



ESPECIES REACTIVAS DEL OXÍGENO Y ANTIOXIDANTES EN LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2

Autores: Dra. Ela María Céspedes Miranda¹, Dra. Niurelkis Suárez Castillo², Dr. Roger Rodríguez Guzmán³, Dra. Jannette Espinosa Martínez⁴

¹ Especialista de 2do Grado en Bioquímica Clínica, Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas, Facultad de Ciencias Médicas "Calixto García", Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba

² Especialista de 1er Grado en Medicina General Integral y en Bioquímica Clínica, Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas, Facultad de Ciencias Médicas "Calixto García", Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba

³ Especialista de 1er Grado en Medicina Interna, Policlínico 1ro de Enero y Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas, Facultad de Ciencias Médicas "Calixto García"

⁴ Especialista de 1er Grado en Medicina General Integral, Policlínico Universitario Reina, Facultad de Ciencias Médicas "Calixto García"

E-mail: elaces@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: En la infección por SARS-CoV-2 se produce una mayor liberación de citocinas proinflamatorias por las células del sistema inmune. Estas moléculas señalan un ambiente proinflamatorio, que se relaciona con una alteración en el equilibrio *redox*. El uso de antioxidantes puede ofrecer beneficios al paciente.

Objetivo: Analizar el papel del estrés oxidativo y los antioxidantes en la infección por SARS-CoV-2. **Método:** Se seleccionaron 35 artículos científicos de revistas nacionales e internacionales disponibles en las bases de datos PubMed-Medline, SCOPUS y Scielo. **Conclusiones:** Existe una asociación entre infección por SARS-CoV-2, liberación de citocinas y especies reactivas del oxígeno en el sistema inmune, de manera que el uso de antioxidantes en dosis adecuadas y bien toleradas puede ser de utilidad como apoyo en el tratamiento de la COVID-19.

Palabras clave: estrés oxidativo; antioxidantes; infección por SARS-CoV-2



ABSTRACT

Introduction: The infection by SARS-CoV-2 produce loss of regulatory control of proinflammatory cytokine production by the cells of the immune system . These signal molecules direct a pro-inflammatory environment, a condition that is related to an imbalance of redox metabolism, with oxidative molecular damage by reactive oxygen and nitrogen species. Supplementation with antioxidant vitamins may offer benefits to the patient, although there is a lack of good evidence of the role of antioxidants in SARS-CoV-2 infection. **Objective:** to review the role of oxidative stress and antioxidants in the redox balance in SARS-CoV-2 infection. **Methods:** 35 scientific bibliographic references were selected from national and international journals available in the PubMed-Medline, SCOPUS and Scielo databases. **Conclusions:** There is an association between viral infection, cytokine release and oxidative reactive species in the immune system, therefore antioxidants in adequate and well-tolerated doses may be useful in COVID-19.

Key words: oxidative stress, antioxidants, SARS-CoV-2 infection

INTRODUCCIÓN

El nuevo beta coronavirus SARS-Cov-2 es responsable de las alteraciones respiratorias que definieron la nueva neumonía por coronavirus (COVID-19). Este virus es altamente contagioso, y ya se ha expandido a un número creciente de países.⁽¹⁾ Aunque no se dispone de un tratamiento antiviral específico y definitivo, diversas alternativas farmacológicas se han propuesto y se utilizan como estrategias de intervención curativa y preventiva de la enfermedad.⁽²⁾

En la evolución de la infección se produce liberación de citocinas proinflamatorias por las células del sistema inmune. Estas moléculas señal dirigen un ambiente proinflamatorio, que se relaciona con un predominio de daño molecular oxidativo a expensas de especies reactivas del oxígeno (ERO), así como con la modificación de vías de transducción de señales y de expresión génica sensibles al estado redox de las células. En consecuencia se produce la progresión acelerada de la respuesta inflamatoria sistémica y el fallo multiórgano.⁽³⁾



Se sugiere por algunos autores que la suplementación con antioxidantes atenúa la severidad de un proceso viral respiratorio dadas las propiedades como antioxidante propiamente dicho y los efectos sobre el sistema inmune.^(4,5,6) Se han reportado beneficios en la función de las células del sistema inmune con la administración de algunos nutrientes antioxidantes.⁽⁷⁾

La función de los sistemas antioxidantes permite la detoxificación de especies reactivas o previene el daño molecular y tisular y por tanto la función de los sistemas de órganos. Sistemas enzimáticos y no enzimáticos forman parte de los antioxidantes.⁽⁸⁾

En este contexto se describe la relación entre la replicación viral, la producción de citocinas proinflamatorias, la inflamación y el estrés oxidativo. Delgado y otros⁽⁹⁾ fundamentan la participación del estrés oxidativo en la infección por SARS-CoV-2 y la evolución de la enfermedad. A pesar de que se reconoce que las especies reactivas están implicadas en la fisiopatología de estos procesos, no se ha logrado una respuesta preventiva o terapéutica específica y exitosa con la suplementación con antioxidantes exógenos, de manera que continúa la búsqueda de evidencias que reconozcan el papel certero de las ERO y de los sistemas antioxidantes en la infección por SARS-CoV-2, por lo que los autores se proponen describir algunos cambios en el metabolismo *redox* en la infección por SARS-CoV-2 y el papel de algunos antioxidantes en enfrentamiento al virus.

MÉTODO

Se seleccionaron 35 artículos de revistas o libros nacionales e internacionales disponibles a través de las bases de datos PubMed-Medline, SCOPUS y SciELO con acceso a través de Infomed. Se utilizó principalmente la información más reciente en relación con el SARS-CoV-2, la COVID-19 y el uso de antioxidantes aunque se requirió información relevante de artículos previos.

DESARROLLO

La entrada del virus al huésped produce una respuesta inmuno-inflamatoria. Macrófagos alveolares y células dendríticas, presentes en la vía aérea, pueden fagocitar células apoptóticas infectadas, lo que conduce a la liberación de mediadores inflamatorios que incluyen especies reactivas del oxígeno y citocinas



proinflamatorias. Estas moléculas continúan el reclutamiento de células del sistema inmune hacia el sitio de la lesión y se producen los cambios en el metabolismo oxidativo, con mayor formación de especies reactivas del oxígeno por las propias células, menor biodisponibilidad de mecanismos de respuesta antioxidante, daño a las biomoléculas celulares y alteraciones en los mecanismos de control *redox*, de señalización celular, y de expresión génica, cambios que se asocian con la evolución tórpida de la enfermedad.^(10,11,12)

Especies reactivas del oxígeno en el sistema inmune

El papel del sistema inmune en el enfrentamiento a patógenos es fuente de radicales libres. Los radicales libres son especies químicas que presentan al menos un electrón desapareado en su orbital más externo, lo que le hace ser una especie muy reactiva, capaz de interactuar muy rápido con otros átomos o moléculas. Sin dudas, la utilización del oxígeno molecular como último aceptor de electrones en la mitocondria demuestra una ventaja evolutiva desde el punto de vista energético; pero esta función se contrapone a su alta potencialidad citotóxica, dada la generación de productos intermedios más reactivos.

Entre los radicales libres se distinguen el anión superóxido y el radical hidroxilo, los que, junto al oxígeno singulete y el peróxido de hidrógeno, se identifican como especies reactivas del oxígeno (ERO).^(13,14)

La unión de un virus a los fagocitos desencadena señales que resultan en una *explosión respiratoria*. La activación del sistema enzimático de membrana nicotinamín adenín dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa) permite la formación de anión superóxido.⁽¹⁵⁾ Esta especie reactiva puede ser detoxificada por las enzimas superóxido dismutasas, de cuya actividad se forma peróxido de hidrógeno (H_2O_2). El H_2O_2 difunde a través de las células para iniciar efectos como el inicio, la proliferación y el reclutamiento de células inmunes y la activación de factores de transcripción como el $NF\kappa B$.⁽¹⁶⁾ En presencia de hierro o cobre, a partir del H_2O_2 , vía las reacciones de *Fenton* y *Haber-Weiss*, se forma el radical hidroxilo, siendo esta especie radicalica un potente oxidante que actúa sobre lípidos, proteínas y ácidos nucleicos.⁽¹⁷⁾

La actividad de las enzimas catalasa (CAT), peroxirredoxinas o glutatión peroxidasa, permite la transformación del H_2O_2 en agua. Sin embargo, El H_2O_2 origina hipocloroso por la actividad de la mieloperoxidasa que se libera de los



neutrófilos y los monocitos.⁽¹⁸⁾ El hipocloroso tiene actividad virucida, pero también funciona como señal que coordina las acciones de varios tipos celulares.⁽¹⁹⁾

La óxido nítrico sintasa que abunda en macrófagos y otros leucocitos, genera óxido nítrico. Esta especie química en presencia de anión superóxido origina peroxinitrito, potente oxidante, efectivo en el enfrentamiento a patógenos, pero altamente tóxico.⁽²⁰⁾

Las ERO intervienen en procesos fisiológicos a determinadas concentraciones, en los que pueden actuar como moléculas señal y activar factores de transcripción. El incremento de las ERO produce efectos deletéreos debido a las alteraciones en las biomoléculas como consecuencia del cambio estructural oxidativo. El propio daño oxidativo también conduce a las modificaciones en los sistemas de señalización intracelular dependientes del control *redox* de las células. En presencia de un desbalance oxidativo se activan los factores de transcripción nuclear κ B (NF κ B), factor 1 inducible por la hipoxia (HIF-1) y proteína activadora 1 (AP-1), y se expresan moléculas de adhesión, citocinas proinflamatorias y quimiocinas.^(12,21)

La activación del factor de transcripción Nrf2 (factor eritroide nuclear 2) permite una respuesta adaptativa ante el desbalance *redox*.^(22,23) Algunos autores reconocen el papel de Nrf2 entre los mecanismos reguladores de la susceptibilidad a infecciones respiratorias virales y de la preservación de la arquitectura pulmonar.⁽²⁴⁾ Komaravelli demostró que la infección por el virus sincitial respiratorio incrementa ERO e induce una disminución del Nrf2 con la consiguiente disminución de la expresión de las enzimas antioxidantes.⁽²⁵⁾ Este resultado está en consonancia con la relación entre la infección viral, el desbalance *redox* y la inflamación.

La presencia de ácidos grasos insaturados en las membranas de las células del sistema inmune favorece la peroxidación lipídica. Los productos finales de la peroxidación lipídica son moléculas señal, mediadoras también de la inflamación.⁽¹⁷⁾ Estos productos pueden interactuar con los receptores de reconocimiento de patrones de daño molecular y modulan la activación de factores de transcripción y la expresión génica.⁽¹⁹⁾

El estudio de productos finales de oxidación de las biomoléculas puede ofrecer información de utilidad clínica en relación con el balance oxidativo y el grado de



severidad del daño pulmonar en pacientes con infección viral respiratoria, como se sugiere por Moreno y colaboradores.⁽²⁶⁾ En el estudio de Pincemail y otros se demuestra un incremento en la peroxidación lipídica y un déficit en antioxidantes como vitamina C, glutatión y proteínas tiol en pacientes en unidades de cuidados intensivos con diagnóstico de neumonía COVID-19 severa, en un Hospital Universitario en Bélgica.⁽²⁷⁾

Sistemas antioxidantes

Los antioxidantes endógenos están representadas por enzimas que dismutan las ERO (Tabla 1), y compuestos de bajo y alto peso molecular que previenen la formación de especies reactivas del oxígeno, interrumpen las reacciones en cadena por ataque de las ERO, secuestran metabolitos reactivos, amplifican la resistencia de los mediadores susceptibles, facilitan mecanismos de reparación y favorecen la acción de otros antioxidantes, con mecanismos de regulación que dependen de los oxidantes y de los propios antioxidantes, algunos de los cuales actúan como mediadores de la señalización celular.⁽¹⁶⁾

Antioxidantes hidrosolubles y liposolubles se incluyen entre los antioxidantes no enzimáticos (Tabla 1). Los antioxidantes liposolubles son de importancia en la protección de las membranas, mientras que los antioxidantes hidrosolubles intervienen en la disminución de los efectos oxidativos en el citosol y en el medio extracelular. La acción concertada de varios antioxidantes puede producir un efecto sinérgico.⁽¹³⁾

Entre los sistemas no enzimáticos se citan proteínas como la transferrina, ferritina, ceruloplasmina, entre otras; así como un conjunto de moléculas de bajo peso molecular, entre las que se incluyen la bilirrubina, el urato, el glutatión y la ubiquinona y factores exógenos, como los micronutrientes vitamina E (tocoferoles y tocotrienoles), vitamina C o ascorbato, β -caroteno y vitamina A, ácido lipoico y selenio (Tabla 1).^(16,28) Se suman a estos factores exógenos un conjunto de compuestos que derivan de fitoquímicos, e incluyen polifenoles como el resveratrol.⁽²⁹⁾



Tabla 1. Sistemas antioxidantes

Proteicos		No proteicos	
Enzimáticos	No enzimáticos	Hidrosolubles	Liposolubles
Superóxido dismutasas	Transferrina	Ascorbato	Tocoferoles Tocotrienoles
Catalasa	Ceruloplasmina	Ácido úrico	Carotenos
Glutación peroxidasa	Proteínas plasmáticas	Glutación	Coenzima Q ₁₀
Tioredoxinas	Lactoferrina	Bilirrubina	Licopenos
Peroxirredoxinas	Haptoglobina		
Glutación reductasa			

Efectos inmunoreguladores, relacionados tanto con la respuesta inespecífica primaria como con la respuesta celular y humoral, así como efectos antivirales de vitaminas antioxidantes se han demostrado por algunos autores.^(30,31) En los estudios de Chiscano se observaron bajos niveles de vitamina C en los enfermos⁽³²⁾ En una revisión de Van Gorkom y otros⁽³⁰⁾ se discuten los efectos del ácido ascórbico en el desarrollo y función de los linfocitos T y B, fundamento del uso de esta vitamina en altas dosis por vía intravenosa en el tratamiento de la COVID-19. También se describe la protección antioxidante de las membranas de las células del sistema immune y la disminución de citocinas proinflamatorias por la vitamina E.⁽³³⁾ así como el efecto inmunoregulador de carotenoides y retinoides,^(34,35) de relevancia en la disminución del riesgo de enfermedades respiratorias, como la COVID-19.

Estudios de intervención con los antioxidantes como estudios de bioinformática están en correspondencia con las acciones de los mismos en los procesos biológicos en los que intervienen las especies reactivas oxidantes y en el sistema immune.



CONCLUSIONES

Existe una asociación entre infección viral, tormenta de citocinas y estrés oxidativo en la infección por SARS-CoV-2, de relevancia para la posible inclusión de antioxidantes en el tratamiento de apoyo de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. [Internet]. 2020 [citado 29 Ago 2020];382(13):1199-207 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7121484/pdf/NEJMoa2001316.pdf>
2. Lythgoe MP, Middleton P. Ongoing clinical trials for the management of the COVID-19 pandemic. *Trends Pharmacol Sci*. [Internet]. 2020 [citado 23 Jun 2020];41(6):363-82 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7144665/>
3. Song P, Li W, Xie J, Hou Y, You C. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2. *Clin Chim Acta*. [Internet]. 2020 [citado 18 Jun 2020];16 pp Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7283076/>
4. Pauling L. The significance of the evidence about ascorbic acid and the common cold. *Proc Natl Acad Sci USA*. [Internet]. 1971 [citado 5 Ago 2020];68:2678-81 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC389499/pdf/pnas00086-0061.pdf>
5. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C as a possible therapy for COVID-19. *Infect Chemother*. [Internet]. 2020 [consultada 1 Ago 2020];52(2):222-3. Disponible en: <https://doi.org/10.3947/ic.2020.52.2.222>
6. Sansone C, Brunet C, Noonan DM, Albini A. Marine algal antioxidants as potential vectors for controlling viral diseases. *Antioxidants*. [Internet]. 2020 [consultada 16 May 2020];9:392-403 Disponible en: www.mdpi.com/journal/antioxidants/10.3390/antiox9050392
7. Boretti A, Banik BK. Intravenous vitamin C for reduction of cytokines storm in acute respiratory distress syndrome. *Pharma Nutr*. [Internet]. 2020 [consultada 5



- Jul 2020];100190:[aprox. 8 p.]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7172861/>
8. Halliwell B. The antioxidant paradox: less paradoxical now? *Br J Clin Pharmacol.* 2012;75(3):637-44.
9. Delgado-Roche L, Mesta F. Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection. *Arch Med Res.* [Internet]. 2020 [citado 23 Jun 2020];51:384-7. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4309861/pdf/main.pdf>
10. Chernyak BV, Popova EN, Prikhodko AS, Grebenchikov OA, Zinovkina LA, Zinovkin RA. COVID-19 and oxidative stress. *Biochemistry (Moscow).* 2020;85(12-13):1543-53
11. Khomich OA, Kochetkov SN, Bartosch B, Ivanov AV. Redox biology of respiratory viral infections. *Viruses.* [Internet]. 2018 [citado 28 Ago 2020];10:392 [aprox. 27 p.]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4915/10/8/392>
12. Chen Y, Zhou Z, Min W. Mitochondria, oxidative stress and innate immunity. *Front Physiol.* 2018;9:1487-96
13. Tan BL, Norhaizan ME, Liew WP, Rahman HS. Antioxidant and oxidative stress: A mutual interplay in age-related diseases. *Front Pharmacol.* [Internet] 2018 [citado 1 Sep 2020];9:1162 [aprox. 28 p.]. Disponible en:doi: 10.3389/fphar.2018.01162
14. Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy L. Free radicals: Properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Ind J Clin Biochem.* [Internet]. 2015;30(1):11-26 Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4310837/>
15. Harijith A, Natarajan V, Fu P. The role of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidases in lung architecture remodeling. *Antioxidants.* [Internet]. 2017 [citado 26 Sep 2019];6:104 [aprox. 17 p.]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5745514/>
16. Sies H. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress. *Redox Biol.* [Internet]. 2017 [citado 16 Abr 2018];11:613-9. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5256672/>



17. Łuczaj W, Gęgotek A, Skrzydlewska E. Antioxidants and HNE in redox homeostasis. *Free Radic Biol Med.* [Internet]. 2017 [citado 5 Jul 2020];111:87-101. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0891584916310565?via%3Dihub>
18. Morita M, Naito Y, Yoshikawa T, Niki E. Plasma lipidoxidation induced by peroxynitrite, hypochlorite, lipoxygenase and peroxy radicals and its inhibition by antioxidants as assessed bydiphenyl-1-pyrenylphosphine. *Redox Biol.* [Internet]. 2016 [citado 10 Abr 2018];8:127-35 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231716300076?via%3Di%3Dhub>
19. De las Heras N, Martín VM, Ferder L, Manucha W, Lahera V. Implications of oxidative stress and potential role of mitochondrial dysfunction in COVID-19: Therapeutic effects of Vitamin D. *Antioxidants.* [Internet]. 2020 2020 [citado 8 Feb 2021];9:897 Disponible en: www.mdpi.com/journal/antioxidants doi:10.3390/antiox9090897
20. Bartesaghi S, Radi R. Fundamentals on the biochemistry of peroxynitrite and protein tyrosine nitration. *Redox biology.* 2018;14:618-25
21. Sies H, Jones DP. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nature.* [Internet]. 2020 [citado 31 Ago 2020];21(7):363-83. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41580-020-0230-3>
22. Tebay LE, Robertson H, Durantb ST, Vitalec SR, Penningc TM, Dinkova AT, et al. Mechanisms of activation of the transcription factor Nrf2 by redox stressors, nutrient cues, and energy status and the pathways through which it attenuates degenerative disease. *Free Radic Biol Med.* [Internet]. 2015 [citado 5 Jul 2020];88:108-46. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4659505/>
23. McCord JM, Hybertson BM, Cota-Gomez A, Geraci KP, Gao B. Nrf2 Activator PB125® as a potential therapeutic agent against COVID-19. *Antioxidants.* [Internet]. 2020 [citado 28 Ago 2020];9:518 [aprox 15 p.]. Disponible en: www.mdpi.com/journal/antioxidants



24. Liu Q, Gao Y, Ci X. Role of Nrf2 and its activators in respiratory diseases. *Oxid Med Cell Longev*. [Internet]. 2019 [citado 25 ago 2020];7090534 [aprox. 17 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6341270/pdf/OMCL2019-7090534.pdf>
25. Komaravelli N, Tian B, Ivanciuc T, Mautemps N, Brasier AR, Garofalo RP, et al. Respiratory syncytial virus infection downregulates antioxidant enzyme expression by triggering deacetylation-proteasomal degradation of Nrf2. *Free Radic Biol Med*. [Internet]. 2015 [citado 28 Ago 2020];88:391-403. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4628892/>
26. Moreno G, de la Torre MJ, Torres J, Llorente FJ, Fernández F, Gil M, et al. Oxidative stress and inflammatory plasma biomarkers in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Clin Respir J*. [Internet]. 2015 [citado 25 Mar 2020];11:839-46. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/crj.12425>
27. Pincemail J, Cavalier E, Charlier C, Cheramy JP, Brevers E, Courtois A, et al. Oxidative stress status in COVID-19 patients hospitalized in Intensive Care Unit for Severe Pneumonia. A Pilot Study. *Antioxidants*. [Internet]. 2020 [citado 8 Feb 2021];9:897 Disponible en: <https://doi.org/10.3390/antiox10020257>
28. Ursini F, Maiorino M, Forman HJ. Redox homeostasis: The Golden Mean of healthy living. *Redox Biol*. [Internet]. 2016 [citado 16 Abr 2018];8:205-15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4732014/>
- 29.
29. Filardo S, Di Pietro M, Mastromarino P, Sessa R. Therapeutic potential of resveratrol against emerging respiratory viral infections. *Pharmacol Ther*. [Internet]. 2020 [citado 18 Jun 2020];107613: [aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163725820301431?via%3Di> hub
30. van Gorkom GNY, Wolterink RGJ, Van Elssen CHMJ, Wieten L, Germeraad WTV, Bos GMJ. Influence of vitamin C on lymphocytes: An overview. *Antioxidants*. [Internet]. 2018 [citado 19 Jul 2020];7(3):41 [aprox. 14 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5874527/>



31. Colunga RML, Berrill M, Marik PE. The antiviral properties of vitamin C. *Expert Rev. AntiTher.* [Internet]. 2020 [consultada 5 Jul 2020];18(2):99-101. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14787210.2020.1706483>
32. Chiscano L, Ruiz JC, Rulz-Sanmartin A, Roca O, Ferrer R. Vitamin C levels in patients with SARS-CoV-2- associated acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* [Internet]. 2020 [citado 8 Feb 2021];24:1-3
33. Lewis ED, Meydani SN, Wu D. Regulatory role of vitamin E in the immune system and inflammation. *IUBMB Life.* [Internet]. 2019 [citado 5 Jul 2020];71(4):487-94. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7011499/pdf/nihms-998863.pdf>
34. Baht T, Patel K. Carotenoids: potent to prevent diseases. *Natural Products Bioprospecting.* [Internet]. 2020;10:109-17 Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7253555/>
35. Oliveira LM , Teixeira FME, Sato MN. Impact of retinoic acid on immune cells and inflammatory diseases. *Mediators Inflammation.* [Internet] 2018 [citado 22 Ago 2020];2018:3067126 [aprox. 17 p.]. Disponible en:
<https://doi.org/10.1155/2018/3067126>

Los autores certifican la autenticidad de la autoría declarada, así como la originalidad del texto.