

Moléculas bioactivas de los alimentos como un aporte hacia una estrategia integral para el manejo de la enfermedad COVID-19 en México.

Bioactive food molecules as a contribution towards a comprehensive strategy for the management of the COVID-19 disease in Mexico.

Dr. Guadalupe I. Olivas-Orozco*, M.C. Jesús A. Salas-Tovar, M.C. Alejandro De la Peña-Baca, M.C. Gerardo Pérez-Ordoñez, M.C. Daniel Pérez-Corral, M.C. Francisco Hernández-Centeno, M.C. Cristian Amaro-Hernández, M.C. Sarai Escobedo-García, M.C. Ana L. Ramos-Aguilar, M.C. Aracely Chacón-Flores, M.C. Diana Rentería-Soto, M.C. F. Javier Molina-Corral, Dr. David Sepúlveda

Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C

*Autor de correspondencia: Guadalupe Isela Olivas Orozco

Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo.

Av. Río Conchos S/N, Parque 8 Industrial, Cd. Cuauhtémoc, Chihuahua, 31570, México.

golivas@ciad.mx; Teléfono: 625 581 2921 ext 118

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v11.n4.009>

Recibido 17 de marzo 2021, aceptado 06 de mayo 2021

RESUMEN

La situación de emergencia sanitaria desatada por la enfermedad COVID-19 en México y en todo el mundo urge a los profesionales de la salud a encontrar estrategias efectivas para mitigar este grave problema. El presente manuscrito explora el potencial uso de bio-moléculas contenidas en los alimentos, como agentes coadyuvantes en la prevención y tratamiento de esta enfermedad. Una extensa revisión bibliográfica concentra la evidencia científica disponible a la fecha respecto al potencial preventivo y terapéutico del consumo de vitaminas C y D, los minerales zinc, magnesio y selenio, así como de otras sustancias nutraceuticas como la melatonina, los ácidos grasos omega-3 y la quercetina. El consumo de hierbas medicinales como el ginseng, el jengibre, y la cúrcuma, así como el consumo de productos apícolas y probióticos es explorado también. El objetivo de este manuscrito es destacar el potencial de estos productos naturales para ser empleados en el combate y prevención de la enfermedad causada por el SARS-CoV-2, haciendo especial énfasis en la situación de salud pública particular de México en lo referente a deficiencias nutrimentales y comorbilidades, las cuales incrementan el riesgo de contagio, complicación de la enfermedad COVID-19, y muerte. La información proporcionada debe ser considerada como sugerencia de complemento a los tratamientos y recomendaciones médicas farmacológicas o de otro tipo. No se propone el consumo de los nutrientes o complementos discutidos como sustituto de apropiada terapia médica.

Palabras clave: SARS-CoV-2, medicina integral, suplementos, vitamina C, vitamina D, zinc

ABSTRACT

The health emergency unleashed by the COVID-19 disease in Mexico and worldwide urges health professionals to find effective strategies to mitigate this serious problem. The present manuscript explores the potential use of bio-molecules contained in food as adjuvant agents in the prevention and treatment of this disease. An extensive bibliographic review was carried out to identify scientific evidence available to date regarding the preventive and therapeutic potential of consuming vitamins C and D, the minerals zinc, magnesium, and selenium, and other nutraceutical substances such as melatonin, omega-3 fatty acids, and quercetin. The use of herbs such as ginseng, ginger, and turmeric, as well as the consumption of bee products and probiotics, is also explored. This manuscript aims to highlight the potential of these natural products to be used in the combat and prevention of the disease caused by SARS-CoV-2, with special emphasis on the particular public health situation in Mexico concerning nutritional deficiencies and comorbidities, which increase the risk of contagion, the complication of the COVID-19 disease, and death. The information provided should be considered as a suggestion to complement the pharmacological or other medical treatments and recommendations. The consumption of the nutrients or supplements discussed is not intended as a substitute for appropriate medical therapy.

Key words: SARS-CoV-2, integrative medicine, dietary supplements, vitamin C, vitamin D, zinc

INTRODUCCIÓN

La pandemia de la enfermedad COVID-19, causada por el coronavirus SARS-CoV-2 (siglas en inglés que corresponden a Severe Acute Respi-

ratory Syndrome CoronaVirus 2), se ha difundido de manera dramática en todo el mundo (224 países) causando hasta el 27 de enero de 2021 alrededor de 100,000,000 de casos confirmados y más de 2,000,000 de muertes¹, lo que

sugiere una mortalidad promedio de 2% a nivel mundial.

En México, el primer caso fue reportado el 28 de febrero de 2020. El día 12 de julio del mismo año había en el país 299,759 casos confirmados y 35,006 muertes ². Para el 1º de febrero de 2021 los reportes revelan 1,857,230 casos confirmados y 158,074 muertes ³, siendo el tercer país, después de Estados Unidos y Brasil, con mayor número de muertes, presentando una mortalidad 4 veces más alta que la media mundial.

COVID-19 puede ser asintomático, causar síntomas leves, o llegar a ocasionar complicaciones severas conduciendo a la muerte. Tratar de disminuir el contagio así como evitar complicaciones por SARS-CoV-2 está siendo motivo de estudio a nivel mundial. Actualmente se sabe que hay factores que complican la enfermedad. De acuerdo con Giannouchos y col. (2020) las comorbilidades más relevantes en pacientes con COVID-19 son enfermedades cardiovasculares, obesidad y diabetes, las cuales han sido asociadas con hospitalización y resultados adversos ⁴. La alta mortalidad presentada en México puede tener su causa en el alto índice de las enfermedades mencionadas. De acuerdo con el INEGI, las principales causas de muerte en nuestro país son las enfermedades cardiovasculares y la diabetes ⁵. De acuerdo a Barquera y col. (2020) el 36.1% de la población en México presenta obesidad y el 39.1% sobre-

peso ⁶. Sin descontar otros factores, es importante considerar que la alimentación es una de las principales causas de estas enfermedades. Los mexicanos se encuentran entre los mayores consumidores de botanas en el mundo, principalmente bebidas azucaradas, snacks salados, panes y galletas ⁷. Así mismo, menos del 50% de la población consume frutas y verduras diariamente ⁸.

Una alimentación basada en alimentos ultra procesados, con un bajo consumo de frutas y vegetales además de contribuir a agravar procesos de inflamación afectando la respuesta inmune del organismo contra enfermedades infecciosas como SARS-CoV-2 ⁹, también implica una menor ingesta de nutrientes y moléculas bioactivas importantes para ayudar a prevenir el contagio por COVID-19 o disminuir la gravedad de la enfermedad. En particular con respecto al COVID-19 se han identificado nutrientes y moléculas bioactivas que podrían tener un rol positivo en la disminución del riesgo de contagio por SARS-CoV-2, así como en la atenuación de la severidad de la enfermedad COVID-19. Entre estos se encuentran la vitamina C, la vitamina D, minerales como el zinc, el magnesio y el selenio, la melatonina, los ácidos grasos omega-3, la quercetina, algunas hierbas medicinales como el jengibre, y la cúrcuma, así como productos apícolas y probióticos.

Reducir la alta mortalidad por COVID-19 observada en México a través del combate de las comorbilidades resulta poco efectivo a corto plazo.

Por este motivo, en el presente trabajo se explora el potencial terapéutico implicado en el consumo de estos nutrientes y suplementos como medida coadyuvante en la prevención y combate de infecciones virales como la causada por el SARS-CoV-2 en el contexto de la coexistencia de obesidad, diabetes e hipertensión. Esto resulta especialmente relevante dado que existen estudios que demuestran la existencia de deficiencia de nutrientes como las vitaminas D y C en personas con obesidad, enfermedades cardiovasculares y diabetes ¹⁰⁻¹². Complementariamente, estudios previos han demostrado el efecto positivo del consumo de estos nutrientes en el combate de estas enfermedades crónico-degenerativas ¹³⁻¹⁸

VITAMINA C

La vitamina C o ácido ascórbico, es un compuesto hidrosoluble, conocido por su potente efecto antioxidante al reducir especies reactivas de oxígeno (ROS) producto del metabolismo ¹⁹. La mayoría de los animales pueden sintetizarla a partir de la glucosa-6-fosfato, sin embargo, el humano carece de esta habilidad, por lo que requiere adquirirla a través del consumo de alimentos o suplementos ²⁰. La ingesta mínima diaria recomendada es de 100-200 mg para mujeres y hombres adultos respectivamente ^{21, 22}. Científicos renombrados, como Linus Pauling, incluso llegan a recomendar ingestas diarias de 2,000 mg, o más ²³. De forma natural la vitamina C se puede obtener de frutos y vegetales como

guayaba, pimiento rojo, chile, perejil, kiwi, col rizada, brócoli fresa, espinacas, limón y naranja ^{24, 25}. En México, desafortunadamente prevalece el consumo deficitario de frutas y vegetales, y por lo tanto un consumo deficitario de este nutriente (ingesta promedio de 84.4-111mg/d) ²⁶, especialmente en adolescentes y adultos, donde el 18.7% y 19.1%, respectivamente, muestran una ingesta por debajo de los requerimientos estimados. El problema se acentúa en el género masculino y se agrava en las zonas rurales del país, donde el porcentaje asciende al 30.1% en adolescentes y hasta un 53.8% en adultos ²⁶. Rowe y col. (2020) reportan que México tiene un alto nivel de hipovitaminosis con respecto a la vitamina C, indicando una concentración media de vitamina C en los mexicanos menor a 20µmol/L ²⁷.

Los efectos benéficos de la vitamina C en el organismo humano van más allá del efecto antioxidante. Esta molécula es cofactor de Fe⁺-enzimas, hidroxilasas y algunas dioxigenasas ²⁸, actúa como regulador hormonal, participa en la transcripción y expresión genética ²⁹ y posee propiedades antimicrobianas e inmunomoduladoras, especialmente si es utilizada en dosis elevadas ^{30, 31}.

El uso de la vitamina C en el tratamiento de infecciones virales se propuso por primera vez en la década de los 70's. Los meta-análisis realizados por Hemilä y Chalker en 2013 ³² y Vorilhon y col. en 2019 ³³ encontraron que aunque la in-

gesta regular de vitamina C no tiene efecto sobre la incidencia de infecciones respiratorias virales, sí acorta el periodo sintomático de la enfermedad. Los bajos niveles séricos e intracelulares de vitamina C en pacientes con sepsis³⁴ y sus efectos inmunoestimuladores²⁹, sugieren que resulta crucial en el tratamiento de infecciones respiratorias. Las infecciones virales severas traen como consecuencia una producción excesiva de ROS, producto de numerosos procesos enzimáticos³⁵, la acumulación de estos productos promueve la síntesis de compuestos proinflamatorios, conduce a una disfunción y daño celular, disfunción endotelial y falla multiorgánica. Bajo estas condiciones, suministrar vitamina C resulta esencial, pues se eleva su consumo metabólico al actuar como inactivador de ROS, su absorción disminuye y las pérdidas urinarias aumentan³⁴. Desde otra perspectiva, se ha comprobado que la vitamina C promueve y mejora la actividad del sistema inmunológico³⁰. Los linfocitos, neutrófilos y monocitos acumulan vitamina C en contra del gradiente de concentración, llegando a ser entre 10 y 100 veces más alto que la concentración del plasma, por lo que se infiere un papel crucial en el funcionamiento y estabilidad de las células inmunitarias¹⁹.

De manera semejante a lo que ocurre en pacientes con sepsis, se ha observado que los niveles séricos de vitamina C en pacientes con complicaciones por SARS-CoV-2 son sustancialmente menores al promedio (15 $\mu\text{mol/L}$ en

pacientes ingresados a terapia intensiva fallecidos y 29.1 $\mu\text{mol/L}$ sobrevivientes), mostrando una fuerte correlación con la tasa de mortalidad³⁶. Además, se ha encontrado que la vitamina C acorta la estancia requerida en cuidados intensivos con ventilación mecánica^{37, 38}.

Mientras suministrar 200 mg/d de vitamina C en pacientes sanos es suficiente para mantener los niveles séricos adecuados²², en pacientes en estado crítico se requieren dosis de al menos 3 g/d para mantener los niveles adecuados en el plasma sanguíneo³⁷. De acuerdo a diversos reportes, la vitamina C en dosis de 10 – 20 g/d, ha sido exitosamente empleada en China con pacientes COVID-19, mejorando el índice de oxigenación y reduciendo la mortalidad³⁹ (Tabla 2). Sin embargo, las dosis elevadas de vitamina C pueden acarrear efectos secundarios, particularmente aumentando el oxalato en sangre, lo que podría conducir a nefropatías crónicas^{40, 41}, por lo cual, las dosis superiores a 3 g/d deben administrarse bajo supervisión profesional³⁷.

La organización mundial de la salud ha alertado sobre posibles factores de riesgo asociados al SARS-CoV-2, principalmente enfermedades no transmisibles (ENT's) como obesidad, diabetes, hipertensión, cardiopatías e insuficiencia renal, las cuales aumentan la vulnerabilidad de los pacientes e incrementaban el riesgo de hospitalización y muerte⁴². Particularmente en México, un meta-análisis realizado por Denova-Gutiérrez, Lopez-Gatell⁴³ revela la prevalencia

de trastornos como la obesidad, diabetes e hipertensión en pacientes diagnosticados con COVID-19, sobre aquellos no diagnosticados. Este estudio también asocia el creciente número de contagios con otras ENT's, como padecimientos cardiovasculares y enfermedad renal crónica. Es bien sabido que la hiperglucemia desencadena estrés oxidativo en las células ⁴⁴, aquí también la vitamina C juega un rol importante, reduciendo el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y contribuyendo al tratamiento de la enfermedad ^{45, 46}. Gracias a sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, la vitamina C reduce el riesgo de ataques cardíacos, accidentes cerebro vasculares y enfermedad coronaria ⁴⁷. Adicionalmente, dosis de hasta 2 g/d han demostrado reducir los triglicéridos, glucosa y el colesterol sérico ⁴⁸, lo que reduce el riesgo de enfermedad renal crónica ⁴⁹. Al 21 de enero se encuentran en desarrollo 53 estudios diferentes evaluando el efecto de la vitamina C, durante la enfermedad COVID-19 (ClinicalTrials.gov) ⁵⁰.

VITAMINA D

La vitamina D es una vitamina liposoluble, la cual es considerada un secoesteroide y su principal forma activa es la $1\alpha, 25$ -dihidroxitamina D (1,25(OH)₂D o calcitriol). La vitamina D puede ser obtenida por medio de síntesis dérmica o a través de la suplementación o ingesta en la alimentación. Ambas fuentes proporcio-

nan formas químicas que pueden ser bio-transformadas hasta su forma activa. En lo que respecta a la síntesis endógena, la incidencia de radiación UV-B (290-320 nm) en la epidermis permite la conversión del 7-dehidrocolesterol en la forma de prohormona colecalciferol (D₃). Esta última forma química, al igual que el ergocalciferol (D₂) puede ser obtenida a través de su consumo como parte de la dieta ^{51, 52}. No obstante, a pesar del aporte endógeno, la obtención de las diferentes formas de vitamina D por medio de la alimentación o suplementación suele ser requerida para evitar la deficiencia de la misma. Con frecuencia se reporta a los peces oleosos como el salmón y la sardina como fuentes naturales ricas en vitamina D ⁵³. Otras fuentes de esta vitamina son la leche, la mantequilla, la crema, la yema de huevo, la manteca de cerdo y algunos hongos. Es importante mencionar que la concentración de vitamina D en éstos es considerablemente más baja a la encontrada en los pescados mencionados. Así mismo, en la actualidad existen alimentos fortificados como son cereales, bebidas y algunos derivados lácteos que pueden ser consumidos para incrementar la ingesta de vitamina D ^{54, 55}. Además del aporte de las formas dietarias D₃ y D₂, es importante también considerar el consumo de la forma 25(OH)D, la cual es considerablemente más activa que las antes mencionadas ⁵⁶.

La deficiencia de vitamina D es un problema de salud a nivel global que afecta a poblaciones de todas edades y condiciones ⁵⁷. Aunque no

existe un consenso con respecto a los niveles de concentración sérica de vitamina D requeridos, se reconoce de manera general como deficiencia a niveles por debajo de 20 ng/mL (50 nmol/L), insuficiencia para niveles entre 21–29 ng/mL (52 a 72 nmol/L) y suficiencia para niveles ≥ 30 ng/mL (75 nmol/L) ⁵⁸. Entre los principales factores relacionados con dicha deficiencia se encuentran la estación del año, la pigmentación de la piel, la edad, la ubicación geográfica, la limitación a la exposición de luz y el uso excesivo de protectores solares. En el particular caso de la población mexicana, se ha reportado una deficiencia de vitamina D del 37 % en una muestra poblacional de 1088 adultos mayores de 60 años, esto a pesar de que México se encuentra en una ubicación geográfica tal que permite la adecuada exposición a la radiación UVB. La deficiencia se correlacionó a factores como, la edad, el sexo, nivel de educación, el hábito de fumar, la baja actividad física, entre otros ⁵⁹. De manera semejante, en el estudio de Flores y col. en 2013 ⁶⁰, se observó una deficiencia significativa en los niveles séricos de 25(OH)D al analizar una muestra poblacional de 1025 infantes entre 2 y 12 años. Este estudio demostró que el 50% de los infantes en edad preescolar (2-5 años) presentan insuficiencia o incluso deficiencia de vitamina D, mientras que para infantes en edad escolar (6-12 años) este problema fue detectado en un 25% de los individuos participantes en el estudio.

La vitamina D cumple con una serie de importantes acciones biológicas en el humano. Los efectos no-genómicos del calcitriol derivan de su unión a receptores de membrana. No obstante, la gran mayoría de su actividad biológica se basa en su capacidad para ligar al 1,25(OH)₂D con el receptor de la vitamina D (VDR) ⁵¹. Los cambios conformacionales en el VDR inducidos por el ligando conducen a la heterodimerización con el receptor X retinoide (RXR) y posterior translocación del complejo hacia el núcleo. El heterodímero RXR-VDR interactúa subsecuentemente con los elementos de respuesta a la vitamina D (VDREs) presentes en las regiones promotoras de los genes receptivos ⁵⁴. En este punto, los cambios en el epigenoma conducen a las modificaciones en el transcriptoma por vías de regulación positiva o negativa, o bien mediante la inhibición por antagonismo con factores de transcripción ^{51, 61}. Entre las funciones biológicas clásicas de la vitamina D se encuentran la absorción intestinal de calcio y fósforo, además de la manutención de estructuras óseas. Sin embargo, la presencia del VDR en múltiples tejidos y células ha sido relacionado a funciones de acción no-calémica; incluso la actividad de CYP27B1 fuera del hígado conduce a la implicación de la producción de 1,25(OH)₂D para funciones auto/paracrinas ^{61, 62}.

Relacionado a las actividades extraesqueléticas de la vitamina D, se pueden encontrar los efec-

tos en la función inmunitaria, tanto en la respuesta inmune innata como adaptativa. Entre los roles en que se implica a la vitamina D con respecto a la respuesta inmune innata se encuentran la estimulación de la producción de péptidos antimicrobianos como las catelicidinas y las α y β -defensinas. Además, la 1,25(OH) 2D incrementa la respuesta antiinflamatoria de macrófagos y células dendríticas mediante el aumento en la producción de interleucina 10 (IL-10) y, a su vez, la reducción de la formación de estímulos proinflamatorios (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF α)⁶³. De igual manera, la 1,25(OH)2D modula la diferenciación y maduración de las células dendríticas conduciendo a un estado más tolerogénico. Por otra parte, muchas de estas respuestas desempeñan un efecto indirecto en la respuesta inmune adaptativa, ya que puede llegar a observarse un efecto modulador en la respuesta de los linfocitos-T, muy ligado a la reducción en la función presentadora de antígenos de las células dendríticas; además de que las citoquinas liberadas por estas últimas ajustan el balance de los linfocitos T-cooperadores (Th) de un dominio de los Th1 y Th17 hacia los linfocitos Th-2. De forma directa la 1,25(OH)2D tiene la capacidad de inhibir la producción de citoquinas proinflamatorias por parte de Th1, Th17 y Th9, al mismo tiempo que propicia la inducción de linfocitos T-reguladores⁶⁴. Dentro de la infección producida por el SARS-CoV-2, la vitamina D ha sido señalada como uno de los compuestos con mayor potencial

para mitigar la enfermedad⁶⁵. Se ha sugerido que la vitamina D puede ser útil en la prevención y tratamiento del COVID-19 (**Tabla 1**). Su principal rol se relaciona con la reducción en la severidad de los síntomas y las subsecuentes consecuencias negativas⁶⁶. En base a los criterios de causalidad de Hill, según reportan, la concentración de vitamina D sérica puede ser considerada como un determinante biológico en el pronóstico del COVID-19⁶⁷. Incluso, factores relacionados a la deficiencia de vitamina D como la exposición a radiación UVB (ligada a la ubicación geográfica y estación del año), la etnia y la edad presentan correlación a la prevalencia de casos de COVID-19. En un estudio realizado en un grupo de 107 pacientes con resultado de PCR positivo para SARS-CoV-2 se obtuvo como observación preliminar la consistencia de niveles considerablemente bajos de 25(OH)D (media 11.1 ng/mL)⁶⁸.

De acuerdo con Quesada-Gomez, Entrenas-Castillo⁶⁹, a través de la activación del VDR es posible reducir las complicaciones derivadas del desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda en pacientes enfermos de COVID-19. Esto último mediante cinco principales vías, i) reduciendo la tormenta de citoquinas, ii) regulando el sistema renina-angiotensina-alosterona, iii) modulando la actividad de los neutrófilos, iv) manteniendo la integridad de la barrera epitelial pulmonar y v) estimulando la reparación del epitelio. Un estudio piloto realizado sobre el tratamiento de pacientes infectados por

SARS-CoV-2 con hidroxiclороquina + azitromicina, además de la suplementación de calcifediol en dosis orales de 0.532 mg el día de ingreso y dosis posteriores de 0.266 mg el día 3,7 y semanalmente hasta el descargo de la unidad de cuidados intensivos (UCI), logró mostrar beneficios con respecto al grupo control. Entre 50 pacientes tratados con calcifediol solo uno requirió ingreso a la UCI, además de que en este grupo no hubo muertes y los pacientes fueron dados de alta sin mayores complicaciones. En tanto, en el grupo de 26 pacientes sin suplementación con calcifediol, el 50 % de los pacientes requirieron ingreso a la UCI y se presentaron dos muertes ⁷⁰.

Los estudios para determinar la capacidad de la vitamina D como coadyuvante en el tratamiento del SARS-CoV-2 continúan. Al 21 de enero de 2021 la página <https://clinicaltrials.gov/> arroja un total de 73 estudios en proceso, de los cuales 9 ya han sido completados ⁵⁰. En general, la suplementación de vitamina D se considera un tratamiento de bajo riesgo, mismo que, debido al potencial terapéutico en pacientes con COVID-19, puede llegar a ser recomendable. De acuerdo con estudios recientes ⁵⁸, la dosis de más de 50,000 UI al día incrementa los niveles de 25(OH)D sérica a más de 150 ng/mL, lo que se ha relacionado con hipercalcemia e hiperfosfatemia. En concordancia, otros estudios ⁷¹ indican que el uso de dosis de vitamina D más altas que las recomendadas no parece presentar be-

neficios adicionales, motivo por el cual se recomienda no exceder las recomendaciones estándar.

ZINC

El zinc tiene funciones catalíticas, estructurales y reguladoras; se encuentra presente en todos los órganos, fluidos y secreciones del cuerpo humano ⁷² y es uno de los micronutrientes con mayor participación en el sistema inmunológico humano, pues desempeña un rol fundamental en más de 300 enzimas que participan en el mantenimiento del metabolismo y es vital para la división, crecimiento y desarrollo de las células ⁷³. Este elemento se puede encontrar en carnes rojas, algunos mariscos, germen de cereales, legumbres y leche, encontrándose mayormente biodisponible en leche humana ^{74, 75}.

La importancia vital del zinc en el funcionamiento del organismo es indudable. Desafortunadamente, un segmento importante de la población mexicana presenta importantes deficiencias de este mineral (28% de los niños entre 1 y 4 años y 26% en niños entre 6 y 11 años) ^{76, 77}. Los principales motivos de esta deficiencia se encuentran en el consumo de una dieta pobre en este oligoelemento, así como en la presencia de fitato en la dieta, el cual proviene de alimentos de origen vegetal (como los frijoles) y es el mayor inhibidor de la absorción de zinc. Por el contrario, se reporta que la presencia de proteínas de origen animal favorece la absor-

ción de este mineral ⁷⁸. La ingesta diaria recomendada de zinc depende de la edad y del sexo ⁷⁸. La ingesta recomendada diaria para infantes es de 5 mg en el caso de niñas y 10 mg para niños. En adultos esta cantidad se incrementa a 12 y 15 mg para mujeres y hombres, respectivamente ⁷³.

Los efectos de la deficiencia de este mineral en el organismo son variados. Debido a que el zinc afecta tanto la función inmunológica específica como la inespecífica, la deficiencia de este micronutriente aumenta el riesgo de infección en las personas, por lo que esta condición suele estar relacionada con varias patologías y con el 16% de las infecciones respiratorias profundas en el ámbito global ⁷⁴. Además, el zinc participa en el mantenimiento de las membranas mucosas, entre ellas las de las vías respiratorias ⁷⁹, ejerciendo también un papel protector de las mismas. Así mismo, Aguilar en 2020 refiere que la deficiencia de zinc parece tener que ver con alteraciones de la quimiotaxis, la fagocitosis, el estallido respiratorio y la formación de trampas extracelulares de neutrófilos, lo que podría explicar una mayor susceptibilidad a infecciones, y evidencia la posibilidad de esta condición con el desarrollo de la infección severa por SARS-CoV-2 ^{80, 81}. Para este caso específico, la relación del zinc con la respuesta inmune frente al SARS-CoV-2 se centra en la acción de la proteína antiviral zinc-dedo (ZAP) frente a los dinucleótidos CpG en las secuencias de ARN viral, lo que restringe al virus ⁸²⁻⁸⁴ (Tabla 1). Por otro

lado, Mayor-Ibarguren y Robles-Marhuenda en 2020 comentan que el zinc es capaz de inhibir la ARN-polimerasa del SARS-CoV-2, lo que lo convierte en un potencial agente antiviral contra enfermedades por coronavirus ⁸⁵. Ishida en 2019 refiere que el Zn puede poseer un efecto protector como terapia preventiva y adyuvante de COVID-19 mediante la reducción de la inflamación, la mejora del aclaramiento mucociliar, la prevención de la lesión pulmonar inducida por el ventilador y la modulación de la inmunidad antiviral ⁸⁶. Al respecto, Wessels y col. (2020) refieren estudios en los que la suplementación profiláctica con zinc resultó más efectiva que los procedimientos terapéuticos contra infecciones por coronavirus más comunes, por lo que sugieren que el mismo tratamiento podría ayudar en el alivio de COVID-19 ⁸¹. Con la finalidad de fortalecer el sistema inmunológico y prevenir los efectos graves de la infección por SARS-CoV-2 la literatura sugiere una suplementación de 50 mg/día durante tres meses junto con el tratamiento prescrito ⁸⁷ (**Tabla 2**).

En pacientes en edad pediátrica el efecto positivo del zinc parece ser más evidente, pues al encontrarse en una etapa de crecimiento, y si no se tiene deficiencia de este mineral, el sistema inmunológico responde mejor y más rápido a los efectos del coronavirus ⁸⁸. En el mismo sentido, también se ha demostrado que una suplementación con dosis moderada de zinc puede corregir la sobreproducción de citoquinas proinflamatorias en los ancianos que

presentan deficiencia⁸³. Por lo tanto, según Pal y col (2020) y Shakoore y col (2021)^{89, 90}, la suplementación con zinc pudiera funcionar como tratamiento de soporte frente a COVID-19, junto con otros micronutrientes como las vitaminas A, C y D, selenio y ácidos grasos omega-3. Por otro lado, estudios mencionan que un suplemento de este mineral pudiera favorecer un tratamiento contra COVID-19 utilizando los fármacos recomendados, y mientras éstos trabajan, el zinc pudiera detener la replicación del SARS-CoV-2 dentro de las células^{86, 91}.

Aunque los casos de intoxicación por zinc son extremadamente raros, el consumo de dosis elevadas de este oligoelemento en humanos aún no está suficientemente documentado, pero pareciera afectar negativamente el crecimiento celular, con afectaciones en la producción de células sanguíneas, especialmente las relacionadas con la función inmunológica, así como el bloqueo de la asimilación de cobre, lo que lleva al desarrollo de anemia⁹².

En la actualidad según lo reportado en la plataforma ClinicalTrials.gov se encuentran en proceso 46 estudios que evalúan el papel del zinc en los procesos infecciosos de SARS-CoV-2, de los cuales 10 se han completado recientemente⁵⁰.

MAGNESIO

El magnesio (Mg) es el cuarto mineral más abundante en el cuerpo humano, cofactor de

más de 300 reacciones enzimáticas⁹³. Interviene en el funcionamiento óptimo de los sistemas reproductivo, cardiovascular, digestivo, neurológico y respiratorio, además de ser necesario para la síntesis y regeneración de ATP así como para la síntesis de ADN y ARN⁹⁴⁻⁹⁶. Este mineral actúa como vasodilatador, broncodilatador agudo y controla la liberación de acetilcolina e histamina, realizando la función de un antiinflamatorio^{95, 97, 98}. Además, el Mg actúa como cofactor en el metabolismo de la vitamina D^{95, 99}.

Una ingesta adecuada de Mg es esencial para la producción de energía, prevención de arritmias, regulación de la presión arterial y prevención de la resistencia a la insulina¹⁰⁰. Este nutriente se encuentra presente en alimentos como vegetales de hoja verde, salmón, pollo, res, nueces y semillas^{100, 101}. La deficiencia de Mg está asociada con un incremento en la inflamación crónica, así como diabetes, enfermedades cardiovasculares, depresión y dolor crónico^{95, 100}.

En pacientes con COVID-19 la deficiencia de Mg puede resultar en múltiples síntomas como temblores, poca coordinación, espasmos musculares, pérdida de apetito, cambio de personalidad y aparición de nistagmo⁹⁴. Tomando en cuenta que niveles aceptables de Mg limitan la producción de citoquinas y la consecuente inflamación sistémica, el uso de Mg puede presentar una opción terapéutica potencial sobre la fase de producción de citoquinas en pacientes

enfermos de COVID-19 ^{95, 102}. La suplementación con Mg como tratamiento preventivo podría reducir la respuesta inflamatoria en pacientes con COVID-19, en dosis de 350 mg / día en forma de citrato y cloruro (Tabla 2) ^{94, 95, 102}. Adicionalmente, Tang y col. (2020) siguieron que suplementos de magnesio deben ser administrados de manera oportuna a los pacientes de COVID-19 con hipertensión, lesión renal o diabetes para evitar agravar sus síntomas e incrementar la posibilidad de un buen pronóstico ⁹⁴. La base de datos ClinicalTrials.gov muestra que se están realizando 16 estudios en COVID-19 que involucran el uso de magnesio ⁵⁰, pronto surgirán los resultados que clarificarán aún más la importancia del magnesio en la enfermedad de COVID-19.

SELENIO

El selenio (Se) es un elemento traza esencial, con un rol importante en la salud humana ¹⁰³. Este mineral participa en la biosíntesis de sustancias relevantes para el sistema inmunológico como son las selenoproteínas ¹⁰⁴. Estas proteínas cumplen con una función antioxidante, antiinflamatoria, antiviral, de protección cardiovascular y reproductiva, así como la regulación de las hormonas de la tiroides ^{103, 105, 106}. La deficiencia de Se ocasiona que el cuerpo sea más propenso a infecciones virales y a sus posibles complicaciones, debido a la disminución en la producción de las selenoenzimas protectoras ¹⁰⁷. Algunos alimentos con alto contenido de Se

son los de origen marino, vísceras, productos lácteos, cereales y granos ¹⁰³. Lange y Nakamura (2020) mencionan que la suplementación con Se en el tratamiento de polio-virus tuvo un resultado efectivo sobre el sistema inmunológico ¹⁰⁵. El hecho de que patologías como las infecciones virales desencadenen un estrés oxidativo, inflamación y bajos niveles en la producción de selenoproteínas, sugiere un posible vínculo entre la infección por SARS-CoV-2 y el Se ^{104, 107}. La tasa de recuperación en pacientes con COVID-19 en China ha sido asociada con el estado basal del selenio ¹⁰⁴, por lo que una adecuada suplementación podría regular la biosíntesis de selenoproteínas durante la enfermedad COVID-19 generando una mejoría considerable tanto en el control redox como en la respuesta del sistema inmunológico ¹⁰⁴.

La ingesta diaria recomendada de selenio es de 55-75 µg/día, con un límite superior de seguridad en 400 µg/día. En suplementación se sugiere 200 µg/día de Se en adultos (Tabla 2) ¹⁰⁶, mientras que en niños menores de 14 años únicamente 40 µg/día ¹⁰³. La dosis de suplementación es importante, derivando en beneficios para la salud, sin embargo una ingesta superior a la recomendada puede desencadenar efectos adversos como trastornos musculoesqueléticos, disminución en la función cognitiva, debilidad y parálisis ^{105, 108}. Actualmente la base de datos ClinicalTrials.gov muestra 7 estudios relacionados con el uso de selenio en la enfermedad COVID-19 ⁵⁰.

MELATONINA

La melatonina es una indolamina producida en la glándula pineal y en tejidos extrapineales, que regula diversas funciones fisiológicas mediante receptores específicos o de forma directa en organelos celulares ¹⁰⁹. Esta sustancia también está presente en alimentos de origen vegetal como almendras, nuez, cacahuete, plátano, cereza, jitomate, aceituna, cebada y avena ¹¹⁰. Esta hormona cuenta con capacidad antioxidante y oncostática, adyuvante en diversas terapias antitumorales, ejerce acciones sobre la morfología y funcionalidad de órganos primarios y secundarios del sistema inmunitario, repercute en la longevidad y en la calidad de vida ¹¹¹. Sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias pueden ser utilizadas para combatir la generación de radicales libres y la inflamación en COVID-19 ¹¹². Según informes clínicos, los pacientes con infección grave por SARS-CoV-2 tienen mayor riesgo de sepsis y paro cardíaco. La aplicación de melatonina puede disminuir estos padecimientos y mejorar la miocardiopatía séptica y el daño hepático. La suplementación con melatonina es benéfica en pacientes con infarto de miocardio, miocardiopatía, cardiopatía hipertensiva e hipertensión pulmonar, y ejerce protección neurológica ¹¹³. Se ha reportado en la literatura la existencia de una correlación entre el número de casos de infección por SARS-CoV-2 y los niveles de melatonina en la sangre en poblaciones con enferme-

dades metabólicas crónicas y personas mayores ¹¹³. Concordantemente se ha reportado que el SARS-CoV-2 suprime la producción de melatonina en la mitocondria induciendo metabolismo citolítico glicolítico inhibiendo la producción de acetil-CoA contribuyendo a la típica tormenta de citoquinas observadas en COVID-19 ¹¹⁴. Por lo tanto, el empleo de suplementos con melatonina puede prevenir el desarrollo de síntomas graves de la enfermedad, o reducir la inmunopatología de la infección por SARS-CoV-2 posterior la fase activa de la infección ¹¹⁵. La melatonina no puede erradicar ni frenar la replicación o la transcripción viral, sin embargo, un reciente estudio basado en modelos matemáticos incluye a la melatonina en una de las 3 combinaciones de fármacos que presentan un efecto potencial sobre COVID-19 ¹¹⁶. La dosis recomendada es de 2 mg de melatonina de acción prolongada al día durante 12 semanas como protección para los trabajadores de la salud ¹¹⁷ y la dosis efectiva en pacientes con COVID-19 debe estar en el rango de 6 a 12 mg/día (Tabla 2), de acuerdo al protocolo MATH+ ¹¹⁸. La seguridad del consumo de melatonina en humanos se ha verificado en muchos estudios. Sin embargo, se recomienda el cuidadoso monitoreo cuando se administra a pacientes con COVID-19 ¹¹⁹.

La suplementación combinada de vitamina D con melatonina podría ofrecer una alternativa sinérgica atractiva para la prevención y el trata-

miento de la infección pulmonar. Estas moléculas modulan las mismas vías de señalización que se relacionan con los efectos antiinflamatorios, inmunomoduladores, antioxidantes, antifibróticos, así como antiapoptóticos en muchos tejidos a nivel pulmonar. Ambos compuestos son altamente seguros para uso clínico. Tienen muchos mecanismos subyacentes compartidos que les permiten ejercer acciones potenciadas encaminadas a fortalecer el sistema inmunológico y preparar al organismo para superar las graves consecuencias patológicas de la infección por COVID-19 así como reducir su tasa de mortalidad ¹²⁰. La baja incidencia de enfermedad COVID-19 en infantes ha sido relacionada con las altas concentraciones de melatonina que se encuentran de manera natural en este segmento de la población ¹¹⁴.

De acuerdo a la base de datos ClinicalTrials.gov, actualmente, se encuentran en proceso ochos estudios de melatonina y COVID-19, entre ellos: Seguridad, eficacia y evaluación de los efectos terapéuticos de la melatonina sobre COVID-19 (Estados Unidos), Eficacia de la melatonina intravenosa sobre la mortalidad en pacientes adultos ingresados en la unidad de cuidados intensivos con COVID-19 (España), Efecto de la melatonina y la vitamina C en COVID-19 (Estados Unidos) y, Antioxidantes como terapia adyuvante a la terapia estándar en pacientes con COVID-19 (México) ⁵⁰.

ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3

Los ácidos grasos omega-3 son ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) entre los cuales se encuentran el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) ¹²¹. Algunas fuentes alimenticias de ácidos grasos omega-3 son la linaza, chía, nueces, calabaza, algas, pescados como el arenque, el salmón, el bacalao, el atún y la sardina, además de la grasa de cerdo, carne de res, y oveja, entre otros alimentos ^{122, 123}. Los efectos benéficos del consumo adecuado de ácidos grasos omega-3 en la dieta están asociados a la prevención de enfermedades cardiovasculares, varios tipos de cáncer, inflamación, hipertensión, hipercolesterolemia, entre otras. Para un buen mantenimiento de la salud es recomendable el consumo de 200 a 1000 mg/día, ya que si se consumen dosis más altas se puede desencadenar un estrés oxidativo ¹²⁴.

En México, la ingesta de ácidos grasos omega-3 es baja en comparación con las recomendaciones de la OMS, lo que representa un riesgo para la salud de la población mexicana. De acuerdo con un estudio realizado en una población de diversas edades (niños, adolescentes, adultos y ancianos), se observó que más del 50% tenían una ingesta insuficiente de PUFAs ¹²⁵. Por lo cual es necesario incrementar la ingesta de omega-3 en la dieta de la población mexicana, ya que la deficiencia aumenta el riesgo de padecer enfermedades crónico-degenerativas.

Diversos estudios han sugerido que la ingesta de ácidos grasos omega-3 podría ayudar en el tratamiento y la recuperación de pacientes infectados con SARS-CoV-2, derivado de su ya conocido efecto antiinflamatorio (Tabla 1) ^{126, 127}. Este efecto está relacionado a la disminución del ácido araquidónico (ARA) de la membrana celular, lo que conduce a una síntesis reducida de los mediadores de lípidos ARA y una mayor producción de mediadores de lípidos derivados de EPA anti-inflamatorios ¹²⁸. Sin embargo, se ha observado que reemplazar ARA por EPA y DHA en las membranas celulares provoca que las células sean propensas al estrés oxidativo cuando hay un aumento en la concentración de especies reactivas de oxígeno (ROS) en el área afectada ¹²⁶. El estrés oxidativo producido por infecciones de virus de ARN puede contribuir a eventos celulares que incluyen apoptosis, pérdida de la función inmunológica y replicación viral. Los niveles más altos de ROS, seguidos por el agotamiento de las defensas, conducen al desarrollo de estrés oxidativo. Por lo tanto, considerando el aumento de la liberación de ROS durante la tormenta de citoquinas debido a la infección por SARS-CoV-2, se ha sugerido que la suplementación con EPA y DHA debe ir acompañada de antioxidantes, como la vitamina C y E ^{126, 129}. En este sentido, la administración de aceite de pescado junto con antioxidantes mediante fórmulas de alimentación enteral continua puede ser utilizada

como terapia en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y lesión pulmonar aguda, reduciendo la mortalidad, el riesgo de desarrollar fallas orgánicas, el tiempo de ventilación mecánica y la duración de estancia en la unidad de cuidados intensivos ^{130, 131}. En la actualidad, se están llevando a cabo 10 estudios clínicos en donde se está suplementando con ácidos grasos omega-3 a pacientes con COVID-19, de acuerdo a la base de datos ClinicalTrials.gov. Entre estos estudios se encuentran: resolución de la tormenta inflamatoria en pacientes con COVID-19 mediante ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (Suecia) y, el efecto de Omega-3 en citoquinas seleccionadas involucradas en la tormenta de citoquinas (Jordania) ⁵⁰.

QUERCETINA

La quercetina es un abundante flavonoide; se considera uno de los fitoquímicos más importantes por sus propiedades anticancerígenas, antivirales, antiinflamatorias y antioxidantes ¹³². Se encuentra en cebollas, manzanas, uvas, arándanos, cerezas, chiles, espárragos, y bebidas como el vino, té verde y negro. Se ha estimado que el consumo alto de frutas y verduras puede llegar a aportar hasta 250 mg diarios de quercetina. Desafortunadamente dietas occidentales como la seguida por una importante parte de la población mexicana aportan solo entre 3 y 40 mg diarios de quercetina ^{26, 133}.

La quercetina ha demostrado actividad antiviral contra varios miembros de la familia Coronaviridae¹³⁴. Se demostró en SARS-CoV, que la quercetina-3 β -galactósido se une a la proteasa tipo 3C (3C_{pro}) e inhibe su actividad proteolítica, por lo que se sospecha el mismo efecto en SARS-CoV-2, debido a que comparten el mismo sitio de unión (Gln189) para los grupos hidroxilos de la quercetina y sus derivados. Por otra parte, se ha observado en células Vero E6 que la quercetina y la luteolina inhiben la entrada del virus SARS-CoV, lo que sugiere el mismo efecto en SARS-CoV-2. Además, algunos derivados de quercetina muestran ser inhibidores de la enzima helicasa NSP13 ATPasa (Tabla 1)^{134, 135}. Esto sugiere que la suplementación y/o aumento de alimentos ricos en quercetina podría ser recomendable para la población mexicana para disminuir los problemas derivados de COVID-19.

A la fecha, existen 6 estudios clínicos donde se están administrando dosis de quercetina o quercetina glucosilada (isoquercetina) por vía oral como apoyo para el tratamiento y/o prevención de COVID-19 de acuerdo con la base de datos ClinicalTrials.gov⁵⁰. Las dosis varían de 500-1000 mg al día (Tabla 2). Algunos estudios con animales sugieren que las dosis elevadas y prolongadas de quercetina pueden generar nefrotoxicidad. Por otra parte, existe la sospecha de que la quercetina puede acelerar la proliferación de tumores carcinogénicos dependiente a estrógenos. Por lo que se ha sugerido no exceder

de los 1,000 mg diarios de quercetina para evitar posibles problemas de salud debido a que aún no existen suficientes estudios que demuestren la seguridad de dosis mayores¹³³.

La administración de quercetina con vitamina C es recomendable ya que la quercetina es susceptible a la oxidación, pudiendo convertirse en alguna de las cuatro formas tautoméricas de la o-quinona (QQ), los cuales forman compuestos tóxicos al unirse con tioles proteicos. La vitamina C en forma de ascorbato puede donar sus electrones a la QQ para convertirla nuevamente en quercetina y así evitar efectos prooxidantes^{134, 136}. Por otra parte, la quercetina es un ionóforo de zinc, con actividad semejante a la cloroquina. Sin embargo, el consumo de cloroquina sin supervisión médica podría ejercer problemas cardiovasculares, por lo que la quercetina sería una forma más segura en la prevención de COVID-19¹³⁷.

HIERBAS MEDICINALES

Las hierbas medicinales tradicionales provienen de diferentes ecosistemas, y ubicaciones geográficas. Al igual que varios de sus extractos o derivados, estas han ganado atención en los últimos años debido a su asequibilidad y principalmente a que presentan propiedades potenciales para el tratamiento de enfermedades como infecciones virales respiratorias^{138, 139}. En México su uso data desde tiempos prehispánicos, y su aceptación popular está ampliamente documentada. No es poco común en México

que profesionales de la salud conozcan y acepten el uso de la herbolaria como método terapéutico ^{140, 141}. La Organización Mundial de la Salud (OMS) sugiere que la medicina tradicional, complementaria y alternativa tiene muchos beneficios. Algunos países, incluidos Irán, China, India, Corea y partes de África tienen una larga historia de medicina tradicional y han sugerido pautas medicinales basadas en herbolaria para el tratamiento de COVID-19 ¹⁴².

Ginseng. La raíz ginseng es una de las plantas medicinales orientales más conocidas por su uso como remedio para diversos trastornos ¹⁴³. Dentro de las especies más utilizadas se encuentran el ginseng coreano o asiático (*Panax ginseng*), ginseng americano (*Panax quinquefolius*), sanchi (*Panax notoginseng*), ginseng indio (*Withania somnifera*), ginseng brasileño (*Pfaffia paniculata*), entre otros. Esta raíz se caracteriza por la presencia de ginsenósidos (saponina triterpenoide) considerados como sus principales componentes bioactivos ¹⁴⁴. Dichas sustancias presentan efectos potenciales sobre la salud como anticancerígenos, inmunomoduladores, antiinflamatorios, antialérgicos, antiateroscleróticos, antihipertensivos y antidiabéticos, así como actividad antiestrés y efectos sobre el sistema nervioso central ¹⁴⁵. En relación a infecciones virales se ha reportado que esta raíz y las sustancias bioactivas que contiene tienen capacidad de proteger contra infección por diferentes cepas del virus de la influenza A (H1N1, H3N2, H5N1 y H7N9), posiblemente al inhibir la

actividad de hemaglutinación y neuraminidasa y sobre la unión de anticuerpos al virus ^{146, 147}. Un estudio *in silico* de diferentes compuestos presentes en el ginseng indio, demostró interacciones favorables en el sitio de unión de proteínas clave del SARS-CoV-2, colocando al ginseng como una alternativa como agente antiviral en el tratamiento de COVID-19 (Tabla 1)¹⁴⁸. Adicionalmente, otro estudio mostró que el ginsenósido Rg3 es capaz de aminorar la inflamación y el estrés oxidativo en el riñón, reduciendo sus cambios patológicos, debido principalmente a la regulación positiva de la enzima convertidora de angiotensina 2, que es también el objetivo del SARS-CoV-2 ¹⁴⁹.

Jengibre. El jengibre (*Zingiber ocinale*) es una especia común, ampliamente utilizada. Dentro de sus componentes bioactivos se encuentran compuestos fenólicos, terpenos, polisacáridos, lípidos, ácidos orgánicos y fibras crudas, sin embargo, los beneficios a la salud se atribuyen principalmente a sus compuestos fenólicos (gingeroles y shogaoles) ¹⁵⁰, los cuales presentan acción estimulante digestiva, efectos benéficos sobre el tracto gastrointestinal, hipolipemiantes, cardioprotectores, antidiabéticos, antioxidantes, antiinflamatorios y actividad preventiva del cáncer ¹⁵¹. Algunos estudios demuestran que este producto en estado fresco podría prevenir la infección por el virus respiratorio sincitial humano, inhibiendo la adhesión viral, la internalización y posiblemente estimulando la secreción de inter-

ferón- β contribuyendo a contrarrestar la infección viral ¹⁵². Actualmente, en la base de datos ClinicalTrials.gov, se encuentran en desarrollo tres estudios sobre la aplicación del jengibre, ya sea de forma directa o como coadyuvante de otros medicamentos, evaluando su efecto durante la enfermedad COVID-19 o sus beneficios en pacientes dados de alta ⁵⁰.

Cúrcuma. La cúrcuma (*Curcuma domestica*), es una hierba que pertenece a la misma familia que el jengibre. Contiene aceites esenciales y curcuminoides, incluyendo curcumina, demetoxicurcumina y bisdemetoxicurcumina ¹⁵³. La curcumina, presenta un amplio espectro de propiedades para la salud como antioxidante, antiinflamatorio, anticancerígeno, antidiabético, hepatoprotector, antialérgico, antidematofito y neuroprotector ¹⁵⁴. Aahedipour y colaboradores ¹⁵⁵ hacen mención de los posibles efectos beneficios de la curcumina en el tratamiento contra la infección por COVID-19, mediante la modulación de diversas dianas moleculares que contribuyen a la unión e internalización del SARS-CoV-2 en muchos órganos, incluidos el hígado, el sistema cardiovascular y el riñón, inhibiendo la entrada de virus a la célula, la encapsulación del virus y la proteasa viral, así como modulando varias vías de señalización celular como la inflamación, la apoptosis y las vías asociadas a la fibrosis en la infección por COVID-19.

MIEL Y PROPOLEO

Los productos derivados de las abejas han sido utilizados en la medicina tradicional desde hace mucho tiempo debido a sus efectos terapéuticos en el organismo ^{156, 157}, además de presentar efectos antivirales ^{158, 159} y contribuir a combatir muchas enfermedades respiratorias incluyendo actualmente al COVID-19 ¹⁶⁰⁻¹⁶³. Los productos elaborados por las abejas podrían tener un impacto positivo en contra del COVID-19, debido a su capacidad de mejorar la respuesta inmune además de sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias e inmunomoduladoras. El producto apícola más conocido y utilizado es la miel. Este producto compuesto por aproximadamente 181 sustancias muestra una actividad antimicrobiana contra enfermedades como la influenza, bronquitis y neumonía, debido no solamente a sus componentes naturales, sino también a su efecto osmótico y bajo pH ¹⁶⁴⁻¹⁶⁶. Además, se ha demostrado que la miel ejerce un efecto positivo sobre el sistema inmune con dosis de 1 gr/kg de peso al día y un régimen de actividad física ¹⁶⁷. Sin embargo, en México el consumo de miel es considerado bajo siendo de 200 g por persona al año ¹⁶⁸. Debido al efecto inmunomodulador y antimicrobiano que ejerce la miel, recientemente se están llevando a cabo cinco estudios donde se analizan los beneficios de una suplementación con miel en pacientes con COVID-19 ⁵⁰; entre estos están: eficacia del tratamiento con miel natural en pacientes con

nuevo coronavirus (Egipto); miel y *Nigella Sativa* contra COVID-19 (Pakistán).

Otro de los productos ampliamente utilizados contra enfermedades respiratorias incluyendo el COVID-19 es el propóleo ^{169, 170}. Extraído de los exudados de plantas y posteriormente modificado por las abejas, el propóleo posee propiedades bioactivas con beneficios a la salud como actividad antioxidante, anticancerígena, antiviral, inmunomodulador y antiinflamatorio ^{171, 172}. Diversos estudios han evaluado el efecto antiviral del propóleo contra la influenza, rinovirus, sincicial, herpesvirus, poliovirus y VIH^{165, 173-176}. Esta propiedad antiviral e inmunomoduladora se asocia especialmente a fenoles y flavonoides, los cuales evitan la replicación y entrada de virus al organismo y ayudan a mejorar la respuesta del sistema inmune ^{156, 159, 177, 178}. La dosis recomendada de propóleo en adultos es de 500 mg al día o su equivalente a 30 gotas del extracto de propóleo diluidas en 100 mL de agua ^{177, 179}. En la actualidad este producto está siendo evaluado en contra del COVID-19 mediante un extracto de propóleo brasileño que busca aminorar los efectos causados por la enfermedad ⁵⁰.

PROBIÓTICOS

Los probióticos son microorganismos vivos que contribuyen a la salud y el bienestar del hospedero, formando una barrera protectora contra bacterias patógenas, mejorando la microbiota intestinal. La dosis diaria recomendada es de

1×10^9 UFC ¹⁸⁰ y pueden consumirse como parte de alimentos formulados con verduras y frutas crudas, fermentados, como parte de productos lácteos, fórmulas farmacéuticas y alimentos funcionales ¹⁸¹. Entre los beneficios a la salud que proporcionan los probióticos está la prevención y el tratamiento de infecciones gastrointestinales ¹⁸² y respiratorias ¹⁸³, además de actuar como agentes antimicrobianos contra un gran número de bacterias patógenas ¹⁸⁴. Los probióticos más usados para la prevención y el tratamiento de enfermedades respiratorias, incluyendo SARS-CoV-2 son: *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus gasseri*, *Bifidobacterium longum* y *Bifidobacterium bifidumel*, los cuales reducen la incidencia, duración y severidad de infecciones respiratorias. *Lactobacillus rhamnosus* ayuda a tener una buena digestión, generando una barrera de protección integral, además de prevenir las infecciones por virus. Estudios recientes han demostrado que *Lactobacillus plantarum* ayuda en la modulación inmunológica y *Bifidobacterium breve* y *Lactobacillus casei shirota* reducen la incidencia de neumonía asociada a la ventilación mecánica ¹⁸⁵.

El mecanismo de acción del SARS-CoV-2, una vez que ingresa al organismo a través del tracto digestivo o respiratorio comienza con el reconocimiento de la proteína S de virus y se une al receptor o enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), esta es procesada proteolíticamente por una serina proteasa de transmembrana de

tipo II (TMPRSS2), finalmente se realiza la fusión de ambas membranas, de esta manera, la partícula vírica ingresa en la célula huésped y se produce la liberación de su material genético en el citoplasma de la célula infectada ¹⁸⁶. Los investigadores sugieren la utilización de probióticos bacterianos, principalmente bacterias ácido lácticas, producen péptidos que modifican la unión a la ACE2 y reducen las inflamaciones ^{187, 188}.

Existe evidencia de la comunicación bidireccional entre el intestino y el pulmón, lo que se denomina eje intestino-pulmón ¹⁸⁸. Los mecanismos que podrían explicar el potencial efecto benéfico de los probióticos ante infecciones virales como SARS-CoV-2 son el reforzamiento de la respuesta inmune innata de la mucosa, la reducción de la permeabilidad intestinal, reduciendo el riesgo de infección secundaria debido a la translocación bacteriana, ayudando a mejorar la barrera epitelial intestinal y pulmonar, aumentando las células T reguladoras, mejorando la defensa antiviral y disminuyendo las citoquinas proinflamatorias (Tabla 1)^{189, 190}. Es probable que los probióticos puedan inhibir al virus a través de una unión directa con éste, inhibiendo así el proceso infeccioso; esto se ha observado con el virus que causa la estomatitis vesicular ¹⁹¹. Un meta-análisis realizado por Su y colaboradores ¹⁹² mostró que la administración de probióticos reduce significativamente la incidencia de neumonía asociada al uso de ventiladores mecánicos. De acuerdo con la base de

datos ClinicalTrials.gov, actualmente se están realizando 11 estudios relacionados con el efecto de los probióticos y el SARS-CoV-2, entre ellos están: eficacia de los probióticos para reducir la duración y los síntomas de COVID-19 (Canadá); estudio para evaluar el efecto de un probiótico en COVID-19 (España); eficacia de *Lactobacillus plantarum* y *Pediococcus acidilactici* en adultos con SARS-CoV-2 (México)⁵⁰. La mayoría de los probióticos son considerados como generalmente seguros, no obstante, existen grupos seleccionados de pacientes en los que se recomienda emplearlos con cautela ¹⁹³. Los efectos secundarios indeseables que podrían estar relacionados con la suplementación con probióticos incluyen problemas digestivos leves, flatulencias, bacteriemia, e hiperactividad metabólica ¹⁹⁴.

CONCLUSIONES

Dada la vulnerabilidad de los mexicanos ante el COVID-19, posiblemente debida al alto porcentaje de comorbilidades en la población, la búsqueda de todas las posibles estrategias para prevenir el contagio o disminuir la gravedad de la enfermedad es indispensable. En este sentido, vitaminas, minerales, nutracéuticos y probióticos, administrados como suplementos o como parte de la alimentación, o de ambas formas, podrían contribuir de manera positiva para enfrentar al SARS-CoV-2 en la población mexicana. Ante la situación de emergencia por CO-

VID-19, es necesario buscar estrategias integrativas de salud pública, permitiendo y valorando las medidas que se han considerado “alternativas”. Es momento de dirigir nuestra mirada a la alimentación y hacernos más conscientes de su importancia en la salud con el fin

de poder generar protocolos nutricionales para el COVID-19 y otras actuales y futuras enfermedades. Los estudios en proceso serán clave para proveer de un mayor entendimiento del rol benéfico de estas y otras biomoléculas contenidas en los alimentos.

Tabla 1. Posibles funciones de los nutrientes y componentes alimenticios en la infección por SARS-CoV-2.

MOLÉCULA O ALIMENTO	FUNCIÓN	REFERENCIAS
Vitamina C	<ul style="list-style-type: none"> - Función como antioxidante, anti-inflamatorio, antitrombótico e inmuno-modulador. - Inhibición de la activación del inflammasoma NLRP3 - Disminución del período sintomático y la severidad de enfermedades respiratorias y ventilación asistida - Reducción del daño celular, de los agentes proinflamatorios y de fallas multiorgánicas - Disminución de la mortalidad - Reducción del riesgo de desarrollar diabetes mellitus y enfermedad renal crónica 	Carr y Rowe, 2020 ³¹ ; Harding y col., 2008 ⁴⁵ ; Hemilä y Chalker, 2013, 2019 y 2020 ^{32, 37, 38} ; Kalantar y col. 2020 ⁴⁹ ; Marik, 2020 ¹¹⁸ ; May y Harrison, 2013 ³⁵ ; Odum y col., 2012 ⁴⁶ ; Vorilhon y col., 2019 ³³ ;
Vitamina D	<ul style="list-style-type: none"> - Regulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona - Modulación de la respuesta inmune innata y adaptativa - Manutención de barreras del epitelio pulmonar - Estimulación en la producción de péptidos antimicrobianos 	Annweiler y col. 2020 ⁶⁷ ; Quésada-Gomez y col., 2020 ⁶⁹
Zn	<ul style="list-style-type: none"> - Modulación de la respuesta inmunológica específica e inespecífica - Acción inhibitoria viral - Función como co-factor de la proteína antiviral de dedo de zinc (ZAP) frente a los dicucleótidos CpG - Prevención de la entrada del virus a las células - Inhibición de la ARN-polimerasa del SARS-CoV-2 - Fortalecimiento de las membranas mucosas del tracto respiratorio 	Alschuler y col., 2020 ¹⁹⁵ ; López de Romaña y col., 2010 ⁷⁸ ; Rodríguez-Carmona y col., 2020 ⁷⁹ ; Nchioua y col., 2020 ⁸² ; Junaid y col., 2020 ⁸³ ; Skalny y col. 2020 ⁸⁴ ; Mayor-Ibarguren y Robles-Marhuenda, 2020 ⁸⁵
Magnesio	<ul style="list-style-type: none"> - Reducción de la respuesta inflamatoria - Reducción del estrés oxidativo - Disminución de los síntomas pulmonares - Regulación de la presión arterial 	Pooransari y Pourdowlat, 2020 ¹⁰² ; Tang y col., 2020 ⁹⁴ ; Tarleton y col., 2020 ¹⁰⁰ ; Wallace, 2020 ⁹⁵
Selenio	<ul style="list-style-type: none"> - Prevención de la mutación, replicación y virulencia de infecciones virales - Reducción de los tiempos de recuperación y reducción de la mortalidad en pacientes con COVID-19 - Atenuación de la expresión de genes pro-inflamatorios en macrófagos - Protección de las células endoteliales de daño por estrés oxidativo - Regulación de la inhibición de la activación de factores de transcripción de genes que codifican las citoquinas inflamatorias 	Hiffler y Rakotoambinina, 2020 ¹⁰⁷
Melatonina	<ul style="list-style-type: none"> - Acción antioxidativa y antiinflamatoria e inmunomoduladora - Contrarresta el daño oxidativo mitocondrial como consecuencia de la reacción inflamatoria durante la sepsis. - Bloqueo de los inflammasomas que median la inflamación pulmonar - Atenuación de la neuroinflamación - Modulación de la enzima ACE-2 	Hardeland, 2018 ¹⁹⁶ ; Martín Giménez y col., 2020 ¹¹⁴ ; Hazra y col., 2020 ¹⁹⁷ ; Romero y col., 2020 ¹⁹⁸

	- Disminución de la ansiedad y mejoramiento de los hábitos de sueño, estimulando la inmunidad general	
Ácidos grasos omega-3	- Efecto antiinflamatorio del EPA y DHA asociado con la producción de mediadores lipídicos proresolutivos especializados (SPM) - Inhibición de la replicación viral - Disminución de la mortalidad por síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS)	Arnardottir y col., 2021 ¹²⁷ ; Rogero y col., 2020 ¹²⁶
Quercetina	- Inhibición de la actividad proteolítica de enzimas clave en la replicación viral como de la enzima proteasa 3CL ^{pro} y de la enzima helicasa NSP13 ATPasa. - Ionóforo del zinc transportándolo a la célula, colaborando así en su acción antiviral	Anwar y col., 2020; Colunga y col., 2020; Russo y col., 2020
Ginseng	- Interacción favorable en el sitio de unión de proteínas clave del SARS-CoV-2	Chikhale y col., 2020 ¹⁴⁸
Curcuma (curcumina)	- Modulación de diversas dianas moleculares que contribuyen a la unión e internalización del SARS-CoV-2	Zahedipour y col., 2020 ¹⁵⁵
Propóleo	- Inhibición de la adherencia de los componentes virales al receptor ACE-2 - Inhibición directa a PAK-1 evitando la supresión del sistema inmune. - Inhibición de la replicación del ARN viral	Berreta y col., 2020 ¹⁷⁷
Miel	- Acción antiviral a través de la inhibición de la replicación viral - Inhibición de proteasas virales	Al-Hatamleh y col., 2020 ¹⁹⁹
Probióticos	- Producción de péptidos que modifican la unión a la ACE2 y reducen la inflamación - Incremento de la inmunidad en la mucosa, evitando una respuesta excesiva del sistema inmunológico - Reducción del riesgo de infección secundaria debido a la translocación bacteriana - Mejoramiento de la barrera epitelial intestinal y pulmonar - Aumento de las células T reguladoras, mejorando la defensa antiviral y disminuyendo las citoquinas proinflamatorias.	Anwar y col., 2020 ¹⁸⁷ ; Bermudez-Brito y col., 2012 ¹⁸⁹ ; Olaimat y col., 2020 ¹⁹⁰ ; Senapati, 2020 ¹⁸⁸

Tabla 2. Dosis de suplementación usadas o recomendadas en adultos.

Nutriente	Dosis recomendada	Fuente
Vitamina C	500-3,000 mg en tres dosis 10-20 g al día	Alschuler y col., 2020 ¹⁹⁵ Cheng, 2020 ³⁹
Vitamina D	2,000-4,000 Unidades al día	Marik y col., 2020 ¹¹⁸
Zinc	15-30 mg al día 50-75 mg al día 50 mg al día	Alschuler y col., 2020 ¹⁹⁵ Marik y col., 2020 ⁷¹ Derouche, 2020 ⁸⁷
Magnesio (citrato)	310-420 mg al día 500 mg de 1 a 3 al día	Tang ⁹⁴ González y col., 2021 ²⁰⁰
Selenio	200 µg por día	Zang y col., 2020 ¹⁰⁶
Melatonina	0.3-20 mg 6-12 mg por la noche	Alschyler y col., 2020 ¹⁹⁵ Marik y col. (2020) ¹¹⁸
Ácidos grasos omega-3	1,000 mg al día	Romo-Romo y col., 2020 ¹¹⁰
Quercetina	500-1000 mg por día	González y col., 2021 ²⁰⁰
Propóleo	500mg al día	Berretta y col., 2020 ¹⁷⁷
Jengibre	500 mg al día	González y col., 2021 ²⁰⁰

Referencias

1. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. World Health Organization; 2021 [cita del 28 de enero de 2021]; Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
2. Ibarra-Nava I, Cardenas-de la Garza JA, Ruiz-Lozano RE, Salazar-Montalvo RG. Mexico and the COVID-19 Response. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*. 2020; 14:e17-e8.
3. WHO. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. 2021 [Febrero 1]; Disponible en: <https://covid19.who.int/>.
4. Giannouchos TV, Sussman RA, Mier JM, Poulas K, Farsalinos K. Characteristics and risk factors for COVID-19 diagnosis and adverse outcomes in Mexico: an analysis of 89,756 laboratory-confirmed COVID-19 cases. *Eur Respir J* 2020:en prensa.
5. INEGI. Características de las Defunciones Registradas en México Durante 2017. Comunicado de Prensa No. 525/18. In: Geografía INdEy, editor. 2018.
6. Barquera S, Rivera JA. Obesity in Mexico: rapid epidemiological transition and food industry interference in health policies. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2020; 8:746-7.
7. Forbes. Mexicanos, de los mayores consumidores de botanas en el mundo. 2018 [cita del 29 de enero de 2021].
8. Gaona-Pineda EB, Martínez-Tapia B, Arango-Angarita A, Valenzuela-Bravo D, Gómez-Acosta LM, Shamah-Levy T, et al. Food groups consumption and sociodemographic characteristics in Mexican population. *Salud Publica Mexico*. 2018; 60:272-82.
9. CONADESUCA. El alto consumo de bebidas azucaradas y comida chatarra aumenta vulnerabilidad frente al COVID-19, señalan expertos. Gobierno de México; 2020 [cita del 29 de enero de 2021]; Disponible en: <https://www.gob.mx/conadesuca/prensa/el-alto-consumo-de-bebidas-azucaradas-y-comida-chatarra-aumenta-vulnerabilidad-frente-al-covid-19-senalan-expertos>.
10. Pereira-Santos M, Costa PRdF, Assis AMOd, Santos CAdST, Santos DBd. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Res*. 2015; 16:341-9.
11. McGreevy C, Williams D. New Insights About Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Ann Intern Med*. 2011; 155:820-6.
12. Moser MA, Chun OK. Vitamin C and Heart Health: A Review Based on Findings from Epidemiologic Studies. *Int J Mol Sci*. 2016; 17.
13. Muscogiuri G, Altieri B, Annweiler C, Balercia G, Pal H, Boucher BJ, et al. Vitamin D and chronic diseases: the current state of the art. *Arch toxicol*. 2017; 91:97-107.
14. Adefegha SA. Functional Foods and Nutraceuticals as Dietary Intervention in Chronic Diseases; Novel Perspectives for Health Promotion and Disease Prevention. *J Diet Sup*. 2018; 15:977-1009.

15. DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, Wilson W. Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. *Open Heart*. 2018; 5:e000668.
16. Dubey P, Thakur V, Chattopadhyay M. Role of Minerals and Trace Elements in Diabetes and Insulin Resistance. *Nutrients*. 2020; 12.
17. Bahrami M, Cheraghpour M, Jafarirad S, Alavinejad P, Cheraghian B. The role of melatonin supplement in metabolic syndrome: A randomized double blind clinical trial. *Nutr & Food Sci*. 2019; 49:965-77.
18. Natto ZS, Yaghmoor W, Alshaeri HK, Van Dyke TE. Omega-3 Fatty Acids Effects on Inflammatory Biomarkers and Lipid Profiles among Diabetic and Cardiovascular Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Scientific Reports*. 2019; 9:18867.
19. Strohle A, Wolters M, Hahn A. Micronutrients at the interface between inflammation and infection ascorbic acid and calciferol. Part 1: general overview with a focus on ascorbic acid. *Inflamm Allergy Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Inflammation & Allergy)*. 2011; 10:54-63.
20. Granger M, Eck P. Chapter Seven - Dietary Vitamin C in Human Health. In: Eskin NAM, editor. *Advances in Food and Nutrition Research: Academic Press*; 2018. p. 281-310.
21. Carr AC, Frei B. Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. *Am J Clin Nutr*. 1999; 69:1086-107.
22. Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y, Welch RW, Washko PW, Dhariwal KR, et al. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. *Proc Natl Acad Sci*. 1996; 93:3704-9.
23. Simonson W. *Vitamin C and Coronavirus*. Geriatric Nursing (New York, Ny). 2020.
24. Lim YY, Lim TT, Tee JJ. Antioxidant properties of guava fruit: comparison with some local fruits. *Sunway Acad J*. 2006; 3:9-20.
25. Szeto YT, Tomlinson B, Benzie IF. Total antioxidant and ascorbic acid content of fresh fruits and vegetables: implications for dietary planning and food preservation. *Br J Nutr*. 2002; 87:55-9.
26. Pedroza-Tobías A, Hernández-Barrera L, López-Olmedo N, García-Guerra A, Rodríguez-Ramírez S, Ramírez-Silva I, et al. Usual vitamin intakes by Mexican populations. *J Nutr*. 2016; 146:1866S-73S.
27. Rowe S, Carr AC. Global Vitamin C Status and Prevalence of Deficiency: A Cause for Concern? *Nutrients*. 2020; 12:2008.
28. Smirnoff N, Wheeler GL. Ascorbic acid in plants: biosynthesis and function. *Crit Rev Plant Sci*. 2000; 19:267-90.
29. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients*. 2017; 9:1211.

30. Mousavi S, Bereswill S, Heimesaat MM. Immunomodulatory and antimicrobial effects of vitamin C. *Eur J Microbiol Immunol*. 2019; 9:73-9.
31. Carr AC, Rowe S. The Emerging Role of Vitamin C in the Prevention and Treatment of COVID-19. *Nutrients*. 2020; 12.
32. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane database Syst Rev*. 2013; 2:129-130.
33. Vorilhon P, Arpajou B, Roussel HV, Merlin É, Pereira B, Cabaillet A. Efficacy of vitamin C for the prevention and treatment of upper respiratory tract infection. A meta-analysis in children. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019; 75:303-11.
34. Marik PE. Hydrocortisone, ascorbic acid and thiamine (HAT therapy) for the treatment of sepsis. Focus on ascorbic acid. *Nutrients*. 2018; 10:1762.
35. May JM, Harrison FE. Role of vitamin C in the function of the vascular endothelium. *Antioxid Redox Signal*. 2013; 19:2068-83.
36. Arvinte C, Singh M, Marik PE. Serum Levels of Vitamin C and Vitamin D in a Cohort of Critically Ill COVID-19 Patients of a North American Community Hospital Intensive Care Unit in May 2020: A Pilot Study. *Medicine in drug discovery*. 2020; 8:100064.
37. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C can shorten the length of stay in the ICU: a meta-analysis. *Nutrients*. 2019; 11:708.
38. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C may reduce the duration of mechanical ventilation in critically ill patients: a meta-regression analysis. *J Intensive Care*. 2020; 8:15.
39. Cheng RZ. Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Medicine in Drug Discovery*. 2020; 5:100028.
40. Buehner M, Pamplin J, Studer L, Hughes RL, King BT, Graybill JC, et al. Oxalate nephropathy after continuous infusion of high-dose vitamin C as an adjunct to burn resuscitation. *J Burn Care Res*. 2016; 37:e374-e9.
41. de Grooth H-J, Manubulu-Choo W-P, Zandvliet AS, Spoelstra-de Man AM, Girbes AR, Swart EL, et al. Vitamin C pharmacokinetics in critically ill patients: a randomized trial of four IV regimens. *Chest*. 2018; 153:1368-77.
42. WHO. Information note on COVID-19 and noncommunicable diseases: World Health Organization 2020.
43. Denova-Gutiérrez E, Lopez-Gatell H, Alomia-Zegarra JL, López-Ridaura R, Zaragoza-Jimenez CA, Dyer-Leal DD, et al. The association of obesity, type 2 Diabetes, and hypertension with severe coronavirus disease 2019 on admission among Mexican patients. *Obesity*. 2020; 28:1826-32.
44. Rösen P, Nawroth P, King G, Möller W, Tritschler HJ, Packer L. The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications: a summary of a Congress Series sponsored

- by UNESCO-MCBN, the American Diabetes Association and the German Diabetes Society. *Diabetes Metab Res Rev.* 2001; 17:189-212.
45. Harding A-H, Wareham NJ, Bingham SA, Khaw K, Luben R, Welch A, et al. Plasma vitamin C level, fruit and vegetable consumption, and the risk of new-onset type 2 diabetes mellitus: the European prospective investigation of cancer–Norfolk prospective study. *Arch Intern med.* 2008; 168:1493-9.
46. Odum E, Ejilemele A, Wakwe V. Antioxidant status of type 2 diabetic patients in Port Harcourt, Nigeria. *Nigerian Journal of Clinical Practice.* 2012; 15.
47. Al-Khudairy L, Flowers N, Wheelhouse R, Ghannam O, Hartley L, Stranges S, et al. Vitamin C supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017.
48. Afkhami-Ardekani M, Shojaoddiny-Ardekani A. Effect of vitamin C on blood glucose, serum lipids & serum insulin in type 2 diabetes patients. *Indian J Med Res.* 2007; 126:471.
49. Kalantar-Zadeh K, Moore LW. Impact of nutrition and diet on COVID-19 infection and implications for kidney health and kidney disease management. *J Ren Nutr.* 2020; 30:179-81.
50. Medicine NLo. *Clinical Trials.* 2021 [updated January 21 2021]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/>.
51. Carlberg C. *Vitamin D. Reference Module in Biomedical Sciences: Elsevier; 2016.*
52. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012; 95:1357-64.
53. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80:1710S-6S.
54. Bouillon R. Chapter 59 - Vitamin D: From Photosynthesis, Metabolism, and Action to Clinical Applications. In: Jameson JL, De Groot LJ, de Kretser DM, Giudice LC, Grossman AB, Melmed S, et al., editors. *Endocrinology: Adult and Pediatric (Seventh Edition).* Philadelphia: W.B. Saunders; 2016. p. 1018-37.e7.
55. Calvo MS, Whiting SJ. Determinants of Vitamin D Intake. In: Holick MF, editor. *Vitamin D: Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications.* Totowa, NJ: Humana Press; 2010. p. 361-82.
56. Green TJ, Li W, Whiting SJ. Strategies for Improving Vitamin D Status: Focus on Fortification. In: Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Weaver CM, editors. *Nutritional Influences on Bone Health: 8th International Symposium.* London: Springer London; 2013. p. 247-60.
57. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014; 144:138-45.
58. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357:266-81.

59. Carrillo-Vega MF, García-Peña C, Gutiérrez-Robledo LM, Pérez-Zepeda MU. Vitamin D deficiency in older adults and its associated factors: a cross-sectional analysis of the Mexican Health and Aging Study. *Arch Osteoporos.* 2017; 12:8.
60. Flores M, Macias N, Lozada A, Sánchez LM, Díaz E, Barquera S. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among Mexican children ages 2 y to 12 y: A national survey. *Nutrition.* 2013; 29:802-4.
61. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Non-calcemic Actions of Vitamin D Receptor Ligands. *Endocr Rev.* 2005; 26:662-87.
62. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev.* 2018; 40:1109-51.
63. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med.* 2011; 59:881-6.
64. Martens P-J, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu C. Vitamin D's Effect on Immune Function. *Nutrients.* 2020; 12:1248.
65. Glinsky GV. Tripartite Combination of Candidate Pandemic Mitigation Agents: Vitamin D, Quercetin, and Estradiol Manifest Properties of Medicinal Agents for Targeted Mitigation of the COVID-19 Pandemic Defined by Genomics-Guided Tracing of SARS-CoV-2 Targets in Human Cells. *Biomedicines.* 2020; 8:129.
66. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res.* 2020; 32:1195-8.
67. Annweiler C, Cao Z, Sabatier J-M. Point of view: Should COVID-19 patients be supplemented with vitamin D? *Maturitas.* 2020; 140:24-6.
68. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, Cusato J, De Nicolò A, Lucchini R, et al. 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients.* 2020; 12.
69. Quesada-Gomez JM, Entrenas-Castillo M, Bouillon R. Vitamin D receptor stimulation to reduce acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients with coronavirus SARS-CoV-2 infections: Revised Ms SBMB 2020_166. *J. Steroid Biochem Mol Biol.* 2020; 202:105719.
70. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R, et al. "Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study". *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020; 203:105751.
71. Marik PE, Kory P, Varon J. Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection? *Medicine in Drug Discovery.* 2020; 6:100041.
72. López de Romaña D, Castillo D C, Diazgranados D. EL ZINC EN LA SALUD HUMANA -1. *Rev Chil Nutr.* 2010; 37:234-9.

73. Barbarán E, Vela D. El zinc: un elemento esencial para la vida. *Agenda Viva*. 2016:14-9.
74. Pérez AV, Duerto OP, de los Reyes JRP. El zinc, micronutriente importante en la salud humana. *Revista Electrónica Dr Zoilo E Marinello Vidaurreta*. 2014; 39.
75. Ramírez-Jaspeado R, Palacios-Rojas N, Funes J, Pérez S, Donnet ML. Identificación de áreas potenciales en México para la intervención con maíz biofortificado con zinc. *Rev Fitotec Mex*. 2018; 41:327-37.
76. del Carmen Morales-Ruán M, Villalpando S, García-Guerra A, Shamah-Levy T, Robledo-Pérez R, Ávila-Arcos MA, et al. Iron, zinc, copper and magnesium nutritional status in Mexican children aged 1 to 11 years. *Salud Públ Méx*. 2012; 54:125-34.
77. De la Cruz-Góngora V, Gaona B, Villalpando S, Shamah-Levy T, Robledo R. Anemia and iron, zinc, copper and magnesium deficiency in Mexican adolescents: National Health and Nutrition Survey 2006. *salud pública de méxico*. 2012; 54:135-45.
78. López de Romaña D, Castillo D C, Diazgranados D. EL ZINC EN LA SALUD HUMANA - II. *Rev Chil Nutr*. 2010; 37:240-7.
79. Rodríguez-Carmona Y, Denova-Gutiérrez E, Sánchez-Uribe E, Muñoz-Aguirre P, Flores M, Salmerón J. Zinc Supplementation and Fortification in Mexican Children. *Food Nutr Bull*. 2020; 41:89-101.
80. Aguilar B. Micronutrientes: reguladores del sistema inmunológico y su utilidad en COVID-19. *Innovare: Revista CYT*. 2020; 9:39-45.
81. Wessels I, Rolles B, Rink L. The potential impact of zinc supplementation on COVID-19 pathogenesis. *Front Immunol*. 2020; 11:1712.
82. Nchioua R, Kmiec D, Müller JA, Conzelmann C, Groß R, Swanson CM, et al. SARS-CoV-2 Is Restricted by Zinc Finger Antiviral Protein despite Preadaptation to the Low-CpG Environment in Humans. *mBio*. 2020; 11:e01930-20.
83. Junaid K, Ejaz H, Abdalla AE, Abosalif KO, Ullah MI, Yasmeen H, et al. Effective immune functions of micronutrients against Sars-Cov-2. *Nutrients*. 2020; 12:2992.
84. Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP, Aschner M, Gritsenko VA, Alekseenko SI, et al. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19. *Int J Mol Med*. 2020; 46:17-26.
85. Mayor-Ibarguren A, Robles-Marhuenda Á. A hypothesis for the possible role of zinc in the immunological pathways related to COVID-19 infection. *Front Immunol*. 2020; 11:1736.
86. Ishida ST. Zinc (II) Immune Virucidal Activities for 2019-nCoV Prevention and COVID-19 Respiratory Ailment and Pneumonia. *IJMRHS*. 2020; 5:21-33.
87. Derouiche S. Zinc Supplementation Prevents the Complications of COVID-19 Infection in Cancer Patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Care*. 2020; 5:137-41.

88. Jiménez Acosta SM. Alimentación y nutrición en edades pediátricas durante la COVID-19. *Rev Cubana Pediatr.* 2020; 92.
89. Pal A, Squitti R, Picozza M, Pawar A, Rongioletti M, Dutta AK, et al. Zinc and COVID-19: Basis of Current Clinical Trials. *Biol Trace Elem Res.* 2020.
90. Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheri AS, Ali HI, Platat C, Ismail LC, et al. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Maturitas.* 2021; 143:1-9.
91. Rahman MT, Idid SZ. Can Zn Be a Critical Element in COVID-19 Treatment? *Biol Trace elem Res.* 2020:1-9.
92. Hernández A, Bustamante, C.; Jiménez Arango, F. Efectos adversos del suministro de altas dosis de zinc en conejos (*Oryctolagus cuniculus*). *Revista CITECSA.* 2017; 9:49.
93. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients.* 2015; 7.
94. Tang C-F, Ding H, Jiao R-Q, Wu X-X, Kong L-D. Possibility of magnesium supplementation for supportive treatment in patients with COVID-19. *Eur J Pharmacol.* 2020:173546.
95. Wallace TC. Combating COVID-19 and Building Immune Resilience: A Potential Role for Magnesium Nutrition? *Journal of the American College of Nutrition.* 2020:1-9.
96. van Kempen TATG, Deixler E. SARS-CoV-2: influence of phosphate and magnesium, moderated by vitamin D, on energy (ATP) metabolism and on severity of COVID-19. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020; 320:E2-E6.
97. Hamada AM. Vitamins, omega-3, magnesium, manganese, and thyme can boost our immunity and protect against COVID-19. *Eur J Biol Res.* 2020; 10:271-95.
98. Micke O, Vormann J, Kisters K. Magnesium and COVID-19—Some Further Comments—A Commentary on Wallace TC. Combating COVID-19 and Building Immune Resilience: A Potential Role for Magnesium Nutrition? *J Am Coll Nutr.* 2020; 1–9. doi: 10.1080/07315724.2020.1785971. Cited in: PMID: 32649272. *J Am Coll Nutr.* 2020:1-3.
99. Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S, Cherng BPZ, Teh YE, Thien SY, et al. Cohort study to evaluate effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on severe outcome progression in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition.* 2020; 79:111017.
100. Tarleton EK, Kennedy AG, Rose GL, Littenberg B. Relationship between Magnesium Intake and Chronic Pain in US Adults. *Nutrients.* 2020; 12:2104.
101. Jayawardena R, Sooriyaarachchi P, Chourdakis M, Jeewandara C, Ranasinghe P. Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* 2020.

102. Pooransari P, Pourdowlat G. Magnesium sulfate: a potential adjuvant treatment on COVID-19. *Advanced Journal of Emergency Medicine*. 2020.
103. Liu Y, Peterson KE, Sánchez BN, Jones AD, Cantoral A, Mercado-García A, et al. Dietary Intake of Selenium in Relation to Pubertal Development in Mexican Children. *Nutrients*. 2019; 11:1595.
104. Moghaddam A, Heller RA, Sun Q, Seelig J, Cherkezov A, Seibert L, et al. Selenium deficiency is associated with mortality risk from COVID-19. *Nutrients*. 2020; 12:2098.
105. Lange KW, Nakamura Y. Food bioactives, micronutrients, immune function and COVID-19. *JFB*. 2020; 10.
106. Zhang J, Saad R, Taylor EW, Rayman MP. Selenium and selenoproteins in viral infection with potential relevance to COVID-19. *Redox biology*. 2020:101715.
107. Hiffler L, Rakotoambinina B. Selenium and RNA virus interactions: Potential implications for SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *Frontiers in Nutrition*. 2020; 7:164.
108. Dharmasena A. Selenium supplementation in thyroid associated ophthalmopathy: an update. *Int J Ophthalmol*. 2014; 7:365.
109. Matheus N, Mendoza C, Gutiérrez JEM, Alcalde A. La melatonina, un potente inmunomodulador. *Revista del Colegio de Médicos Veterinarios del Estado Lara*. 2012; 1:10-9.
110. Romo-Romo A, Reyes-Torres CA, Janka-Zires M, Almeda-Valdes P. El rol de la nutrición en la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) The role of nutrition in the coronavirus disease 2019 (COVID-2019). *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr*. 2020; 7:132-43.
111. Guerrero JM, Carrillo-Vico A, Lardone PJ. La melatonina. *Investigación y Ciencia*. 2007; 373:30-8.
112. Acuña-Castroviejo D, Escames G, Figueira JC, de la Oliva P, Borobia AM, Acuña-Fernández C. Clinical trial to test the efficacy of melatonin in COVID-19. *J Pineal Res*. 2020; 69:e12683.
113. Cardinali DP. High doses of melatonin as a potential therapeutic tool for the neurologic sequels of covid-19 infection. *Melatonin Research*. 2020; 3:311-7.
114. Martín Giménez VM, Prado N, Díez E, Manucha W, Reiter RJ. New proposal involving nanoformulated melatonin targeted to the mitochondria as a potential COVID-19 treatment. *Nanomedicine*. 2020; 15:2819-21.
115. Shneider A, Kudriavtsev A, Vakhrusheva A. Can melatonin reduce the severity of COVID-19 pandemic? *Int Rev Immunol*. 2020:1-10.
116. Zhou Y, Hou Y, Shen J, Huang Y, Martin W, Cheng F. Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2. *Cell Discov*. 2020; 6:1-18.
117. Ortega-Peña M, González-Cuevas R. Fármacos de uso frecuente en dermatología como terapia para COVID-19. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2020.

118. Marik PE, Kory P, Varon J, Iglesias J, Meduri GU. MATH+ protocol for the treatment of SARS-CoV-2 infection: the scientific rationale. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020:1-7.
119. Zhang R, Wang X, Ni L, Di X, Ma B, Niu S, et al. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci.* 2020:117583.
120. Giménez VMM, Inserra F, Tajer CD, Mariani J, Ferder L, Reiter RJ, et al. Lungs as target of COVID-19 infection: Protective common molecular mechanisms of vitamin D and melatonin as a new potential synergistic treatment. *Life Sci.* 2020:117808.
121. Calder PC. 1 - Nutritional benefits of omega-3 fatty acids. In: Jacobsen C, Nielsen NS, Horn AF, Sørensen A-DM, editors. *Food Enrichment with Omega-3 Fatty Acids*: Woodhead Publishing; 2013. p. 3-26.
122. Bimbo AP. 2 - Sources of omega-3 fatty acids. In: Jacobsen C, Nielsen NS, Horn AF, Sørensen A-DM, editors. *Food Enrichment with Omega-3 Fatty Acids*: Woodhead Publishing; 2013. p. 27-107.
123. Saini RK, Keum Y-S. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance — A review. *Life Sci.* 2018; 203:255-67.
124. Punia S, Sandhu KS, Siroha AK, Dhull SB. Omega 3-metabolism, absorption, bioavailability and health benefits—A review. *PharmaNutrition.* 2019; 10:100162.
125. Ramírez-Silva I, Villalpando S, Moreno-Saracho JE, Bernal-Medina D. Fatty acids intake in the Mexican population. Results of the National Nutrition Survey 2006. *Nutr Metab.* 2011; 8:33.
126. Rogero MM, Leão MdC, Santana TM, Pimentel MVdMB, Carlini GCG, da Silveira TFF, et al. Potential benefits and risks of omega-3 fatty acids supplementation to patients with COVID-19. *Free Radic Biol Med.* 2020; 156:190-9.
127. Arnardottir H, Pawelzik S-C, Öhlund Wistbacka U, Artiach G, Hofmann R, Reinholdsson I, et al. Stimulating the Resolution of Inflammation Through Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in COVID-19: Rationale for the COVID-Omega-F Trial. *Frontiers in Physiology.* 2021; 11:1748.
128. Weill P, Plissonneau C, Legrand P, Rioux V, Thibault R. May omega-3 fatty acid dietary supplementation help reduce severe complications in Covid-19 patients? *Biochimie.* 2020.
129. Hammock BD, Wang W, Gilligan MM, Panigrahy D. Eicosanoids: The Overlooked Storm in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)? *Am J Pathol.* 2020; 190:1782-8.
130. Calder PC. Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ Nutrition, Prevention & Health.* 2020; 3:79.
131. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, Pacht ER, Donahoe M, Albertson TE, et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 1999; 27.

132. Batiha GE-S, Beshbishy AM, Mulla ZS, Ikram M, El-Hack MEA, Taha AE, et al. The pharmacological activity, biochemical properties, and pharmacokinetics of the major natural polyphenolic flavonoid: quercetin. *Foods*. 2020; 9:374.
133. Andres S, Pevny S, Ziegenhagen R, Bakhiya N, Schäfer B, Hirsch-Ernst KI, et al. Safety Aspects of the Use of Quercetin as a Dietary Supplement. *Mol Nutr Food Res*. 2018; 62:1700447.
134. Colunga Biancatelli RML, Berrill M, Catravas JD, Marik PE. Quercetin and Vitamin C: An Experimental, Synergistic Therapy for the Prevention and Treatment of SARS-CoV-2 Related Disease (COVID-19). *Front Immunol*. 2020; 11.
135. Russo M, Moccia S, Spagnuolo C, Tedesco I, Russo GL. Roles of flavonoids against coronavirus infection. *Chem Biol Interact*. 2020; 328:109211.
136. Boots AW, Kubben N, Haenen GRMM, Bast A. Oxidized quercetin reacts with thiols rather than with ascorbate: implication for quercetin supplementation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003; 308:560-5.
137. Anwar E, Soliman M, Darwish S. Mechanistic Similarity of Immuno-modulatory and Anti-viral Effects of Chloroquine and Quercetin (The Naturally Occurring Flavonoid). *Clin Immunol Res*. 2020; 4:1-6.
138. Mirzaie A, Halaji M, Dehkordi FS, Ranjbar R, Noorbazargan H. A narrative literature review on traditional medicine options for treatment of corona virus disease 2019 (COVID-19). *Complement Ther Clin Pract*. 2020; 40:101214.
139. Shahrajabian MH, Sun W, Cheng Q. Traditional Herbal Medicine for the Prevention and Treatment of Cold and Flu in the Autumn of 2020, Overlapped With COVID-19. *Nat Prod Commun*. 2020; 15:1934578X20951431.
140. Alonso-Castro AJ, Domínguez F, Maldonado-Miranda JJ, Castillo-Pérez LJ, Carranza-Álvarez C, Solano E, et al. Use of medicinal plants by health professionals in Mexico. *J Ethnopharmacol*. 2017; 198:81-6.
141. Taddei-Bringas GA, Santillana-Macedo MA, Romero-Cancio JA, Romero-Téllez MB. Aceptación y uso de herbolaria en medicina familiar. *Salud Publ Mex*. 1999; 41:216-20.
142. Esakandari H, Nabi-Afjadi M, Fakkari-Afjadi J, Farahmandian N, Miresmaeili S-M, Bahreini E. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biol Proced Online*. 2020; 22:1-10.
143. Kang S, Min H. Ginseng, the 'immunity boost': the effects of Panax ginseng on immune system. *Journal of ginseng research*. 2012; 36:354.
144. Jia L, Zhao Y. Current evaluation of the millennium phytomedicine-ginseng (I): etymology, pharmacognosy, phytochemistry, market and regulations. *Curr Med Chem*. 2009; 16:2475-84.
145. Christensen LP. Ginsenosides: chemistry, biosynthesis, analysis, and potential health effects. *Adv Food Nutr Res*. 2008. p. 1-99.

146. Nguyen NH, Nguyen CT. Pharmacological effects of ginseng on infectious diseases. *Inflammopharmacology*. 2019;1-13.
147. Wang Y, Jung Y-J, Kim K-H, Kwon Y, Kim Y-J, Zhang Z, et al. Antiviral activity of fermented ginseng extracts against a broad range of influenza viruses. *Viruses*. 2018; 10:471.
148. Chikhale RV, Gurav SS, Patil RB, Sinha SK, Prasad SK, Shakya A, et al. Sars-cov-2 host entry and replication inhibitors from Indian ginseng: an in-silico approach. *J Biomol Struct Dyn*. 2020:1-12.
149. Li S-r, Tang Z-j, Li Z-h, Liu X. Searching therapeutic strategy of new coronavirus pneumonia from angiotensin-converting enzyme 2: the target of COVID-19 and SARS-CoV. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020; 39:1021.
150. Mao Q-Q, Xu X-Y, Cao S-Y, Gan R-Y, Corke H, Li H-B. Bioactive compounds and bioactivities of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *Foods*. 2019; 8:185.
151. Srinivasan K. Ginger rhizomes (*Zingiber officinale*): A spice with multiple health beneficial potentials. *PharmaNutrition*. 2017; 5:18-28.
152. Chang JS, Wang KC, Yeh CF, Shieh DE, Chiang LC. Fresh ginger (*Zingiber officinale*) has anti-viral activity against human respiratory syncytial virus in human respiratory tract cell lines. *J Ethnopharmacol*. 2013; 145:146-51.
153. Srivastava A, Chaurasia J, Khan R, Dhand C, Verma S. Role of Medicinal plants of Traditional Use in Recuperating Devastating COVID-19 Situation. *Med Aromat Plants*. 2020; 9:2167-0412.20.
154. Dei Cas M, Ghidoni R. Dietary curcumin: Correlation between bioavailability and health potential. *Nutrients*. 2019; 11:2147.
155. Zahedipour F, Hosseini SA, Sathyapalan T, Majeed M, Jamialahmadi T, Al-Rasadi K, et al. Potential effects of curcumin in the treatment of COVID-19 infection. *Phytother Res*. 2020.
156. Babaei S, Rahimi S, Torshizi MAK, Tahmasebi G, Miran SNK. Effects of propolis, royal jelly, honey and bee pollen on growth performance and immune system of Japanese quails. *Vet Res Forum*. 2016; 7:13 - 20.
157. Šver L, Oršolić N, Tadić Z, Njari B, Valpotic I, Bašić I. A royal jelly as a new potential immunomodulator in rats and mice. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 1996; 19:31-8.
158. Ariel BP. Propóleo: Un potencial tratamiento para el COVID-19. *Scientifica*. 2020.
159. Maruta H, He H. PAK1-blockers: Potential Therapeutics against COVID-19. *Med Drug Discov*. 2020; 6:100039.
160. Brown H, Louise, Roberts AEL, Cooper R, Jenkins RE. A review of selected bee products as potential anti-bacterial, anti-fungal, and anti-viral agents. *Med Res Arch*. 2016; 4.
161. Heba H. IN Silico Approach of Some Selected Honey Constituents as SARS-CoV-

- 2 Main Protease (COVID-19) Inhibitors. *Eurasian J. Med. Oncol.* 2020; 4:196-200.
162. Moataz A. S, Galal Y, Nashwa H. M, Mohamed M. A-D, Yahya AN. In Silico Screening of Potent Bioactive Compounds from Honey Bee Products Against COVID-19 target enzymes. *ChemRxiv.* 2020; 10.
163. Mustafa MZ, Shamsuddin SH, Sulaiman SA, Abdullah JM. Anti-inflammatory Properties of Stingless Bee Honey May Reduce the Severity of Pulmonary Manifestations in COVID-19 Infections. *Malays J Med Sci.* 2020; 27:165-9.
164. Samarghandian S, Farkhondeh T, Samini F. Honey and Health: A Review of Recent Clinical Research. *Pharmacognosy Res.* 2017; 9:121-7.
165. Viuda-Martos M, Ruiz-Navajas Y, Fernandez-Lopez J, Perez-Alvarez JA. Functional properties of honey, propolis, and royal jelly. *J Food Sci.* 2008; 73:R117-24.
166. Watanabe K, Rahmasari R, Matsunaga A, Haruyama T, Kobayashi N. Anti-influenza viral effects of honey in vitro: potent high activity of manuka honey. *Arch Med Res.* 2014; 45:359-65.
167. Yusof A, Ahmad NS, Hamid M.S A, Khong TK. Effects of honey on exercise performance and health components: A systematic review. *Sci Sports.* 2018; 33:267-81.
168. Güemes-Ricalde FJ, Villanueva-G R, Eaton KD. Honey production by the Mayans in the Yucatan peninsula. *Bee World.* 2015; 84:144-54.
169. de Farias JH, Reis AS, Araujo MA, Araujo MJ, Assuncao AK, de Farias JC, et al. Effects of stingless bee propolis on experimental asthma. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014; 2014:951478.
170. El-Aidy WK, Ebeid AA, Sallam Ael R, Muhammad IE, Abbas AT, Kamal MA, et al. Evaluation of propolis, honey, and royal jelly in amelioration of peripheral blood leukocytes and lung inflammation in mouse conalbumin-induced asthma model. *Saudi J Biol Sci.* 2015; 22:780-8.
171. Guzman-Gutierrez SL, Nieto-Camacho A, Castillo-Arellano JI, Huerta-Salazar E, Hernandez-Pasteur G, Silva-Miranda M, et al. Mexican Propolis: A Source of Antioxidants and Anti-Inflammatory Compounds, and Isolation of a Novel Chalcone and epsilon-Caprolactone Derivative. *Molecules.* 2018; 23.
172. Rivera-Yanez N, Rodriguez-Canales M, Nieto-Yanez O, Jimenez-Estrada M, Ibarra-Barajas M, Canales-Martinez MM, et al. Hypoglycaemic and Antioxidant Effects of Propolis of Chihuahua in a Model of Experimental Diabetes. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018; 2018:4360356.
173. Gekker G, Hu S, Spivak M, Lokensgard JR, Peterson PK. Anti-HIV-1 activity of propolis in CD4(+) lymphocyte and microglial cell cultures. *J Ethnopharmacol.* 2005; 102:158-63.
174. Kwon MJ, Shin HM, Perumalsamy H, Wang X, Ahn Y-J. Antiviral effects and possible mechanisms of action of constituents from Brazilian propolis and related compounds. *J Apic Res.* 2019; 59:413-25.

175. Nolkemper S, Reichling J, Sensch KH, Schnitzler P. Mechanism of herpes simplex virus type 2 suppression by propolis extracts. *Phytomedicine*. 2010; 17:132-8.
176. Takeshita T, Watanabe W, Toyama S, Hayashi Y, Honda S, Sakamoto S, et al. Effect of brazilian propolis on exacerbation of respiratory syncytial virus infection in mice exposed to tetrabromobisphenol a, a brominated flame retardant. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013; 2013:698206.
177. Berretta AA, Silveira MAD, Condor Capcha JM, De Jong D. Propolis and its potential against SARS-CoV-2 infection mechanisms and COVID-19 disease: Running title: Propolis against SARS-CoV-2 infection and COVID-19. *Biomed Pharmacother*. 2020; 131:110622.
178. Schnitzler P, Neuner A, Nolkemper S, Zundel C, Nowack H, Sensch KH, et al. Antiviral activity and mode of action of propolis extracts and selected compounds. *Phytother Res*. 2010; 24 Suppl 1:S20-8.
179. Berretta AA, Arruda CT, Miguel FG, NathaliaBaptista, Nascimento AP, Marquele-Oliveira F, et al., editores. Functional Properties of Brazilian Propolis: From Chemical Composition Until the Market. En: *Superfood and functional food: an overview of their processing and utilization*. 2017; 55-98.
180. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11:506.
181. Markowiak P, Ślizewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*. 2017; 9:1021.
182. Parvez S, Malik KA, Ah Kang S, Kim HY. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *Journal of applied microbiology*. 2006; 100:1171-85.
183. Sanders M, Merenstein D, Merrifield C, Hutkins R. Probiotics for human use. *Nutr bull*. 2018; 43:212-25.
184. Al Kassaa I. *New insights on antiviral probiotics: from research to applications*: Springer; 2016.
185. Baud D, Agri VD, Gibson GR, Reid G, Giannoni E. Using Probiotics to Flatten the Curve of Coronavirus Disease COVID-2019 Pandemic. *Front Public Health*. 2020; 8.
186. Pastian-Soto G. Presencia y Expresión del Receptor ACE2 (Target de SARS-CoV-2) en Tejidos Humanos y Cavidad Oral. Posibles Rutas de Infección en Órganos Orales. *Int J Odontostomatol*. 2020; 14:501-7.
187. Anwar F, Altayb HN, Al-Abbasi FA, Al-Malki AL, Kamal MA, Kumar V. Antiviral Effects of Probiotic metabolites on COVID-19. *J Biomol Struct Dyn*. 2020:1-11.
188. Senapati S, Dash J, Sethi M, Chakraborty S. Bioengineered probiotics to control SARS-CoV-2 infection. *Res Ideas Outcomes*. 2020; 6:e54802.

189. Bermudez-Brito M, Plaza-Díaz J, Muñoz-Quezada S, Gómez-Llorente C, Gil A. Probiotic mechanisms of action. *Ann Nutr Metab.* 2012; 61:160-74.
190. Olaimat AN, Aolymat I, Al-Holy M, Ayyash M, Ghoush MA, Al-Nabulsi AA, et al. The potential application of probiotics and prebiotics for the prevention and treatment of COVID-19. *NPJ Sci Food.* 2020; 4:1-7.
191. Infusino F, Marazzato M, Mancone M, Fedele F, Mastroianni CM, Severino P, et al. Diet Supplementation, Probiotics, and Nutraceuticals in SARS-CoV-2 Infection: A Scoping Review. *Nutrients.* 2020; 12:1718.
192. Su M, Jia Y, Li Y, Zhou D, Jia J. Probiotics for the prevention of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Respir Care.* 2020; 65:673-85.
193. Oliveira G, González-Molero I. Actualización de probióticos, prebióticos y simbióticos en nutrición clínica. *Endocrinol Nutr.* 2016; 63:482-94.
194. Kligler B, Cohrssen A. Probiotics. *American family physician.* 2008; 78:1073-8.
195. Alschuler L, Weil A, Horwitz R, Stamets P, Chiasson AM, Crocker R, et al. Integrative considerations during the COVID-19 pandemic. *Explore (NY).* 2020; 16:354-6.
196. Hardeland R. Melatonin and inflammation—Story of a double-edged blade. *J Pineal Res.* 2018; 65:e12525.
197. Hazra S, Chaudhuri AG, Tiwary BK, Chakrabarti N. Matrix metalloproteinase 9 as a host protein target of chloroquine and melatonin for immunoregulation in COVID-19: A network-based meta-analysis. *Life Sci.* 2020; 257:118096.
198. Romero A, Ramos E, López-Muñoz F, Gil-Martín E, Escames G, Reiter RJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Its Neuroinvasive Capacity: Is It Time for Melatonin? *Cell Mol Neurobiol.* 2020; 1-12.
199. Al-Hatamleh MAI, Hatmal MmM, Sattar K, Ahmad S, Mustafa MZ, Bittencourt MD, et al. Antiviral and Immunomodulatory Effects of Phytochemicals from Honey against COVID-19: Potential Mechanisms of Action and Future Directions. *Molecules.* 2020; 25.
200. González M, Berdiel, M., Martínez, L. Orthomolecular COVID-19 protocols. *Townsend Letter;* 2021 [cited 2021 Febrero 18]; Available from: https://www.townsend-letter.com/article/orthomolecular-covid-19-protocols/?fbclid=IwAR0vAuv7V-ny5fggd0y1gEdTQ3hJbnMGt0OfMn3QNp0hY7hz_whmmmJKDoU.