



Farmacología, Artemisa 2021

Antioxidantes en COVID-19

Antioxidants in COVID-19

Ela María Céspedes Miranda,¹ Roger Rodríguez-Guzmán,² Niurelkis Suárez Castillo³

¹Doctora en Medicina. Especialista de Segundo Grado en Bioquímica Clínica, Máster en Investigaciones en Aterosclerosis, Profesor Auxiliar, Investigador Auxiliar. Facultad de Ciencias Médicas "General Calixto García". Municipio Plaza. Provincia La Habana. Cuba
<http://orcid.org/0000-0002-9204-0995>

²Doctor en Medicina. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Instructor. Policlínico Universitario 1ro de enero y Facultad de Ciencias Médicas "General Calixto García". Municipio Plaza. Provincia La Habana. Cuba
<http://orcid.org/0000-0002-1430-1272>

³Doctora en Medicina. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Bioquímica Clínica, Máster en Investigaciones en Aterosclerosis, Profesor Auxiliar. Investigador Agregado. Facultad de Ciencias Médicas "General Calixto García". Municipio Plaza. Provincia La Habana. Cuba
<http://orcid.org/0000-0002-8675-9477>

Correspondencia: Ela M Céspedes Miranda,

Correo electrónico: elaces@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: En la fisiopatología y evolución de la COVID-19 se produce un estrés oxidativo con menor biodisponibilidad de antioxidantes. Se han propuesto estrategias con una suplementación con antioxidantes, sin evidencias concluyentes.

Objetivo: revisar el papel de antioxidantes en el balance *redox* que justifiquen la incorporación de los mismos en esquemas terapéuticos para enfrentar la COVID-19.

Métodos: Se seleccionaron 41 artículos científicos de revistas nacionales e internacionales disponibles en las bases de datos PubMed-Medline y Scielo.

Conclusiones: Dada la asociación entre infección viral, tormenta de citocinas y especies reactivas oxidantes en el sistema inmune, la incorporación de las antioxidantes puede ser de utilidad en el tratamiento de apoyo de la COVID-19.

Palabras clave: antioxidantes; beta coronavirus SARS-CoV-2; COVID-19

ABSTRACT

Introduction: In the pathophysiology and evolution of COVID-19, oxidative stress occurs with lower bioavailability of antioxidants. Strategies with antioxidant supplementation have been proposed, without conclusive evidence.

Objective: to review the role of antioxidants in the redox balance that justify their incorporation in therapeutic schemes to face COVID-19.

Methods: 41 scientific articles were selected from national and international journals available in the PubMed-Medline and Scielo databases.

Conclusions: Given the association between viral infection, cytokine storm, and reactive oxidant species in the immune system, the incorporation of antioxidants may be useful in the supportive treatment of COVID-19

Key words: antioxidants, SARS-CoV-2 virus, COVID-19

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 en la región de Wuhan, China, se notificaron varios pacientes con alteraciones respiratorias como consecuencia de la presencia del nuevo beta coronavirus SARS-CoV-2. Este virus, altamente contagioso, ya se ha expandido a un número creciente de países, siendo declarada la nueva enfermedad COVID-19 como pandemia por la Organización Mundial de la Salud.⁽¹⁾

Diversas alternativas farmacológicas se han propuesto y se utilizan como estrategias de intervención curativa y preventiva de la enfermedad. En el artículo de Lythgoe y colaboradores se recogen numerosos ensayos clínicos en función del control de dicha enfermedad⁽²⁾ y ya se registran vacunas para la inmunización de las poblaciones.

En la evolución de la COVID-19 se produce una mayor liberación de citocinas proinflamatorias (tormenta de citocinas) por las células del sistema inmune. Estas moléculas señalan un ambiente proinflamatorio, condición que se relaciona con un desbalance del metabolismo *redox*, con predominio de daño molecular oxidativo, menor biodisponibilidad de antioxidantes, y modificación de vías de transducción de

señales y de expresión génica. En consecuencia se produce la progresión acelerada de la respuesta inflamatoria sistémica y el fallo multiórgano.⁽³⁾ En este contexto se describe la relación entre la replicación viral, la producción de citocinas proinflamatorias, la inflamación y el desbalance *redox*.

La función de los sistemas antioxidantes permite la prevención o corrección del daño por especies reactivas. La menor biodisponibilidad de fuentes endógenas compromete la respuesta de los sistemas ante una mayor generación de oxidantes. Se sugiere por algunos autores que la suplementación con antioxidantes atenúa la severidad de un catarro común o de un proceso viral respiratorio y el desarrollo del síndrome de *distress respiratorio agudo*, dadas las propiedades como antioxidante propiamente dicho y los efectos sobre el sistema inmune.^(4,5,6)

Se reconoce que las especies reactivas están implicadas en la fisiopatología de los procesos inflamatorios. Sin embargo, en el caso de la COVID-19, se carece de evidencias suficientes que reconozcan el papel certero de los sistemas de defensa antioxidante y de los efectos de la suplementación.

En este contexto los autores se proponen revisar el papel de algunos antioxidantes en el balance *redox* que justifiquen si la incorporación de los mismos en los esquemas terapéuticos para enfrentar la COVID-19 pudieran reportar beneficios para los pacientes.

MÉTODO

Se realizó una revisión continua entre los meses de febrero de 2020 y abril de 2021. Se seleccionaron 41 artículos, texto completo de libre acceso, procedentes de revistas o libros nacionales e internacionales disponibles a través de las bases de datos PubMed-Medline, y SciELO con acceso a través de Infomed. Como estrategia de investigación se utilizaron las palabras clave y conectores antioxidantes AND sistema inmune AND coronavirus AND COVID-19. Se utilizó principalmente la información mas reciente en relación con el SARS-CoV-2 y la COVID-19 y el uso de antioxidantes aunque se requirió información relevante de artículos previos.

DESARROLLO

Especies reactivas del oxígeno y balance *redox* en las células.

Un radical libre es toda especie química que presenta al menos un electrón desapareado en su orbital más externo, lo que le hace ser una especie de gran inestabilidad química y por tanto, muy reactiva. Entre los radicales libres se distinguen el anión superóxido y el radical hidroxilo, los que, junto al oxígeno singulete y el peróxido de hidrógeno, se identifican como especies reactivas del oxígeno (ERO).⁽⁷⁾

Las especies reactivas pueden actuar como moléculas señal, estimular vías de señalización intracelular y activar factores de transcripción. Los efectos deletéreos en las células obedecen a las alteraciones oxidativas en las biomoléculas sin una respuesta eficiente de los antioxidantes. En presencia de un desbalance oxidativo se activan los factores de transcripción nuclear κ B (NF κ B), factor 1 inducible por la hipoxia (HIF-1) y proteína activadora 1 (AP-1), con expresión de moléculas de adhesión, citocinas proinflamatorias y quimiocinas.^(8,9)

Una respuesta adaptativa ante el desbalance se logra con la activación del factor de transcripción *Nrf2* (factor eritroide nuclear 2), que se une a una secuencia de bases nitrogenadas presente en los promotores de genes que codifican para enzimas antioxidantes.^(10,11) Algunos autores reconocen el papel del *Nrf2* formando parte de mecanismos reguladores de la susceptibilidad a infecciones respiratorias virales y de la preservación de la arquitectura pulmonar.⁽¹²⁾ Komaravelli demostró que la infección por el virus sincitial respiratorio incrementa ERO e induce una disminución del *Nrf2* con la consiguiente disminución de la expresión de las enzimas antioxidantes.⁽¹³⁾ Este resultado está en consonancia con la relación entre la infección viral, el desbalance *redox* y la inflamación.

La protección antioxidante se requiere para enfrentar la formación, actividad o efectos de las especies reactivas del oxígeno en las células y sistemas del organismo.

Antioxidantes.

La respuesta a la acción oxidante depende de mecanismos antioxidantes. Halliwell definió como antioxidante: *cualquier sustancia que en bajas concentraciones comparada con el sustrato oxidable, disminuye significativamente o inhibe la oxidación de este sustrato.*⁽¹⁴⁾ Los antioxidantes endógenos están representadas por enzimas que dismutan las ERO, y compuestos de bajo y alto peso molecular que previenen la formación de especies reactivas del oxígeno, interrumpen las

reacciones en cadena por ataque de las ERO, secuestran metabolitos reactivos, amplifican la resistencia de los mediadores susceptibles, facilitan mecanismos de reparación y favorecen la acción de otros antioxidantes, con mecanismos de regulación que dependen de los oxidantes y de los propios antioxidantes, algunos de los cuales actúan incluso como mediadores de la señalización celular.⁽¹⁵⁾

Los sistemas enzimáticos están representados por las enzimas superóxido dismutasas, catalasa y las tiol oxidorreductasas, que transforman especies reactivas. Antioxidantes hidrosolubles y liposolubles forman parte del grupo de los no enzimáticos. Los antioxidantes liposolubles resultan de importancia en la protección de las membranas del daño oxidativo, mientras que los antioxidantes hidrosolubles contribuyen a disminuir los efectos o evitar los cambios oxidativos en el citosol y en el medio extracelular. La acción concertada de varios antioxidantes puede producir un efecto sinérgico.⁽¹⁶⁾

Entre los sistemas no enzimáticos se citan proteínas y moléculas de bajo peso molecular, entre las que se incluyen el urato, el glutatión y la ubiquinona y factores exógenos, como vitamina E (tocoferoles y tocotrienoles), vitamina C o ascorbato, β -caroteno y vitamina A, ácido lipoico y selenio. Se suman a estos factores exógenos un conjunto de compuestos que derivan de fitoquímicos, e incluyen polifenoles en la forma de flavonoides. Estos desempeñan un papel importante en el control de los mecanismos relacionados con las ERO.^(15,17)

Antioxidantes en la COVID-19.

La activación de las células del sistema inmune, genera especies reactivas del oxígeno y una respuesta inflamatoria en la neumonía por β -coronavirus. Indicadores de oxidación se asocian con el grado de la severidad del daño pulmonar en pacientes con infección respiratoria,⁽¹⁸⁾ Muhammad y colaboradores realizaron un estudio en el que incluyeron 50 pacientes aislados en un centro en Nigeria, con y sin comorbilidades y observaron incremento en los niveles de los indicadores de daño malonildialdehído y 8-isoprostaglandina F2 alfa, así como disminución en la actividad de enzimas antioxidantes, glutatión reducido y vitaminas A, C y E en dichos pacientes en relación con personas no afectadas.⁽¹⁹⁾ Muhammed

Ante las evidencias, antioxidantes como las vitaminas C, E y A, así como polifenoles podrían considerarse en las estrategias de apoyo en la intervención de la COVID-19.

El ácido ascórbico se encuentra en el grupo de las vitaminas solubles en agua con propiedades antioxidantes, y efectos prooxidantes a elevadas concentraciones. La vitamina C captura radicales hidroxilo y superóxido, interviene en la neutralización del oxígeno singulete, bloquea la peroxidación lipídica y protege al ADN de la oxidación.⁽²⁰⁾ Al reducir otras moléculas, como el alfa tocoferol y el urato, el ácido ascórbico se oxida reversiblemente a ácido dihidroascórbico, el que puede ser reducido por sistemas dependientes del glutatión y por la ubiquinona, con recuperación de su actividad.⁽²¹⁾

Alteraciones en la regulación del sistema inmune se producen como consecuencia de la carencia de vitamina C, lo que hace a los carentes ser más susceptibles a las infecciones como las neumonías, en particular en ancianos.⁽²¹⁾ Efectos inmunoestimulantes relacionados con un incremento en la respuesta celular y humoral, así como efectos antiinflamatorios y antivirales de la vitamina C se han demostrado por algunos autores.^(22,23) En relación con la COVID-19, el grupo de Hiedra encontró un descenso en marcadores inflamatorios en pacientes positivos para SARS-CoV-2 con alto requerimiento de oxígeno y a los que se administró vitamina C por vía intravenosa, como parte del tratamiento.⁽²⁴⁾

En Shanghai, China, se administra vitamina C en altas dosis por vía intravenosa en el tratamiento de la COVID-19, con resultados prometedores en el desarrollo de una respuesta del sistema inmune que conlleva reducción de la tormenta de citocinas o un incremento de la actividad antiviral por mecanismos aun en estudio.⁽⁷⁾ Otros ensayos evalúan el potencial de la suplementación con vitamina C, A, B, D y E en la disminución y severidad de la mortalidad en cuidados intensivos en pacientes con COVID-19.⁽²⁵⁾

La vitamina E comprende ocho isómeros lipofílicos, de ellos cuatro tocoferoles y cuatro tocotrienoles. El más abundante y más activo en los tejidos es el α -tocoferol, aunque el γ -tocoferol, una forma desmetilada, existe en una cantidad significativa. Estas moléculas interrumpen cadenas al capturar radicales peroxilo que se forman durante la oxidación de los ácidos grasos insaturados presentes en los fosfolípidos de membranas. Así inhiben o terminan la propagación de la peroxidación lipídica.⁽²⁶⁾

El radical tocoferilo (α -TO \cdot) se genera producto de la reacción del alfa tocoferol. Esta especie radicalica puede ser reducida por el ascorbato, la ubiquinona y la bilirrubina, entre otros, o puede actuar como prooxidante.⁽²⁷⁾ El α -tocoferol interviene también en

la señalización celular. γ -tocoferol y δ -tocoferol también son *scavenger* de especies reactivas del nitrógeno y disminuyen la señalización mediada por el factor de transcripción nuclear κ B(NF κ B), con el consiguiente efecto antiinflamatorio.^(26,28)

En estudios en diferentes modelos de experimentación se ha demostrado un deterioro de la inmunidad celular y humoral ante un déficit de vitamina E, y una recuperación al administrar dicha vitamina.⁽²⁹⁾ En el hombre predominan los estudios de suplementación. La administración de 800 UI por día de α tocoferol durante un mes a adultos mayores de 60 años mejoró las funciones de las células T.⁽³⁰⁾ Resultado similar se obtuvo por el grupo de De la Fuente con la suplementación de 200 UI.⁽³¹⁾

El papel inmunoregulador de la vitamina E es relevante en la disminución del riesgo de enfermedades respiratorias, como la influenza y las neumonías, como la COVID-19.

Los carotenoides constituyen un grupo de pigmentos isoprenoides lipofílicos, que se sintetizan en plantas y microorganismos. Se distinguen los carotenoides hidrocarbonados o carotenos, como β -caroteno y licopeno, y los derivados oxigenados o xantófilos, como luteína, astaxantina y β -criptoxantina.^(32,33)

Algunos carotenoides, como el β -caroteno, son reconocidos por su actividad pro-vitamina A. La bioconversión de este pigmento origina retinol (vitamina A), el que puede ser oxidado a sus principales formas activas, retinal y ácido retinoico. Estos metabolitos de la vitamina A y sus análogos se identifican como retinoides. Estas moléculas actúan como ligandos para receptores nucleares. El ácido retinoico es de gran actividad como ligando del receptor nuclear (RAR). Este receptor actúa como factor de transcripción regulando la expresión génica sensible a estados *redox*.⁽³⁴⁾

Los carotenoides actúan como antioxidantes y tienen función inmunomoduladora. Estas moléculas interactúan con el oxígeno singulete y algunas de estas especies tienen alto potencial para eliminar o transformar radicales peroxilo, relevante en las membranas biológicas de las células del sistema inmune.^(34,35)

Se reportó por Patel y colaboradores una asociación entre los niveles basales de vitamina A y la respuesta de anticuerpos en niños saludables.⁽³⁶⁾ En adultos con déficit de vitamina A se han observado alteraciones histopatológicas en el tejido pulmonar que conducen a disfunción y mayor susceptibilidad a enfermedades respiratorias, hecho que resulta de importancia en la COVID-19.⁽³⁷⁾

En consecuencia, la vitamina A es esencial para mantener la integridad de mucosas y epitelios que forman parte de los mecanismos de defensa inespecíficos primarios, así como para la respuesta inmune celular y humoral.^(33,34,38) Estudios de bioinformática están en correspondencia con las acciones de la vitamina A en los procesos biológicos en los que intervienen las especies reactivas oxidantes y en el sistema inmune.⁽³⁹⁾

Diversos ensayos se realizan incorporando otras moléculas con propiedades antioxidantes. Entre ellas se encuentran los polifenoles, que pueden interferir en varias etapas del ciclo de infección por coronavirus.^(40,41) Asimismo se sugieren oportunidades para activadores del *Nrf2*, como se propone por McCord y colaboradores, quienes encontraron menor expresión génica de citocinas proinflamatorias en presencia de un activador de *Nrf2*, entre otros resultados.⁽¹¹⁾

CONCLUSIONES

En la COVID-19 se produce un desbalance *redox* con disminución en la biodisponibilidad de antioxidantes. La incorporación de antioxidantes en dosis adecuadas y bien toleradas puede ser de utilidad como estrategia de apoyo en el tratamiento de la COVID-19.

Conflictos de intereses.

Los autores declaran no existen conflictos de intereses.

Contribución de los autores.

Ela María Céspedes Miranda: propósito, revisión bibliográfica, redacción del documento

Roger Rodríguez Guzmán: revisión bibliográfica, discusión y revisión

Niurelkis Suárez Castillo: revisión bibliográfica, discusión y revisión

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. [Internet]. 2020 [citado 29 Ago 2020];382(13):1199-207 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7121484/pdf/NEJMoa2001316.pdf>
2. Lythgoe MP, Middleton P. Ongoing clinical trials for the management of the COVID-19 pandemic. *Trends Pharmacol Sci*. [Internet]. 2020 [citado 23 Jun 2020];41(6):363-82 Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7144665/>

3. Song P, Li W, Xie J, Hou Y, You C. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2. *Clin Chim Acta*. [Internet]. 2020 [citado 18 Jun 2020]; 16pp Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7283076/>

4. Pauling L. The significance of the evidence about ascorbic acid and the common cold. *Proc Natl Acad Sci USA*. [Internet]. 1971 [citado 5 Ago 2020]; 68:2678-81 Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC389499/pdf/pnas00086-0061.pdf>

5. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C as a possible therapy for COVID-19. *Infect Chemother*. [Internet]. 2020 [consultada 1 Ago 2020]; 52(2):222-3. Disponible en: <https://doi.org/10.3947/ic.2020.52.2.222>

6. Sansone C, Brunet C, Noonan DM, Albini A. Marine algal antioxidants as potential vectors for controlling viral diseases. *Antioxidants*. [Internet]. 2020 [consultada 16 May 2020]; 9:392-403 Disponible en:

www.mdpi.com/journal/antioxidants/10.3390/antiox9050392

7. Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy L. Free radicals: Properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Ind J Clin Biochem*. [Internet]. 2015; 30(1):11-26 Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4310837/>

8. Delgado-Roche L, Mesta F. Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection. *Arch Med Res*. [Internet]. 2020 [citado 23 Jun 2020]; 51:384-7. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4309861/pdf/main.pdf>

9. Sies H, Jones DP. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nature*. [Internet]. 2020 [citado 31 Ago 2020]; 21(7):363-83. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41580-020-0230-3>

10. Tebay LE, Robertsona H, Durantb ST, Vitalec SR, Penningc TM, Dinkova AT, et al. Mechanisms of activation of the transcription factor Nrf2 by redox stressors, nutrient cues, and energy status and the pathways through which it attenuates degenerative disease. *Free Radic Biol Med*. [Internet]. 2015 [citado 5 Jul 2020]; 88:108-46. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4659505/>

11. McCord JM, Hybertson BM, Cota-Gomez A, Geraci KP, Gao B. Nrf2 Activator PB125® as a potential therapeutic agent against COVID-19. *Antioxidants*. [Internet]. 2020 [citado 28 Ago 2020];9:518 [aprox 15 p.]. Disponible en: www.mdpi.com/journal/antioxidants
12. Liu Q, Gao Y, Ci X. Role of Nrf2 and its activators in respiratory diseases. *OxidMed Cell Longev*. [Internet]. 2019 [citado 25 ago 2020];7090534 [aprox. 17 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6341270/pdf/OMCL2019-7090534.pdf>
13. Komaravelli N, Tian B, Ivanciuc T, Mautemps N, Brasier AR, Garofalo RP, et al. Respiratory syncytial virus infection downregulates antioxidant enzyme expression by triggering deacetylation-proteasomal degradation of Nrf2. *Free RadicBiolMed*. [Internet]. 2015 [citado 28 Ago 2020];88:391-403. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4628892/>
14. Halliwell B. The antioxidant paradox: less paradoxical now? *Br J ClinPharmacol*. [Internet]. 2012 [citado 22 Ene 2014];75(3):637-44 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3575931/>
15. Sies H. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress. *Redox Biol*. [Internet]. 2017 [citado 16 Abr 2018];11:613-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5256672/>
16. Tan BL, Norhaizan ME, Liew WP, Rahman HS. Antioxidant and oxidative stress: A mutual interplay in age-related diseases. *Front Pharmacol*. [Internet] 2018 [citado 1 Sep 2020];9:1162 [aprox. 28 p.]. Disponible en: doi: 10.3389/fphar.2018.01162
17. Ursini F, Maiorino M, Forman HJ. Redox homeostasis: The Golden Mean of healthy living. *Redox Biol*. [Internet]. 2016 [citado 16 Abr 2018];8:205-15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4732014/>
18. Moreno G, de la Torre MJ, Torres J, Llorente FJ, Fernández F, Gil M, et al. Oxidative stress and inflammatory plasma biomarkers in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *ClinRespir J*. [Internet]. 2015 [citado 25 Mar 2020];11:839-46. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/crj.12425>
19. Muhammad DY, Kani YA, Iliya S, Muhammad JB, Binji A, El-Fulaty Ahma A. Deficiency of antioxidants and increased oxidative stress in COVID-19 patients: A

cross-sectional comparative study in Jigawa, Northwestern Nigeria. *SAGE Open Medicine*. 2021;9:1-8.

20. OudemansHM, Spoelstra-de Man AME, de Waard MC. Vitamin C revisited. *Crit Care*. [Internet]. 2014[citado];18(4):460 [aprox. 13 p]. Disponible en:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4423646/pdf/13054_2014_Article_460.pdf

21. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients*. [Internet]. 2017 [citado 5 Jul 2020];9(11):1211 [aprox. 25 p.]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5707683/pdf/nutrients-09-01211.pdf>

22. van Gorkom GNY, Wolterink RGJ, Van Elssen CHMJ, Wieten L, Germeraad WTV, Bos GMJ. Influence of vitamin C on lymphocytes: An overview. *Antioxidants*. [Internet]. 2018 [citado 19 Jul 2020];7(3):41 [aprox. 14 p.]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5874527/>

23. Colunga RML, Berrill M, Marik PE. The antiviral properties of vitamin C. *Expert Rev. AntiTher*. [Internet]. 2020 [consultada 5 Jul 2020];18(2):99-101. Disponible en:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14787210.2020.1706483>

24. Hiedra R, Lo KB, Elbashsheh M, Gul F, Wright RM, Albano J, et al. The use of IV vitamin C for patients with COVID-19: a case series, *Expert Rev Anti-infective Ther*. [Internet]. 2020 [citado 1 Ago 2020] Disponible en:

<https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1794819>

25. Beigmohammadi MT, Bitarafan S, Hoseindokht A, Abdollahi A, Amoozadeh L, Abadi MMA, et al. Impact of vitamins A, B, C, D, and E supplementation on improvement and mortality rate in ICU patients with coronavirus-19: a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020;21:614.

<https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-020-04547-0>

26. Jiang Q. Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant and anti-inflammatory activities and the role in disease prevention and therapy. *Free Radic Biol Med*. [Internet]. 2014 [citado 25 Sep 2019];72:76-90. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4120831/>

27. Hensley K, Benaksas EJ, Bolli R, Comp P, Grammas P, Hamdheydari L, et al. New perspective on vitamin E: γ -tocopherol and carboxyethyl-L-hydroxychroman metabolites in Biology and Medicine. *Free Rad Biol Med*. [Internet]. 2004 [citado 20 Ene 2004];36(1):1-15 Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0891584903007160?via%3Di>
hub

28. Pein H, Ville A, Pace S, Temml V, Garscha U, Raasch M, et al. Endogenous metabolites of vitamin E limit inflammation by targeting 5-lipoxygenase. *Nat Commun.* [Internet]. 2018 [citado 1 Ago 2020];9(1):3834 [aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6148290/>

29. Lewis ED, Meydani SN, Wu D. Regulatory role of vitamin E in the immune system and inflammation. *IUBMB Life.* [Internet]. 2019 [citado 5 Jul 2020];71(4):487-94. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7011499/pdf/nihms-998863.pdf>

30. Meydani SN, Barklund MP, Liu S, Meydani M, Miller RA, et al. Vitamin E supplementation enhances cell-mediated immunity in healthy elderly subjects. *Am J Clin Nutr.* [Internet]. 1990;52:557-63. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/52/3/557/4650854?redirectedFrom=fulltext>

31. De la Fuente M, Hernanz A, Guayerbas N, Victor VM, Arnalich F. Vitamin E ingestion improves several immune functions in elderly men and women. *Free Radic Res.* [Internet]. 2008;42:272-80. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10715760801898838>

32. Toti E, Chen CYO, Palmery M, Villaño L, Peluso I. Non-provitamin A and provitamin A carotenoids as immunomodulators: recommended dietary allowance, therapeutic index, or personalized nutrition? *Oxid Med Cell Long.* [Internet]. 2018 [citado];2018:4637861 [aprox. 20 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5971251/pdf/OMCL2018-4637861.pdf>

33. Baht T, Patel K. Carotenoids: potent to prevent diseases. *Natural Products Bioprospecting.* [Internet]. 2020;10:109-17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7253555/>

34. Oliveira LM, Teixeira FME, Sato MN. Impact of retinoic acid on immune cells and inflammatory diseases. *Mediators Inflammation.* [Internet] 2018 [citado 22 Ago 2020];2018:3067126 [aprox. 17 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2018/3067126>

35. Kaulmann, A.; Bohn, T. Carotenoids, inflammation, and oxidative stress. Implications of cellular signaling pathways and relation to chronic disease prevention. *Nutr Res.* [Internet]. 2014 [citado 23 Ago 2020];34:907-29. Disponible en:

<https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0->

[S0271531714001171?returnurl=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com](https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S0271531714001171?returnurl=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com)

36. Patel N, Penkert RR, Jones BG, Sealy RE, Surman SL, Sun Y, et al. Baseline serum vitamin A and D levels determine benefit of oral vitamin A&D supplements to humoral immune responses following pediatric influenza vaccination. *Viruses*. [Internet]. 2019 [citado 1 Sep 2020];11:907 [aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6832482/>

37. Timoneda J, Rodríguez-Fernández L, Zaragozá R, Marín MP, Cabezuelo MT, Torres L, et al. Vitamin A deficiency and the lung. *Nutrients* 2018 [internet];10(9):1132 [aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6164133/>

38. Villamor E, Fawz WW. Effects of vitamin A supplementation on immune responses and correlation with clinical outcomes. *Clin Microbiol Rev*. [Internet]. 2005;18(3):446-64 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1195969/>

39. Li R, Wu K, Li Y, Liang X, Tse WKF, Yang L. Revealing the targets and mechanisms of vitamin A in the treatment of COVID-19. *Aging (Albany NY)*. [Internet]. 2020;12(15):15784-96. Disponible en: <https://www.aging-us.com/full/12/15784>

40. Russo M, Moccia S, Spagnuolo C, Tedesco I, Russo GL. Roles of flavonoids against coronavirus infection. *Chem Biol Interact*. 2020;328:109211 Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.109211>

41. Filardo S, Di Pietro M, Mastromarino P, Sessa R. Therapeutic potential of resveratrol against emerging respiratory viral infections. *Pharmacol Ther*. [Internet]. 2020 [citado 18 Jun 2020];107613: [aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163725820301431?via%3Dihub>