

Acción inmunomoduladora de los micronutrientes en pacientes adultos con enfermedades infecciosas

Erika Alexandra Tapia Chaguamate

etapia4906@uta.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0003-0693-5475>

Alicia Zabala-Haro

am.zabala@uta.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0002-6961-8306>

Universidad Técnica de Ambato

Ambato – Ecuador

RESUMEN

La presente revisión narrativa tiene como objeto describir el rol de los micronutrientes y su relación con la respuesta inmunitaria en el individuo adulto con la finalidad de caracterizar su sitio de acción, función y repercusiones en la eficacia de la misma. Los micronutrientes son considerados elementos con una proporcionalidad mínima en los requerimientos nutricionales diarios, sin embargo su significancia va más allá de su valor numérico puesto que cumple un papel protagónico como mediador metabólico, bioquímico e inmunitario. El mantenimiento y el desempeño de la función inmunitaria natural y celular se ha correlacionado con elementos como : vitamina C con acciones de efecto antioxidante, vitamina D migración celular y neutrofílica, Zinc expresión de receptores linfocitarios para una respuesta efectiva celular, sulforafano acción proinflamatoria, quercetina inducción de enzimas antioxidantes de fase II, agente antiviral mediante inhibición de peroxidación lipídica y agregación plaquetaria. Resulta pertinente proporcionar niveles óptimos de los oligoelementos mediante la dieta balanceada y diversa y evitar caer en estados carenciales que merman la eficacia del sistema inmune .

Palabras clave: *micronutrientes; infecciones; adultos*

Correspondencia: etapia4906@uta.edu.ec

Artículo recibido 05 diciembre 2022 Aceptado para publicación: 05 enero 2023

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

Todo el contenido de **Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar**, publicados en este sitio están disponibles bajo

Licencia [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) 

Cómo citar: Tapia Chaguamate, E. A., & Zabala-Haro, A. (2023). Acción inmunomoduladora de los micronutrientes en pacientes adultos con enfermedades infecciosas. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 7(1), 4250-4263. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v7i1.4752

Immunomodulatory action of micronutrients in adult patients with infectious diseases

ABSTRACT

The present narrative review aims to describe the role of micronutrients and their relationship with the immune response in the adult individual to characterize their site of action, function and impact on their effectiveness. Micronutrients are considered elements with a minimum proportionality in the daily nutritional requirements, however, their significance goes beyond their numerical value since it plays a leading role as metabolic, biochemical and immune mediator. The maintenance and performance of natural and cellular immune function have been correlated with elements such as vitamin C with antioxidant action, vitamin D cell migration and neutrophilic, Zinc lymphocyte receptor expression for an effective cellular response, sulforaphane proinflammatory action, quercetin induction of phase II antioxidant enzymes, antiviral agent by inhibition of lipid peroxidation and platelet aggregation. It is pertinent to provide optimal levels of trace elements through a balanced and diverse diet and avoid falling into deficiency states that diminish the immune system's effectiveness.

Keywords: *micronutrients; infections; adults*

INTRODUCCIÓN

El sistema inmunitario está integrado en todo el cuerpo protegiéndolo contra infecciones y otras agresiones externas e internas mediante capas: físicas (piel, revestimiento epitelial de vías gastrointestinales y respiratorias) y barreras bioquímicas (moco y ácido gástrico), células inmunitarias diferentes (granulocitos, células T y B CD4 o CD8) y anticuerpos. (Maggini et al, 2018)

La primera línea de defensa es la inmunidad innata, que combina barreras físicas, bioquímicas y activación de leucocitos para defenderse de los patógenos, caso contrario se da una respuesta más compleja, adaptativa y específica del antígeno, mediada por linfocitos T y B que producen anticuerpos para atacar y destruir al patógeno agresor (Torres et al., 2017). A medida que los seres humanos envejecen la competencia inmunitaria decae, existiendo una relación bidireccional entre nutrición, infección e inmunidad (Elmadfa & Meyer, 2019)

Las enfermedades infecciosas se han convertido en un problema de salud creciente a nivel mundial (The micronutrient combination with immune-enhancing effects, s/f) (Clayton & Mills, 2018). Existen micronutrientes que son inmunomoduladores importantes para una respuesta inmunitaria óptima basada en su interacción complementaria como (López Plaza, 2017). : Vitaminas C (protege la síntesis del colágeno, estimula la producción y diferenciación de neutrófilos y leucocitos, elimina los neutrófilos desgastados en infecciones y aumenta los niveles séricos de proteínas del complemento, anticuerpos y células Natural Killer), vitamina D (diferencia monocitos a macrófagos, estimula la proliferación de células inmunitarias y producción de citoquinas, regula las proteínas antimicrobianas catelicidina y defensina, inhibe la producción de células B y la proliferación de células T reguladoras) (Maggini et al, 2018) (Elmadfa & Meyer, 2019) (Vaghari-Tabari et al, 2021), Sulforafano (crea un entorno rico en ROS prooxidativo, disminuye los niveles de glutatión GSH en células T y en los linfocitos dentro de la sangre por medio de la modulación del Nrf2 e inhibe la producción de citoquina relacionadas con TH17 proinflamatorias (8–10), Quercitina (elimina radicales libres, inhibe la peroxidación de lípidos y la producción de FNT inducida por la lipopolisacáridos en macrófagos (F, B., & Aguiar-Sanchez, 2020) (Lai & Wong, 2022) (Ulusoy & Sanlier, 2020) y oligoelementos como el Zinc (modula la liberación de citoquinas inflamatorias e induce la proliferación, desarrollo y actividad de linfocitos T, mantiene la integridad de la

piel y membrana mucosa) (Maggini et al, 2018) (Elmadfa & Meyer,2019) (Pecora et al., 2020)

METODOLOGÍA

El presente artículo de revisión es de tipo descriptivo mediante una revisión narrativa, para el cual se realizó una recopilación de información actualizada de los últimos cinco años de fuentes como: artículos científicos de alto impacto y estudios científicos y de tipo secundario en base de datos electrónicos como PubMed, Journal of Cellular Medicine and Natural Health, Scielo, Up Todate y Taylor tanto en español y en inglés. Se excluyen aquellos trabajos que no tengan una sustentación corroborable, trabajos incompletos o de difícil acceso y aquellos que no mostraban resultados concretos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Existen diversos micronutrientes que ayudan en los procesos bioquímicos del sistema inmunológico (F, B., & Aguiar-Sanchez, 2020) que son procesos de adaptación a lo largo de la vida, siendo dependientes de los estilos de vida que las personas tienen, la alimentación, antecedentes étnicos, culturales y sociales que influyen en la concentración de los micronutrientes, por ende, en el desarrollo, maduración y debilitamiento del sistema inmunitario (Maggini et al, 2018)

Existe una relación importante entre la nutrición, infección e inmunidad ya que los cambios del uno afectan a los otros. La deficiencia en la nutrición de micronutrientes a nivel mundial es bien conocida y los efectos perjudiciales de la malnutrición sobre la resistencia a las infecciones, por la afectación del sistema inmune (Maggini et al, 2018) (Elmadfa & Meyer,2019) aún en países industrializados como en los en vías de desarrollo no es accesible tener una dieta saludable que aporte los micronutrientes necesarios, siendo difícil de detectar su ingesta inadecuada a lo cual se denomina hambre oculta (Elmadfa & Meyer,2019).

Aguirre en su estudio sobre la influencia de los micronutrientes y compuestos bioactivos en la inmunidad del adulto mayor, demostró que los micronutrientes y bioactivos que tiene mayor impacto en el sistema inmune son la vitamina A, C, D, E, B6 y B12, ácido fólico, hierro, selenio y zinc, los terpenoides, carotenoides y fitoesteroles; los compuestos fenólicos, flavonoides y polifenoles; y los compuestos azufrados, con los glucosinolatos como los más sobresalientes. (Valentina & Camila, s/f).

La duración del proceso inflamatorio se ha visto prolongado debido a los niveles elevados de citocinas proinflamatorias circulantes como factor de necrosis tumoral alfa, IL-1 e IL-6 tomando un carácter permanente conocida como inflamación crónica de bajo grado en los adultos a medida que pasa los años, un proceso conocido como inflamación-envejecimiento, que se relaciona con enfermedades crónicas más comunes como la aterosclerosis, la enfermedad de Alzheimer, la osteoporosis y la diabetes (Maggini et al, 2018).

Relación entre la falta de respuesta inmune y las infecciones

El sistema inmune es esencial para la supervivencia de los seres humanos, por lo mismo se debe tener en cuenta que a lo largo del tiempo disminuye su capacidad para reaccionar contra diversas enfermedades, por lo que existe una competencia subóptima que se la conoce como inmunosenescencia que incluye el debilitamiento tanto del sistema inmune innato como del adquirido, los mismos que se han resumido en tres clases de mecanismos: (Anderson, 2021) (Ahmed et al., 2021)

- 1) La disminución de las células T atribuidas a la involución tímica y consecuente reducción de las nuevas células T. Dada por los cambios físicos que se dan en los tejidos linfoides dependiendo de las células T ingenuas que se haya acumulado principalmente en la pubertad (Ruani, n.d.)
- 2) Inflamación asociada con la edad. Amir Hossein Faghfour en 2019 concluye que la respuesta inflamatoria se dá por una infección microbiana con consecuente daño tisular dependiendo de una respuesta efectiva de los Receptores Tipo Toll (TLR) que forman parte de la respuesta inmune innata a su vez dependientes de varios micronutrientes como la vitamina D, BA y minerales como el hierro, magnesio, zinc, calcio, níquel y el cobalto para cumplir sus funciones (Faghfour et al., 2020). A este factor se añade la senescencia celular con pérdida de las proteasas que de manera sumativa contribuyen prolongando el estado inflamatorio. (Höhn et al., 2017).
- 3) Reservas bajas de micronutrientes. La infección puede causar un aumento significativo en la demanda de micronutrientes, satisfecha por suministros endógenos o exógenos (es decir, la dieta) influyendo en la susceptibilidad de un huésped a enfermedades infecciosas (Maggini et al, 2018).

Los micronutrientes juegan un papel especial como reguladores de las actividades enzimáticas, los procesos redox y la expresión génica (Elmadfa & Meyer, 2019). Si bien

sabemos que no actúan como una cura para las enfermedades, pero son medios de fortalecimiento para la inmunosenescencia, por lo que en la actualidad la inmunonutrición se ha considerado de gran importancia para la comunidad de salud (Anderson, 2021), ya que no se trata solo de alimentarse para suprimir la sensación de hambre, debemos tener en cuenta los nutrientes que poseen en sus estructuras y las funciones que pueden desarrollar en nuestro metabolismo al verlo no solo como un instinto primitivo de la humanidad si no como un complemento en el tratamiento de las enfermedades en adultos mayores, considerando que entre el 70-80% de las células inmunitarias se encuentran en el tracto gastrointestinal (Taşğın, 2017) (Junaid et al., 2020) (Melzer et al., 2021) Como lo mencionó a la OMS una buena nutrición ayuda en el aumento de la esperanza de vida y se ha llegado a desarrollar con el cambio en las causas de morbilidad y mortalidad, así como de enfermedades infecciosas y antibióticas.

Relación entre la falta de micronutrientes y su impacto en la respuesta inmune

Vitamin C

El ácido ascórbico o también llamada vitamina C, es considerado como un nutriente cítrico. A diferencia de la mayoría de los mamíferos y otros animales, los humanos no tienen la capacidad de sintetizar esta vitamina y la obtienen de la dieta (vegetales y frutas), esto se debe a una mutación genética identificada que impide que la síntesis de esta molécula, es por esto que todo niño nace con deficiencia innata de vitamina C y la suplementación en la dieta será crucial para el desarrollo correcto de las diferentes funciones que cumple en el organismo y que se verán afectadas en el sistema inmune en su vida adulta así como:

- Aumento del daño oxidativo, al ser donante de electrones por su participación en la señalización de las células redox, protegiendo de esta manera las biomoléculas importantes (proteínas, lípidos, carbohidratos y ácidos nucleicos) (Carr & Maggini, 2017).
- Aumento de la incidencia y la gravedad de la neumonía y otras infecciones
- Disminución de la resistencia a las infecciones y el cáncer, disminución de la respuesta de hipersensibilidad de tipo retardado, deterioro de la cicatrización de heridas.

La deficiencia se ha encontrado en especial en los países de altos ingresos en especial en hombres más que en mujeres y en pacientes que pasan por hospitalización de larga data.

Posee una acción antioxidante más importante del medio soluble del agua del cuerpo, jugando un papel esencial en la protección de las células inmunitarias del daño oxidativo durante el estallido respiratorio, es así como una suplementación de la vitamina C en infecciones mejora la migración de los neutrófilos y la quimiotaxis.

Varios estudios sugieren que el síndrome de dificultad respiratoria aguda secundario al virus de la influenza y algunas cepas de coronavirus está caracterizado por un daño previo a la barrera epitelial-endotelial (epitelio alveolar). Esto provoca lesión de las uniones estrechas, matando a las células infectadas que producen citocinas que atraen leucocitos y activan al endotelio adyacente, promoviendo liberación de especies reactivas de oxígeno, generando un mayor daño al epitelio, causando inflamación, permeabilidad de la membrana alveolocapilar e hipoxia y desencadenando el síndrome de dificultad respiratoria aguda. Por esta razón se encuentra entre las medidas de soporte para el COVID-19.

Vitamina D

La vitamina D se obtiene principalmente de la exposición a los rayos ultravioleta de la luz solar (en forma de vitamina D3) y en menor medida de la ingesta dietética de pescados grasos (bacalao, salmón, atún, sardina, macarelo, arenque), aceites de pescado, yemas de huevo, queso, lácteos y los alimentos enriquecidos con vitamina D (en forma de vitamina D2 o D3) (Pecora et al., 2020)

Pedreañez Adriana en el artículo: Análisis del papel de la vitamina D en la defensa inmunitaria contra la COVID-19 en los adultos mayores del 2021 explica como los rayos UV alteran la 7-DHC presente en la piel a pre-vitamina D3 y posteriormente a vitamina D3 dado gracias al calcitriol y el mecanismo de acción de este que genera la regulación de ciertos genes en los tejidos (Pedreañez Santana et al., 2021).

Después de ser absorbida por la piel cursa por una serie de cambios para cumplir su acción inmunitaria, empezando por el tracto gastrointestinal en el hígado donde la mayoría de las células inmunitarias, incluidos monocitos, macrófagos, células dendríticas y linfocitos T y B, llevan el receptor de vitamina D (VDR) en su superficie que es una proteína de unión con el ADN y estas células también expresan la enzima 25-(OH)-D-1 α -hidroxilasa (CYP27B1), luego pasan al riñón convirtiendo la 25-(OH)-vitamina D (25-(OH)-D) en su forma activa 1,25-dihidroxi-vitamina D (1,25-(OH)₂-D) (Elmadfa & Meyer, 2019) actuando en procesos biológicos como afecciones inflamatorias y no solo en la

homeostasis mineral (mantenimiento de la salud ósea y el metabolismo del calcio o el fósforo) que es la función clásica de la vitamina D (Pedreáñez Santana et al., 2021).

El efecto inmune de la vitamina D se da por los receptores Toll - Like (TLR), que se activan en presencia de antígenos bacterianos o virales liberando citocinas para la producción de especies reactivas de oxígeno y péptidos antimicrobianos como son las catelicidinas y defensinas. En el sistema inmune adaptativo modula las células dendríticas para evitar que maduren, limitando su capacidad para presentar antígeno a las células T reguladoras, quitando los subconjuntos proinflamatorios Th1 y Th17 a los subconjuntos Th2 y Treg que inhiben los procesos proinflamatorios .(Pedreáñez Santana et al., 2021)

Al ser de gran importancia la falta de la misma causa:

- Mayor susceptibilidad a infecciones, especialmente
- Mayor morbilidad y mortalidad, mayor gravedad de infecciones, número reducido de linfocitos, peso reducido de órganos linfoides.
- Mayor riesgo de enfermedades autoinmunes (p. ej., diabetes tipo 1, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide)

Zinc

Es un metal traza de más de 3000 proteínas, se lo encuentra en alimentos ricos en folatos, como los cereales, legumbres y nueces. Stephan Clementes en su artículo de ligandos metálicos en la adquisición y homeostasis de micronutriente del 2019, explica que el Zinc tiene biodisponibilidad alrededor del 25% influenciado por la composición de la dieta específicamente, el entorno de ligandos de los micronutrientes en los tejidos vegetales así como el folato que se encuentra en los cereales y se une al Zinc evitando una buena absorción de este en las células epiteliales intestinales, los posibles cambios que ocurren durante el procesamiento o el almacenamiento, y el destino de los respectivos complejos durante el proceso digestivo (Clemens, 2019).

Actúa en procesos bioquímicos y fisiológicos tanto a nivel molecular, celular y en diferentes órganos y sistemas (Suzuki et al., 2021) como enzimas y factores de transcripción, en la señalización celular, reparación y replicación del ADN. Existe una hormona péptica timulina que se da a partir del Zinc, ayuda en el desarrollo directo de los linfocitos T en la glándula tímica gracias a su gran estabilidad bajo condiciones de redox cambiantes. (Elmadfa & Meyer, 2019)

Pista en su artículo Micronutrientes en enfermedades autoinmunes: posibles beneficios terapéuticos del zinc y la vitamina D del 2020, explica porque se da los suplementos de Zinc especialmente a mujeres embarazadas, lactantes y ancianos que son uno de los grupos de riesgo en desarrollar deficiencia de zinc provocando que sean susceptibles a tener diarrea y neumonía más graves (Wessels & Rink, 2020). Es así como en los niños se da suplementos de Zinc, actualmente para los adultos se da suplementos de Zinc de 30 a 50 mg al día para la prevención de infecciones, alergias y resfriados, así como el COVID-19 que se da como suplemento entre las medidas de soporte.

Masanobu Suzuki en su artículo Role of intracellular zinc in molecular and cellular function in allergic inflammatory diseases del 2021 nos habla de un círculo vicioso entre la deficiencia de zinc y procesos inflamatorios en el organismo disminuyéndolo de manera importante (Suzuki et al., 2021).

Es así como la falta de Zinc causa:

- Disminución del número y la función de los linfocitos, en particular las células T, aumento de la atrofia tímica, producción alterada de citocinas que contribuye al estrés oxidativo y la inflamación, esto demuestra la homeostasis equilibrada del zinc para las funciones inmunitarias (Mossink, 2020).
- Aumento de las infecciones bacterianas, virales y fúngicas (en particular, diarrea y neumonía) y morbilidad diarreica y respiratoria
- Aumento de la atrofia tímica y el consiguiente riesgo de infección

Sulforafano (Mahn & Castillo, 2021)

Este es un componente isotiocianato que se obtiene principalmente de los crucíferos (entre ellos tenemos al brócoli, berro, coles de Bruselas, repollo y la coliflor). El componente que se encuentra en el brócoli intacto es la glucorafanina. Cuando el tejido vegetal es lesionado por acción de la masticación, entra en contacto con la enzima mirosinasa localizada en el mismo vegetal esta combinación da origen al isotiocianato Sulforafano.

Tiene la capacidad de inducir enzimas antioxidantes de fase II y ejerce efectos anti proliferativos sobre las células cancerosas in vitro y en las frente a infecciones virales se presenta un aumento de los niveles de una proteína, denominada NRF2. Esto se ve especialmente en células con mayores cantidades de transcripciones virales, lo que sugiere que NRF2 se activa como parte de la defensa celular contra la infección

progresiva. La acción de agonistas del NRF2 como el Sulforafano inhibe o disminuye en etapas tardías la transcripción viral, replicación viral y la producción de viriones.

Es así como su deficiencia causa:

- Falta de enzimas antioxidantes y antiinflamatorias
- Falta del ROS
- Aumento de los niveles de glutatión intracelular
- Disminuye la activación y función de las células T (Liang et al., 2018)

Quercetina (F, B., & Aguiar-Sanchez, 2020)

La quercetina es un polifenol que se encuentra principalmente en la cebolla además de ajo, jengibre frutas como la manzana, uvas, cerezas, bayas y chocolate negro, además se encuentra en productos botánicos canadienses medicinales, como Ginkgo biloba, Hypericum perforatum y Sambucus. Sus acciones biológicas principales son antioxidantes, anticancerígeno, antiinflamatorio, antiviral, y psicoestimulante, efectos no esteroideos y similares a un corticosteroide (Anwar et al., 2020). Además, la quercetina inhibe la peroxidación lipídica y agregación plaquetaria,

En un estudio la quercetina demostró ser un agente antiviral recomendado en dosis de 1000 mg diariamente dividido en dos dosis, al combinar con otros antivirales aumenta su efecto por su capacidad de impedir que el virus pueda infectar o penetrar a la célula, disminuyendo así su capacidad para replicarse en la célula infectada.

Es así como forma un papel importante para el ser humano en especial en adultos ya que existen varias deficiencias de micronutrientes y usarlo como suplemente es esencial para tener un sistema inmune competente frente a infecciones y así disminuir:

- Aumenta la oxidación, inflamación, viralidad
- Predisposición de cáncer
- Aumento de factor de necrosis tumoral

CONCLUSIONES

1. La comprobada relación de los micronutrientes como intermediarios en la efectividad de la respuesta inmune, principalmente con un papel preponderante en las infecciones de tipo viral.
2. La fuente de obtención de los micronutrientes se encuentra en los alimentos mediante una ingesta adecuada y diversa, que pueden estar afectados por procesos de absorción, disposición y cantidad.

3. La acción probada del hierro, selenio, zinc Vitaminas A,C,D,E entre otros, cumple un rol destacado en inmunidad natural: piel, tracto gastrointestinal, cilios, moco bilis, lágrimas y saliva), inmunidad celular : células blancas, proteínas de superficie, anticuerpos.
4. Se ha relatado la importancia de requerimientos mínimos adecuados para el funcionamiento humoral y celular, la suplementación en exceso no garantiza un funcionamiento eficaz o superior del sistema inmune por lo que es recomendable suplementar en caso de sustrato inadecuado o condiciones particulares de enfermedad como terapéutica coadyuvante.

LISTA DE REFERENCIAS

- Aguilar, B. (2020). Micronutrientes: reguladores del sistema inmunológico y su utilidad en COVID-19. *Innovare: Revista de Ciencia y Tecnología*, 9(1), 39–45. <https://doi.org/10.5377/innovare.v9i1.9659>
- Ahmed, M. H., Hassan, A., & Molnár, J. (2021). The role of micronutrients to support immunity for COVID-19 prevention. *Revista Brasileira de Farmacognosia: Orgao Oficial Da Sociedade Brasileira de Farmacognosia*, 31(4), 361–374. <https://doi.org/10.1007/s43450-021-00179-w>
- Anwar, Soliman, Darwish, Lotfy, & Tolba. (2020). Mechanistic similarity of immunomodulatory and anti-viral effects of chloroquine and quercetin (the naturally occurring flavonoid). *Clinical Immunology & Research*, 4(1). <https://doi.org/10.33425/2639-8494.1028>
- Carr, A., & Maggini, S. (2017). Vitamin C and immune function. *Nutrients*, 9(11), 1211. <https://doi.org/10.3390/nu9111211>
- Clayton, P. T., & Mills, P. B. (2018). Micronutrients. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*, 6, 232640981876501. <https://doi.org/10.1177/2326409818765011>
- Clemens, S. (2019). Metal ligands in micronutrient acquisition and homeostasis. *Plant, Cell & Environment*, 42(10), 2902–2912. <https://doi.org/10.1111/pce.13627>
- Elmadfa, I., & Meyer, A. L. (2019). The Role of the Status of Selected Micronutrients in Shaping the Immune Function. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*, 19(8), 1100–1115. <https://doi.org/10.2174/1871530319666190529101816>

- Ester Anderson Vásquez, H. (2021). INMUNOMODULACIÓN NUTRICIONAL Y COVID-19 NUTRITIONAL INMUNOMODULATION AND COVID-19. 6(4). <http://orcid.org/0000-0001-8780-4332>
- Faghfour, A. H., Zarrin, R., Maleki, V., Payahoo, L., & Khajebishak, Y. (2020). A comprehensive mechanistic review insight into the effects of micronutrients on toll-like receptors functions. *Pharmacological Research: The Official Journal of the Italian Pharmacological Society*, 152(104619), 104619. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104619>
- Höhn, A., Weber, D., Jung, T., Ott, C., Hugo, M., Kochlik, B., Kehm, R., König, J., Grune, T., & Castro, J. P. (2017). Happily (n)ever after: Aging in the context of oxidative stress, proteostasis loss and cellular senescence. *Redox Biology*, 11, 482–501. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.12.001>
- Junaid, K., Ejaz, H., Abdalla, A. E., Abosalif, K. O. A., Ullah, M. I., Yasmeen, H., Younas, S., Hamam, S. S. M., & Rehman, A. (2020). Effective immune functions of micronutrients against SARS-CoV-2. *Nutrients*, 12(10), 2992. <https://doi.org/10.3390/nu12102992>
- Lai, W.-F., & Wong, W.-T. (2022). Design and optimization of quercetin-based functional foods. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 62(26), 7319–7335. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1913569>
- Liang, J., Jahraus, B., Balta, E., Ziegler, J. D., Hübner, K., Blank, N., Niesler, B., Wabnitz, G. H., & Samstag, Y. (2018). Sulforaphane inhibits inflammatory responses of primary human T-cells by increasing ROS and depleting glutathione. *Frontiers in Immunology*, 9, 2584. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02584>
- López Plaza, B. (2017). Nutrición y trastornos del sistema inmune. *Nutricion Hospitalaria: Organo Oficial de La Sociedad Espanola de Nutricion Parenteral y Enteral*, 34(4). <https://doi.org/10.20960/nh.1575>
- Maggini, S., Pierre, A. y Calder, P. (2018). La función inmunológica y los requisitos de micronutrientes cambian a lo largo del curso de la vida. *Nutrientes*, 10 (10), 1531. MDPI AG. Obtenido de <http://dx.doi.org/10.3390/nu10101531>
- Maggini, S., Pierre, A. y Calder, P. (2018). La función inmunológica y los requisitos de micronutrientes cambian a lo largo del curso de la vida. *Nutrientes*, 10 (10), 1531. MDPI AG. Obtenido de <http://dx.doi.org/10.3390/nu10101531>

- Mahn, A., & Castillo, A. (2021). Potential of sulforaphane as a natural immune system enhancer: A review. *Molecules* (Basel, Switzerland), 26(3), 752. <https://doi.org/10.3390/molecules26030752>
- Melzer, T. M., Manosso, L. M., Yau, S.-Y., Gil-Mohapel, J., & Brocardo, P. S. (2021). In pursuit of healthy aging: Effects of nutrition on brain function. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 5026. <https://doi.org/10.3390/ijms22095026>
- Mossink, J. P. (2020). Zinc as nutritional intervention and prevention measure for COVID-19 disease. *BMJ Nutrition, Prevention & Health*, 3(1), 111–117. <https://doi.org/10.1136/bmjnph-2020-000095>
- Nicoletto, C., Santagata, S., Pino, S., & Sambo, P. (2016). Antioxidant characterization of different italian broccoli landraces. *Horticultura Brasileira*, 34(1), 74–79. <https://doi.org/10.1590/s0102-053620160000100011>
- Pecora, F., Persico, F., Argentiero, A., Neglia, C., & Esposito, S. (2020). The role of micronutrients in support of the immune response against viral infections. *Nutrients*, 12(10), 3198. <https://doi.org/10.3390/nu12103198>
- Pedreáñez Santana, A. B., Muñoz Castelo, N. E., Tene Salcan, D. M., & Robalino Congacha, J. G. (2021). Analysis of the role of vitamin D in the immune defense against COVID-19 in older adults. *Revista Virtual de La Sociedad Paraguaya de Medicina Interna*, 8(2), 76–88. <https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2021.08.02.76>
- Sumera, W., Goc, A., Niedzwiecki, A., Rath, M., & Niedzwiecki, A. (n.d.). The micronutrient combination with immune-enhancing effects. In *Journal of Cellular Medicine and Natural Health* W. Sumera.
- Suzuki, M., Suzuki, T., Watanabe, M., Hatakeyama, S., Kimura, S., Nakazono, A., Honma, A., Nakamaru, Y., Vreugde, S., & Homma, A. (2021). Role of intracellular zinc in molecular and cellular function in allergic inflammatory diseases. *Allergology International: Official Journal of the Japanese Society of Allergology*, 70(2), 190–200. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.09.007>
- Taşğın, E. (2017). Macronutrients and micronutrients in nutrition. *International Journal of Innovative Research and Reviews*, 1(1), 10–15. <http://www.injirr.com/article/view/8>

- Torres, V., Martín Orama, V., & Manso Álvarez, I. (2017). Infecciones respiratorias y desnutrición.. *Gaceta Médica Espirituana*, 9(3), 9. Recuperado de <https://revgmespirituana.sld.cu/index.php/gme/article/view/809/670>
- Ulusoy, H. G., & Sanlier, N. (2020). A minireview of quercetin: from its metabolism to possible mechanisms of its biological activities. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60(19), 3290–3303. <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1683810>
- Vaghari-Tabari, M., Mohammadzadeh, I., Qujeq, D., Majidinia, M., Alemi, F., Younesi, S., Mahmoodpoor, A., Maleki, M., Yousefi, B., & Asemi, Z. (2021). Vitamin D in respiratory viral infections: a key immune modulator? *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1–16. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1972407>
- Valentina, A., & Camila, M. (s/f). INFLUENCIA DE LOS MICRONUTRIENTES Y COMPUESTOS BIOACTIVOS EN LA INMUNIDAD DEL ADULTO MAYOR. Uba.ar. Recuperado de http://escuelanutricion.fmed.uba.ar/revistani/pdf/22a/ncl/947_c.pdf
- Wessels, I., & Rink, L. (2020). Micronutrients in autoimmune diseases: possible therapeutic benefits of zinc and vitamin D. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 77(108240), 108240. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2019.108240>