov;112(11):2076-80.
63. Geiler J, Michaelis M, Naczk P, Leutz A, Langer K, Doerr HW, Cinatl J Jr. N-acetyl-L-cysteine (NAC) inhibits virus replication and expression of pro-inflammatory molecules in A549 cells infected with highly pathogenic H5N1 influenza A virus. *Biochem Pharmacol.* 2010 Feb 1;79(3):413-20.
64. McCarty MF, DiNicolantonio JJ. Nutraceuticals have potential for boosting the type 1 interferon response to RNA viruses including influenza and coronavirus. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020 Feb 12.
65. Yi L, et al. Small Molecules Blocking the Entry of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus into Host Cells. *Journal of Virology* Sep 2004, 78 (20) 11334-11339.
66. Nguyen TTH, Woo HJ, Kang HK, Nguyen VD, Kim YM, Kim DW. et al. Flavonoid-mediated inhibition of SARS coronavirus 3C-like protease expressed in *Pichia pastoris*. *Biotechnol Lett.* 2012;34:831-8.
67. Smith, Micholas; Smith, Jeremy C. (2020): Repurposing Therapeutics for COVID-19: Supercomputer-Based Docking to the SARS-CoV-2 Viral Spike Protein and Viral Spike Protein-Human ACE2 Interface. *ChemRxiv*. Preprint.
68. Khaerunnisa, S.; Kurniawan, H.; Awaluddin, R.; Suhartati, S.; Soetjipto, S. Potential Inhibitor of COVID-19 Main Protease (Mpro) From Several Medicinal Plant Compounds by Molecular Docking Study. *Preprints* 2020, 2020030226.
69. Ilias I, Zabulienė L. Hyperglycemia and the novel Covid-19 infection: possible pathophysiological mechanisms. *Med Hypotheses* 2020;139: 109699
70. Divella R, De Luca R, Abbate I, Naglieri E, Daniele A. Obesity and cancer: the role of adipose tissue and adipo-cytokines-induced chronic inflammation. *J Canc* 2016;7:2346e59.
71. Tam, V. C., Quehenberger, O., Oshansky, C. M., Suen, R., Armando, A. M., Treuting, P. M., Thomas, P. G., Dennis, E. A., & Aderem, A. (2013). Lipidomic profiling of influenza infection identifies mediators that induce and resolve inflammation. *Cell*, 154(1), 213–227.
72. Cherpokova, D., Jouvène, C. C., Libreros, S., DeRoo, E. P., Chu, L., de la Rosa, X., Norris, P. C., Wagner, D. D., & Serh, C. N. (2019). Resolvin D4 attenuates the severity of pathological thrombosis in mice. *Blood* 134 (17), 1458–1468.
73. Panigrahy D, Gilligan MM, Huang S, Gartung A, Cortés-Puch I, Sime PJ, Phipps RP, Serhan CN, Hammock BD. Inflammation resolution: a dual-pronged approach to averting cytokine storms in COVID-19? *Cancer Metastasis Rev.* 2020 May 8.
74. Gadek, J.E., et al., 1999. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 27, 1409-1420.
75. Pontes-Arruda, et al., 2006. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, γ -linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 34, 2325-2333.
76. Singer, P, et al., 2006. Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 34, 1033-1038.
77. Horowitz B, Piët MP, Prince AM, Edwards CA, Lippin A, Walakovits LA. Inactivation of lipid-enveloped viruses in labile blood derivatives by unsaturated fatty acids. *Vox Sang.* 1988;54(1):14–20.
78. Lewis W, Dalakas MC. Mitochondrial toxicity of antiviral drugs. *Nat Med.* 1995;1(5):417-422. doi:10.1038/nm0595-417
79. Selvaraj S, Ghebremichael M, Li M, Foli Y, Langs-Barlow A, Ogbuagu A, Barakat L, Tubridy E, Edifor R, Lam W, Cheng YC, Paintsil E. Antiretroviral therapy-induced mitochondrial toxicity: potential mechanisms beyond polymerase- γ inhibition. *Clin Pharmacol Ther.* 2014 Jul;96(1):110-20. doi: 10.1038/clpt.2014.64. Epub 2014 Mar 17.
80. Eugenia Negredo, Òscar Miró, Benjamí Rodríguez-Santiago, Glòria Garrabou, Carla Estany, Àngels Masabeu, Lluís Force, Pilar Barrufet, Josep Cucurull, Pere Domingo, Carlos Alonso-Villaverde, Anna Bonjoch, Constanza Morén, Núria Pérez-Álvarez, Bonaventura Clotet, MULTINEKA Study Group, Improvement of Mitochondrial Toxicity in Patients receiving a Nucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitor-Sparing Strategy: Results from the Multicenter Study with Nevirapine and Kaletra (MULTINEKA), *Clinical Infectious Diseases*, Volume 49, Issue 6, 15 September 2009, Pages 892–900.
81. Upadhyay A, Amanullah A, Chhangani D, Joshi V, Mishra R, Mishra A. Ibuprofen Induces Mitochondrial-Mediated Apoptosis Through Proteasomal Dysfunction. *Mol Neurobiol.* 2016;53(10):6968-6981.
82. Kalghatgi S, Spina CS, Costello JC, Liesa M, Morones-Ramirez JR, Slomovic S, Molina A, Shirihai OS, Collins JJ. Bactericidal antibiotics induce mitochondrial dysfunction and oxidative damage in Mammalian cells. *Sci Transl Med.* 2013 Jul 3;5(192):192ra85.
83. Nazareth WM, Sethi JK, McLean AE. Effect of paracetamol on mitochondrial membrane function in rat liver slices. *Biochem Pharmacol.* 1991;42(4):931-936.
84. iang X, Baucom C, Elliott RL. Mitochondrial Toxicity of Azithromycin Results in Aerobic Glycolysis and DNA Damage of Human Mammary Epithelia and Fibroblasts. *Antibiotics (Basel).* 2019;8(3):110. Published 2019 Aug 3.
85. Raffaella T, Fiore F, Fabrizia M, Francesco P, Arcangela L, Salvatore S, et al. Induction of mitochondrial dysfunction and oxidative stress in human fibroblast cultures exposed to serum from septic patients. *Life Sci* 2012;91: 237e43.
86. Fink MP. Cytopathic Hypoxia: mitochondrial dysfunction as mechanism contributing to organ dysfunction in sepsis. *Crit Care Clin* 2001;17:219e37.
87. Golik A, Zaidenstein R, Dishy V, et al. Effects of captopril and enalapril on zinc metabolism in hypertensive patients. *J Am Coll Nutr.* 1998;17:75-80.
88. Cohen N., Golik A. Zinc balance and medications commonly used in the management of heart failure. *Heart Fail. Rev.* 2006;11:19–24. doi: 10.1007/s10741-006-9189-1.
89. Peczkowska M. Influence of angiotensin I converting enzyme inhibitors on selected parameters of zinc metabolism. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1996;96:32–38.
90. Wesselink E, Koekkoek WAC, Grefte S, Witkamp RF, van Zanten ARH. Feeding mitochondria: Potential role of nutritional components to improve critical illness convalescence. *Clin Nutr.* 2019;38(3):982-995. doi:10.1016/j.clnu.2018.08.032.

La Micronutrición Básica



CN Base_{LCN}

Conjunto equilibrado de **vitaminas y minerales** en sus formas activas y más biodisponibles. Con **coenzima Q10** y **ácido R-lipoico**.



Petit CN Base_{LCN}

Conjunto equilibrado de **vitaminas y minerales** (incluyendo **yodo y hierro**), **colina**, **scFOS** como prebiótico y **Saccharomyces boulardii** como probiótico.



Omega Base_{LCN}

Conjunto equilibrado de **omega 3 y omega 6**: **ALA, DHA y GLA**, en forma de **triglicéridos**.



Amino Base_{LCN}

Conjunto equilibrado de **aminoácidos proteicos**, **nucleótidos**, factores vitamínicos (**colina y mio-inositol**), **magnesio** y **vitamina C**.

La Micronutrición Específica



Inmuno Respir_{LCN}

Complemento alimenticio para ayudar a **mejorar los síntomas respiratorios** y **reforzar las mucosas** y el sistema inmune.



CN2

Complemento alimenticio para ayudar al **metabolismo energético**, **proteico** y **glucídico**.



CN3

Complemento alimenticio para ayudar al **funcionamiento del corazón** y **disminuir el cansancio** y la **fatiga**.