
COVID 19 Y CONSUMO DE COMPLEMENTOS ALIMENTICIOS

TFM del Máster de Especialización Profesional en Farmacia. Especialidad
en Alimentación y Salud.



**UNIVERSIDAD
DE SEVILLA**



SEPTIEMBRE DE 2022

ALUMNO: FRANCISCO JESÚS GARRUDO LEON

TUTORA: MARÍA LOURDES MORALES GOMEZ

**DEPARTAMENTO DE NUTRICIÓN Y BROMATOLOGÍA.
SEVILLA**

Índice

1.	Introducción	4
2.	Antecedentes	5
2.1.	Epidemiología COVID-19	5
2.2.	Mecanismo de infección del SARS-Cov-2	5
2.3.	Gravedad de la COVID-19. Clasificación OMS	7
2.4.	Tratamientos actuales	9
3.	Objetivos	13
4.	Material y Métodos	14
5.	Resultados y Discusión	16
5.1.	Tratamientos con complementos	16
5.1.1.	Vitamina D	16
5.1.1.1.	Posibles mecanismos de la vitamina D frente al COVID-19	20
5.1.1.2.	Estudios del efecto de la vitamina D y COVID-19	20
5.1.2.	Vitamina C	27
5.1.2.1.	Estudios sobre Vitamina C y COVID-19.	28
5.1.3.	Probióticos	29
5.1.3.1.	Relación entre probióticos y COVID-19	30
5.1.3.2.	Estudios sobre probióticos y COVID-19	31
5.1.4.	β -glucanos	36
5.1.4.1.	Estudios sobre β -glucanos y COVID-19	36
5.1.5.	Curcumina	39
5.1.5.1.	Estudios sobre la relación curcumina y COVID-19	40
5.1.6.	Resveratrol	41
5.1.6.1.	Estudios sobre Resveratrol y COVID-19	42
5.1.7.	Omega 3	43
5.1.7.1.	Estudios sobre Omega 3 y COVID-19	43

5.1.8.	Glutamina	44
5.1.8.1.	Estudios sobre Glutamina y COVID-19.	45
5.1.9.	Tratamientos conjuntos	46
5.2.	Hierbas Medicinales	49
6.	Conclusiones	50
7.	Bibliografía	51

1. Introducción

En diciembre de 2019 apareció una nueva enfermedad de carácter respiratorio notificada por primera vez en Wuhan (China), esta enfermedad estaba causada por un agente infeccioso de carácter vírico, llamado coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). A la enfermedad que originaba este virus se le catalogó como COVID-19, según la propia Organización Mundial para la Salud (Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses, 2020).

En enero de 2021, un año y algo más después del primer caso notificado, se contabilizaron 98 millones de casos diagnosticados y hasta 2 millones de fallecidos a causa de la enfermedad, lo que supuso un nuevo paradigma en el panorama mundial, ya que había que encontrar rápidamente la forma en la que se pudiera combatir esta enfermedad para que no siguiera avanzando y ocasionando la muerte de más personas (Gralinski and Menachery, 2020).

Las personas que enfermaban de COVID-19 tenían un cuadro de fiebre, tos seca, disnea, mialgia, fatiga, recuentos reducidos de leucocitos, y pruebas radiográficas con resultados muy parecidos a los que se pueden encontrar en una neumonía (Wiersinga et al., 2020).

Ahora que conocemos en mejor su mecanismo de infección y su forma de replicación respecto al principio de la pandemia, además de estar formando una memoria inmunológica en la población, gracias a la vacunación, sería interesante estudiar otras posibles terapias que puedan ayudar a combatir la virulencia de la enfermedad y estén al alcance de todos los ciudadanos, por ejemplo, una ingesta adecuada de nutrientes como: vitamina D, omega-3 o Zinc. Para conseguir esto es fundamental tener unos buenos hábitos de salud (dieta, exposición al sol, ejercicio físico, descanso) y si fuera necesario contemplar el uso de complementos alimenticios definidos como *“aquellas sustancias cuyo fin sea complementar la dieta normal y consistentes en fuentes concentradas de nutrientes o de otras sustancias que tengan un efecto nutricional o fisiológico, en forma simple o combinada, comercializados en forma dosificada, es decir cápsulas, pastillas, tabletas, píldoras y otras formas similares, bolsitas de polvos, ampollas de líquido, botellas con cuentagotas y otras formas similares de líquidos y*

polvos que deben tomarse en pequeñas cantidades unitarias;”(Directiva 2002/46/CE del Parlamento Europeo)

2. Antecedentes

2.1. Epidemiología COVID-19

La principal vía de transmisión del SARS-CoV-2 es persona-persona, lo que incluye la transmisión por contacto con las secreciones de la mucosa nasal, oral y ocular desde un paciente infectado. Además, la forma de expandirse del virus que más problemas ha podido causar es la inhalación de gotas cuando el paciente tose o estornuda (que a su vez es un síntoma muy común de la COVID-19), ya que estas microgotas pueden propagarse hasta 1,8 metros, de ahí que la mayoría de recomendaciones, por parte de los países, haya sido mantener una distancia social de, al menos, 2 metros (Chan et al., 2020; Setti et al., 2020).

Ningún tramo de edad ha sido susceptible de librarse de contraer la enfermedad, incluso ningún país, raza, etnia o religión se salva de este virus. Incluso, hace poco se ha encontrado que puede existir una transmisión transplacentaria al embrión, en mujeres embarazadas (Rimmer, 2020).

Los estudios observan que es en la garganta donde se encuentra la mayor carga viral. El virus, una vez expulsado por el paciente infectado, puede depositarse en distintas superficies. Incluso, sobrevivir durante días en condiciones que le sean favorables (H. Li, et al. , 2020).

El COVID-19 conlleva un periodo de incubación que puede ir desde los 3 días hasta los 14, pudiendo ser en todo ese tiempo totalmente asintomático, aunque dependerá de las condiciones inmunológicas de cada individuo (Acter et al., 2020).

2.2. Mecanismo de infección del SARS-Cov-2

El SARS-CoV-2 pertenece al género Betacoronavirus y es un miembro de la familia *Coronavirina* con un tamaño entre unos 60-140 nm. Además, posee uno de los genomas de ARN monocatenario más grandes conocidos, con 27-32 kb (Rehman et al., 2020).

Este virus codifica al menos cuatro proteínas estructurales principales que incluyen la proteína de la espiga (S), la proteína de la membrana (M), una proteína de la envoltura (E) y la proteína de la nucleocápside (N) que son las responsables de la replicación del virus (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**) (Mittal et al., 2020).

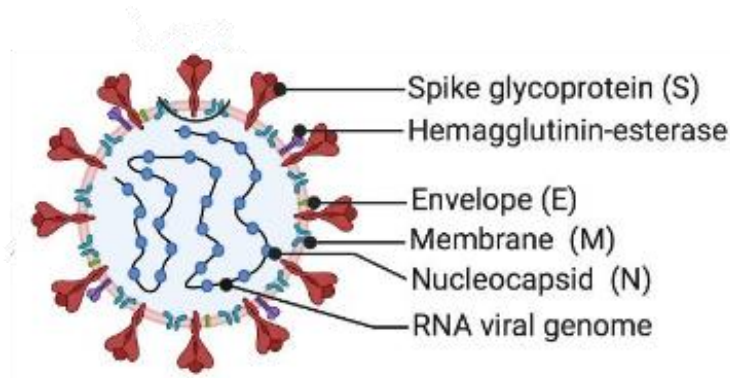


Figura 1. Organización de las proteínas del Sars-CoV-2 (Mittal et al. 2020).

La proteína S o espiga es una glicoproteína de membrana de tipo I que forma lo que se conocen como: peplómeros (estructuras que tienen afinidad por unas proteínas en concreto). Esta proteína a su vez, está formada por 3 subunidades, la más importante de ellas es la que se conoce como ectodominio y es clave en el proceso de patogénesis (Mittal et al. 2020).

El ectodominio tiene a su vez dos subunidades que se llaman: subunidad S1 de unión al receptor y una subunidad S2 de fusión a la membrana. El virus infecta a los humanos mediante la subunidad S1 que se une al receptor ACE2 de la célula huésped. Este receptor es expresado en casi todos los tejidos: los pulmones, los riñones, el tronco cerebral, el tejido adiposo, el corazón, el estómago, el hígado, la mucosa nasal y oral, por lo que el virus tiene la capacidad de encontrar fácilmente multitud de vías de entrada al organismo. Mientras tanto, la subunidad S2 fusiona las membranas de las células huésped y del virus, ayudando así a la entrada del genoma viral en las células hospedadoras y facilitando, por ende, la rápida multiplicación del virus en los humanos (Chen et al., 2020).

Este proceso requiere del secuestro de la proteína S por parte de las proteasas de la célula huésped, lo que lleva a la escisión de la proteína S en el límite S1-S2, es decir, el virus sacrifica parte de su estructura y se desprende de esa parte de la proteína S para poder replicarse (Li, 2016).

Las funciones que desempeñan sus otras proteínas son (Mittal et al., 2020):

- La proteína N actúa facilitando la unión del ARN viral y manteniendo la estabilidad del ARN.
- La proteína E interviene en la liberación del virus, así como en su ensamblaje durante la infección a la célula huésped.

2.3. Gravedad de la COVID-19. Clasificación OMS

La OMS ha hecho una clasificación en función de la gravedad de los síntomas presentados por los individuos infectados por Sars-CoV-2 (Organización Mundial de la Salud, 2020). De esta manera es mucho más fácil coordinar rápidamente las actuaciones llevadas a cabo ante un paciente ingresado por COVID-19.

Las posibles clasificaciones son:

- Enfermedad leve: caracterizada por pacientes asintomáticos, que dan positivo en las pruebas de detección de COVID-19 (PCR o test de antígenos), pero no presentan neumonía vírica, ni hipoxia.
- Enfermedad moderada: aparecen síntomas tradicionales de un resfriado común (fiebre, dolores articulares, dolor de cabeza o malestar), pero pueden llevar a contraer una neumonía leve.
 - Adolescentes y adultos: se clasifican en este apartado cuando tienen una saturación de oxígeno por encima de un 90%.
 - Niños:
 - Menores de dos meses: se vigila que tengan una taquipnea por encima de 60 inspiraciones/min.
 - Entre 2-11 meses: taquipnea por encima de 50 inspiraciones/min.
 - Mayores de 11 meses: taquipnea por encima de 40 inspiraciones/min.
- Enfermedad grave: en este caso si se acompaña habitualmente de una neumonía grave:
 - Adultos y adolescentes:
 - Signos clínicos de neumonía (tos o dificultad para respirar)
 - Saturación de oxígeno por debajo del 90%.
 - Frecuencia respiratoria por encima de las 30 inspiraciones/min.
 - Niños: dificultad para respirar más alguno de los siguientes síntomas:

- Saturación de oxígeno por debajo del 90%; incapacidad para mamar, inconsciencia o convulsiones.
 - Menores de dos meses: se vigila que tengan una taquipnea por encima de 60 inspiraciones/min.
 - Entre 2-11 meses: taquipnea por encima de 50 inspiraciones/min.
 - Mayores de 11 meses: taquipnea por encima de 40 inspiraciones/min.
- Enfermedad crítica: puede aparecer lo que se conoce como Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA), septicemia o choque séptico. Tendrán unos criterios distintos en función de si aparece una u otra enfermedad.
 - SRDA:
 - Radiología torácica: apariencia de opacidades bilaterales, colapso lobar o pulmonar.
 - Infiltrados pulmonares: no es explicada ni por una insuficiencia cardíaca ni por una sobrecarga de líquidos. Podría ser necesario una ecocardiografía.
 - Oxigenación deficiente:
 - SDRA leve: $200 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$ (con PEEP o $\text{CPAP} \geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$).
 - SDRA moderado: $100 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$ (con $\text{PEEP} \geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$).
 - SDRA grave: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mm Hg}$ (con $\text{PEEP} \geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$).
 - Septicemia:
 - Adultos: disfunción orgánica aguda evaluados mediante una alteración del estado mental, disnea, taquipnea, oliguria, pulso débil, extremidades frías o hipertensión arterial (HTA), coagulopatía demostrada mediante pruebas de laboratorio, acidosis metabólica, hiperlactatemia o altos niveles de bilirrubina en sangre.
 - Niños: debe ser demostrada mediante dos criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, estando al menos uno de ellos

basado en el número de leucocitos en sangre o en cambios bruscos en la temperatura del paciente.

- Choque séptico:
 - Adultos: se podría dar cuando los individuos presenten niveles mayores a 2 mmol/L de lactato en sangre o por una hipotensión que perdurara a lo largo del ingreso. Requiere de medicamentos que aumenten la presión en sangre para controlar la tensión arterial y que al menos llegue a 65 mm Hg.
 - Niños: hipotensión persistente, se diagnostica cuando la tensión del individuo se encuentra por debajo del quinto centil o tiene más de dos desviaciones típicas inferiores a la media sana para su edad. También puede diagnosticarse cuando tiene al menos dos de los siguientes síntomas:
 - Alteración del estado mental.
 - Bradicardia o taquicardia.
 - Relleno capilar prolongado (por encima de dos segundos) o pulso débil.
 - Taquipnea.
 - Piel fría o jaspeada.
 - Lactato elevado.
 - Oliguria.
 - Hipertermia o hipotermia.

2.4. Tratamientos actuales

Las diferentes vacunas aparentemente son la mejor terapia para frenar la pandemia producida por el COVID-19, reduciendo la velocidad de transmisión e incluso mejorando la sintomatología de los pacientes que padecen la enfermedad. Sin embargo, siguen apareciendo casos de individuos que, a pesar de estar vacunados, enferman gravemente. Es entonces cuando se hace necesario el uso de medicamentos. Estos medicamentos se agrupan en las siguientes familias:

- Inhibidores de la ARN polimerasa dependiente del ARN

- Remdesivir, que en el organismo pasa a ser GS-441524, un análogo de los ribonucleótidos, en concreto de la adenosina, haciéndose pasar por esta, consecuentemente retrasa o termina prematuramente la reproducción del virus. Aunque, el aspecto negativo es que los virus desarrollan fácilmente resistencia parcial a este medicamento, y en algunos ensayos clínicos anteriores acerca del ébola, se ha advertido sobre posibles efectos secundarios como inflamación del hígado, náuseas, sudoración, escalofríos y presión arterial baja. El 1 de mayo de 2020, la FDA emitió una autorización de uso de emergencia sobre este medicamento para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Como este fármaco existen otros que usan mecanismos similares como: Favipiravir, Galidesivir, Ribavirin o Sofosbuvir (Tchesnokov et al., 2019; Coomes and Haghbayan, 2020).
- Inhibidores de las proteasas antirretrovirales
 - Lopinavir es un inhibidor de la proteasa. Puede ser utilizado solo o en combinación con otros agentes antirretrovirales. Tradicionalmente, es el que se está utilizando para combatir el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Este funciona gracias al bloqueo de la enzima aspartil-proteasa, esta se encarga de escindir los polipéptidos precursores del VIH, con lo cual no deja que se forme el virus ya maduro. Realmente, los coronavirus codifican para una proteasa diferente, la proteasa de cisteína, aunque se ha demostrado que también puede ser útil contra el SARS-CoV-2. Otros medicamentos que se encuentran en esta familia son el Ritonavir, Nelfinavir, Atazanavir, Darunavir (Uzunova et al., 2020)
- Inhibidores de la entrada del virus
 - La hidroxiclороquina es el fármaco por excelencia de esta familia. Es un agente inmunosupresor que se utiliza para tratar una amplia variedad de trastornos autoinmunes, como la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren o el lupus eritematoso sistémico. Además, también es utilizada como potente antiparasitario, incluso, desde 1995, está aprobado para tratar la malaria. Su actividad se fundamenta en la elevación del pH en el interior de las vesículas a un nivel que inhibe la actividad liposomal de las células presentadoras de antígenos, disminuyendo la velocidad a la que se reconocen los antígenos y a su vez, la presentación de autoantígenos a las células T. Al impedir el procesamiento de antígenos, la hidroxiclороquina

reduce consecuentemente la activación y la diferenciación de las células T y disminuye la liberación de ciertas citoquinas como la IL-1 y el TNF- α . La alteración del pH del interior de los endosomas por parte de la hidroxiclороquina también suprime la señalización del receptor tipo Toll (TLR) al bloquear la unión entre el TLR7 y el TLR9. También se ha demostrado que la hidroxiclороquina inhibe la glicosilación terminal del receptor ACE2, que a su vez inhibe la entrada del SARS-CoV-2, la infección y la progresión de la enfermedad, asociándose también en algunos estudios con disminución del riesgo de trombosis. Otros fármacos de esta familia son el Arbidol, el APNO1 o la Ivermectina (White et al., 2020)

- Inmunomoduladores

- El interferón-alfa (IFN α -2b) es una proteína recombinante de interferón alfa-2 utilizada como fármaco antiviral y/o antineoplásico. El IFN α -2b se une a los receptores de interferón de tipo 1, dando lugar a la dimerización de los receptores JAK1 y JAK2, que conduce a la trans-fosforilación de JAK, y a la fosforilación de las proteínas STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription), tanto STAT1 como STAT2. El STAT dimerizado activa múltiples proteínas antivirales e inmunomoduladores. IFN α -2b también inhibe la replicación viral, las proteasas virales, aumenta las actividades inmunomoduladoras como la actividad fagocítica de los macrófagos, y el aumento de la citotoxicidad específica de los linfocitos para las células diana. Debido a estas propiedades antivirales, el IFN α -2b podría ser un compuesto potencialmente terapéutico para tratar el nuevo SARS-CoV-2, aunque se encuentra en fase de ensayo (Zhou et al., 2020).

- Anticuerpos monoclonales

- Sarilumab o también conocido como Kevzara, es un anticuerpo monoclonal humano que bloquea el receptor de la IL-6. Este se utiliza en combinación con hidroxiclороquina, azitromicina y/o corticosteroides. Otro gran conocido de esta familia es el Tocilizumab (Benucci et al., 2020).

- Inhibidoras de la JAK

- Fedratinib es un inhibidor selectivo de JAK2. Varios síntomas de la COVID-19, como el edema, la insuficiencia pulmonar, el daño hepático,

cardíaco y renal, se asocian a la tormenta de citoquinas, que se asocia a niveles séricos elevados de IL-17. Tanto la IL-6 como la IL-23 activan STAT3 a través de JAK2, que luego promueve la expresión de IL-17. Por lo tanto, al inhibir JAK2 mediante este fármaco se reducirá la expresión de la citoquina inflamatoria IL-17, disminuyendo en última instancia la tormenta de citoquinas. Sin embargo, hay que utilizarlo en combinación con otros fármacos debido a que el bloqueo de JAK2 es reversible. Otro fármaco que se está utilizando contra el COVID-19 que pertenece a esta familia de agentes es el Baricitinib (Wu and Yang, 2020).

- Otros (Tu et al., 2020)
 - Telbivudina que actúa como análogo del nucleósido timidina inhibiendo la replicación del material genético viral.
 - Emitricitabina que se encarga de bloquear la síntesis de ADN inhibiendo la transcriptasa inversa al actuar como un análogo de la citidina.
 - Azitromicina, antibiótico usado frente a las familias Streptococcus, Chlamydia, and Gonorrhea. Este interviene en la síntesis de proteína dificultando la translocación del ARN mensajero.
 - Colchicina que es un antiinflamatorio usado para tratar los ataques de gota. También tiene propiedades antivirales inhibiendo la formación de microtúbulos en la replicación viral.
 - Metilprednisolona, un antiinflamatorio del tipo corticoesteroide que actúa inhibiendo la fosfolipasa A2 y, por lo tanto, bloqueando la formación de ácido araquidónico y del NF-κB.
 - Naproxeno, el cual ha presentado en estudios anteriores propiedades antivirales frente al virus de la Influenza, debido a que es un inhibidor no selectivo de la COX, bloquea la formación de prostaglandinas y esto mejora el estado inflamatorio del paciente enfermo de COVID-19.
 - Omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones usado para tratar el reflujo gastroesofágico, que tiene propiedades prometedoras para combatir la infección del SARS-CoV-2.
 - Pirfenidona, un antibiótico y antiinflamatorio que inhibe la producción de colágeno, IL-1B y TNF-α.
 - Disulfiram, que inhibe la acción de la aldehído-deshidrogenasa actuando como inhibidor competitivo de la misma, aunque no se sabe exactamente

cuál es el mecanismo por el que mejora la sintomatología de los pacientes con COVID-19.

- Ciclosporina, un inmunosupresor usado para el tratamiento tras los trasplantes. Estainhibe la calcineurina, provocando la formación del complejo ciclosporina-ciclofilina, que inhibe la vía de la IL-2 dependiente del calcio en las células, que es a su vez la responsable de estimular el crecimiento y diferenciación de las células T.

Además del tratamiento con medicación, también se ha empleado el uso de complementos alimenticios para ayudar a los pacientes a hacer frente a la infección. Estos complementos por sí solos o con otros complementos o fármacos pueden intervenir en la patogénesis del COVID-19 a través de diferentes vías (Figura 2) (Mrityunjaya et al., 2020). Por ello, conocer la aplicación y los efectos de estos ha dado lugar a este trabajo.

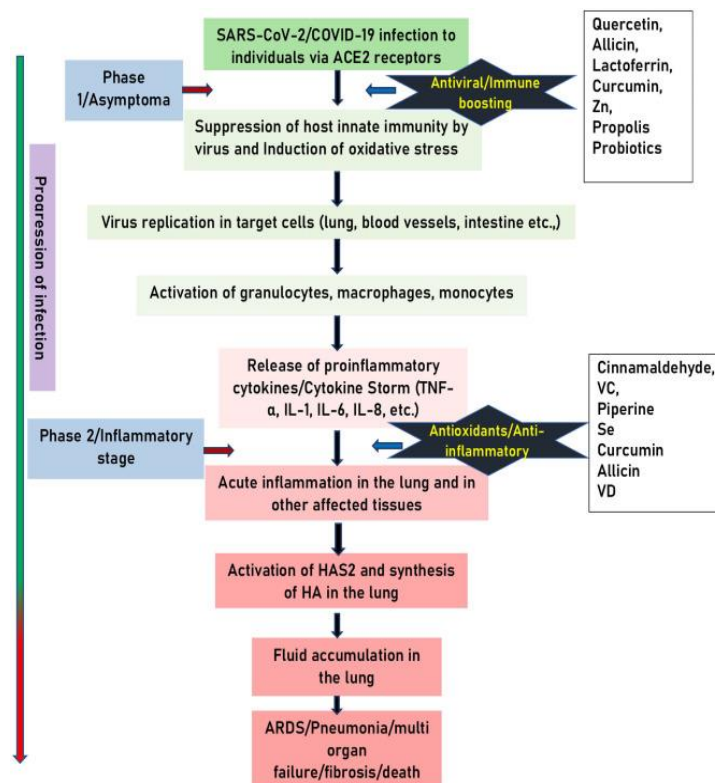


Figura 2. Diferentes complementos alimenticios y su papel terapéuticos en las diferentes fases de la infección del SARS-CoV-2. (Mrityunjaya et al., 2020).

3. Objetivos

El objetivo del presente trabajo es conocer la utilidad de los complementos alimenticios sobre la respuesta a la infección. Para ello se han planteado los siguientes objetivos parciales:

- Conocer el estado actual sobre del uso de complementos alimenticios en enfermos de COVID-19.
- Analizar los estudios de intervención con tratamientos mediante complementos alimenticios para paliar los efectos adversos de la COVID-19.

4. Material y Métodos

Se realizó una revisión de estudios de intervención publicados en el portal científico Pubmed, utilizando las palabras clave “food supplement, o “diet supplement” y “COVID-19”. Además, se añadieron los siguientes criterios de inclusión:

- Tratar sobre estudios en humanos.
- Abordar una metodología experimental o cuasi-experimental.
- Ser publicado en una revista de impacto.

Posteriormente, se hizo una clasificación de los índices de impacto de las diferentes revistas donde eran publicados los artículos para poder identificar fácilmente cuales iban a ser los estudios excluidos de la revisión (Tabla 1). Se comprobaron 3 índices de impacto diferentes; JIR (Journal Impact Report facilitado por Journal Citation Report) que analiza las citas en los dos últimos años en la base de datos de WOS (Web os Science), SJR (Scimago Journal Reports) y CiteScore, que utilizando la base de datos Scopus, analiza las citas en los últimos 3 y 4 años respectivamente, aunque SJR pondera el impacto de cada cita en función de la calidad de la revista donde se haya publicado.

Revista Analizada	JIR	CiteScore	SJR
Biomedicine and Pharmacotherapy	7,419	9,3	1,323
Gut Microbes	9,434	8,9	3,294
Frontiers in Immunology	8,786	8,1	2,646
Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology	5,011	7,6	1,153
Phytotherapy Research	6,388	7,6	1,102
Nutrients	6,076	6,4	1,418
Inflammopharmacology	5,093	6,1	0,945
Endocrine Practice	3,071	6	0,93

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis	3,571	5,9	0,777
Probiotics and Antimicrobial Proteíns	5,265	5,8	0,816
Journal of Evidence-Based Integrative Medicine	6,239	5,2	0,62
BMJ Open	3,017	3,7	1,132
Clinical Trials	2,599	3,5	1,559
Medical Science Monitor	3,386	3,5	0,636
Contemporary Clinical Trials	2,261	3,3	1,067
Adipocyte	3,553	2,9	0,865
Medicina (Lithuania)	2,948	1,7	0,53
Journal of Translational Medicine and Research	8.459	N/A	N/A

Tabla 1. Clasificación de los índices de impacto de las revistas donde aparecen los artículos de la presente revisión.

En la búsqueda se encontraron 24 artículos en total, de los cuales se tuvieron que excluir 6 por no coincidir exactamente con los criterios de inclusión de la presente revisión. Los estudios encontrados se clasificaron según si su formulación era o no conocida (extractos de hierbas medicinales) y posteriormente, de los que era conocida su formulación se dividieron en función del número de complementos alimenticios que se usaron, es decir, una intervención solo y exclusivamente con un complemento, o si utilizaban una combinación de varios complementos en la intervención para valorar la posible sinergia entre ellos, a los que denominamos tratamientos conjuntos (Figura 3).

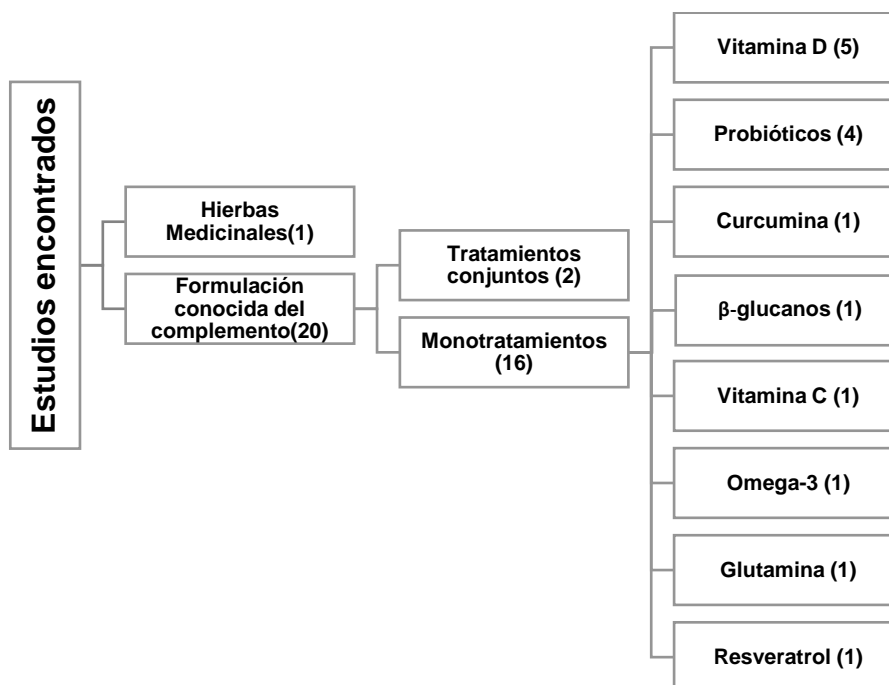


Figura 3. Clasificación de los estudios analizados en la revisión.

Finalmente, se resumió la información encontrada en cada intervención para estipular unas recomendaciones generales acerca de:

- La capacidad del complemento para atenuar los síntomas de la enfermedad
- La presentación más idónea del complemento.
- El timing ideal para su ingesta.
- La dosis necesaria y óptima.

5. Resultados y Discusión

5.1. Tratamientos con complementos

5.1.1. Vitamina D

La vitamina D, es un nutriente liposoluble precursor de hormonas esteroideas. Para conseguir esta sustancia, es posible obtenerla a través de la alimentación (puede suponer un 20% de las necesidades totales) o en mayor medida a través de la luz solar a partir de su precursor, proporcionado por ciertos alimentos. En función de la localización de cada individuo, el uso de protección solar de factores muy elevados, la estación del año (si es que las hay) o los hábitos religiosos (por llevar prendas que tapen casi en completo la piel, dificultando la exposición al sol) se tendrán unos niveles de vitamina D adecuados o no (Kulie et al., 2009)(Tabla 2).

Esta vitamina es fundamental para el metabolismo de la insulina; la regulación del metabolismo de minerales, en especial para la absorción del calcio y fosforo y su depósito en los huesos, por ello, contribuye al fortalecimiento de huesos; la regulación de los sistemas inmunológico y el funcionamiento muscular (debido principalmente a que el transmisor para que se produzca la contracción muscular es el calcio). Estas funciones hacen que se relacione su deficiencia, además de con malformaciones óseas en niños y osteomalacia en adultos, con aumento de la mortalidad general.

Su principal marcador en sangre es el calcitriol o el 1-alfa,25-dihidroxicolecalciferol (1,25-OH-D3). Este se encarga de regular el correcto estado hidroeléctrico del fosfato, junto a la paratohormona (PTH), hormona que es la responsable de mantener unos niveles altos de calcio en sangre, teniendo que extraer este mineral del tejido óseo, por lo tanto, se podría considerar una antagonista de la vitamina D en este aspecto.

1,25-OH-D3 (ng/mL)	25-OHD (mmol/L)	Índice de Salud
<20	<50	Deficiencia
23-32	50-80	Insuficiencia

32-100	80-250	Suficiencia
54-90	135-225	Normal en países soleados
>100	>250	Exceso
>150	>325	Intoxicación

Tabla 2. Valores del 1-alfa,25-dihidroxicolecalciferol (1,25-OH-D3) en sangre y el índice de salud que representan. (Kulie et al., 2009).

Desde la revolución industrial, los casos de déficit de vitamina D se han visto incrementados, pudiendo estar esto relacionado con unos hábitos en los cambios de vida como aumento del estrés, menor actividad física o menos tiempo de exposición al sol.

Realmente, la vitamina D no es solo una molécula, sino que contempla un conjunto de secosteroides que provienen del 7-dehidrocolesterol (7-DHC). Estas se presentan a través de dos formas diferentes: el colecalciferol o vitamina D3 (aquella que es sintetizada en la piel, concretamente en la capa de Malpighi) y el ergocalciferol o vitamina D2. Su diferencia principal radica en la presencia de una unión doble y un grupo metilo en una cadena lateral de la vitamina D2 que no aparece en la vitamina D3.

Otros factores que pueden hacer disminuir los niveles de vitamina D en sangre es la alta cantidad de melanina en la piel (personas muy morenas o de raza negra), lo que hace que la cantidad de luz necesaria para activar los mecanismos en la piel sea superior provocando como consecuencia un déficit en la síntesis de vitamina D3 (De Oliveira et al., 2014).

La vitamina D endógena comienza a sintetizarse a partir de la sustancia precursora 7-DHC. Esta se encuentra localizada en la bicapa lipídica de las membranas celulares de la epidermis. La incidencia de la de luz solar, en concreto de la radiación ultravioleta B (UVB) y más específico aún, en las longitudes de onda entre 290 y 315 nm, promueve la unión entre los carbonos 9 y 10 del anillo B del ciclopentanoperhidrofenantreno, formando lo que se conoce como pre-vitamina D3, aunque esta es muy termosensible y rápidamente pasa a convertirse en colecalciferol (vitamina D3) a través de una isomerización térmica (de Castro, 2011) (Figura 4).

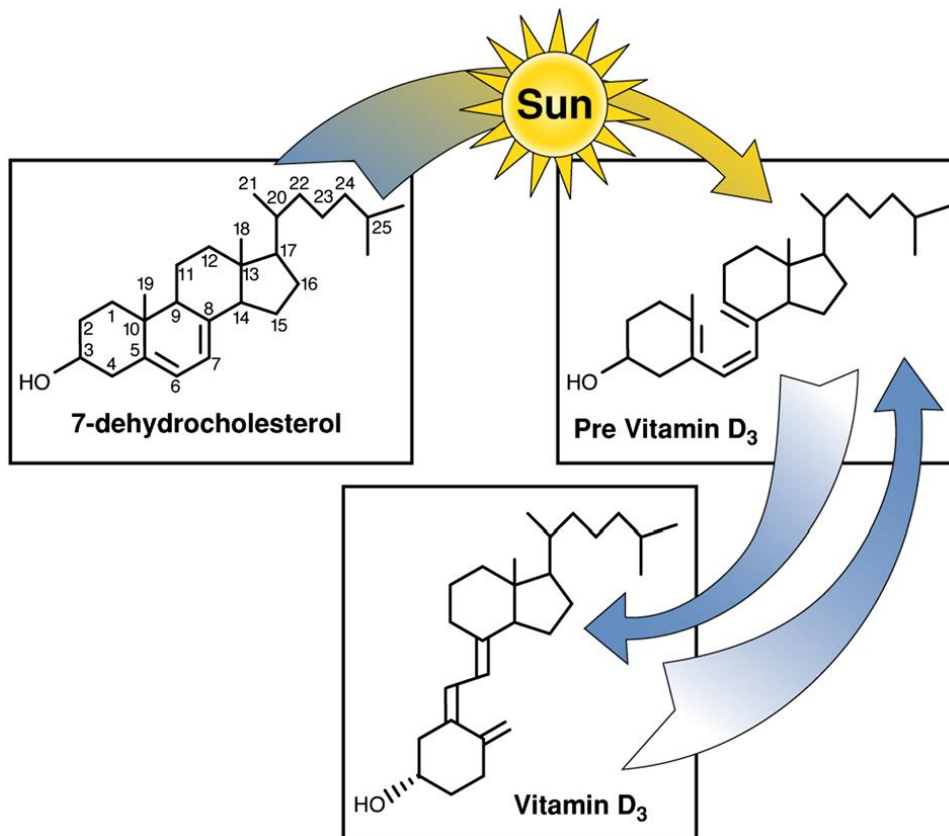


Figura 4. Esquema de síntesis de vitamina D₃ en la piel (de Castro, 2011).

Una vez en la sangre, la vitamina D circula junto a una proteína que está en una pequeña parte ligada a la albúmina. Este complejo, que se llamará proteína-vitamina D (DBP) es transportado hasta el hígado. Es entonces cuando sufren una hidroxilación (adición de un -OH) en el carbono 25 a través de una enzima llamada 25-hidroxilasa, obteniendo como producto 25-hidroxivitamina D o también llamada 25(OH)D₃ y 25(OH)D₂, respectivamente en función de si proviene del calciferol (D₃) o ergocalciferol (D₂).

La etapa de hidroxilación hepática es poco regulada, de este modo, el nivel sanguíneo de 25(OH)D es proporcional a la cantidad de vitamina D ingerida y producida por la piel (Marques et al., 2010). La 25(OH)D se transporta de nuevo, acoplada a la DBP, hacia otros tejidos, principalmente hacia las células de los túbulos renales proximales, es aquí donde la enzima 1-alfa-hidroxilasa (CYP27B1), promueve otra hidroxilación, en este caso en el carbono 1 de la 25(OH)D₂, formando lo que se conoce como 1,25(OH)₂D (calcitriol), siendo esta última la que realmente tiene una función biológica en el organismo. Para activar la enzima 1-alfahidroxilasa, es decir, la síntesis de vitamina D activa, se necesita un aumento de la hormona paratiroidea (PTH) que se activa cuando

hay bajas concentraciones de fosfato y calcio en sangre, estimulando así la reabsorción ósea y aumentando las concentraciones séricas de calcio (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). Además, esta misma enzima puede autoregularse, ya que, altos niveles de vitamina D activada en sangre inhibirán la síntesis de la 1-alfahidroxilasa reduciendo así la formación de vitamina D.

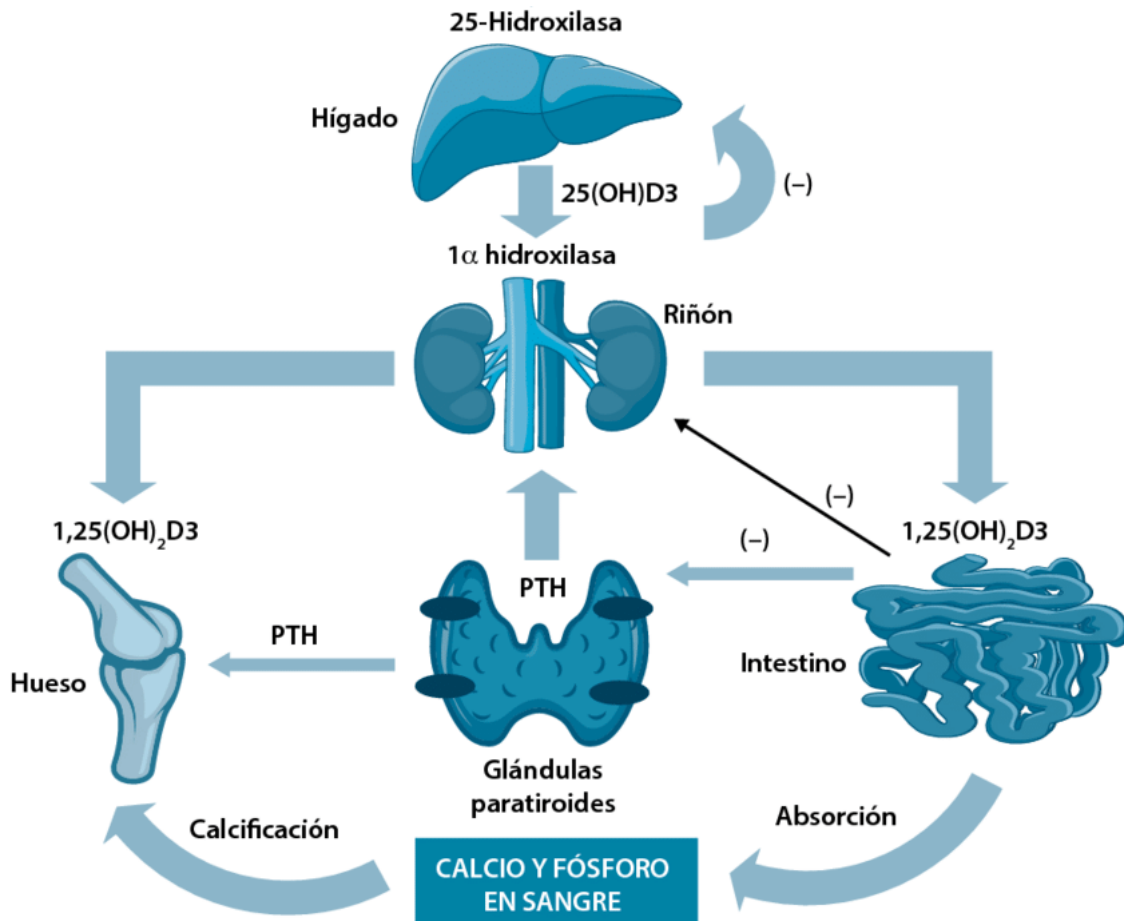


Figura 5. Esquema del metabolismo de la 25(OH)D3 (Rosero, 2015).

Los efectos biológicos de la 1,25(OH)2D son mediados por el receptor de vitamina D (VDR). Se trata de un factor presente en casi todas las células humanas excepto células musculares estriadas maduras, glóbulos rojos y algunas células del sistema nervioso central. Es conocido que el VDR forma un complejo junto al receptor X del ácido retinoico (RAR), dando origen a un heterodímero cuando se une al 1,25(OH)2D. Consecuentemente, este complejo interactúa con el elemento de respuesta de la vitamina D (VDRE) en el ADN, y es esto lo que provoca que suceda una síntesis de proteínas como la osteocalcina, la fosfatasa alcalina en los osteoblastos y la proteína específica de las células intestinales (esta tiene afinidad alta por el calcio, lo que aumenta la captación del mismo en el intestino) (Schuch et al., 2009; Gallagher et al., 2013).

5.1.1.1. Posibles mecanismos de la vitamina D frente al COVID-19

La vitamina D se ha calificado como una posible sustancia susceptible de atenuar la inflamación. Esta tiene efectos muy variados y amplios sobre el sistema inmunitario, debido a la expresión de su receptor (VDR) en la gran mayoría de las células inmunitarias. Pero, realmente, los mecanismos subyacentes no están claros. Existen resultados contradictorios sobre los efectos de la vitamina D en el sistema inmune (Dusso et al., 2005).

También, se ha observado que las variaciones en las concentraciones de vitamina D circulante sólo tienen un efecto limitado en los diferentes sistemas de producción de citoquinas. Estos resultados sugieren que la vitamina D es probablemente un factor, entre otros, que contribuye a modular el sistema inmunitario y a reducir la respuesta inflamatoria, por lo tanto, podría ayudar a combatir la COVID-19 (ter Horst et al., 2016).

Algunos de los mecanismos que podrían hacer reducir la virulencia de COVID-19 son: la replicación mediada por la proteasa tipo papaína (PLpro), la unión del receptor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4/CD26), la interrupción de la inducción del IFN tipo 1 mediada por la proteína M y la evasión del reconocimiento del huésped por parte de MDA5 y RIG-I en el virus COVID-MERS. De todos los anteriores, se ha observado que la DPP-4/CD26 humana se conecta con el dominio S1 de una glicoproteína que aparece en Sars-Cov-2. Cuando se eleva la vitamina D en sangre, superando los umbrales de la insuficiencia, se comprueba que crece la expresión de DPP-4/CD26, por lo que podría ser interesante el tratamiento con vitamina D para ayudar a combatir la enfermedad (Ali, 2020).

5.1.1.2. Estudios del efecto de la vitamina D y COVID-19

Diferentes investigadores han llevado a cabo diversos estudios sobre el efecto de la vitamina D en casos de enfermos de COVID-19. Karonova et al. (2022) trataron de estudiar el efecto de la ingesta de vitamina D sobre la morbilidad en trabajadores de la salud (Estudio 1). Parant et al. (2021) se centraron en estudiar el beneficio de la suplementación con vitamina D en pacientes mayores con COVID-19 (Estudio 2), Maghbooli et al. (2021) realizaron un estudio donde se estudio la gravedad en la sintomatología de la enfermedad y la duración de estancia en el hospital desde el día de ingreso de cada paciente (Estudio 3). Por otro lado, se ha estudiado el efecto de la vitamina D sobre la recuperación de los síntomas en enfermos de COVID-19 (Estudio 4) (Sabico

et al., 2021), mientras que Annweiler et al. (2021) evaluaron la supervivencia de pacientes geriátricos que ingirieron diferentes dosis de vitamina D, antes y durante la enfermedad (Estudio 5).

Respecto al número y tipo de participantes es variable, en 4 de los estudios (Maghbooli et al., 2021; Parant et al., 2022; Sabico et al., 2021; Annweiler et al., 2021) se trabaja con múltiples participantes que han resultado ser positivos en la enfermedad tras realizarse una prueba PCR, sin embargo, hay uno de los estudios analizados que trabaja con individuos que no han sido positivos pero que han estado en contacto estrecho con otros enfermos de COVID-19 (Karonova et al., 2022). La duración abarca normalmente entre 2 y 12 semanas.

Respecto al tipo de intervención en la mayoría intentan usar doble ciego, pero no siempre fue posible debido a la dificultad para camuflar el placebo o las dosis. Esta intervención en la mayoría de estudios se hace con colecalciferol (vitamina D3) donde cada 1ug de esta sustancia equivale a unas 40 UI de vitamina D, sin embargo, en uno de los estudios se utilizó calcifediol (Estudio 3), esta forma de la vitamina D es más activa aparentemente que el colecalciferol, por lo que a pesar de usar 25 ug, se estima una equivalencia en UI casi 3 veces superior a la del colecalciferol, lo que equivaldría a unas 3000 UI (Maghbooli et al., 2021). El resto de las dosis utilizadas fue variable; desde las 1000 UI al día hasta utilizar ingestas de 100.000 UI cada 3 meses.

Las diferentes variables que se miden en estas intervenciones son todas relacionadas con el estado de salud de los pacientes al avanzar la enfermedad, aunque puede haber sido con una suplementación previa a la enfermedad o una vez contraída (Tabla 3).

	Número de participantes	Duración	Tipo de intervención	Dosis	Tipo de vitamina D
Estudio 1 (Karonova et al., 2022)	91 sanitarios negativos en PCR	3 meses	Intervención abierta	2 x 50.000 UI/semana + 5000 UI/día VS 2000 UI/día	Colecalciferol
Estudio 2 (Parant et al., 2022)	228 positivos mayores de 50 años	3 meses	Intervención cuasi-experimental	80.000 UI-100.000 UI /dos meses	Colecalciferol

Estudio 3 (Maghbooli et al., 2021)	106 pacientes	3 meses	Intervención doble ciego	25 ug/día (3000 UI) VS placebo	Calcifediol
Estudio 4 (Sabico et al., 2021)	69 positivos en Covid con síntomas leves	14 días	Intervención multicéntrica abierta	1000 UI (25ug) /día VS 5000 UI(125 ug)/día	Colecalciferol
Estudio 5 (Annweiler et al., 2021)	95 positivos en Covid. Ratio suplementados/no suplementados = 2:1	3 meses	Intervención cuasi-experimental	50.000 UI/mes o 80.000-100.000 UI/dos o tres meses	Desconocida

Tabla 3. Metodologías seguidas en las diferentes intervenciones con vitamina D.

- Gravedad de la enfermedad:

En el estudio 3 no se habla directamente de la gravedad de la enfermedad, aunque si de los ingresos en UCI. Aunque la suplementación no demuestre ser un factor clave para diferenciar los ingresos en UCI entre los diferentes grupos, sí se observan diferencias en el perfil inmunológico (ratio neutrófilos/linfocitos), lo que aparentemente podría tener una correlación positiva con los ingresos en UCI, siendo esta última variable una clara consecuencia de la gravedad de la enfermedad. Además, el estudio 1, aunque no demuestra que haya diferencias significativas en la relación de 25(OH)D en sangre respecto a la posibilidad de infección (probablemente porque los individuos no llegaron a unos niveles de 40-60 ng/mol de vitamina D, según los autores), sí que demuestra que aquel personal sanitario que tenía unos niveles más altos de vitamina D en sangre contraían la enfermedad en mayor medida como asintomáticos, lo cual hacía que la enfermedad no tuviera una alta gravedad.

Algo similar sucede en el estudio 4, donde se reducen el tiempo de desaparición de los síntomas al tratar a los individuos con dosis de 5000 UI, sin embargo, no hay diferencias significativas en 9 de 11 síntomas estudiados (Tabla 4), por lo tanto, solo se demuestra una reducción en el tiempo de recuperación en la tos y en la pérdida del sentido del gusto.

Síntoma	Días de recuperación en los suplementados con 1000 UI	Días de recuperación en los suplementados con 5000 UI	p-valor
Fiebre	9.9	8.5	0.97
Disnea	11.2	8.9	0.24
Fatiga	8.9	7.7	0.27
Tos	9.1	6.2	0.007
Dolor de cabeza	10.6	8.7	0.24
Dolores intestinales	9.7	7.6	0.89
Dolor de garganta	9.5	12.5	0.15
Dolor corporal	9.2	9.6	0.68
Escalofríos	17.6	11.2	0.14
Pérdida de olfato	16.3	11.2	0.14
Perdida de gusto	16,9	11,4	0.035

Tabla 4. Comparación en el tiempo (medido en días) de recuperación de diferentes variables en el estudio Karonova et al. (2022).

También el estudio 2 ratifica esta cuestión, se comprueba que aquellas personas que estaban suplementadas con vitamina D (en diferentes dosis y forma) padecían un COVID-19 severo en el 28% de los casos, mientras que los que no suplementados llegaban a un 53% ($p < 0,05$), aunque una vez se estratificaron los resultados, solo demostró ser verdaderamente significativo en aquellas mujeres que eran mayores de 70 años.

- Días de estancia en el hospital

En el estudio 3 se observan diferencias, aunque no significativas siendo de 5 días en el grupo suplementado frente a 6 días en el placebo. A su vez, el estudio 4 se observó una disminución generaliza en el tiempo de desaparición de la gran mayoría de síntomas, lo que podría indicar también una menor estancia hospitalaria.

- Mortalidad

El estudio 5 habla de que la mortalidad en el grupo de intervención fue más baja (23,9%) comparada con el grupo control que fue de 46,4%, además, la falta de suplementación de vitamina D fue la única variable que demostró una disminución tan alta en el riesgo de mortalidad, siendo una disminución del 77% del riesgo (Cociente de riesgo (CR) = 0,23; Intervalo de confianza (IC): 0,09-0,58; $p < 0,05$) ajustando por todas las variables. Por otro lado, también el hecho de tener unos niveles bajos de 25(OH)D en sangre también demostró aumentar el riesgo de mortalidad por COVID 19 en un 1% (HR=0,99; IC:0,97-

1,00; $p < 0,05$), aunque no fue tan relevante como la propia suplementación con vitamina D (Tabla 5).

Factor	Cociente de riesgo (CR)	Intervalo de Confianza (IC)	p-valor
Suplementación con vitamina D	0,23	0,09-0,58	0,002
Edad	1,04	0,95-1,13	0,436
Ser mujer	0,65	0,23-1,84	0,417
Malnutrición	1,36	0,57-3,26	0,489
Tener comorbilidades	1,34	1,05-1,72	0,018
Uso de corticoides	2,39	0,82-7,00	0,111
Nivel de 25(OH)D elevado	0,99	0,97-1,00	0,035

Tabla 5. Riesgo sobre el Covid-19 de diferentes factores abarcados en el estudio 5 (Annweiler et al., 2021).

- Influencia de la suplementación en los niveles séricos de 25(OH)D3

En el estudio 3 se observó que aumentaban rápidamente en el grupo intervenido, mientras se mantenía estable en el suplementado. Esto mismo ocurrió también en el estudio 1, donde los individuos suplementados con 50.000UI en las dos primeras semanas, aparecen con unos niveles séricos de 25(OH)D muy superiores a los 14 días, mientras que en este mismo tiempo el grupo de 1000 UI no aumentó sus niveles. Sin embargo, a los 3 meses, ambos grupos, ahora sí, aumentan significativamente sus niveles, aunque el grupo que se suplementa a altas dosis en las dos primeras semanas mantiene unos niveles significativamente más altos que el que no lo hace (Figura 6).

Algo similar, también ocurre en el estudio 4, pero solo en el grupo al que se le administró 5000 UI de colecalciferol (125 ug) que aumento casi en un 20% sus niveles séricos de 25(OH)D3 con una significancia de $p < 0,05$, mientras que en el grupo suplementado con 25 ug de colecalciferol llegó incluso a disminuir sus niveles en sangre, aunque no de forma significativa (Figura 7).

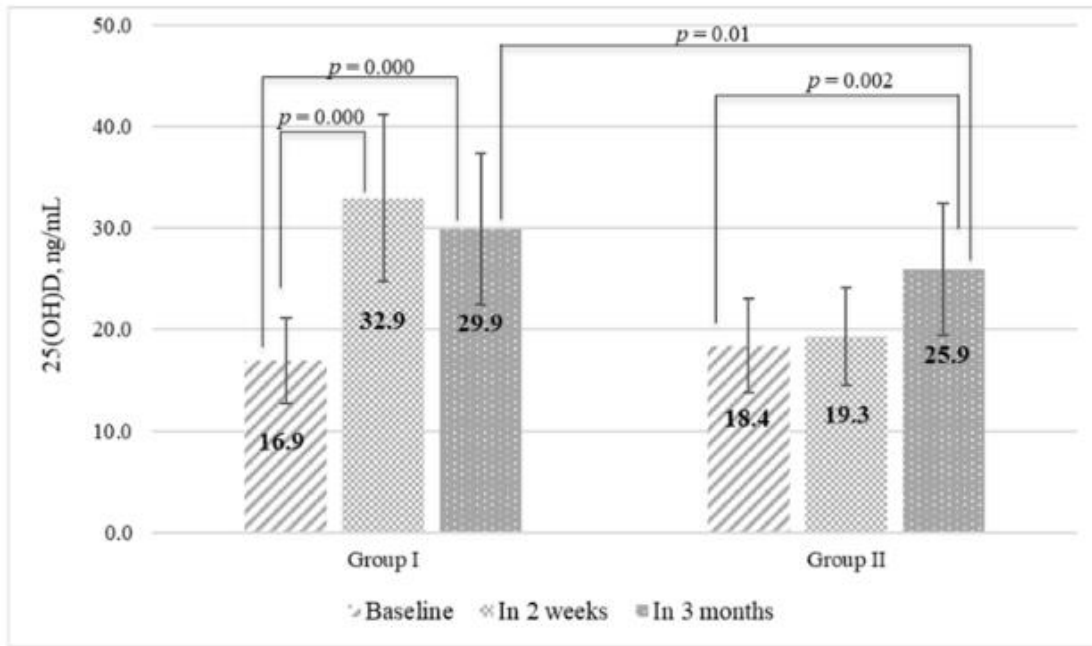


Figura 6. Comparación del estudio 1 entre individuos que realizan una suplementación a altas dosis de vitamina D frente a los que no lo hacen tanto a tiempo cero, a los 14 días y pasados 3 meses (Karonova et al., 2022).

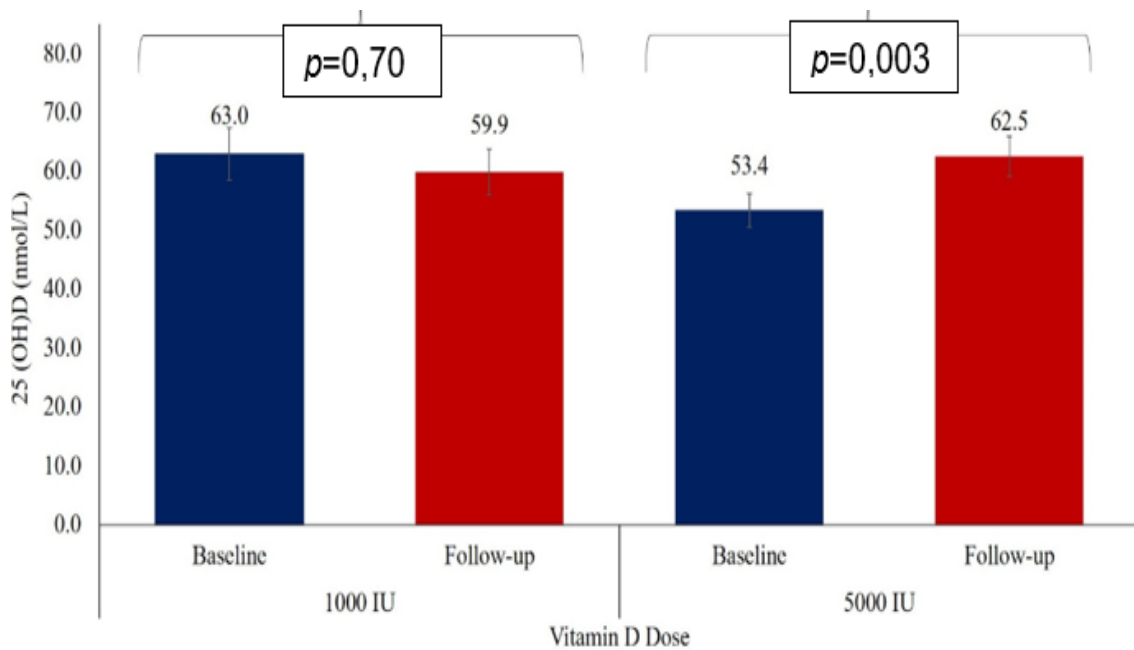


Figura 7. Comparación de los niveles séricos de 25(OH)D entre los grupos suplementados con 1000 UI y 5000 UI que se analizan en el estudio 4 (Sabico et al., 2022).

- Perfil inmunológico

En el estudio 3 se observan diferencias fundamentalmente en el aspecto inmunológico siendo la ratio NLR (neutrófilos/linfocitos) la que demuestra una mayor significancia. Baja en el caso del grupo intervenido hasta 3,3 y aumenta en el placebo hasta 5,4 con una

p<0,05. Esto resulto tener una correlación directa con el ingreso en UCI y la mortalidad, aunque resultaron ser variables independientes. El estudio 4 pudo demostrar que la administración de colecalciferol a dosis desde 1000 UI hasta 5000 UI puede disminuir la IL-6, ya que como se observa en sus resultados (Tabla 6), en ambos casos se reduce este marcador de forma significativa, sin embargo, no se demuestra que una dosis mayor suponga diferencias respecto a una dosis de 1000 UI.

Marcador	Pre-1000UI	Post-1000UI	P-valor	Pre-5000UI	Post-5000UI	P-valor	P-valor (comparando ambos)
IL-6 (pg/mL)	23,9	19,2	0,03	18,6	10,5	0,01	0,83

Tabla 6. Comparación de los niveles de IL-6 en los dos grupos del estudio 4 (Sabico et al., 2021).

Estos resultados parecen indicar que la suplementación con vitamina D es efectiva en dosis entre 1000 UI/día, como usan en el estudio 4, y 3600 UI/día, como usan en el estudio 1 donde usan 50000 UI/semana, para atenuar la gravedad de la enfermedad. Además estos datos coinciden con los máximos seguros establecidos de vitamina D, que se sitúan en 4000 UI/día para individuos con niveles adecuados de vitamina D, pero que pueden llegar incluso a 10000 UI/día de forma segura si el objetivo es corregir déficits de esta vitamina en mayores de 18 años (Jódar Gimeno, 2014). Respecto a la ventilación asistida parece que no disminuyen los días que se necesitan de esta, independientemente de cuánto tiempo este el paciente en tratamiento y cual sea la dosis que reciba. Sin embargo, la mortalidad sí que podría ser uno de los factores que puede mejorar el tratamiento con complementos de vitamina D, aunque serían necesarios estudios más precisos para determinar con exactitud que otras variables ayudan a disminuir la mortalidad, puesto que solo se observan mejoras en el estudio de Anweiler et al. (2021), el cual se realiza con una metodología cuasiexperimental, lo que no permite dilucidar todas las variables que han podido afectar a la mortalidad. Los niveles séricos de 25(OH)₂ parece estar claro que aumentan tanto complementando la dieta con calcifediol como con colecalciferol, de hecho, otros estudios hablan de un aumento progresivo de 3,25ng/mL de 25(OH)₂ por cada 100 UI de vitamina D (Jódar Gimeno 2014). Respecto al perfil inmunológico, mejora tanto en la suplementación con calcifediol como en la suplementación con colecalciferol, sin embargo, en el estudio de Karanova et al. (2022), no se reproducen estos resultados, lo que podría suponer que para obtener mejoras en este parámetro son al menos necesarios 5000 UI de vitamina D, como usan en el estudio de Sabico et al. (2021). Otro de los aspectos analizados, ha sido la pérdida del olfato, factor que ha sido muy relacionado con

la COVID-19, especialmente en los pacientes con sintomatología más leve, y es justo ese grupo poblacional el que analizaban en el estudio de Sabico et al. (2021), por lo que, aunque hay solo un estudio que relacione la ingesta en complementos de vitamina D, con la mejora de esta variable, parece ser útil en dosis relativamente fáciles de suplementar (entre 1000-5000 UI). Finalmente, respecto a los días en el hospital, de nuevo el estudio de Sabico et al. (2021) fue el que mostró resultados más prometedores en relación con la vitamina D, sin embargo, en este estudio los pacientes tenían una sintomatología leve, por lo que parece indicar que sería útil en estos, aunque, en pacientes con COVID-19 moderado o grave, no se ha demostrado que produzca una mejora hasta el momento (Tabla 7).

	Estudio 1	Estudio 2	Estudio 3	Estudio 4	Estudio 5
Gravedad del COVID-19	* ▲ —	* ▲ —	* ▲ —	▲	—
Ventilación Asistida	✗	—	—	✗	—
Mortalidad	✗	—	—	✗	▲
Niveles séricos de 25(OH)D	▲	✗	▲	▲	✗
Perfil inmunológico	—	✗	▲	▲	✗
Pérdida del olfato	✗	✗	✗	▲	✗
Días en el hospital	✗	—	—	▲	—

Tabla 7. Variables que son tratadas en los estudios analizados. El triángulo representa las variables que mejoran significativamente, la línea representa las variables que no mejoran o lo hacen, pero no significativamente y, por último, la cruz representa las variables no medidas en el estudio. El asterisco se encuentra en aquellas variables que tienen dos resultados, el primero empezando por la izquierda es el resultado sin estratificar y el segundo, el resultado estratificado.

5.1.2. Vitamina C

La vitamina C, también conocida como ácido ascórbico es una vitamina hidrosoluble, por lo que es necesaria consumirla todos los días, ya que perdemos su exceso por la orina. Esta vitamina es fácilmente oxidable, ya que actúa como agente reductor, así que es un reconocido antioxidante y además, es necesaria para la síntesis de colágeno mediante la hidroxilación de aminoácidos como la prolina y la lisina (Naidu, 2003).

Al carecer de una enzima denominada L-gulonolactona-oxidasa, no es posible ser sintetizada en el organismo humano, por lo que es un nutriente esencial para la vida,

fácilmente de encontrar en tomates, patatas, pimientos y cítricos. Actualmente se recomienda una ingesta diaria alrededor de 90 mg/día en el caso de los hombres y de 75 mg/día para las mujeres. Si no se consumen estas cantidades de forma continuada puede dar lugar a la aparición de una enfermedad llamada escorbuto.

Su absorción comienza en el intestino delgado, hasta casi un 90%, mediante un mecanismo de transporte sodio dependiente, aunque esto depende de la cantidad que ingerimos, puesto que cantidades cercanas a 500 mg pueden llegar a tener una biodisponibilidad de un 63%, aunque no habría problemas con exceso en la ingesta, ya que se regula mediante excreción renal (en forma de ácido oxálico, ácido ascórbico, incluso una pequeña cantidad en forma de ácido dehidroascórbico) por ello dosis superiores a 500 mg/día no contribuyen a aumentar los niveles plasmáticos de vitamina C (Valdés, 2006).

El papel de la vitamina C en la función fagocítica está claro, habiéndose demostrado que la vitamina C aumenta la migración de los neutrófilos en respuesta hacia los patógenos, proceso conocido como quimiotaxis, mejora la fagocitación de los patógenos y además, incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) que son tóxicas para el patógeno, aunque este aumento de los ROS podría provocar daños en el ADN que activarían a la poli(ADP-ribosa) polimerasa, también conocida como PARP, para sintetizar poli(ADP-ribosa). Para ello, la PARP necesita nicotinamida adenina dinucleótido oxidado (NAD⁺) y es este NAD⁺, el que es necesario para formar gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GADPH) , por lo tanto, produciría un agotamiento del NAD⁺ que disminuye la actividad enzimática de la GAPDH, que finalmente provocaría una reducción en la activación de las células inmunitarias al disminuir la producción de ATP en las células (Carr and Maggini, 2017; Bae and Kim, 2020). Por lo tanto, es muy importante encontrar la dosis exacta que produzca una suficiente producción de ROS que funcionan como antivíricos, pero que esta producción no sea tan elevada como para activar a la PARP, que provocaría un descenso en la actividad inmunitaria.

5.1.2.1. Estudios sobre Vitamina C y COVID-19.

Debido a la relación estrecha entre vitamina C y sistema inmune, se han realizado algunos ensayos en humanos positivos en COVID-19. Uno de ellos consistió en una intervención que se llevó a cabo en 120 pacientes críticos hospitalizados infectados con COVID-19

que se repartieron en dos grupos, uno de ellos, el de intervención lo formaban 31 personas que recibieron una cápsula de 500 mg de vitamina C al día durante 14 días, y el otro, el grupo control, formado por 69 personas, recibió la misma alimentación, sin embargo, no recibieron suplementación de vitamina C, aunque tampoco ningún otro placebo. Este estudio fue llevado a cabo por la Universidad de Ciencias Médicas de Sabzevar por los autores Majidi et al. (2021).

En este estudio, se realizaron mediciones de parámetros generales de salud (mortalidad, estancia en hospital e ingreso en UCI) y bioquímicos tanto al inicio como tras las dos semanas de intervención y estas mediciones demostraron que la administración con vitamina C, a 500 mg/día, promovía una mayor supervivencia en días cuando se comparaba con el grupo control (8 frente a 4 días, $p < 0,01$). Además, hubo una correlación lineal positiva entre el número de días que los individuos ingirieron vitamina C y la supervivencia ($B = 1,66$, $p < 0,001$) (Majidi et al., 2021).

Por lo tanto, habría que hacer un análisis más exhaustivo de los factores que han podido afectar a la estancia en hospital de los pacientes, ya que, a partir de cantidades cercanas a los 500 mg se observa una disminución en la mortalidad y gravedad de la enfermedad, sin embargo, el grupo control es muy elevado en comparación con el grupo de intervención.

5.1.3. Probióticos

El término "probiótico" se define como aquel microorganismo vivo que al ser ingerido en cantidades específicas y suficientes confiere beneficios para la salud del huésped. Aunque, con esta definición no queda lo suficientemente claro si debiera ser comercializado como un medicamento o como un complemento Las regulaciones gubernamentales difieren entre los diferentes países, y no está actualmente establecido a nivel internacional si debiera ser clasificado los probióticos como un complemento o no. Generalmente, los probióticos se incluyen en la categoría de alimentos, ya que lo encontramos en el mercado bien en alimentos enriquecidos con estos microorganismos o como complementos alimenticios porque se presentan en las formas dosificadas que contempla la definición de estos. Como tales, sólo se les permite hacer declaraciones de propiedades saludables generales (Pineiro and Stanton, 2007).

La Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación y la Organización Mundial de la Salud definieron las siguientes características para discernir cualquier producto dietético de un probiótico (Michele Caselli et al., 2013):

- Los probióticos deben estar clasificados taxonómicamente y depositados en una colección de cultivos reconocida internacionalmente.
- Tienen que seguir siendo viables y estables tras su cultivo, manipulación y almacenamiento antes de su consumo.
- Tienen que sobrevivir al ácido gástrico y a la digestión biliar y pancreática.
- Tienen que inducir una respuesta del huésped una vez ingeridos al adherirse al epitelio intestinal o por otros mecanismos.
- Tienen que producir un beneficio funcional o clínico para el huésped cuando se consumen.
- Tienen que ser seguros tanto respecto a los efectos secundarios que pudiera como producir, como respecto a su relación con la resistencia a los antibióticos.

5.1.3.1. Relación entre probióticos y COVID-19

Los probióticos intervienen principalmente en el ambiente biológico intestinal, conocido como microbiota. Estos consiguen incidir sobre los mecanismos inmunológicos de la mucosa, interactuando con otros microorganismos que habitan en el colon, tanto los que son comensales (beneficiosos) o aquellos potencialmente patógenos, generando metabolitos finales, como ácidos grasos de cadena corta (AGCC), o relacionándose con las células huésped a través de señales químicas dando como resultado un reforzamiento de la barrera intestinal, regulando la inflamación, disminuyendo la producción de moléculas proinflamatorias y aumento la respuesta inmunitaria mediante la producción de anticuerpos (Figura 8) (Guarner et al., 2017).

Realmente, la clave en la relación probióticos-sistema inmune se encuentra en la detección de los microorganismos, por lo que se conoce como MAMP (patrones moleculares asociados a microorganismos) mediante los PRR (receptores de reconocimiento de patrones). Los MAMP son reconocidos en primer lugar por un PRR, y esto activa a su vez la producción de otras moléculas intracelulares como la molécula adaptadora citoplasmática MyD88, lo que se traduce en una activación de factores de transcripción, incluyendo el factor nuclear- κ B (NF κ B) y la proteína activadora-1 (AP-1), que son necesarios para la transcripción de genes y la síntesis de citoquinas.

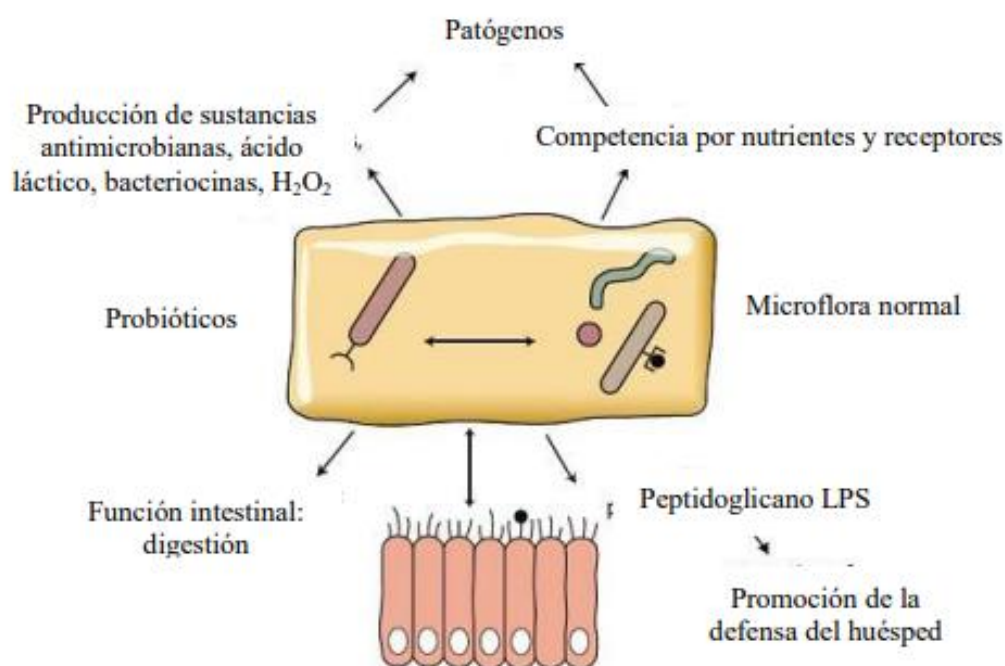


Figura 8. Beneficios del sistema inmune en presencia de probióticos (Guarner et al., 2017).

Hay que destacar, que cada PRR no reconoce para un probiótico en particular, pero sí cada probiótico puede activar varios PRR a la vez, lo que daría una respuesta similar tras cada toma del mismo complemento (Michèle Caselli et al., 2012).

5.1.3.2. Estudios sobre probióticos y COVID-19

Gutiérrez-Castrellón et al. (2022) estudiaron la eficacia de la fórmula probiótica AB21© (*Lactiplantibacillus plantarum* cepas KABP022, KABP023 y KABP033 más *Pediococcus acidilactici* cepa KABP021) en una ratio 3:1:1 y con al menos 2×10^9 ufc. En dicho estudio participaron 300 individuos a lo largo de 4 meses. Por otro lado, Mullish et al. (2021) realizaron un estudio doble ciego, controlado con placebo en el que reclutaron a 220 personas sanas con un IMC de 25-34,9 kg/m², con participantes asignados al azar para recibir el probiótico Lab4P (50×10^9 ufc) o un placebo similar durante 6 meses con la finalidad de observar variaciones en el peso de los participantes. Los participantes en el estudio registraron diarios con los síntomas que habían padecido durante el ensayo relacionados tanto con el COVID-19 (estos síntomas fueron tos, dolor de garganta, dolor de cabeza, dolor muscular y sibilancias), como con otros síntomas de salud general. Fernández-Ferreiro et al. (2022) a su vez, realizaron un ensayo aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego que se realizó en Galicia (España) para evaluar el efecto del

consumo del probiótico *Loigolactobacillus coryniformis* K8 CECT 5711. Esta intervención se realizó principalmente para observar los cambios en el sistema inmunológico, midiendo parámetros inmunológicos en sangre los días 0, 7, 21 y 35 (nivel de CD4+, CD8+T y CD3+T y los anticuerpos IgM e IgG específicos contra la gripe y el SARS-CoV-2), en pacientes de edad avanzada que ya se habían vacunado. Doscientas personas con una edad superior a los 60 años que no habían recibido la vacuna COVID-19 fueron aleatorizados para recibir *L. coryniformis* K8 o un placebo diariamente durante 3 meses. A partir de comenzar la intervención podían vacunarse al pasar 10 días desde el comienzo del tratamiento con probióticos. Respecto al efecto de las vacunas y los probióticos también se ha realizado un ensayo doble ciego con placebo en 72 voluntarios que recibieron tanto β -glucanos como *Saccharomyces cerevisiae* enriquecido en selenio y zinc (ABB C1®) en un protocolo de una dosis al día (Rodríguez et al., 2021). Cada dosis proporcionaba 516,67 mg de β -1,3/1,6-glucano, 233,33 mg de la levadura *S. cerevisiae*, 100 μ g de selenio y 15 mg de zinc, donde los participantes debían haber sido vacunados para Influenza o para COVID-19 (Comirnaty) 30 o 35 días antes de comenzar la intervención respectivamente.

- Gravedad de los síntomas

En el estudio que se analizó la eficacia de AB21 por Gutiérrez-Castrellón et al. (2022) se comprobó que al día 30 de la intervención remitieron todos los síntomas provocados por el COVID-19 en el 53% de los pacientes que habían tomado probióticos, mientras que en el grupo control solo sucedió en el 28 % de los pacientes. Además, los pacientes del grupo de intervención presentaron un número significativamente menor de días necesarios para recuperarse de una amplia variedad de síntomas como: fiebre, tos, dolor de cabeza, dolores corporales (mialgias), dificultad para respirar (disnea), náuseas, diarrea y dolor abdominal.

Aunque los autores destacan que los efectos sobre la fiebre no fueron un buen marcador para comparar el inicio del estudio con el final, puesto que fueron apareciendo y desapareciendo distintos casos de fiebre durante la intervención, sin embargo, la incidencia de otros síntomas durante la intervención fue prácticamente nula (Gutiérrez-Castrellón et al., 2022).

Esto mismo se reprodujo en el ensayo de Mullish et al. (2021) donde se utilizó el probiótico llamado Lab4P que estaba compuesto por:

- *Lactobacillus acidophilus* CUL60 (NCIMB 30157)
- *Lactobacillus acidophilus* CUL21 (NCIMB 30156)
- *Lactobacillus plantarum* CUL66 (NCIMB 30280)
- *Bifidobacterium bifidum* CUL20 (NCIMB 30153)
- *Bifidobacterium animalis* subsp. Lactis CUL34 (NCIMB 30172)

Mullish et al. (2021) identificaron disminuciones significativas en el grupo de intervención: en el peso corporal (1,3 kg, $p < 0,0001$), el IMC ($0,045 \text{ kg/m}^2$ $p < 0,0001$), el perímetro de la cintura (0,94 cm, $p < 0,0001$), y la relación cintura-estatura (0,006, $p < 0,0001$), modificaciones que ya de por sí podrían tener pronósticos más favorables para las personas que padecieran COVID-19.

Aunque lo más relevante fue que un 27% de los pacientes en el grupo de intervención mostraron disminución de los síntomas relacionados con las enfermedades agudas del tracto respiratorio (entre ellas el COVID-19), en comparación con el grupo placebo, es decir, mejoras en la aparición de tos, dolor de garganta, dolor de cabeza, dolor muscular y sibilancias (Mullish et al., 2021).

- Incidencia de la enfermedad

Sin embargo, en el estudio de Fernández-Ferreiro et al. (2022), no se encontraron diferencias significativas entre la administración de probióticos o un placebo, ya que de los 200 individuos, hubo 19 pacientes que durante la intervención contrajeron el COVID-19, 8 casos ocurrieron en el grupo de control, es decir, lo que supone una tasa de incidencia (IR) (SD) de 0,08 (0,027) y 11 casos ocurrieron en el grupo probiótico (IR (SD) = 0,11 (0,032)), por lo que no demostró una relación favorable respecto a la suplementación con probióticos y la incidencia de COVID-19 (Fernández-Ferreiro et al., 2022).

- Perfil inmunológico

Al finalizar el estudio de Rodríguez et al. (2021) se observó que la suplementación con probióticos podía aumentar los niveles de linfocitos T comparado con un grupo placebo, donde llegaba incluso a disminuir los niveles, aunque no eran resultados significativos (Tabla 8, Tabla 9 y Tabla 10).

Niveles de CD4+T en cell/uL	Grupo intervención Media (IC 95%)	Grupo placebo Media (IC 95%)
Día 0	910.67 (741.90–1079.44)	1055,07 (869.96–1240.18)
Día 7	950,0 (781.23–1118.77)	900,60 (715.49–1085.71)
Día 21	950,28 (781.51–1119.05)	897,80 (712.69–1082.91)
Día 35	1000,17 (831.40–1168.94)	929,80 (743.15–1116.46)

Tabla 8. Comparación en el nivel de CD4+T entre el grupo intervenido y el grupo placebo cuando se aplica una terapia de probióticos junto a otros nutrientes (Rodríguez et al., 2021).

Igual sucede en el caso de los niveles de inmunoglobulinas IgG y IgM para COVID-19, ya que, aunque había diferencias significativas en el aumento de inmunoglobulinas entre el día 0 y 35 en ambos grupos, las diferencias no eran significativas cuando se comparaban el grupo intervenido frente al grupo placebo (Tabla 11 y Tabla 12) (Rodríguez et al., 2021) .

Niveles de CD8+T en cell/uL	Grupo intervención Media (IC 95%)	Grupo placebo Media (IC 95%)
Día 0	585.50 (464.27–706.73)	496.73 (363.76–629.71)
Día 7	606.50 (485.27–727.73)	435.73 (302.76–568.71)
Día 21	621.11 (499.88–742.34)	450.87 (317.89–583.84)
Día 35	653.44 (532.21–774.68)	450.10 (316.16–584.03)

Tabla 9. Comparación en el nivel de CD8+T entre el grupo intervenido y el grupo placebo cuando se aplica una terapia de probióticos junto a otros nutrientes (Rodríguez et al., 2021).

Niveles de CD3+T en cell/uL	Grupo intervención Media (IC 95%)	Grupo placebo Media (IC 95%)
Día 0	1508.67 (1278.05–1739.28)	1587.47(1334.52–1840.41)
Día 7	1589.44 (1358.83–1820.06)	1367.20 (1114.25–1620.15)
Día 21	1598.06 (1367.44–1828.67)	1391.67(1138.72–1644.61)
Día 35	1699.56 (1468.94–1930.17)	1407.23 (1151.75–1662.71)

Tabla 10. Comparación en el nivel de CD3+T entre el grupo intervenido y el grupo placebo cuando se aplica una terapia de probióticos junto a otros nutrientes (Rodríguez et al., 2021).

Niveles IgG en UA/mL	Grupo intervención Media (IC 95%)	Grupo placebo Media (IC 95%)
Día 0	114.34(-3634.77-3863.45)	136.95 (-3975.20-4249.10)
Día 7	1560.97(-2188.14- 5310.08)	2733.02 (-1379.13-6845.16)
Día 21	2758.97 (-990.14-6508.08)	4892.81 (780.67-9004.96)
Día 35	21,716.64(17,967.3-25,465.75)	15,595.70 (11,369.80-19,821.60)

Tabla 11. Comparación en el nivel de IgG entre el grupo intervenido y el grupo placebo cuando se aplica una terapia de probióticos junto a otros nutrientes (Rodríguez et al., 2021).

Niveles IgM en UA/mL	Grupo intervención Media (IC 95%)	Grupo placebo Media (IC 95%)
Día 0	0.14 (-0.46-0.74)	0.15 (-0.51-0.81)
Día 7	0.17 (-0.43-0.77)	0.15 (-0.51-0.81)
Día 21	0.94 (0.34-1.54)	0.56 (-0.10-1.22)
Día 35	1.97 (1.37-2.58)	1.42 (0.74-2.11)

Tabla 12. Comparación en el nivel de IgM entre el grupo intervenido y el grupo placebo cuando se aplica una terapia de probióticos junto a otros nutrientes (Rodríguez et al., 2021).

En el estudio de Fernández-Ferreiro et al. (2022), también se analizaron los niveles de anticuerpos específicos IgG e IgA a los 56 días después de finalizar el proceso de inmunización y no se observaron diferencias entre los grupos en los niveles de anticuerpos. Sin embargo, cuando se realizó un análisis por subgrupos, se comprobó que los niveles de IgG eran significativamente mayores en los que recibían K8 en comparación con el placebo ($p=0,038$) cuando habían sido positivos en COVID-19. Algo similar sucedía en los sujetos de más de 85 años que no contrajeron COVID-19, ya que la administración de K8 tendió a aumentar los niveles de IgA ($p=0,082$).

Por lo tanto, los estudios parecen indicar que el uso de probióticos es eficaz para disminuir los síntomas relacionados con las enfermedades agudas del tracto respiratorio, entre ellas COVID-19, incluso es útil para reducir el peso y el índice de cintura, un factor que agudiza los síntomas de la enfermedad. Sin embargo, no parece ser eficaz para mejorar el perfil

inmunológico (especialmente respecto a las inmunoglobulinas), ni tampoco parecen ser útiles para disminuir la incidencia de la enfermedad.

5.1.4. β -glucanos

Los β -glucanos están compuestos por monómeros de glucosa unidos entre sí por diferentes tipos de enlaces conocidos como enlaces beta-glicosídicos en distintas posiciones (1,3), (1,4) o (1,6). Realmente, es un polímero de residuos de monosacáridos, pudiendo ser ramificado o no (Murphy et al., 2020).

Los β -glucanos procedentes de levaduras o de hongos tienen un amplio reconocimiento por sus efectos inmunomoduladores. En estos β -glucanos predomina los enlaces en las posiciones 1,6. Tras la ingestión de estos, los β -glucanos interaccionan con el sistema inmunitario de la mucosa del tracto gastrointestinal, al igual que cualquier otro antígeno, mediante las células M que se localizan en las placas de Peyer, en el interior del intestino delgado. Las células M presentan el β -glucano en sus superficies a células inmunitarias, como macrófagos y células dendríticas. Es entonces cuando, las moléculas de β -glucano se unen a los macrófagos mediante la dectina-1, el principal receptor de β -glucanos insolubles. Posteriormente, la dectina-1 promueve la secreción de citoquinas proinflamatorias a través del factor nuclear kappa-B (NF- κ B) y varios procesos inmunoreguladores (van Steenwijk et al., 2021).

5.1.4.1. Estudios sobre β -glucanos y COVID-19

Para comprobar su eficacia en la enfermedad de COVID-19, se realizó un ensayo con 24 sujetos adultos positivos en COVID (Raghavan et al. 2022), que se repartieron en 3 grupos de la siguiente manera:

- Grupo 1 (n = 8): El grupo control que recibió el tratamiento estándar que se estaba aplicando normalmente en el hospital. Este consistía en una inyección de Remdesivir de 200 mg (día 1), más una inyección de Remdesivir de 100 mg (desde el día 2 al 5). Además, se le administró cada día una inyección de Solumedrol de 80 mg y otra de Clexane de 40 mg, más antibióticos de amplio espectro y las medidas farmacológicas de apoyo que fueran oportunas.
- Grupo 2 (n = 8): Grupo de intervención que recibió el tratamiento estándar anteriormente descrito junto a un complemento de β -glucano AFO-202 en

dosis de 3 g por día, repartida en 1 g en cada comida. Este complemento contenía 42 mg de ingrediente activo de β -glucano 1,3-1,6 por cada gramo de producto.

- Grupo 3 (n = 8): Otro grupo de intervención, pero además del tratamiento que recibían en el grupo 2, se le añadió β -glucano N-163 en dosis de 10 gramos al día, que contenían unos 60mg de β -glucano N-163.

El objetivo principal fue la mejora de los síntomas clínicos de COVID-19 como tiempo de mejora, recuperación completa, y recurrencia en los tiempos de los síntomas típicos con respecto a la línea de base. El objetivo secundario fue la evaluación de la necesidad de hospitalización, la mortalidad, la tendencia al ingreso en cuidados intensivos, el oxígeno/soporte vital y observar las diferencias en los parámetros bioquímicos como Dímero-D o IL-6.

En el grupo de control, los valores de IL-6 disminuyeron desde una media de 7,395 pg/mL hasta 3,16 pg/mL en el día 15, pero volvieron a aumentar hasta 55,37 pg/mL en el día 30. Sin embargo, en el grupo 2 (AFO-202), los niveles de IL-6 disminuyeron de forma constante desde una media de 26,18 hasta 6,94 pg/mL en 15 días y a 3,41 pg/mL en 30 días, mientras que en el grupo 3 (AFO-202 +N163) disminuyó de 6,25 pg/mL a 5,22 pg/mL en 15 días y a 0,5 pg/mL en 30 días. Estos fueron los únicos resultados estadísticamente significativos (valor $p = 0,0214$) junto a los resultados obtenidos acerca de los niveles del Dímero-D que disminuyeron en el grupo 1 hasta el día 15, pero luego aumentaron hasta el día 30, aunque siendo inferior a los obtenidos en el día 1 (media día 1 = 751 ng/dL, 143,89 ng/dL el día 15 y 202,5 ng/dL en el día 30) (Figura 9). En cambio, en los grupos 2 y 3, los niveles de dímero-D disminuyeron constantemente hasta el día 30. En el grupo 2, en el día 0, era de 560,99 ng/dL, mientras que en el día 30, fue de 79,615 ng/dL. Mientras que en el grupo 3, la media en el día 0 era de 1614 ng/dL hasta los 164,25 ng/dL del día 30 ($p = 0,013$) (Figura 10) (Raghavan et al., 2022).

Por lo tanto, el uso de β -glucanos como complemento alimenticio parece ser útil para mejorar, tal y como sucede con los probióticos, el perfil inmunológico, aunque no se hay estudios que relacionen estos efectos con resultados favorables acerca de los síntomas, gravedad de la enfermedad o supervivencia durante la COVID-19.

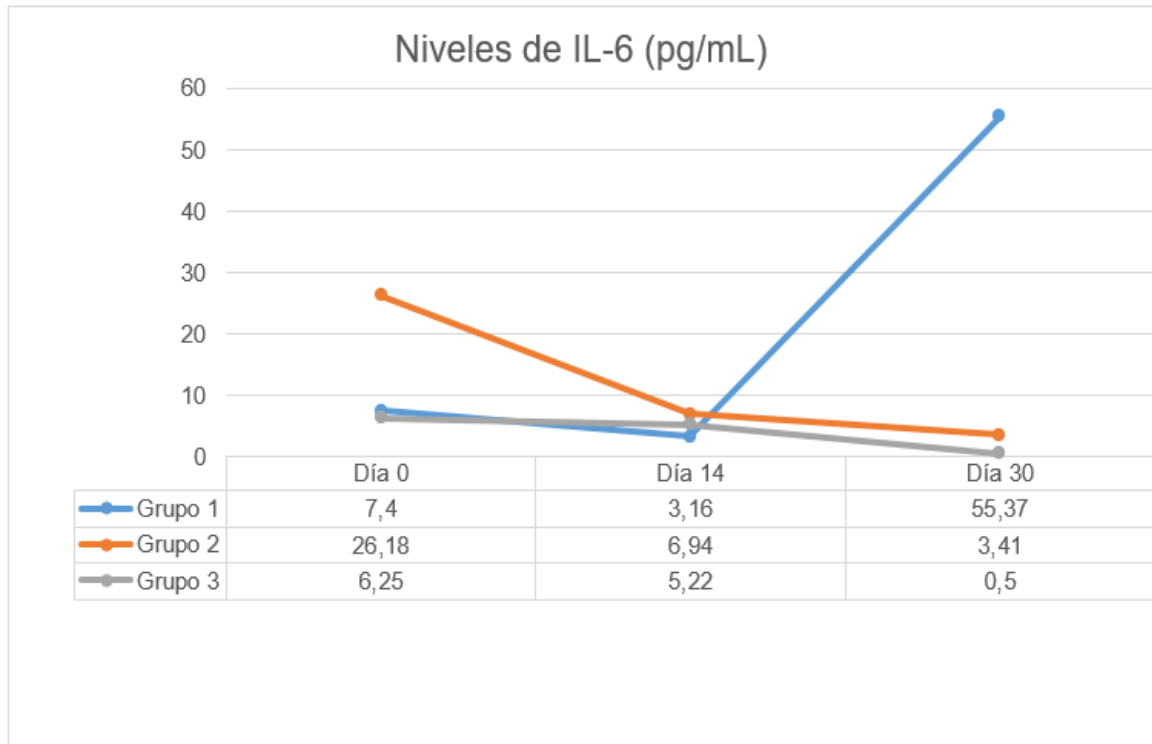


Figura 9. Niveles de IL-6 en las diferentes mediciones de una intervención con β -glucanos en pacientes con COVID-19 (Raghavan et al., 2022).

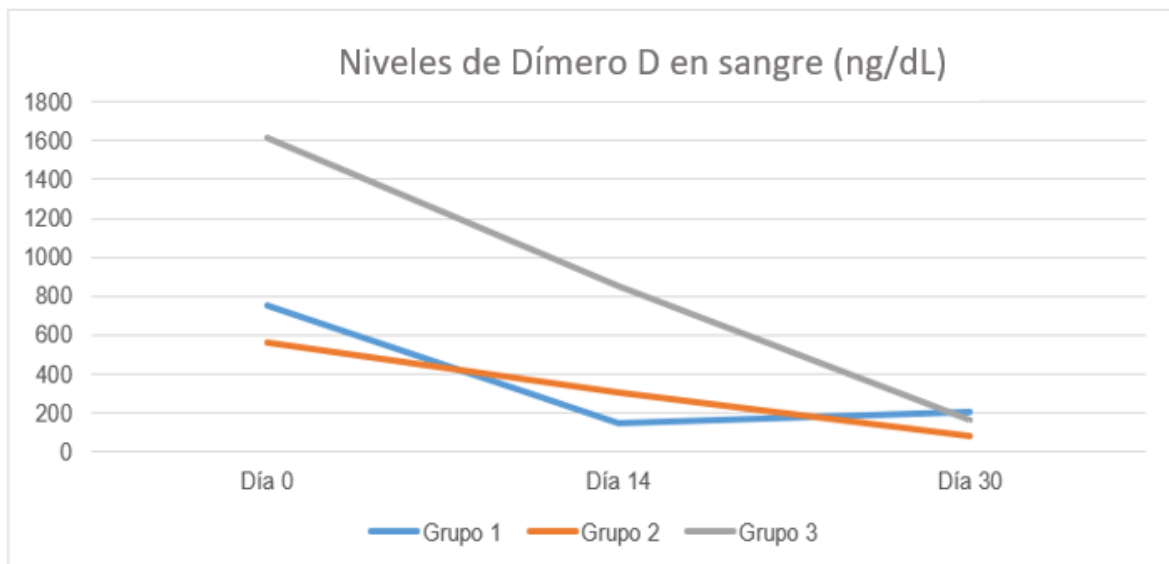


Figura 10. Niveles de Dímero-D en las diferentes mediciones de una intervención con β -glucanos en pacientes con COVID-19 (Raghavan et al., 2022).

5.1.5. Curcumina

La curcumina es un polifenol natural que se puede extraer de la *Cúrcuma longa L.*, y que está relacionado con una gran cantidad de propiedades farmacológicas que incluyen: efectos antioxidantes, antiinflamatorios, inmunomoduladores, anticancerígenos, antipruriginosos, antidepresivos, y antiartríticos. Estas propiedades son debidas principalmente al bloqueo de la vía inflamatoria NF- κ B que, en consecuencia, reduce el nivel de citoquinas inflamatorias como IL-6 y el TNF- α (Figura 11) (Jobin et al., 1999; Singh and Aggarwal, 1995). Además, parece que también aporta un efecto analgésico y este se relaciona principalmente con la inhibición de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), la inhibición en las rutas formadoras de prostaglandina E2, la estimulación de la formación de cortisol y la potenciación en el agotamiento de la sustancia P de las terminaciones nerviosas (Shehzad and Lee, 2013).

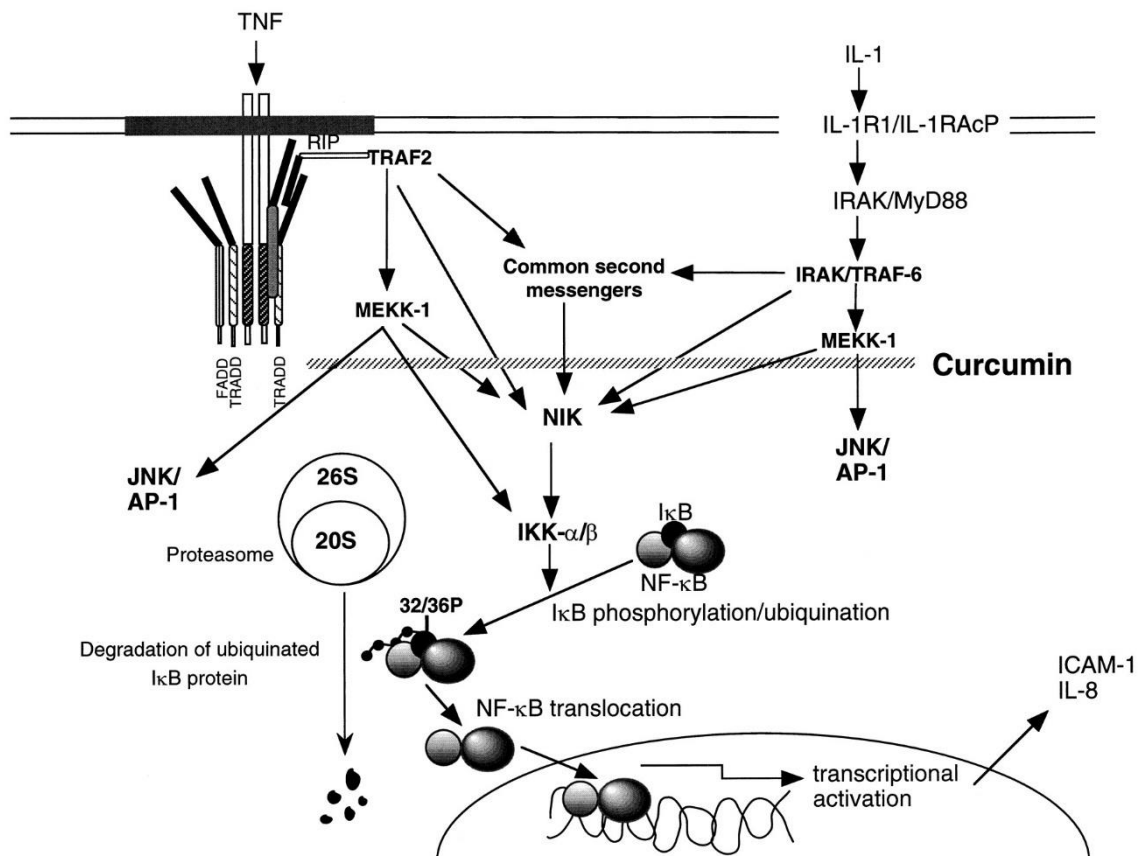


Figura 11. Esquema explicativo acerca de la influencia de la curcumina en la formación de citoquinas proinflamatorias y NF- κ B (Jobin et al., 1999).

5.1.5.1. Estudios sobre la relación curcumina y COVID-19

Hassaniyazad et al. (2021) realizaron un estudio triple ciego y controlado con placebo, en el cual reclutaron 40 personas que fueron divididas en dos grupos, uno suplementado con nano-curcumina en dosis de 40 mg en cápsula, cuatro veces al día, durante un período de 14 días y otro grupo que recibiría un placebo.

Pues bien, los resultados fueron desfavorables a la suplementación con curcumina, ya que prácticamente ninguno lo hizo con una significación estadística alta. Los resultados prometedores solo se dieron en la primera parte del estudio, a los 7 días, puesto que cuando se llegaba al día 14, los niveles de moléculas inflamatorias recuperaban los valores del día 0. Además, en lo que se refiere a la reducción de los síntomas relacionados con COVID-19, fue inapreciable la diferencia en ambos grupos.

Según los resultados mostrados, los niveles de citoquinas IFN- γ en suero no fueron significativamente diferentes entre los grupos de nano-curcumina y de placebo en los días 0, 7 y 14. Aunque respecto a los niveles séricos de IL-17, sí se observó una gran reducción en los niveles en sangre, pero solo en la semana posterior a la suplementación con curcumina, ya que a los 14 días los niveles de IL-17 volvían a los que tenían los pacientes al inicio del estudio. (Tabla 13).

	IL-17 en suero (pg/mL)		Citoquina TGF- β (pg/mL)	
	Día 7	Día 14	Día 7	Día 14
Grupo intervenido	95,3 \pm 37,2 pg/mL	116,8 \pm 36,2 pg/mL	62,9 \pm 55,1 pg/mL	169,3 \pm 90,3 pg/mL
Grupo placebo	74,8 \pm 21,3 g/mL	139,3 \pm 28,4 g/mL	80,2 \pm 84,1 pg/mL	115,8 \pm 76,2 pg/mL

Tabla 13. Comparación entre la IL-17 y las citoquinas en plasma en un grupo intervenido con curcumina frente a otro placebo a los 7 y 14 días. (Hassaniyazad et al., 2021).

Algo similar sucede con los niveles séricos de la citoquina TGF- β que también disminuyeron en el día 7 dentro del grupo de curcumina (62,9 \pm 55,1 pg/mL), pero aumentaron en el día 14 (169,3 \pm 90,3 pg/mL) en comparación con el grupo placebo (80,2 \pm 84,1 pg/mL y 115,8 \pm 76,2 pg/mL en los días 7 y 14, respectivamente), aunque en estos cambios no fueron significativos.

Por lo tanto, a pesar de que podrían tener resultados prometedores, se necesitan de más estudios para comprobar la eficacia de la suplementación con curcumina. Actualmente, no se podría decir que tiene un impacto protector frente al Sars-CoV-2

5.1.6. Resveratrol

El resveratrol (3,5,4'-trihidroxi-trans-estilbeno) es un fitoquímico que se encuentra ampliamente en su forma de isómero trans en multitud de plantas, principalmente en frutas como uvas o diferentes bayas, en los cacahuetes y en el vino tinto, aunque en mucha menor medida en comparación con las uvas. Es un compuesto polifenólico de bajo peso molecular que pertenece a la familia de los polifenoles estilbenoides (derivados hidroxilados del estilbeno basados en una estructura polifenólica C6-C2-C6). El resveratrol se encuentra de forma natural en estas fuentes principalmente en su forma glicosilada. Su uso como nutracéutico se ha estudiado en diferentes áreas de la sanidad, sin embargo, hasta la fecha, no existen recomendaciones específicas sobre la dosis y la duración de la suplementación.

Tras la ingesta, el resveratrol viaja por el tracto gastrointestinal, estimándose que se absorbe una cantidad cercana al 70%. Se absorbe mediante difusión pasiva o a través de complejos formados junto a los transportadores de la membrana intestinal. Tras ello, el resveratrol libre circula en el torrente sanguíneo unido a lipoproteínas y albúmina. Sin embargo, la forma libre del resveratrol se encuentra en niveles muy bajos en el torrente sanguíneo debido a la extensa glucuronidación en el hígado y el intestino y la sulfatación en el hígado, lo que disminuye su biodisponibilidad. Por lo tanto, las principales formas circulantes del resveratrol son: trans-resveratrol-3-glucorónido, trans-resveratrol-4'-glucorónido y trans-resveratrol-3-sulfato, trans-resveratrol-3,4'-disulfato y trans-resveratrol-3,5-disulfato. (Gracia et al. 2016)

Uno de sus principales beneficios estudiados es su relación con la disminución de la obesidad, principalmente por sus acciones sobre la SIRT1, aunque también por otros mecanismos como la inducción de la apoptosis y la inhibición de la proliferación y la diferenciación de los pre-adipocitos, la activación de la lipólisis (mediante la activación de la lipasa adipocítica de triglicéridos), la inhibición de la lipogénesis de novo (mediante la proteína de unión al elemento de respuesta a los esteroides, también conocida como SREBP) (Figura 12) (Fischer-Posovszky et al., 2010).

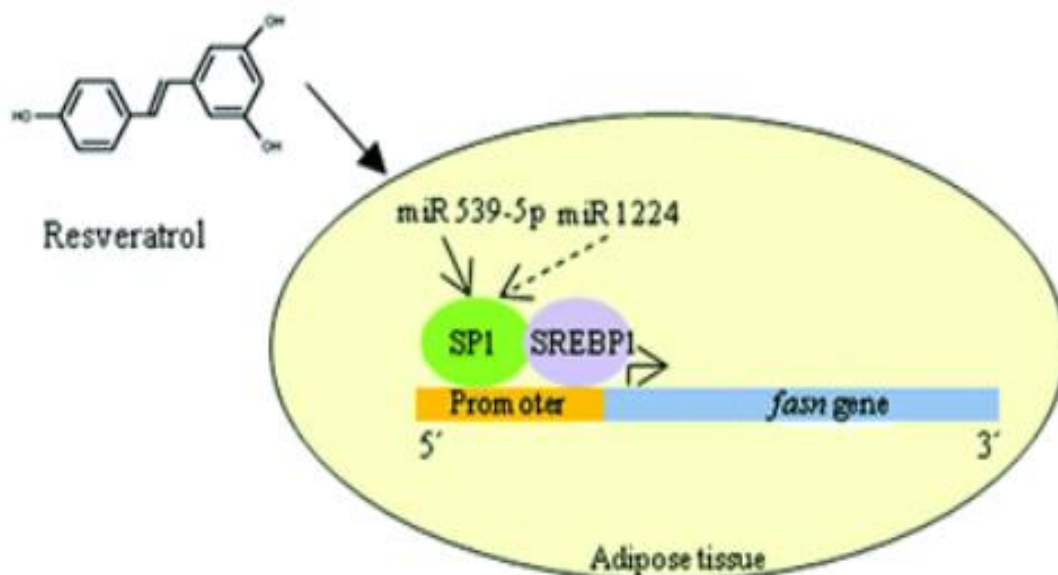


Figura 12. Ruta de señalización del resveratrol hacia SREBP (Gracia et al. 2016).

5.1.6.1. Estudios sobre Resveratrol y COVID-19

En una de las intervenciones revisadas, que desarrolla Ligt et al. (2021) se habla de la posible relación que puede tener el resveratrol con el COVID-19, gracias a su influencia en la inhibición de la expresión de ACE2, una de las principales vías de entradas para el SARS-CoV-2. El estudio se realizó con 11 mujeres con obesidad que se agruparon aleatoriamente en dos grupos. El estudio de intervención se realizó durante 30 días en los que se administró 150 mg/día de trans-resveratrol o un placebo una vez al día.

Pues bien, la suplementación con resveratrol disminuyó significativamente la expresión de la ACE2 y la leptina en el tejido adiposo subcutáneo abdominal cuando se comparaba frente al placebo ($p = 0,029$ y $p = 0,041$, respectivamente). Aunque no se encontraron diferencias significativas en la expresión génica de AGT, ACE y AT1R (de Ligt et al., 2021).

Esto pone de manifiesto una posible relación inversa entre suplementación con resveratrol y la incidencia por COVID-19, sin embargo, no comparaba estas dos variables directamente en el estudio, por lo que se necesitan otras investigaciones que corroboren esta hipótesis, además el tamaño muestral es demasiado pequeño, por lo que no aporta para asumir una verdadera relación con la disminución de la incidencia.

5.1.7. Ácidos grasos omega 3

Los ácidos grasos de la serie omega 3 son una larga cadena de carbono con varias insaturaciones, encontrándose la primera en el tercer carbono. A la serie omega 3 pertenecen ácidos grasos como el ácido α -linolénico (ALA), el ácido eicosapentaenoico (EPA) o el ácido docosahexaenoico (DHA), estos dos últimos pueden ser sintetizados a partir del primero, aunque esto sucede en una ratio bajo en mamíferos, para ello necesita un proceso que implica varios pasos orquestados por diferentes elongasas, desaturasas y β -oxidadasas.

Los metabolitos derivados de los ácidos grasos omega3 tienen una gran interacción con el funcionamiento inmunitario a través de los metabolitos que generan, conocidos generalmente como mediadores pro-resolución (SPM), estos, a su vez, pueden clasificarse en diferentes familias: prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos principalmente. Su síntesis está orquestada por las enzimas ciclooxigenasa, lipoxigenasa o citocromo P450 (Shakoor et al., 2021).

El omega 3 parece disminuir la expresión y la secreción de interleucinas, citocinas y quimiocinas. Además, el EPA contribuye a que las células CD4+ y CD25+ se conviertan en células T reguladoras, aumenta el número y la diferenciación de los linfocitos B de tipo transitorio 1 y 2, y activa las células B para aumentar la cantidad de anticuerpos IgM. Por otro lado, el DHA aumenta la activación de las células NK esplénicas y aumenta la expresión de IL-1 β , IL-2, IFN- γ y TNF- α (Noor et al., 2021).

5.1.7.1. Estudios sobre ácidos grasos omega 3 y COVID-19

Esta interacción entre ácidos grasos omega 3-sistema inmune han llevado a algunos autores a probar la suplementación con ellos en pacientes con COVID-19. Un ejemplo de estos estudios sería el que realizaron Doaei et al. (2021) en el que seleccionaron a 101 pacientes críticos infectados con COVID-19 en el Hospital Razi (Rasht, Irán), que tenían que ser positivos confirmados por un hisopo nasofaríngeo RT-PCR positivo, así como tener síntomas graves producidos por el COVID-19. De todos los individuos, 28 fueron suplementados con una cápsula diaria de 1000 mg de ácidos grasos omega 3 que contenía 400 mg de EPA y 200 mg de DHA durante 14 días, que era añadida a su fórmula enteral,

mientras que los otros 73, el grupo control, no ingerían este complemento en su nutrición enteral. Puesto que los pacientes no sabían si estaban siendo suplementados o no, no era necesario el uso de un placebo en el grupo control.

Tras un mes desde el comienzo de la intervención, solo el 6% sobrevivió en el grupo control, mientras que un 23% (6 individuos) lo hicieron en el grupo que fue suplementado con los ácidos grasos omega3 con una diferencia significativa de $p=0,003$. Además, se realizaron pruebas bioquímicas y de salud generales completas tanto en el día 0, como en el 14, mostrando un descenso significativo en los niveles de nitrógeno ureico en sangre, creatinina y potasio en comparación con el grupo de control después de la intervención ($p < 0,05$), posible consecuencia de una mejor función renal.

Por lo demás, no hubo diferencias significativas en: glucosa en sangre, sodio, hematocrito, calcio, fósforo, presión arterial, saturación de oxígeno, la presión parcial de oxígeno y dióxido de carbono, recuento de células blancas, la escala de Glasgow, hemoglobina, plaquetas, el tiempo parcial de tromboplastina y la albúmina entre los dos grupos (Doaei et al., 2021).

Por lo tanto, sería interesante seguir trabajando en el estudio de la relación de la ingesta de ácidos grasos omega 3 respecto a la mortalidad de COVID-19, ya que a pesar de mostrar resultados favorables a la suplementación, es necesario que esto se reproduzca en otros estudios para poder afirmar el beneficio de este complemento con total seguridad.

5.1.8. Glutamina

La glutamina es un l- α -aminoácido neutro que contiene cinco carbonos, con un peso molecular de 146,15 kDa. Nutricionalmente se clasifica como un aminoácido no esencial, puesto que se puede fabricar en el organismo. La glutamina tiene dos grupos aminos conocidos: el grupo α -amino y el grupo amida de la cadena lateral, que es fácilmente hidrolizable. Es esta característica la que permiten que desempeñen la función transportadora de nitrógeno y NH_3 . La glutamina representa el 0,1% del peso en humanos, pudiendo darse una producción endógena entre 40 y 80 g/día. De estas cantidades, en plasma podemos encontrar valores que oscilan los ~ 500 y $800 \mu\text{M/L}$ en ayunas (Curi et al., 2005).

En las células del sistema inmune, la glucosa se convierte principalmente en lactato (glucólisis), mientras que la glutamina se convierte en glutamato, aspartato y alanina en

lo que se conoce como glutaminólisis. Esta conversión única desempeña un papel fundamental en el funcionamiento eficaz de las células del sistema inmunitario, esto se produce a través de la activación de proteínas como las quinasas ERK y JNK que controlan la proliferación de las células del sistema inmunitario. Ambas proteínas actúan en la activación de factores de transcripción, como JNK y AP-1, y conduce a la transcripción de genes relacionados con la proliferación celular. Concentraciones de glutamina elevadas ayudan a la producción de citoquinas, como el interferón-gamma (IFN- γ), el TNF- α y la IL-6. Además, la glutamina actúa como sustrato energético para los leucocitos y desempeña un papel esencial en la actividad del proceso de reparación de tejidos, la proliferación celular y la activación de las vías intracelulares asociadas al reconocimiento de patógenos (Cruzat et al., 2018).

La acción de la glutamina también implica la activación de vías de señalización por fosforilación, como NF- κ B (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas), por lo tanto, como las cadenas ligeras kappa son parte fundamental de los anticuerpos, una incorrecta señalización de NF- κ B podría provocar desordenes en el organismo relacionados con el sistema inmune. Otra vía de señalización en la que interviene es la de los MAPKs, encargadas de transmitir estímulos relacionados con la proliferación y diferenciación celular, estrés, inflamación, regulación del ciclo celular y apoptosis. Así que, la glutamina no solo es un aminoácido energético, sino que es también un importante regulador de la función de los leucocitos (Aosasa et al., 2003).

5.1.8.1. Estudios sobre Glutamina y COVID-19.

En el estudio de Mohajeri et al. (2021) se estudiaron un total de 452 individuos que se agruparon en un grupo control (n=230) y grupo de intervención (n=222). Durante 5 días, el grupo de intervención consumió 10 g de glutamina cada 8 horas y al finalizar los 5 días, se analizaron los niveles séricos de marcadores inmunológicos y otros aspectos como apetito de los pacientes, gravedad de la enfermedad o necesidad de ingreso en UCI. Eran los propios pacientes los que decidían suplementarse con glutamina o no, por lo que no se pudo usar placebo en la intervención.

Los resultados fueron extraordinarios en favor de la suplementación con glutamina. Mostraron un aumento significativo en el apetito, mientras que descendían marcadores como la IL- β -1 y el TNF- α u otros parámetros como la duración de hospitalización, la

necesidad de cuidados intensivos o la mortalidad. Todos con un p-valor < 0,05 (Mohajeri et al., 2021) (Tabla 14).

Por lo tanto, el tratamiento con glutamina podría ser una alternativa eficaz para evitar la desnutrición de algunos pacientes críticos, principalmente, debido a sus efectos sobre el apetito de los individuos que reduce a su vez la desnutrición en los pacientes, según concluyen los mismos autores. Además, ha demostrado ser eficaz tanto reduciendo la duración de la hospitalización, como la mortalidad, como la cantidad de ingresos en UCI. Sería fundamental que hubiera otros estudios que avalen esta hipótesis, tras los evidentes beneficios que reportan en este estudio.

	Control		Intervención		p-valor
Duración de hospitalización (días)	14,3 +/- 5,3		10,5 +/- 4,8		0,015
Ingreso en UCI (individuos)	123 (53,5 %)		0		0,008
Mortalidad	38		0		0,029
Necesidad de comer (individuos)	218		52		0,01
	Antes	Después	Antes	Después	
IL- β -1 (pg/mL)	3,69	3,70	3,82	1,02	0,001
TNF- α (pg/mL)	5,49	5,52	6,72	3,21	0,001

Tabla 14. Comparación entre un placebo y un grupo intervenido con glutamina en parámetros inmunológicos y de salud general (Mohajeri et al., 2021).

5.1.9. Tratamientos conjuntos

Debido a que mucho de los complementos muestran cierto efecto beneficioso ante el COVID-19 por separado hay grupos de investigación que han desarrollado píldoras con diferentes nutrientes que podrían tener un efecto beneficioso y sinérgico. Entre este tipo de estudios Margolin et al. (2021) llevaron a cabo una investigación, durante 20 semanas de duración en un grupo de 113 individuos de alto riesgo, que se repartieron en 53 individuos en el grupo de intervención y 60 personas en el grupo control. La fórmula que utilizan contiene:

- 25 mg de zinc
- 10 gotas de Quina™
- 400 mg de quercetina
- 1000 mg de vitamina C
- 1000 UI (25 μ g) de vitamina D3
- 400 UI de vitamina E

- 500 mg de L-lisina.

Este estudio presenta a nuestro parecer una gran limitación del estudio, y es que eran los individuos quien notificaban la cantidad de complemento que habían tomado, por lo que pueden existir múltiples diferencias entre las dosis de un individuo a otro.

Por último, en el complejo hospitalario de Imam Khosmeini (Irán), se realizó otro estudio sobre tratamientos conjuntos, en este caso, se hizo una intervención en pacientes que habían dado positivo en COVID-19, tenían entre 20 y 60 años y estaban hospitalizados gravemente a causa del SARS-CoV-2 (Beigmohammadi et al., 2021). Se reclutaron hasta 60 personas que fueron divididas en dos grupos aleatoriamente, con una ratio 1:1. Al grupo de intervención se les añadió a la dieta 600.000 UI de vitamina D una vez durante el estudio, el cuál duró 7 días; 300 UI de vitamina E dos veces al día, 500 mg de vitamina C cuatro veces al día y una ampolla diaria de vitaminas del grupo B de Solu-vit que contenía: nitrato de tiamina 3,1 mg, fosfato de sodio de riboflavina 4,9 mg (correspondiente a 3,6 mg de vitamina B2), nicotinamida 40 mg, clorhidrato de piridoxina 4,9 mg (correspondiente a 4,0 mg de vitamina B6), pantotenato de sodio 16,5 mg (correspondiente a 15 mg de ácido pantoténico), ascorbato de sodio 113 mg (correspondiente a 100 mg de vitamina C), biotina 60 µg, ácido fólico 400 µg, y cianocobalamina 5 µg. Mientras que el grupo control no recibió ningún placebo debido a la complicada situación que atravesaban los pacientes (Tabla 15).

Tabla 15. Estructura de la metodología seguida en el estudio de Beigmohammadi et al. (2021).

Número de participantes	Duración	Tipo de intervención	Dosis y Tiempos de ingesta		
60 participantes	1 semana	Intervención con grupo control sin ciego ni placebo debido al estado crítico de los participantes	Vit. D	600.000 UI	1 vez
			Vit. E	300.000 UI	12h
			Vit. C	500 mg	6h
			Vit. Grupo B	1 ampolla	día

- Incidencia de la enfermedad

A las 5 semanas, en el estudio de Margolin et al. (2021), ninguna persona del grupo de intervención presentó COVID-19 o similar, mientras que 6 del grupo de control sí. Tras ello, a las 20 semanas, un total de 2 individuos del grupo de intervención presentaron síntomas similares a los del COVID-19, frente a 12 del grupo de control, que posteriormente resultaron ser 9 positivos en COVID-19, mientras que en el grupo de intervención no fueron ninguno positivos en COVID-19, todo esto con una odd ratio de $OR = 0,1569$ y un IC 95% (0,0334, 0,7379) el cual no abarca el valor 1, por lo que demuestran una significancia en la relación inversa entre las variables (Margolin et al., 2021).

- Sintomatología de la enfermedad

Los resultados de Beigmohammadi et al. (2021), donde se registró en el día 1 y en el día 7 la puntuación SOFA, conocida como herramienta para evaluar el fallo orgánico. Tras los 7 días, se observaron diferencias significativas entre el grupo intervenido y el placebo en dicha puntuación. Esto tuvo una consecuencia clara en el tiempo de hospitalización de los participantes, puesto que solo 4 de los 30 pacientes del grupo intervenido tuvieron una hospitalización superior a 7 días, así el 87% de los pacientes del grupo de intervención tuvieron una hospitalización inferior a una semana, mientras que el grupo placebo 16 de 30 participantes estuvieron ingresados por un período de tiempo superior a 7 días, lo que supone un 53%. Esto se comparó estadísticamente y resultó ser significativamente diferente, aunque solo cuando no se ajustaba por otras variables. Por eso, los autores concluyen que: “En general, en los pacientes ingresados en la UCI con COVID-19, la suplementación con vitaminas A, B, C, D y E se asoció con una presentación más sutil de la COVID-19” y añaden: “Nuestro estudio encontró una mejora significativa en la gravedad de la enfermedad determinada por la reducción de la puntuación SOFA, en los pacientes que recibieron vitaminas, en comparación con el grupo de control”.

- Perfil Bioquímico

En el estudio de Beigmohammadi et al. (2021) también se analizaron variables del perfil bioquímico en sangre de los individuos como: hemograma básico, niveles séricos de IL6, TNF- α , IFN- γ ; concentración en sangre de Vitamina A, Vitamina B9, Vitamina B12 y Vitamina C. Se encontraron mejoras significativas en la ratio de sedimentación de los eritrocitos, los niveles de proteína C-reactiva, la IL-6 y TNF- α y en la concentración en sangre de todas las vitaminas suplementadas.

Por lo tanto, parece ser que las terapias conjuntas pueden mejorar la incidencia y la sintomatología producida por la COVID-19. Sin embargo, es importante destacar que la cantidad que se usa en el estudio de Beigmohammadi et al. (2021) de vitamina D, excede con creces las 4000 UI/ día, cantidad que actualmente es reconocida como límite seguro, por lo tanto, sería interesante implementar estos tratamientos conjuntos pero adecuándose a unas cantidades aceptables dentro de los márgenes de seguridad, para comprobar si siguen teniendo los mismos resultados, sin poner el riesgo la salud de los pacientes por una acumulación de la misma.

5.2. Hierbas Medicinales

Debido a la magnitud de la situación, no solo han aparecido ensayos múltiples sobre vacunas, medicamentos o complementos, sino también acerca de algunas plantas que pueden tener multitud de compuestos de origen desconocido, pero que las poblaciones donde se consume de forma habitual aseguran tener efectos antivíricos o antibacterianos.

En este sentido, Natarajan et al. (2021) estudiaron el efecto de una hierba de origen indio, la Kabasura Kudineer (KSK), “que consta de 15 ingredientes principales, de los cuales cuatro han demostrado poseer actividad antiviral: la cucurbitacina B, el cardiofoliolide, la apigenina y la piretrina” según refieren los propios autores de la investigación. Estos realizaron un ensayo controlado aleatorio, abierto y en un solo centro, frente a un grupo de control con una ratio 1:1, en un total de 60 individuos positivos en COVID-19, pero asintomáticos. El grupo de intervención era suplementado con una dosis de 60 mL de infusión (que contenía 5g de extracto seco de KSK) 2 veces cada día, una por la mañana y otra por la noche, durante 7 días. Mientras tanto, el grupo control recibió vitamina C (60.000 UI) y comprimidos de zinc (100 mg) en los mismos momentos que lo hacía el grupo intervención.

Al transcurrir los 7 días se realizaron multitud de pruebas bioquímicas en sangre, las cuales no mostraron ninguna diferencia significativa cuando se comparaban el grupo intervención frente al control. Por otro lado, se comparó la carga viral a los 7 días de ambos grupos, y en los dos casos se observó una disminución de la carga viral en los pacientes, aunque todos eran asintomáticos (al igual que al comienzo del estudio). Es cierto que este descenso fue más acentuado en el grupo que consumió KSK, sin embargo, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos, con lo cual no se puede afirmar

que el tratamiento con KSK sea más efectivo que el tratamiento con vitamina C y zinc para ninguno de los parámetros observados (Natarajan et al., 2021).

6. Conclusiones

Tras el análisis de todos los estudios se pone de manifiesto en primera instancia, que la mayoría de los complementos sobre los que se está trabajando actualmente son aquellos que están estrechamente relacionados con el sistema inmune. Estos parecen ser especialmente útiles para mejorar la sintomatología de la enfermedad, la mortalidad y el perfil inmunológico, aunque ninguno demuestra reducir la necesidad de ventilación asistida.

Los complementos que mostraron resultados favorables para disminuir la mortalidad fueron la vitamina D en dosis desde 1000 UI/día y la glutamina en dosis de 20g/día. Respecto al perfil inmunológico, la vitamina D mostró mejoras a partir de dosis de 5000 UI y β -glucanos a partir de 126 mg/día. También la vitamina D ha demostrado disminuir los días que los pacientes pasan en el hospital tras un ingreso por COVID-19, mientras que los probióticos demuestran una reducción de los síntomas graves durante la estancia en el hospital, en particular los de las cepas AB21 (*Lactiplantibacillus plantarum* + *Pedococcus acidalactici*) y los de Lab4P (3 tipos de *Lactobacillus* y 2 *Bifidobacterium*).

Por otro lado, hay otros complementos que han demostrado beneficios, pero necesitan más estudios que los avalen. Por ejemplo, el resveratrol, que muestra disminución de ACE2, pero no de duración de estancia en hospital, mortalidad, reducción de síntomas graves o cualquier otro factor relacionado directamente con las consecuencias del COVID-19, por lo que sería interesante más estudios que pongan de manifiesto la relación entre estas variables. Otro ejemplo serían los ácidos grasos omega-3, que por su parte sí que han demostrado reducir la mortalidad en pacientes graves con COVID-19, aunque con un número de individuos en el grupo de intervención muy reducido respecto al grupo control que era entre dos y tres veces mayor, por lo que se necesitan más estudios que reproduzcan estos resultados en un mayor número de individuos intervenidos. Sucede con la vitamina C, que parece disminuir la mortalidad, pero de nuevo con un número de pacientes intervenidos muy pequeño en comparación con el placebo.

También, la combinación de algunos de estos tratamientos, los que hemos llamado “tratamientos conjuntos” parece que pueden mejorar la sintomatología de la COVID-19,

sin embargo, los hacen hasta ahora con unas dosis muy elevadas de algunos complementos y no demuestran resultados mucho mejores que los que aportan los tratamientos por separados, por lo que habría que intentar reproducir estos estudios, pero con dosis que no superen los límites máximos establecidos.

Por último, ni la curcumina ni las el Kabasura Kudineer, han podido demostrar hasta ahora mejoras estables en el perfil inmunológico, en la mortalidad o en la gravedad de la enfermedad.

7. Bibliografía

Acter, Thamina, Nizam Uddin, Jagotamoy Das, Afroza Akhter, Tasrina Rabia Choudhury, and Sunghwan Kim. 2020. “Evolution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) as Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: A Global Health Emergency.” *The Science of the Total Environment* 730 (August): 138996. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138996>.

Ali, Nurshad. 2020. “Role of Vitamin D in Preventing of COVID-19 Infection, Progression and Severity.” *Journal of Infection and Public Health* 13 (10): 1373–80. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.06.021>.

Annweiler, Cédric, Mélinda Beaudenon, Romain Simon, Mialy Guenet, Marie Oteko, Thomas Célarier, and Jennifer Gautier. 2021. “Vitamin D Supplementation Prior to or during COVID-19 Associated with Better 3-Month Survival in Geriatric Patients: Extension Phase of the GERIA-COVID Study.” *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 213 (June). <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2021.105958>.

Aosasa, Suefumi, Denise Wells-Byrum, J Wesley Alexander, and Cora K Ogle. 2003. “Influence of Glutamine-Supplemented Caco-2 Cells on Cytokine Production of Mononuclear Cells.” *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 27 (5): 333–39. <https://doi.org/10.1177/0148607103027005333>.

Bae, Minkyung, and Hyeyoung Kim. 2020. “Mini-Review on the Roles of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in the Immune System against COVID-19.” *Molecules (Basel, Switzerland)* 25 (22). <https://doi.org/10.3390/molecules25225346>.

Beigmohammadi, Mohammad Taghi, Sama Bitarafan, Azin Hoseindokht, Alireza Abdollahi, Laya Amoozadeh, and Danesh Soltani. 2021. “The Effect of

- Supplementation with Vitamins A, B, C, D, and E on Disease Severity and Inflammatory Responses in Patients with COVID-19: A Randomized Clinical Trial.” *Trials* 22 (1). <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05795-4>.
- Benucci, Maurizio, Gianfranco Giannasi, Paolo Cecchini, Francesca Li Gobbi, Arianna Damiani, Valentina Grossi, Maria Infantino, and Mariangela Manfredi. 2020. “COVID-19 Pneumonia Treated with Sarilumab: A Clinical Series of Eight Patients.” *Journal of Medical Virology* 92 (11): 2368–70. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jmv.26062>.
- Carr, Anitra C, and Silvia Maggini. 2017. “Vitamin C and Immune Function.” *Nutrients* 9 (11). <https://doi.org/10.3390/nu9111211>.
- Caselli, Michèle, Francesca Cassol, Girolamo Calí, Giuseppina Valra, Francesco Papini, and John Holton. 2012. “Recombinant Probiotics and Their Potential in Health.” *International Journal of Probiotics and Prebiotics* 7 (2): 53–58.
- Caselli, Michele, Francesca Cassol, Girolamo Calò, John Holton, Giovanni Zuliani, and Antonio Gasbarrini. 2013. “Actual Concept of ‘Probiotics’: Is It More Functional to Science or Business?” *World Journal of Gastroenterology* 19 (10): 1527–40. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i10.1527>.
- Castro, Luiz Claudio Gonçalves de. 2011. “O Sistema Endocrinológico Vitamina D.” *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 55 (8): 566–75. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302011000800010>.
- Chan, Jasper Fuk-Woo, Shuofeng Yuan, Kin-Hang Kok, Kelvin Kai-Wang To, Hin Chu, Jin Yang, Fanfan Xing, et al. 2020. “A Familial Cluster of Pneumonia Associated with the 2019 Novel Coronavirus Indicating Person-to-Person Transmission: A Study of a Family Cluster.” *The Lancet* 395 (10223): 514–23. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9).
- Chen, Yu, Qianyun Liu, and Deyin Guo. 2020. “Emerging Coronaviruses: Genome Structure, Replication, and Pathogenesis.” *Journal of Medical Virology* 92 (4): 418–23. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jmv.25681>.
- Coomes, Eric A, and Hourmazd Haghbayan. 2020. “Favipiravir, an Antiviral for COVID-19?” *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 75 (7): 2013–14. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa171>.

- Cruzat, Vinicius, Marcelo Macedo Rogero, Kevin Noel Keane, Rui Curi, and Philip Newsholme. 2018. "Glutamine: Metabolism and Immune Function, Supplementation and Clinical Translation." *Nutrients* 10 (11). <https://doi.org/10.3390/nu10111564>.
- Curi, R, C J Lagranha, S Q Doi, D F Sellitti, J Procopio, T C Pithon-Curi, M Corless, and P Newsholme. 2005. "Molecular Mechanisms of Glutamine Action." *Journal of Cellular Physiology* 204 (2): 392–401. <https://doi.org/10.1002/jcp.20339>.
- Doaei, Saeid, Somayeh Gholami, Samira Rastgoo, Maryam Gholamalizadeh, Fatemeh Bourbour, Seyedeh Elaheh Bagheri, Forough Samipoor, et al. 2021. "The Effect of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Clinical and Biochemical Parameters of Critically Ill Patients with COVID-19: A Randomized Clinical Trial." *Journal of Translational Medicine* 19 (1). <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02795-5>.
- Dusso, Adriana S, Alex J Brown, and Eduardo Slatopolsky. 2005. "Vitamin D." *American Journal of Physiology. Renal Physiology* 289 (1): F8-28. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00336.2004>.
- Fernández-Ferreiro, Anxo, Francisco J Formigo-Couceiro, Roi Veiga-Gutierrez, Jose A Maldonado-Lobón, Ana M Hermida-Cao, Carlos Rodriguez, Oscar Bañuelos, Mónica Olivares, and Ruth Blanco-Rojo. 2022. "Effects of *Loigolactobacillus Coryniformis* K8 CECT 5711 on the Immune Response of Elderly Subjects to COVID-19 Vaccination: A Randomized Controlled Trial." *Nutrients* 14 (1). <https://doi.org/10.3390/nu14010228>.
- Fischer-Posovszky, Pamela, Vera Kukulus, Daniel Tews, Thomas Unterkircher, Klaus-Michael Debatin, Simone Fulda, and Martin Wabitsch. 2010. "Resveratrol Regulates Human Adipocyte Number and Function in a Sirt1-Dependent Manner." *The American Journal of Clinical Nutrition* 92 (1): 5–15. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28435>.
- Gallagher, J Christopher, Vinod Yalamanchili, and Lynette M Smith. 2013. "The Effect of Vitamin D Supplementation on Serum 25(OH)D in Thin and Obese Women." *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 136 (July): 195–200. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2012.12.003>.
- Gracia, Ana, Jonatan Miranda, Alfredo Fernández-Quintela, Itziar Eseberri, Marcos

- Garcia-Lacarte, Fermín I Milagro, J Alfredo Martínez, Leixuri Aguirre, and María P Portillo. 2016. “Involvement of MiR-539-5p in the Inhibition of de Novo Lipogenesis Induced by Resveratrol in White Adipose Tissue.” *Food & Function* 7 (3): 1680–88. <https://doi.org/10.1039/c5fo01090j>.
- Gralinski, Lisa E, and Vineet D Menachery. 2020. “Return of the Coronavirus: 2019-NCoV.” *Viruses* 12 (2). <https://doi.org/10.3390/v12020135>.
- Guarner, Francisco, Mary Ellen Sanders, Rami Eliakim, Richard Fedorak, Alfred Gangl, James Garisch, Pedro Kaufmann, et al. 2017. “Probióticos y Prebióticos.” *World Gastroenterology Organisation*, 1–35. <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-spanish-2017.pdf>.
- Gutiérrez-Castrellón, Pedro, Tania Gandara-Martí, Ana T Abreu Y Abreu, Cesar D Nieto-Rufino, Eduardo López-Orduña, Irma Jiménez-Escobar, Carlos Jiménez-Gutiérrez, Gabriel López-Velazquez, and Jordi Espadaler-Mazo. 2022. “Probiotic Improves Symptomatic and Viral Clearance in Covid19 Outpatients: A Randomized, Quadruple-Blinded, Placebo-Controlled Trial.” *Gut Microbes* 14 (1). <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.2018899>.
- Hassaniazad, Mehdi, Ebrahim Eftekhari, Behnaz Rahnama Inchehsablagh, Hossein Kamali, Abdolali Tousi, Mahmoud Reza Jaafari, Milad Rafat, et al. 2021. “A Triple-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial to Evaluate the Effect of Curcumin-Containing Nanomicelles on Cellular Immune Responses Subtypes and Clinical Outcome in COVID-19 Patients.” *Phytotherapy Research* 35 (11): 6417–27. <https://doi.org/10.1002/ptr.7294>.
- Horst, Rob ter, Martin Jaeger, Sanne P Smeekens, Marije Oosting, Morris A Swertz, Yang Li, Vinod Kumar, et al. 2016. “Host and Environmental Factors Influencing Individual Human Cytokine Responses.” *Cell* 167 (4): 1111-1124.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.018>.
- Jobin, C, C A Bradham, M P Russo, B Juma, A S Narula, D A Brenner, and R B Sartor. 1999. “Curcumin Blocks Cytokine-Mediated NF-Kappa B Activation and Proinflammatory Gene Expression by Inhibiting Inhibitory Factor I-Kappa B Kinase Activity.” *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 163 (6): 3474–

- Jódar Gimeno, E. 2014. “Recomendaciones Sobre Cómo Administrar La Vitamina D: Guías Internacionales y Nacionales.” *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral* 6 (Supl 1): 19–22. <https://doi.org/10.4321/s1889-836x2014000500004>.
- Karonova, Tatiana L, Alena T Chernikova, Ksenia A Golovatyuk, Ekaterina S Bykova, William B Grant, Olga V Kalinina, Elena N Grineva, and Evgeny V Shlyakhto. 2022. “Vitamin D Intake May Reduce SARS-CoV-2 Infection Morbidity in Health Care Workers.” *Nutrients* 14 (3). <https://doi.org/10.3390/nu14030505>.
- Kulie, Teresa, Amy Groff, Jackie Redmer, Jennie Hounshell, and Sarina Schragar. 2009. “Vitamin D: An Evidence-Based Review.” *Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM* 22 (6): 698–706. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2009.06.090037>.
- Li, Fang. 2016. “Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins.” *Annual Review of Virology* 3 (1): 237–61. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-110615-042301>.
- Li, Hua, Zhe Liu, and Junbo Ge. 2020. “Scientific Research Progress of COVID-19/SARS-CoV-2 in the First Five Months.” *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 24 (12): 6558–70. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jcmm.15364>.
- Ligt, Marlies de, Matthijs K C Hesselink, Johanna Jorgensen, Nicole Hoebbers, Ellen E Blaak, and Gijs H Goossens. 2021. “Resveratrol Supplementation Reduces ACE2 Expression in Human Adipose Tissue.” *Adipocyte* 10 (1): 408–11. <https://doi.org/10.1080/21623945.2021.1965315>.
- Maghbooli, Zhila, Mohammad Ali Sahraian, Saeidreza Jamalimoghadamsiahkali, Asma Asadi, Azadeh Zarei, Abolfazl Zendehtdel, Tarlan Varzandi, et al. 2021. “Treatment With 25-Hydroxyvitamin D3 (Calcifediol) Is Associated With a Reduction in the Blood Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Marker of Disease Severity in Hospitalized Patients With COVID-19: A Pilot Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind.” *Endocrine Practice* 27 (12): 1242–51. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.09.016>.
- Majidi, Nazanin, Faezeh Rabbani, Somayeh Gholami, Maryam Gholamalizadeh, Fatemeh BourBour, Samira Rastgoo, Azadeh Hajipour, et al. 2021. “The Effect of Vitamin C on Pathological Parameters and Survival Duration of Critically Ill

- Coronavirus Disease 2019 Patients: A Randomized Clinical Trial.” *Frontiers in Immunology* 12 (June). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.717816>.
- Margolin, Leon, Jeremy Luchins, Daniel Margolin, Michelle Margolin, and Sanford Lefkowitz. 2021. “20-Week Study of Clinical Outcomes of Over-the-Counter COVID-19 Prophylaxis and Treatment.” *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine* 26. <https://doi.org/10.1177/2515690X211026193>.
- Marques, Cláudia Diniz Lopes, Andréa Tavares Dantas, Thiago Sotero Fragoso, and Ângela Luzia Branco Pinto Duarte. 2010. “A Importância Dos Níveis de Vitamina D Nas Doenças Autoimunes.” *Revista Brasileira de Reumatologia* 50 (1): 67–80. <https://doi.org/10.1590/s0482-50042010000100007>.
- Mittal, Anshumali, Kavyashree Manjunath, Rajesh Kumar Ranjan, Sandeep Kaushik, Sujeet Kumar, and Vikash Verma. 2020. “COVID-19 Pandemic: Insights into Structure, Function, and HACE2 Receptor Recognition by SARS-CoV-2.” *PLOS Pathogens* 16 (8): 1–19. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008762>.
- Mohajeri, Mahsa, Ehsan Horriatkhah, and Reza Mohajery. 2021. “The Effect of Glutamine Supplementation on Serum Levels of Some Inflammatory Factors, Oxidative Stress, and Appetite in COVID-19 Patients: A Case–Control Study.” *Inflammopharmacology* 29 (6): 1769–76. <https://doi.org/10.1007/s10787-021-00881-0>.
- Molino, Silvia, Andrea Pisarevsky, Fabiana Lopez Mingorance, Patricia Vega, Juan Pablo Stefanolo, Julieta Repetti, Guillermina Ludueña, et al. 2021. “Natural Tannin Extracts Supplementation for COVID-19 Patients (TanCOVID): A Structured Summary of a Study Protocol for a Randomized Controlled Trial.” *Trials* 22 (1). <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05281-x>.
- Mrityunjaya, M, V Pavithra, R Neelam, P Janhavi, P M Halami, and P V Ravindra. 2020. “Immune-Boosting, Antioxidant and Anti-Inflammatory Food Supplements Targeting Pathogenesis of COVID-19.” *Frontiers in Immunology* 11: 570122. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.570122>.
- Mullish, Benjamin H, Julian R Marchesi, Julie A K McDonald, Daniel A Pass, Giulia Masetti, Daryn R Michael, Sue Plummer, et al. 2021. “Probiotics Reduce Self-Reported Symptoms of Upper Respiratory Tract Infection in Overweight and Obese

- Adults: Should We Be Considering Probiotics during Viral Pandemics?" *Gut Microbes* 13 (1): 1–9. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1900997>.
- Murphy, Emma J, Emanuele Rezoagli, Ian Major, Neil J Rowan, and John G Laffey. 2020. "β-Glucan Metabolic and Immunomodulatory Properties and Potential for Clinical Application." *Journal of Fungi (Basel, Switzerland)* 6 (4). <https://doi.org/10.3390/jof6040356>.
- Naidu, K Akhilender. 2003. "Vitamin C in Human Health and Disease Is Still a Mystery? An Overview." *Nutrition Journal* 2 (August): 7. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-2-7>.
- Natarajan, S, C Anbarasi, P Sathiyarajeswaran, P Manickam, S Geetha, R Kathiravan, P Prathiba, et al. 2021. "Kabasura Kudineer (KSK), a Poly-Herbal Siddha Medicine, Reduced SARS-CoV-2 Viral Load in Asymptomatic COVID-19 Individuals as Compared to Vitamin C and Zinc Supplementation: Findings from a Prospective, Exploratory, Open-Labeled, Comparative, Randomized C." *Trials* 22 (1). <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05583-0>.
- Noor, S, S Piscopo, and A Gasmi. 2021. "Nutrients Interaction with the Immune System." *Archives of Razi Institute* 76 (6): 1579–88. <https://doi.org/10.22092/ari.2021.356098.1775>.
- Oliveira, Vanessa De, Gustavo Muller Lara, Eloir Dutra Lourenço, Bruna Daniele Boff, and Gabriela Zirbes Stauder. 2014. "Influencia de La Vitamina D En La Salud Humana." *Acta Bioquimica Clinica Latinoamericana* 48 (3): 329–37.
- Organización Mundial de la Salud. 2020. "Manejo Clínico de La COVID-19." *Organización Mundial de La Salud*, no. 5: 1–68. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332638/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-spa.pdf>.
- Parant, François, Justin Bouloy, Julie Haesebaert, Lamia Bendim'ed, Karine Goldet, Philippe Vanhems, Laetitia Henaff, et al. 2022. "Vitamin D and COVID-19 Severity in Hospitalized Older Patients: Potential Benefit of Prehospital Vitamin D Supplementation." *Nutrients* 14 (8): 1641. <https://doi.org/10.3390/nu14081641>.
- Pineiro, Maya, and Catherine Stanton. 2007. "Probiotic Bacteria: Legislative Framework - Requirements to Evidence Basis." *The Journal of Nutrition* 137 (3 Suppl 2): 850S-

3S. <https://doi.org/10.1093/jn/137.3.850S>.

Raghavan, Kadalraja, Vidyasagar Devaprasad Dedeepiya, Vaddi Suryaprakash, Kosagi Sharaf Rao, Nobunao Ikewaki, Tohru Sonoda, Gary A Levy, et al. 2022. “Beneficial Effects of Novel Aureobasidium Pullulans Strains Produced Beta-1,3-1,6 Glucans on Interleukin-6 and D-Dimer Levels in COVID-19 Patients; Results of a Randomized Multiple-Arm Pilot Clinical Study.” *Biomedicine and Pharmacotherapy* 145 (June). <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112243>.

Rehman, Saif ur, Laiba Shafique, Awais Ihsan, and Qingyou Liu. 2020. “Evolutionary Trajectory for the Emergence of Novel Coronavirus SARS-CoV-2.” *Pathogens* 9 (3). <https://doi.org/10.3390/pathogens9030240>.

Rimmer, Abi. 2020. “Covid-19: Doctors in Final Trimester of Pregnancy Should Avoid Direct Patient Contact.” *BMJ* 368. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1173>.

Rodriguez, Julián Andrés Mateus, Mónica Bifano, Elvira Roca Goma, Carlos Méndez Plasencia, Anna Olivé Torralba, Mercè Santó Font, and Pedro Roy Millán. 2021. “Effect and Tolerability of a Nutritional Supplement Based on a Synergistic Combination of β -Glucans and Selenium-and Zinc-Enriched *Saccharomyces Cerevisiae* (Abb C1®) in Volunteers Receiving the Influenza or the Covid-19 Vaccine: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study.” *Nutrients* 13 (12). <https://doi.org/10.3390/nu13124347>.

Rossato, Maria Sole, Elisa Brilli, Nicola Ferri, Giulio Giordano, and Germano Tarantino. 2021. “Observational Study on the Benefit of a Nutritional Supplement, Supporting Immune Function and Energy Metabolism, on Chronic Fatigue Associated with the SARS-CoV-2 Post-Infection Progress.” *Clinical Nutrition ESPEN* 46 (June): 510–18. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.08.031>.

Sabico, Shaun, Mushira A Enani, Eman Sheshah, Naji J Aljohani, Dara A Aldisi, Naif H Alotaibi, Naemah Alshingetti, et al. 2021. “Effects of a 2-Week 5000 Iu versus 1000 Iu Vitamin D3 Supplementation on Recovery of Symptoms in Patients with Mild to Moderate Covid-19: A Randomized Clinical Trial.” *Nutrients* 13 (7). <https://doi.org/10.3390/nu13072170>.

Schuch, Natielen Jacques, Vivian Cristina Garcia, and Ligia Araújo Martini. 2009. “Vitamin D and Endocrine Diseases.” *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e*

Metabologia 53 (5): 625–33. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302009000500015>.

Setti, Leonardo, Fabrizio Passarini, Gianluigi De Gennaro, Pierluigi Barbieri, Maria Grazia Perrone, Massimo Borelli, Jolanda Palmisani, Alessia Di Gilio, Prisco Piscitelli, and Alessandro Miani. 2020. “Airborne Transmission Route of COVID-19: Why 2 Meters/6 Feet of Inter-Personal Distance Could Not Be Enough.” *International Journal of Environmental Research and Public Health*. <https://doi.org/10.3390/ijerph17082932>.

Shakoor, Hira, Jack Feehan, Ayesha S Al Dhaheri, Habiba I Ali, Carine Platat, Leila Cheikh Ismail, Vasso Apostolopoulos, and Lily Stojanovska. 2021. “Immune-Boosting Role of Vitamins D, C, E, Zinc, Selenium and Omega-3 Fatty Acids: Could They Help against COVID-19?” *Maturitas* 143 (January): 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.08.003>.

Shehzad, Adeeb, and Young Sup Lee. 2013. “Molecular Mechanisms of Curcumin Action: Signal Transduction.” *BioFactors* 39 (1): 27–36. <https://doi.org/10.1002/biof.1065>.

Singh, S, and B B Aggarwal. 1995. “Activation of Transcription Factor NF-Kappa B Is Suppressed by Curcumin (Diferuloylmethane) [Corrected].” *The Journal of Biological Chemistry* 270 (42): 24995–0. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.42.24995>.

Steenwijk, Hidde P van, Aalt Bast, and Alie de Boer. 2021. “Immunomodulating Effects of Fungal Beta-Glucans: From Traditional Use to Medicine.” *Nutrients* 13 (4). <https://doi.org/10.3390/nu13041333>.

Tchesnokov, Egor P, Joy Y Feng, Danielle P Porter, and Matthias Götte. 2019. “Mechanism of Inhibition of Ebola Virus RNA-Dependent RNA Polymerase by Remdesivir.” *Viruses* 11 (4). <https://doi.org/10.3390/v11040326>.

“The Species Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus: Classifying 2019-NCoV and Naming It SARS-CoV-2.” 2020. *Nature Microbiology* 5 (4): 536–44. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>.

Thomas, Suma, Divyang Patel, Barbara Bittel, Kathy Wolski, Qiuqing Wang, Anirudh Kumar, Zachary J Il’Giovine, et al. 2021. “Effect of High-Dose Zinc and Ascorbic Acid Supplementation vs Usual Care on Symptom Length and Reduction among Ambulatory Patients with SARS-CoV-2 Infection: The COVID A to Z Randomized

- Clinical Trial.” *JAMA Network Open* 4 (2).
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0369>.
- Tu, Yung-Fang, Chian-Shiu Chien, Aliaksandr A Yarmishyn, Yi-Ying Lin, Yung-Hung Luo, Yi-Tsung Lin, Wei-Yi Lai, et al. 2020. “A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials.” *International Journal of Molecular Sciences* 21 (7).
<https://doi.org/10.3390/ijms21072657>.
- UE. 2002. “(EC), N° 46/2002. OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL, of 10 June 2002, on the Approximation of the Laws of the Member States Relating to Food Supplements.” *Diario Oficial de Las Comunidades Europeas* 183: 51–57. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32002L0046&from=ES>.
- Uzunova, Katya, Elena Filipova, Velichka Pavlova, and Toni Vekov. 2020. “Insights into Antiviral Mechanisms of Remdesivir, Lopinavir/Ritonavir and Chloroquine/Hydroxychloroquine Affecting the New SARS-CoV-2.” *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie* 131 (November): 110668. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110668>.
- Valdés, F. 2006. “Vitamina C.” *Actas Dermo-Sifiliográficas* 97 (9): 557–68.
[https://doi.org/10.1016/S0001-7310\(06\)73466-4](https://doi.org/10.1016/S0001-7310(06)73466-4).
- White, Nicholas J, James A Watson, Richard M Hoglund, Xin Hui S Chan, Phaik Yeong Cheah, and Joel Tarning. 2020. “COVID-19 Prevention and Treatment: A Critical Analysis of Chloroquine and Hydroxychloroquine Clinical Pharmacology.” *PLOS Medicine* 17 (9): 1–24. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003252>.
- Wiersinga, W Joost, Andrew Rhodes, Allen C Cheng, Sharon J Peacock, and Hallie C Prescott. 2020. “Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review.” *JAMA* 324 (8): 782–93.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>.
- Wu, Dandan, and Xuexian O Yang. 2020. “TH17 Responses in Cytokine Storm of COVID-19: An Emerging Target of JAK2 Inhibitor Fedratinib.” *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 53 (3): 368–70.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.005>.
- Zhou, Qiong, Virginia Chen, Casey P. Shannon, Xiao Shan Wei, Xuan Xiang, Xu Wang,

Zi Hao Wang, Scott J. Tebbutt, Tobias R. Kollmann, and Eleanor N. Fish. 2020. “Interferon-A2b Treatment for COVID-19.” *Frontiers in Immunology* 11 (May): 1–6. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01061>.