Componentes Nutricionales: su posible participación como agentes de soporte preventivo ante SARS-CoV-2.

García-Montalvo Iván Antonio, Matías-Pérez Diana.

Facultad de Medicina y Cirugía, Universidad Regional del Sureste, Oaxaca, México.

email: ivan.garcia@catedraticos.urse.edu.mx

Resumen

Introducción: El confinamiento social derivado por la pandemia ha llevado a un desequilibrio en los patrones dietéticos, así como en el estado nutricional de la población, ejemplo de ello, es el bajo consumo de proteínas que puede traer consigo una disminución en la productividad de anticuerpos. Objetivo: Presentar una revisión documental de estudios publicados relacionados con el consumo de nutrientes a modo de coadyuvar en la prevención por COVID-19 Resultados: El análisis de los resultados de investigación consultados pone de manifiesto que el COVID-19, está caracterizado por presentar fiebre y tos, además de afectar el tracto respiratorio inferior y estar asociado con la edad, comorbilidades y un sistema inmune debilitado. Se presentan linfopenias en los casos graves y una desmedida producción de citocinas inflamatorias, lo que explicaría el rol de la respuesta hiperinflamatoria en la patogénesis del COVID-19. Entre los componentes de la dieta que en numerosos

estudios epidemiológicos han mostrado una asociación inversa con COVID-19 y que se revisan en este trabajo se encuentran los minerales, omega-3, vitaminas y polifenoles. Conclusiones: A manera de conclusión podemos decir que, no encontramos evidencia suficiente para afirmar que existe un medicamento específico para el tratamiento contra la COVID-19, sin embargo, la promoción en el estado nutricional, puede coadyuvar a mejorar la respuesta inmune durante las fases de infección, apoyando así, el establecimiento del tratamiento con el mejor equilibrio riesgo-beneficio para pacientes con COVID-19.

Palabras clave: COVID-19; polifenoles; minerales; vitaminas; ácidos grasos.

Abstract

Social confinement caused by the pandemic has led to an imbalance in the dietary patterns as well as the nutritional status of the population. A clear example of this is the low protein consumption that can entail a diminishing in the productivity of antibodies. Objective: To present a documentary review of published studies regarding nutrient consumption to contribute to the prevention of COVID-19. Results: The analysis of the consulted research results shows that COVID-19 is characterized by developing fever and cough, in addition to affecting the lower respiratory tract and being associated with age, comorbidities and a weakened immune system. Lymphopenias occur in severe cases and an excessive production of inflammatory cytokines, which would explain the role of hyperinflammatory response in the pathogenesis of COVID-19-. Among the diet components that numerous epidemiological studies have shown an inverse association with COVID-19 and that are also reviewed in this work are minerals, omega-3, vitamins and polyphenols. Conclusions: By way of conclusion, we may

state that we did not find enough evidence to claim that there is a specific drug treatment against COVID-19, nevertheless, the promotion in the nutritional status can help improve the immune system response during infection phases thus supporting treatment establishment the best risk-benefit balance for patients with COVID-19.

Keywords: Polyphenols; COVID-19; Minerals; Prevention; Nutraceuticals.

Introducción

A finales del año 2019, el mundo se sometió al inicio de una nueva pandemia causada por el denominado virus SARS-CoV-2, refiriéndose al estado clínico causado por el nuevo coronavirus denominado COVID-19 (Shanmugaraj, 2020; Wang, 2020; Li, 2020; Gralinski, 2020; WHO, 2020), el cual deriva hacia un daño masivo alveolar y una falla respiratoria progresiva (Xu, 2020). El periodo de incubación es de cinco días en promedio (Lauer, 2020), semejante al del SARS-CoV-1 causante del brote epidemiológico en el año 2003 (Wong, 2004), pero con mayor repercusión que influenza H1N1 del año 2009 (Yang, 2009). Se trata de un virus de RNA con un peso molecular de 27-32 kb, en el cual se codifican proteínas no estructurales además de proteínas estructurales como son: proteínas de membrana (M), de envoltura (E), nucleocápside (N) y la proteína espiga (S). La proteína S es una proteína glicosilada que forma las puntas homotriméricas en la superficie de la partícula viral, conformada por dos subunidades: S1 y S2 (Wrapp, 2020). La proteína M es la responsable de su forma, la proteína E es responsable de la liberación de las partículas virales de las células huésped, ambas realizan el ensamblaje del virus y la formación de las envolturas virales maduras (Bosch, 2008). La proteína N se encuentra en el núcleo interactuando con el RNA viral y dando forma a la nucleocápside, es necesaria para el empaquetamiento del

RNA viral durante su ensamblaje (Coutard, 2020). El SARS-CoV-2 utiliza la proteína S para infectar a las células epiteliales de pulmón e intestino a través de una proteína receptora de membrana, llamada enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) (Shanmugaraj, 2020; Zou, 2020; Gao, 2020; Fehr, 2015). El virus SARS-CoV-2 tiene similitud en un 79.5% con el SARS-CoV-1, presentando un pico que diverge en el llamado dominio de unión al receptor (RBD), por lo que no se uniría de manera eficiente a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) del humano.

Otros trabajos han analizado los genomas de muestras de SARS-CoV-2 y encontraron 2 tipos evolutivos predominantes, el tipo L (70%) y el tipo S (30%). Las cepas tipo L derivan del tipo S, y son evolutivamente más agresivas y es más contagiosa. Las proteínas no estructurales y la proteína estructural (S) han sido el principal blanco terapéutico del SARS-CoV y MERS-CoV (13). El SARS-CoV-2 posee una hemaglutinina-esterasa (HE), proteína de superficie del coronavirus, la HE se fija a residuos de ácido siálico en la membrana plasmática de la célula huésped y la esterasa hidroliza grupos acetilo. Las características de la HE podrían potenciar el ingreso a las células huésped y la patogénesis de los coronavirus. Para que el virus ingrese a las células huésped se requiere que el RBD de la subunidad S1 de la proteína S actúe como mediadora para unir el virus con los receptores celulares, mientras que la subunidad S2 es la mediadora de los eventos de fusión entre la membrana viral y celular. La proteína receptora ACE2 se encuentra en células epiteliales del íleo, miocardio, esófago, túbulos proximales del riñón y células uroteliales de la vejiga 2.4%, lo que conlleva a que todos estos órganos sean de alto riesgo de infección. Los síntomas comienzan desde el día 2 hasta el 14 posterior a la exposición viral, incluye fiebre, tos,

dificultad para respirar y neumonía, en casos muy severos se presentan complicaciones respiratorias, hepáticas, gastrointestinales y neurológicas que pueden llevar a la defunción, su transmisión es de humano a humano por vía de gotitas respiratorias o bien por contacto directo con los sujetos infectados (Zou, 2020; Gao, 2020; Fehr, 2015). Por otra parte, el confinamiento social derivado por la pandemia ha llevado a un desequilibrio en los patrones dietéticos, así como en el estado nutricional de la población, ejemplo de ello, es el bajo consumo de proteínas que puede traer consigo una disminución en la productividad de anticuerpos, los componentes dietéticos y nutricionales que se sabe que ejercen propiedades antiinflamatorias y antioxidantes (Rodríguez, 2011; Gabriele, 2017; Shivappa, 2014).

Los ácidos grasos omega-3, vitamina A, vitamina C, polifenoles y carotenoides están presentes en alimentos de origen vegetal, así como la fibra dietética que han sido asociadas con diversos beneficios para la salud, incluidos las propiedades antiinflamatorias, a través de la fermentación de la microbiota intestinal y por ende, la consiguiente formación de compuestos metabólicos, como los ácidos grasos de cadena corta (Calder, 2010; Rubin, 2017; Wannamethee, 2006; Khan, 2014; Kaulmann, 2014). Para prevenir infecciones, un sistema inmunológico funcional es indispensable, a través de una dieta adecuada y equilibrada. El objetivo del presente trabajo es presentar una revisión documental narrativa de estudios publicados relacionados con la intervención nutricional como agente de soporte preventivo ante el SARS-CoV-2.

El presente artículo es una investigación de tipo documental narrativa, para la cual se consultaron artículos originales publicados en revistas científicas provenientes de bases de datos electrónicas nacionales e internacionales, esta búsqueda se

realizó entre el periodo comprendido de enero 2020 a diciembre de 2021. Las palabras clave utilizadas, en español e inglés, fueron "COVID-19", "nutrición", "componentes nutricionales", "infecciones virales" y "alimentos". Se seleccionaron artículos sobre los componentes nutricionales que mostraron algún efecto o relación directa o indirecta con respecto a MERS-CoV, Influenza, VIH, Malaria y aquellos que pudiesen participar a modo preventivo en la infección por SARS-CoV-2, los documentos seleccionados fueron ensayos controlados aleatorizados, ensayos clínicos y revisiones sistemáticas, posteriormente fueron clasificados de acuerdo al autor, componente nutricional (vitaminas, omega-3, polifenoles, flavonoides, resveratrol, óxido nítrico y minerales), posteriormente con base en la evidencia encontrada, se seleccionaron 88 artículos de un total de 235. Para el tratamiento de SARS-CoV-2, se ha considerado el uso de componentes nutracéuticos como agentes terapéuticos de soporte o preventivos, los cuales se mencionan a continuación (Zhang, 2020).

Vitamina A

El β-caroteno es el precursor de la vitamina A, se encuentra presente en tres formas activas en el cuerpo: retinol, retinal y el ácido retinoico. La deficiencia de vitamina A está involucrada en sarampión y diarrea, existe evidencia de que la suplementación con vitamina A reduce la morbilidad y la mortalidad ante diferentes enfermedades infecciosas, como neumonía relacionada con sarampión, diarrea, infección por VIH, y malaria (Trottier, 2009). El mecanismo por el cual la vitamina A y los retinoides inhiben la replicación del sarampión, se debe al aumento de la respuesta inmune innata en las células transeúntes no infectadas, lo que las hace resistentes a la infección productiva durante las rondas posteriores de la replicación viral (Trottier, 2009). El ácido retinoico promueve una respuesta inmediata a la invasión de

patógenos por fagocitosis y activación de las células “natural killers” (NK), que relacionan las funciones inmunoreguladoras a través de la actividad citotóxica. Sujetos con niveles bajos de vitamina A pueden presentar alteraciones histopatológicas de la lignina epitelial pulmonar y del parénquima pulmonar, aumentando el riesgo de disfunción pulmonar y de la enfermedad respiratoria (Chang, 2015; Wynn, 2016, Timoneda, 2018).

Vitamina B

Las vitaminas del complejo B desempeñan roles en el metabolismo energético de todas las células, además de regular la generación de citocinas/quimiocinas y mediar la interacción con las células inmunes involucradas en las vías fisiopatológicas y la inflamación (Powers, 2003). La vitamina B1 (tiamina), actúa como coenzima en sus formas fosforiladas, contribuyendo al metabolismo de la glucosa, de proteínas y de las grasas, participando en la producción de energía para el organismo (Spinas, 2015), su deficiencia en el sistema nervioso afecta la capacidad de sintetizar ácidos grasos y colesterol, los cuales son necesarios para la función de la membrana celular. Con respecto a procesos inflamatorios, la deficiencia de B1 en el cerebro induce la sobreexpresión de mediadores proinflamatorios, como las interleucinas 1 (IL-1) y 6 (IL-6), ciclooxigenasa-2 (COX-2) y el factor de necrosis tumoral (TNF-α), que provocan la muerte de células neuronales en el sistema nervioso central (SNC) además de neuroinflamación, lo que conduce a padecer Wernicke y posteriormente Korsakoff (Neri, 2011). Keil en el año 2016, informó que la vitamina B2 y la luz ultravioleta reducen efectivamente la carga viral de MERS-CoV en el plasma humano (Keil, 2016). La vitamina B3, puede mejorar la muerte de *Staphylococcus aureus* a través de un factor de transcripción específico a mieloide

(Kyme, 2012). Además, existe evidencia de que el tratamiento con vitamina B3 inhibió significativamente la infiltración de neutrófilos en los pulmones con un fuerte efecto anti-inflamatorio durante la lesión pulmonar inducida por el ventilador (Jones, 2015). La vitamina B6, es indispensable para el metabolismo de las proteínas ya que participa en más de 100 reacciones diferentes en los tejidos del cuerpo humano incluido la función inmune, la vitamina B8 se reconoce como una vitamina inmunorreguladora a través de sus efectos sobre la expresión de citocinas proinflamatorias (Rodriguez-Melendez, 2003).

Vitamina C

La vitamina C es un nutriente esencial, neutraliza los radicales libres y ayuda a prevenir o revertir el daño celular como un potente agente antioxidante. Está involucrado en procesos biológicos, muchos de los cuales están asociados con la salud inmunológica (Carr, 2017). La vitamina C es eficaz como agente antiviral, especialmente contra los virus de la gripe (Kim, 2013), afecta positivamente el desarrollo y la maduración de los linfocitos T así como de las células NK involucradas en la respuesta inmune ante agentes virales. Además, contribuye a la inhibición de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y a la remodulación de la red de citocinas típica del síndrome inflamatorio sistémico (Van Gorkom, 2018; Hemila, 1997). Existe evidencia de una reducción significativa del riesgo de neumonía después de la suplementación con vitamina C en adultos y niños, así como en atletas (0.3-2 mg/día) (Hemila, 2013), además se sugiere una suplementación con vitamina C (100 mg/día) durante el embarazo para reducir el riesgo de infecciones del tracto urinario (Ghouri, 2018). Con base en lo anterior podemos mencionar que, la vitamina C podría prevenir la susceptibilidad a infecciones del tracto respiratorio inferior (Hemila, 1997).

Vitamina D

La vitamina D funciona también como hormona, es endógena que se forma con la ayuda de la luz solar. Participa en el mantenimiento de la integridad ósea, estimula la maduración de células inmunes. Se considera que la vitamina D, protege de ataques microbianos a través del aumento de las barreras protectoras naturales, la mejora de la inmunidad celular innata y el refuerzo de la inmunidad adaptativa (Rondanelli, 2018). Adultos sanos pueden presentar bajos niveles de vitamina D, esto se ve incrementado cuando es temporada de invierno, por el confinamiento o bien en sujetos que trabajan de noche, así como personas que tienen una exposición limitada a la luz solar (Tangpricha, 2002; Holick, 2004; Nonnecke, 2014). Ali y *col*., realizaron una revisión sistemática para determinar el rol de la vitamina D en el tratamiento contra el COVID-19 y después de analizar ensayos aleatorizados y de metanálisis, concluyeron que la suplementación con vitamina D (100-250 μg/día) tiene efectos protectores contra las infecciones del tracto respiratorio; por lo tanto, las personas que tienen un mayor riesgo de deficiencia de vitamina D durante este confinamiento social deben de considerar tomar suplementos de vitamina D para mantener la 25 (OH) D circulante en los niveles óptimos (75-125 nmol/L) (Ali, 2020).

Vitamina E

La vitamina E, incluye tocoferoles y tocotrienoles, juega un papel importante en la reducción del estrés oxidativo mediante la unión a los radicales libres como antioxidante (Galmes, 2018). La suplementación en humanos con vitamina E parece restaurar la producción de IL-2, mejorando la proliferación de células T y el funcionamiento del sistema inmune. Deficiencia de vitamina E, intensifica la lesión miocárdica de la infección por *coxsackievirus* aumentando la virulencia en ratones (Kowdley, 1992; Lewis, 2019; Beck,

1997). Los ensayos clínicos han demostrado algunos beneficios en relación con la suplementación con vitamina E y las infecciones del tracto respiratorio superior. El COVID-19, como ocurre con la mayoría de las infecciones respiratorias virales, tiene predilección por las personas inmunodeprimidas, las que padecen enfermedades crónicas además de adultos mayores. La inmunosenescencia se refiere al deterioro gradual del sistema inmunológico con la edad, se ha demostrado que la vitamina E mejora la función inmunitaria mediada por linfocitos T en respuesta a mitógenos e IL-2, pero también a la función de los neutrófilos y NK, cuya disminución se observa con el aumento de la edad. El estrés oxidativo es uno de los mecanismos patológicos impulsores que sustenta la biología del Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) como resultado del COVID-19, el equilibrio oxidante-antioxidante se modifica severamente, lo que resulta en una peroxidación lipídica excesiva y falla de las membranas biológicas. El daño alveolar difuso, la formación de membranas hialinas y el edema pulmonar son los resultados patológicos observados en los afectados más gravemente. Se conoce que la ingestión de vitamina E reduce la producción de superóxidos y que la deficiencia en modelos animales provoca un aumento de mutaciones genéticas que promueven la virulencia. A medida que los esfuerzos mundiales se orientan hacia la producción mejorada de vacunas, la suplementación con vitamina E puede mejorar la eficacia de las actualmente disponibles en los sectores más susceptibles dentro de nuestra sociedad (Meydani, 1997; Wu, 2014; De la Fuente, 2008; Tian; 2020; Xu, 2020; Beck, 2004).

Omega-3

En el caso de los ácidos grasos de tipo omega-3, ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido araquidónico (AA) han sido empleados por su efectos ante el estrés oxidativo y

procesos inflamatorios, el AA, actúa como un precursor para los procesos pro-inflamatorios conocido como la serie 2 prostanoides, mientras que el EPA proporciona precursores para la producción de mediadores antiinflamatorios de la serie 3 prostanoides. Aunque la inflamación es un proceso fundamental en el sistema inmune innato, la producción excesiva de productos pro-inflamatorios durante la inflamación crónica puede tener efectos perjudiciales aumentando la susceptibilidad a la enfermedad. Esto ocurre a través de un aumento de las especies reactivas del oxígeno, la inducción de un estado de estrés celular, la alteración en moléculas inactivas importantes (factores de crecimiento, remodelación de proteínas de la matriz y la estructura de tejido) (Leu, 2004; Rogero, 2020; Shakoor, 2021). Leu (2004), encontró que varios ácidos grasos poliinsaturados tienen actividades contra el virus de la hepatitis C (Leu, 2004). Hoy en día, se presentan datos favorables sobre la participación que tienen los omega-3 en la disminución de la inflamación, coagulopatías, estrés oxidativo y la prevención de la tormenta de citocinas que es característico de COVID-19, los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) juegan un papel importante en la integridad estructural y la fluidez de los fosfolípidos de la membrana, los AGPI influyen en la expresión génica y son sustrato para la síntesis de mediadores lipídicos, como los eicosanoides (ácido eicospentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA)). El efecto antiinflamatorio de EPA y DHA se ha asociado con la disminución del ácido araquidónico (ARA) en los fosfolípidos de la membrana, lo que conduce a una síntesis reducida de mediadores de lípidos y una mayor producción de mediadores de lípidos derivados de EPA menos inflamatorios. La suplementación con EPA y DHA puede aumentar la proporción de ambos ácidos grasos en los lípidos sanguíneos, las células

sanguíneas y muchos compartimentos tisulares. La incorporación de EPA y DHA en los fosfolípidos ocurre de una manera dependiente de la dosis, el tiempo, y la incorporación de EPA generalmente ocurre más rápido que el DHA con una. Los estudios han observado que la tasa de incorporación de EPA y DHA en humanos después de la suplementación varía entre los tipos de células, con un cambio rápido en las fracciones de ácidos grasos plasmáticos, entre 1 y 4 semanas, mientras que se observaron cambios en las células mononucleares después de meses de suplementación (3g EPA + 2g DHA/día) (Rogero, 2020; Shakoor, 2021; Weill, 2020).

Polifenoles y Flavonoides

Los flavonoides reducen significativamente los marcadores inflamatorios séricos (Esmaillzadeh, 2006), al mejorar la reactividad microvascular, reduce los valores de la proteína C Reactiva (Gao, 2004), mejora los perfiles de lípidos (Macready, 2014) además de la función endotelial (Martínez-López, 2014). La quercetina, se ha estudiado en cultivos celulares, por ejemplo, la infectividad y la replicación del virus del herpes simple tipo 1 (HSV-I), el virus de la polio tipo 1, virus de parainfluenza tipo 3 (Pf-3) y virus sincitial respiratorio (RSV) (McFarlin, 2015).

Los flavonoides son productos naturales y tienen varios subgrupos, que incluyen los: flavonoles, flavonas e isoflavonas. Poseen entre sus funciones, efectos antioxidantes y además de tener capacidades antivirales (Panche, 2016). Shimizu (2017) presentó que los flavonoides de *Pterogyne Nitens* podía inhibir la entrada del virus de la hepatitis C (Shimizu, 2017). Otros ensayos han sugerido que la actividad anti-coronavirus de algunos flavonoides (Herbacetina, Roifolina y Pectolinarina) se debe a la inhibición de la proteasa tipo 3C (Jo, 2019). Ryu (2010) encontró que los biflavonoides de *Torreya nucifera* inhibe al

SARS-CoV/3CL (Ryu, 2010). El papel de los polifenoles (1 g/día) contra el virus de la influenza, tanto en lo que respecta a la prevención como al tratamiento, se ha revisado recientemente, presentando lo siguiente: los principales mecanismos importantes destacados fueron la supresión de la actividad de la neuramidasa y hemaglutinina, las influencias en la replicación viral, la hemaglutinación viral, la adhesión y penetración en la célula huésped, así como la modificación de las vías de señalización celular y los factores de transcripción (Baharamsoltani, 2016).

Resveratrol

El resveratrol, es un polifenol que se encuentra en uvas, vino tinto, moras y maní, posee propiedades antioxidantes, antitumorales, antivirales y de eliminación de radicales libres (Zhao, 2018). Pertenece a la familia de fitoquímicos de fitoalexina, que son compuestos similares a los antimicrobianos producidos por las plantas en respuesta a infecciones fúngicas o estrés fisiológico (Lin, 2017). El resveratrol modula la respuesta inflamatoria de forma pleiotrópica eliminando los radicales libres pudiendo interferir con las infecciones al alterar las vías celulares proteicas (Lin, 2017; Zhao, 2017). Lin (2017), encontró que el resveratrol inhibe la replicación del coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) de manera *in vitro* a través de la inhibición de la producción de RNA, así como otros efectos pleiotrópicos (Lin, 2017).

Óxido nítrico

El óxido nítrico (NO), es un gas derivado de la arginina a través de las óxido nítrico sintetasa. Interactúa con el superóxido, formando peroxinitrito, pudiendo mediar las reacciones bactericidas o citotóxicas (Robbins, 1997). El NO, participa en la regulación de la función de las vías respiratorias y en el tratamiento de enfermedades inflamatorias de las vías

respiratorias (Barnes, 1995). Rossaint (1995), informaron que los efectos benéficos de la inhalación de NO pueden observarse en la mayoría de los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda grave, inhibiendo la síntesis de proteínas virales y de RNA (Rossaint, 1995). Akerström (2005), demostró que el donante orgánico de NO, *S*-nitroso-*N*-acetilpenicilamina, inhibe el ciclo de replicación del SARS-CoV de manera dependiente de la concentración (Akerström, 2005).

Hierro

El papel del hierro en las infecciones bacterianas y las infecciones virales, incluidas las infecciones respiratorias, destacando la homeostasis y los niveles de hierro. Durante la inflamación, la absorción de hierro se regula negativamente a través de hepcidina para limitar el conjunto disponible de hierro para la proliferación de bacterias, partículas de virus y limitar el estrés oxidativo excesivo. Durante períodos prolongados de deficiencia de hierro, la producción de anticuerpos generalmente se reduce, como se muestra en estudios experimentales con ratones expuestos al virus de la gripe (Cherayil, 2011; Drakesmith, 2008).

Zinc

El zinc tiene como parte de sus funciones el mantenimiento y desarrollo de las células inmunes del sistema inmunitario innato y adaptativo (Maares, 2016). Su deficiencia produce disfunción de la inmunidad humoral mediada por células y aumentando la susceptibilidad a enfermedades infecciosas (Tuerk, 2009). El aumento de la concentración de zinc intracelular (13.3 mg/día) con ionóforos de zinc como la piritiona puede afectar de manera eficiente la replicación de una variedad de virus de RNA, la combinación de zinc y piritiona a bajas concentraciones inhibe la replicación del coronavirus del SARS (SARS-CoV) (te Velthuis, 2010).

Cobre

El cobre tiene un papel en la respuesta inmune innata a las infecciones bacterianas y se ha asociado con la producción y respuesta de IL-2. Altas concentraciones de cobre pueden ser tóxicas para los microbios invasores y parecen ser utilizadas por los macrófagos como estrategia de defensa, lo que podría desempeñar un papel en las infecciones secundarias después de la infección viral. Además, participa en la proliferación de células T, la producción de anticuerpos y la inmunidad celular (Maggini, 2018; Saeed, 2016).

Selenio

El selenio participa en la función redox de mamíferos, el estado nutricional del huésped desempeña un papel muy importante en la defensa contra las enfermedades infecciosas (Rayman, 2012). La deficiencia nutricional afecta no solo la respuesta inmune sino también el patógeno viral en sí. La deficiencia de selenio en la dieta puede causar estrés oxidativo en el huésped alterando el genoma viral de modo que un virus normalmente benigno o levemente patógeno puede volverse altamente virulento en el huésped deficiente bajo estrés oxidativo. (Powers, 2003) Beck (2001), demostró que la deficiencia de selenio no solo podía aumentar la patología de una infección por el virus de la influenza, sino también generar cambios en el genoma del virus coxsackie, permitiendo que un virus inactivado adquiriera virulencia debido a la mutación genética (Beck, 2001).

A manera de conclusión podemos decir que, no encontramos evidencia suficiente para afirmar que existe un medicamento específico para el tratamiento contra la COVID-19, aunado a ello se encuentran los problemas de control en la inflamación crónica de bajo grado relacionada con enfermedades crónicas como la obesidad, diabetes, enfermedades autoinmunes y enfermedades cardiovasculares, esto puede coadyuvar a

prevenir o tratar a través del control de las deficiencias nutricionales y la promoción del estado nutricional adecuado, lo que podría mejorar la respuesta inmune durante las fases de infección, apoyando así, el establecimiento del tratamiento con el mejor equilibrio riesgo-beneficio para pacientes con COVID-19.

Referencias

Akerstrom, S., Mousavi-Jazi, M., Klingstrom, J., Leijon, M., Lundkvist, A., Mirazimi, A. (2005). Nitric oxide inhibits the replication cycle of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol*, 79(3), 1966-9.

Ali, N. (2020). Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *J Infect Public Health*, 13, 1373-80.

Bahramsoltani, R., Sodagari, H.R., Farzaei, M.H., Abdolghaffari, A.H., Gooshe, M., Rezaei, N. (2016). The preventive and therapeutic potential of natural polyphenols on influenza. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 14, 57-80.

Barnes, P.J. (1995). Nitric oxide and airway disease. *Ann Med*, 27(3), 389-93.

Beck, M.A. (1997). Increased virulence of coxsackievirus B3 in mice due to vitamin E or selenium deficiency. *J Nutr*, 127(5 Suppl), 966S-70S.

Beck, M.A., Handy, J., Levander, O.A. (2004). Host nutritional status: The neglected virulence factor. *Trends Microbiol*, 12, 417-23.

Beck, M.A., Nelson, H.K., Shi, Q., et al. (2001). Selenium deficiency increases the pathology of an influenza virus infection. *FASEB J*, 15(8), 1481-83.

Bosch, B.J., Bartelink, W., Rottier, P.J.M. (2008). Cathepsin L functionally cleaves the severe acute respiratory syndrome coronavirus class I fusion protein upstream of rather than adjacent to the fusion peptide. *J Virol*, 82(17), 8887-90.

Calder, P.C. (2010). Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. *Nutrients*, 2, 355-74.

Carr, A.C., Maggini, S. (2017). Vitamin C and immune function. Nutrients, 9(11), 1211.

Chang, H.K., Hou, W.S. (2015). Retinoic acid modulates interferon-gamma

production by hepatic natural killer T cells via phosphatase 2A and the extracellular signal-regulated kinase pathway. *J Interferon Cytokine Res*, 35, 200-12.

Cherayil, B.J. (2011). The role of iron in the immune response to bacterial infection. *Immunologic Res*, 50(1), 1-9.

Coutard, B., Valle, C., de Lamballerie, X., Canard, B., Seidah, N.G., Decroly, E. (2020). The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res*, 176, 104742.

De la Fuente, M., Hernanz, A., Guayerbas, N., Victor, V.M., Arnalich, F. (2008). Vitamin E ingestion improves several immune functions in elderly men and women. *Free Radic Res*, 42, 272-80.

Drakesmith, H., Prentice, A. (2008). Viral infection and iron metabolism. *Nat Rev Microbiol*, 6(7), 541-52.

Esmaillzadeh, A., Kimiagar, M., Mehrabi, Y., Azadbakht, L., Hu, F.B., Willett, W.C. (2006). Fruit and vegetable intakes, C-reactive protein, and the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr*, 84(6), 1489-97.

Fehr, A.R., Perlman, S. (2015). Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. In: Maier HJ, Bickerton E, Britton P (eds.) *Coronaviruses: Methods and Protocols*. New York, NY: Springer New York, 2020, p. 1-23.

Gabriele, M., Pucci, L. (2017). Diet Bioactive Compounds: Implications for Oxidative Stress and Inflammation in the Vascular System. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 17, 264-75.

Galmes, S., Serra, F., Palou, A. (2018). Vitamin E metabolic effects and genetic variants: a challenge for precision nutrition in obesity and associated disturbances. *Nutrients*, 10(12), 1919.

Gao, Q.Y., Chen, Y.X., Fang, J.Y. (2020). 2019 Novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. *J Dig Dis*, 21, 125-6.

Gao, X., Bermudez, O.I., Tucker, K.L. (2004). Plasma C-reactive protein and homocysteine concentrations are related to frequent fruit and vegetable intake in Hispanic and non-Hispanic white elders. *J Nutr*, 134(4), 913-8.

Ghouri, F., Hollywood, A., Ryan, K. (2018). A systematic review of non-antibiotic measures for the prevention of urinary tract infections in pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*, 18(1), 99.

Gralinski, L.E., Menachery, V.D. (2020). Return of the coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*, 12(2), 135.

Hemila, H. (1997). Vitamin C intake and susceptibility to pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*, 16(9), 836-7.

Hemila, H., Louhiala, P. (2013). Vitamin C for preventing and treating pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*, 8, CD005532.

Holick, M.F. (2004). Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*, 80(6 Suppl), 1678S-88S.

Jo, S., Kim, H., Kim, S., Shin, D.H., Kim, M.S. (2019). Characteristics of flavonoids as potent MERS-CoV 3C-like protease inhibitors. *Chem Biol Drug Des*, 94(6), 2023-30.

Jones, H.D., Yoo, J., Crother, T.R., et al. (2015). Nicotinamide exacerbates hipoxemia in ventilator-induced lung

injury independent of neutrophil infiltration. *PLOS One*, 10(4), e0123460.

Kaulmann, A., Bohn, T. (2014). Carotenoids, inflammation, and oxidative stress–implications of cellular signaling pathways and relation to chronic disease prevention. *Nutr Res*, 34, 907-29.

Keil, S.D., Bowen, R., Marschner, S. (2016). Inactivation of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in plasma products using a riboflavin-based and ultraviolet light-based photochemical treatment. *Transfusion*, 6(12), 2948-52.

Khan, N., Khymenets, O., Urpi-Sarda, M., Tulipani, S., Garcia-Aloy, M., Monagas, M., Mora-Cubillos, X., Llorach, R., Andres-Lacueva, C. (2014). Cocoa polyphenols and inflammatory markers of cardiovascular disease. *Nutrients*, 6, 844-80.

Kim, Y., Kim, H., Bae, S., Choi, J., Lim, S.Y., Lee, N., et al. (2013). Vitamin C is an essential factor on the anti-viral immune responses through the production of interferon-alpha/beta at the initial stage of influenza A virus (H3N2) infection. *Immune Netw*, 13(2), 70-4.

Kowdley, K.V., Mason, J.B., Meydani, S.N., Cornwall, S., Grand, R.J. (1992). Vitamin E deficiency and impaired cellular immunity related to intestinal fat malabsorption. *Gastroenterology*, 102(6), 2139-2142.

Kyme, P., Thoennissen, N.H., Tseng, C.W., et al. (2012). C/EBPepsilon mediates nicotinamide-enhanced clearance of Staphylococcus aureus in mice. *J Clin Invest*, 122(9), 3316-29.

Lauer, S.A., Grantz, K.H., Bi, Q., Jones, F.K., Zheng, Q., Meredith, H.R., et al. (2020). The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*, 172(9), 577-82.

Leu, G.Z., Lin, T.Y., Hsu, J.T. (2004). Anti-HCV activities of selective polyunsaturated fatty acids. *Biochem Biophys Res Commun*, 318(1), 275-80.

Lewis, E.D., Meydani, S.N., Wu, D. (2019). Regulatory role of vitamin E in the immune system and inflammation. *IUBMB Life*, 71(4), 487-94.

Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., et al. (2020). Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. *N Engl J Med*, 382(13), 1199-1207.

Lin, S.C., Ho, C.T., Chuo, W.H., et al. (2017). Effective inhibition of MERS-CoV infection by resveratrol. *BMC Infect Dis*, 17(1), 144.

Maares, M., Haase, H. (2016). Zinc and immunity: an essential interrelation. *Arch Biochem Biophys*, 611, 58-65.

Macready, A.L., George, T.W., Chong, M.F., Alimbetov, D.S., Jin, Y., Vidal, A., Spencer, J.P., Kennedy, O.B., Tuohy, K.M., Minihane, A.M., et al. (2014). Flavonoid-rich fruit and vegetables improve microvascular reactivity and inflammatory status in men at risk of cardiovascular disease--FLAVURS: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*, 99(3), 479-89.

Maggini, S., Pierre, A., Calder, P.C. (2018). Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course. *Nutrients*, 10(10), 1531.

Martinez-Lopez, S., Sarria, B., Sierra-Cinos, J.L., Goya, L., Mateos, R., Bravo, L.

(2014). Realistic intake of a flavanolrich soluble cocoa product increases HDL-cholesterol without inducing anthropometric changes in healthy and moderately hypercholesterolemic subjects. *Food Funct*, 5(2), 364-74.

McFarlin, B.K., Venable, A.S., Henning, A.L., Prado, E.A., Best Sampson, J.N., Vingren, J.L., Hill, D.W. (2015). Natural cocoa consumption: Potential to reduce atherogenic factors? *J Nutr Biochem*, 26(6), 626-32.

Meydani, S.N. (1997). Vitamin E supplementation and in vivo immune response in healthy elderly subjects. *JAMA*, 277, 1380-6.

Neri, M., Cantatore, S., Pomara, C., Riezzo, I., Bello, S., Turillazzi, E., Fineschi, V. (2011). Immunohistochemical expression of proinflammatory cytokines IL-1β, IL-6, TNF-α and involvement of COX-2, quantitatively confirmed by Western blot analysis, in Wernicke's encephalopathy. *Pathol Res Pract*, 207, 652-8.

Nonnecke, B.J., McGill, J.L., Ridpath, J.F., Sacco, R.E., Lippolis, J.D., Reinhardt, T.A. (2014). Acute phase response elicited by experimental bovine diarrhea virus (BVDV) infection is associated with decreased vitamin D and E status of vitamin-replete preruminant calves. *J Dairy Sci*, 97(9), 5566-79.

Panche, A.N., Diwan, A.D., Chandra, S.R. (2016). Flavonoids: an overview. *J Nutr Sci*, 5, e47.

Powers, H.J. (2003). Riboflavin (vitamin B-2) and health. *Am J Clin Nutr*, 77(6), 1352-60.

Rayman, M.P. (2012). Selenium and human health. *Lancet*, 379(9822), 1256-68.

Robbins, R.A., Grisham, M.B. (1997). Nitric oxide. *Int J Biochem Cell Biol*, 29(6), 857-60.

Rodriguez-Melendez, R., Zempleni, J. (2003). Regulation of gene expression by biotin. *J Nutr Biochem*, 14, 680-90.

Rodríguez, L., Cervantes, E., Ortiz, R. (2011). Malnutrition and gastrointestinal and respiratory infections in children: A public health problem. *Int J Environ Res Public Health*, 8, 1174-205.

Rogero, M.M., Leao, M.C., Santana, T.M., Pimentel, M.V., Carlini, G.C.G., da Silveira, T.F.F., Goncalves, R.C., Castro, I.A. (2020). Potential benefits and risks of omega-3 fatty acids supplementation to patients with COVID-19. *Free Radic Biol Med*, 156, 190-9.

Rondanelli, M., Miccono, A., Lamburghini, S., Avanzato, I., Riva, A., Allegrini, P., Faliva, M.A., Peroni, G., Nichetti, M., Perna, S. (2018). Self-care for common colds: The pivotal role of vitamin D, vitamin C, zinc, and echinacea in three main immune interactive clusters (physical barriers, innate and adaptive immunity) involved during an episode of common colds-Practical advice on dosages and on the time to take these nutrients/botanicals in order to prevent or treat common colds. *Evid Based Complement Altern Med*, 2018, 5813095.

Rossaint, R., Gerlach, H., Schmidt-Ruhnke, H., et al. (1995). Efficacy of inhaled nitric oxide in patients with severe ARDS. *Chest*, 107(4), 1107-15.

Rubin, L.P., Ross, A.C., Stephensen, C.B., Bohn, T., Tanumihardjo, S.A. (2017). Metabolic effects of inflammation on vitamin A and carotenoids in humans and animal models. *Adv Nutr*. 8, 197-212.

Ryu, Y.B., Jeong, H.J., Kim, J.H., et al. (2010). Biflavonoids from Torreya nucifera displaying SARS-CoV

3CL(pro) inhibition. *Bioorg Med Chem*, 18(22), 7940-7.

Saeed, F., Nadeem, M., Ahmed, R.S., Tahir Nadeem, M., Arshad, M.S., Ullah, A. (2016). Studying the impact of nutritional immunology underlying the modulation of immune responses by nutritional compounds-a review. *Food Agric Immunol*, 27, 205-29.

Shakoor, H., Feehan, J., Al Dhaheri, A.S., Ali, H.I., Platat, C., Ismail, L.C., Apostolopoulos, V., Stojanovska, L. (2021). Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Maturitas*, 143, 1-9.

Shanmugaraj, B., Siriwattananon, K., Wangkanont, K., Phoolcharoen, W. (2020). Perspectives on monoclonal antibody therapy as pontential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian Pac J Allergy Immunol*, 38, 10-8.

Shimizu, J.F., Lima, C.S., Pereira, C.M., Bittar, C., Batista, M.N., Nazaré, A.C., Polaquini, C.R., Zothner, C., Harris, M., Rahal, P., Regasini, L.O., Gomes-Jardim, A.C. (2017). Flavonoids from pterogyne nitens inhibit hepatitis C virus entry. *Sci Rep*, 7(1), 16127.

Shivappa, N., Steck, S.E., Hurley, T.G., Hussey, J.R., Hebert, J.R. (2014). Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr*, 17, 1689-96.

Spinas, E., Saggini, A., Kritas, S.K., Cerulli, G., Caraffa, A., Antinolfi, P., Pantalone, A., Frydas, A., Tei, M., Speziali, A., Saggini, R., Pandolfi, F., Conti, P. (2015). Crosstalk Between Vitamin B and Immunity. *J Biol Regul Homeost Agents*, 29, 283-8.

Tangpricha, V., Pearce, E.N., Chen, T.C., Holick, M.F. (2002). Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med*, 112(8), 659-62.

Te Velthuis, A.J.W., van den Worm, S.H.E., Sims, A.C., Baric, R.S., Snijder, E.J., van Hemert, M.J. (2010). 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*, 6(11), e1001176.

Tian, S., Hu, W., Niu, L., Liu, H., Xu, H., Xiao, S.Y. (2020). Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol*, 15, 700-4.

Timoneda, J., Rodríguez-Fernández, L., Zaragozá, R., Marín, M.P., Cabezuelo, M.T., Torres, L., Viña, J.R., Barber, T. (2018). Vitamin A Deficiency and the Lung. *Nutrients*, 10, 1132.

Trottier, C., Colombo, M., Mann, K.K., Miller, W.H., Ward, B.J. (2009). Retinoids inhibit measles virus through a type I IFN-dependent bystander effect. *FASEB J*, 23(9), 3203-12.

Tuerk, M.J., Fazel, N. (2009). Zinc deficiency. *Curr Opin Gastroenterol*, 25, 136-43.

Van Gorkom, G.N.Y., KleinWolterink, R.G.J., Van Elssen, C.,Wieten, L., Germeraad, W.T.V., Bos, G.M.J. (2018). Influence of Vitamin C on lymphocytes: an overview. *Antioxidants (Basel)*, 7(3), 41.

Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., et al. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061-9.

Wannamethee, S.G., Lowe, G.D., Rumley, A., Bruckdorfer, K.R., Whincup, P.H. (2006). Associations of vitamin C status, fruit and vegetable intakes, and markers of inflammation and hemostasis. *Am J Clin Nutr*, 83, 567-74.

Weill, P., Plissonneau, C., Legrand, P., Rioux, V., Thibault, R. (2020). May omega-3 fatty acid dietary supplementation help reduce severe complications in COVID-19 patients? *Biochimie*, 179, 275-80.

WHO. World Health Organization [Internet]. Situation reports 2020 [cited May 30, 2020]. p. 1. Disponible en: https://Covid19.who.int/

Wong, T.W., Tam, W. (2004). Estimating SARS incubation period. *Emerg Infect Dis*, 10(8), 1503-4.

Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K.S., Goldsmith, J.A., Hsieh, C.L., Abiona, O., et al. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367(6483), 1260-3.

Wu, D., Meydani, S. (2014). Age-associated changes in immune function: Impact of vitamin E intervention and the underlying mechanisms. *Endocrine Metab Immune Disord Targets*, 14, 283-9.

Wynn, T.A., Vannella, K.M. (2016). Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis. *Immunity*, 44, 450-62.

Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., et al. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*, 2600(20), 19-21.

Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., Liu, S., Zhao, P., Liu, H., Zhu, L., et al. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated

with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*, 8, 420-2.

Yang, Y., Sugimoto, J.D., Halloran, M.E., Basta, N.E., Chao, D.L., Matrajt, L., et al. (2009). The transmissibility and control of pandemic influenza A (H1N1) virus. *Science*, 326(5953), 729-33.

Zhang, L., Liu, Y. (2020). Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol*, 92, 479-90.

Zhao, X., Cui, Q., Fu, Q., et al. (2017). Antiviral properties of resveratrol against pseudorabies virus are associated with the inhibition of IkB kinase activation. *Sci Rep*, 7(1), 8772.

Zhao, X., Tong, W., Song, X., et al. (2018). Antiviral effect of resveratrol in piglets infected with virulent pseudorabies virus. *Viruses*, 10(9), 457.

Zou, X., Chen, K., Zou, J., Han, P., Hao, J., Han, Z. (2020). Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*, 14(2), 185-92.