

Factores del estilo de vida con efecto inmunomodulador ante infecciones virales respiratorias en el adulto

DOI: 10.5377/alerta.v5i2.12803

Ana Marcela Rosales Hernández^{1*}, Valeria Antonieta Villeda Ortiz², Verónica Cecilia Fuentes Rodríguez³

1-3. Universidad Dr. José Matías Delgado, Facultad de Ciencias de la Salud Dr. Luis Edmundo Vásquez. Antiguo Cuscatlán, El Salvador

*Correspondencia

✉ marcela_rosales94@hotmail.com

1.  0000-0002-7575-497X
2.  0000-0001-6699-1685
3.  0000-0001-9414-9815

Resumen

Actualmente se estudia la importancia de los estilos de vida sobre el sistema inmunológico. Las infecciones virales respiratorias son una causa de morbimortalidad en el adulto y pueden ocasionar cuadros graves. Una dieta balanceada, el consumo de micronutrientes y el ejercicio, presentan posibles beneficios en la evolución de estas infecciones. Se realizó una revisión narrativa utilizando revisiones bibliográficas y artículos originales obtenidos por PubMed, SciELO, HINARI y Elsevier. Los estudios describen que el consumo de suplementos vitamínicos modulan la susceptibilidad a agentes patógenos debido a su actividad antioxidante y permiten el funcionamiento adecuado de la inmunidad innata y adaptativa. Acompañados de ello, los lípidos y los carbohidratos de la dieta son elementos básicos de las células del sistema inmune que, acompañado de 45 minutos de ejercicio moderado, mejoran la respuesta inmune y reducen el riesgo de infecciones virales respiratorias. El consumo de micronutrientes, el ejercicio aeróbico de moderada intensidad y la dieta balanceada son factores que disminuyen la duración de los síntomas por infecciones virales respiratorias agudas en el adulto. Sin embargo, aún se desconoce exactamente el mecanismo de acción del ejercicio en el sistema inmune.

Palabras clave

Virus, estilo de vida, vitaminas, sistema inmune, ejercicio.

Abstract

The role of lifestyles on the immune system is currently being studied. Respiratory viral infections are a cause of morbidity and mortality in adults, and can cause serious conditions. A balanced diet, consumption of micronutrients and exercise have possible benefits in the evolution of these infections. A narrative review was carried out using bibliographic reviews and original articles obtained in PubMed, SciELO, HINARI and Elsevier. Studies describe that the consumption of vitamin supplements modulates the susceptibility to pathogens due to their antioxidant activity and allows the proper functioning of innate and adaptive immunity. Along with this, lipids and carbohydrates in the diet are basic elements of the immune system cells and, accompanied with 45 minutes of moderate exercise, improve the immune response and reduce the risk of respiratory viral infections. The consumption of micronutrients, moderate intensity aerobic exercise and a balanced diet, are factors that decrease the duration of symptoms due to acute respiratory viral infections in adults. However, the exact mechanism of action of exercise on the immune system is still unknown.

Keywords

Virus, life style, vitamins, immune system, exercise.

Introducción

El sistema inmune es una red de elementos que colaboran entre sí para reconocer agentes infecciosos y coordinar su eliminación¹. Un estilo de vida sedentario combinado con una elevada ingesta calórica y altos contenidos

en grasa son factores que alteran su función normal y predisponen a enfermedades infecciosas virales². Sobrepeso, obesidad, desnutrición y deficiencia de micronutrientes pueden ocasionar inmunosupresión, aumento de la frecuencia de infecciones y una respuesta disminuida de anticuerpos³.



ACCESO ABIERTO

Lifestyle factors with immunomodulatory effect against respiratory viral infections in adults

Citación recomendada:

Rosales Hernández AM, Villeda Ortiz VA, Fuentes Rodríguez VC. Factores del estilo de vida con efecto inmunomodulador ante infecciones virales respiratorias en el adulto. *Alerta*. 2022;5(2):139-145. DOI: 10.5377/alerta.v5i2.12803

Recibido:

21 de octubre de 2021.

Aceptado:

22 de marzo de 2022.

Publicado:

20 de julio de 2022.

Contribución de autoría:

AMRH¹, VAVO², VCFR³: concepción del estudio, diseño del manuscrito, redacción, revisión y edición. AMRH¹, VAVO²: búsqueda bibliográfica; recolección, análisis y manejo de datos.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Las infecciones asociadas a virus de tipo respiratorio generalmente son autolimitadas y benignas; sin embargo, según el nivel de vulnerabilidad del paciente, pueden agravar un cuadro, especialmente en inmunocomprometidos⁴. Entre los agentes con mayor virulencia a nivel epidemiológico están el virus sincitial respiratorio, adenovirus y coronavirus⁵.

El sistema inmune requiere múltiples micronutrientes para desempeñar sus funciones; por lo tanto, a raíz de la pandemia por la COVID-19, varios países latinoamericanos, están utilizando el consumo de vitamina C, vitamina D, hierro y zinc⁶.

La actividad física es otro factor relacionado al grado de respuesta inmune. El tejido adiposo en personas obesas contiene macrófagos que provocan inflamación de bajo grado, inhibiendo la inmunidad⁷. Sin embargo, Simpson *et al.*, establecen que el ejercicio promueve un estado proinflamatorio. Por lo tanto, ante una infección de vías respiratorias, un adulto sano debe esperar un promedio de diez días para regresar al ejercicio aeróbico moderado^{8,9}.

La rutina de ejercicio de moderada intensidad y corta duración está recomendada, ya que beneficia al sistema inmune, reduce el estrés oxidativo, aumenta la deficiencia de generación de energía y disminuye la respuesta inflamatoria limitando el desarrollo de enfermedades crónicas¹⁰. Por tal motivo, el presente trabajo de investigación tiene como objetivo identificar la influencia de factores del estilo de vida con potencial efecto inmunomodulador ante infecciones respiratorias virales en los adultos.

Discusión

Factores del estilo de vida con posible efecto inmunomodulador

La Organización Mundial de la Salud define los estilos de vida saludables como «una forma general de vida basada en la interacción entre las condiciones de vida en un sentido amplio y los patrones individuales de conducta determinados por factores socioculturales y características personales»¹¹. Se reconoce que varios factores del estilo de vida desempeñan un papel importante en la modificación positiva de la salud.

Actualmente se ha evidenciado a los factores de estilo de vida saludables contribuyen como agentes inmunomoduladores, entre ellos, la alimentación adecuada, el sueño óptimo y realizar el ejercicio físico y otras actividades sociales o mentales, así como evitar hábitos nocivos como el consumo de alcohol, tabaco u otras sustancias^{12,13}.

Dieta y su efecto en el sistema inmune

López *et al.* describen que un adecuado aporte de nutrientes y energía mejora el funcionamiento del sistema inmune¹⁴. Se ha demostrado que la alimentación adecuada tiene efectos beneficiosos en el sistema inmunológico, debido a que proporciona defensas al hospedero contra las infecciones¹⁵.

La importancia de mantener una dieta balanceada está relacionada con el aporte de nutrientes puesto que tanto la malnutrición, ya sea, la obesidad o la desnutrición, afecta la inmunocompetencia del cuerpo¹⁶. Dichos estados nutricionales conllevan a una atrofia inducida del timo y desgaste del tejido linfático periférico, aumentando el riesgo de presentar infecciones¹⁶. Las personas con obesidad presentan una disminución notable en los linfocitos T y B; sin embargo, no se logró concluir el mecanismo responsable del aumento del riesgo de infecciones ni la poca respuesta de anticuerpos en estos sujetos¹⁷.

Un adulto requiere un consumo promedio de 2000 calorías por día para mantener la inmunocompetencia a través de un buen estado nutricional. Por consiguiente, al disminuir en 20 % el consumo de las necesidades energéticas diarias, aumenta el riesgo de infecciones microbianas y neumonía¹⁵.

Debe existir un balance de la entrada de energía al organismo para fortalecer el sistema inmune; dicha fuente de energía gira alrededor de los carbohidratos. Sin embargo, esto no significa promover una ingesta excesiva, ya que podría provocar un exceso de masa corporal con efecto negativo en la salud¹⁴. Por ello, se debe mantener una relación entre los carbohidratos y las grasas de 70:30.

Tan crucial como cualquier componente en las dietas, los lípidos son sustancias que tienen una fuerte influencia en la modulación del sistema inmune. La composición de ácidos grasos presentes en los linfocitos se altera proporcionalmente con los presentes en la dieta¹⁸; por lo tanto, De Pablo *et al.*, sugieren un rol de los lípidos proporcionados en la dieta, influyendo en la composición de las células proinflamatorias del sistema inmune¹⁷.

Factores como una alimentación adecuada y una exposición solar para la absorción de vitamina D (con protectores de los rayos ultravioleta), brindan la cantidad necesaria de nutrientes y vitaminas al cuerpo de una manera fácil y efectiva. Sin embargo, cuando esto no es posible o no se logra llegar a los niveles adecuados, se puede hacer uso de suplementos vitamínicos¹⁸.

Consumo de vitaminas, micronutrientes y riesgo de contraer infecciones virales respiratorias

Las vitaminas son nutrientes esenciales que no pueden ser sintetizados por el cuerpo humano, por lo que se encuentran como suplementos alimenticios. Al ser antioxidantes, ayudan en el equilibrio de radicales libres los cuales dañan la estructura integral de las células del sistema inmune. Los neutrófilos y los macrófagos producen radicales libres superóxidos y H_2O_2 , esenciales para la defensa contra invasores. En este estado, las vitaminas son necesarias para regular las reacciones que liberan los radicales libres y como resultado, se relacionan con la modulación de la susceptibilidad o resistencia del huésped a patógenos infecciosos¹⁸.

La vitamina C o ácido ascórbico se clasifica como un antioxidante clave en la síntesis de colágeno, carnitina y catecolaminas; además, disminuye el daño que ocasionan los radicales libres, que influyen en el envejecimiento y en procesos tumorales, así como contribuye al metabolismo del colesterol y distintas reacciones químicas¹⁹.

Además de reducir el estrés oxidativo, la vitamina C se encuentra acumulada en leucocitos, monocitos y neutrófilos. Se cree que las concentraciones en dichas células ayudan a prevenir daños por oxidantes del ambiente y así evita que dichas células sean fagocitadas^{18,19}.

La vitamina D también se caracteriza por ser un excelente modulador en la respuesta inflamatoria y en la prevención de infecciones. Como antioxidante, es responsable de la protección de los ácidos grasos presentes en las membranas contra la peroxidación de lípidos, radicales libres y átomos de oxígeno, convirtiéndose en el antioxidante más importante encontrado en la membrana lipídica. Los niveles séricos de vitamina D están directamente involucrados con la formación de células del sistema inmune, como macrófagos, monocitos, células dendríticas y linfocitos T y B²⁰.

Debido al efecto inmunomodulador que presenta la vitamina C, se recomienda una toma profiláctica que logre mantener los niveles adecuados en plasma de 100-200 mg/día para prevenir infecciones del tracto respiratorio e infecciones sistémicas¹⁹. Ran *et al.* reportan en un metaanálisis que la ingesta de vitamina C mejora significativamente síntomas como fiebre (p 0,009), dolor de pecho (p 0,03) y escalofríos (0,01)²¹.

Se recomienda la suplementación con vitamina C y D ya que estas causan una reducción significativa en el riesgo e impacto

de las infecciones del tracto respiratorio superior e inferior como el resfriado común y neumonía, incluyendo la severidad de la enfermedad y el riesgo de muerte en adultos mayores²².

Estos resultados coinciden con los de Johnston *et al.* que reportan que el consumo de vitamina C reduce la duración del resfriado en un 59 % en comparación del grupo con placebo (-3,2 días, IC95 % -7,0-0,6, p 0,06). Pero la gravedad de los síntomas y el impacto de este en la vida cotidiana no difirió entre ambos grupos²⁵. La suplementación con vitamina C en infecciones respiratorias agudas no está justificada ya que esta no reduce su incidencia; sin embargo, debido a su bajo costo y a su efecto en la disminución de los síntomas puede valorarse dependiendo del caso²⁴.

La vitamina D induce a péptidos antimicrobianos como la catelicidina la cual altera las membranas de virus, hongos e incluso algunas bacterias como el *Mycobacterium tuberculosis*²⁵, además ésta disminuye la tormenta de citocinas que ocurre en infecciones virales severas como la enfermedad por coronavirus; niveles de vitamina D de 30 ng/mL son requeridos para una adecuada producción de ésta y para reducir incidencia de infecciones respiratorias²⁶.

Se ha descrito la importancia de la vitamina D en diferentes infecciones virales, como la producción de los péptidos LL 37 y β -defensina en la infección por virus sincitial respiratorio los cuales impiden la entrada del virus en el organismo disminuyendo su propagación en el huésped²⁷. Se ha relacionado que la suplementación con vitamina D también mejora los resultados y previene la recurrencia de infecciones por el virus de la hepatitis C²⁶. Además, la suplementación con vitamina D se recomienda en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana ya que los niveles de esta son un indicador del pronóstico de la enfermedad y niveles adecuados pueden mejorar el curso de la enfermedad^{25,26}.

La suplementación diaria o semanal de vitamina D resulta en la reducción significativa en experimentar al menos una infección respiratoria aguda (OR 0,88, IC95 % 0,81-0,96, p 0,003; NNT 33, IC95 % 20-101, p < 0,001)²⁸. Existe una relación importante entre la deficiencia de vitamina D y la mortalidad por COVID-19 especialmente en adultos mayores que son los que tienen con mayor frecuencia niveles más bajos de esta²⁹.

Los micronutrientes tienen un papel importante en la respuesta inmune innata mediante el desarrollo de barreras físicas, regulan la actividad de neutrófilos y macrófagos, así como los procesos inflamatorios

mediante la producción de citoquinas y su efecto antioxidante; mientras que en la respuesta adaptativa permiten una adecuada diferenciación linfocitaria, proliferación de citoquinas, anticuerpos y células de memoria¹⁹.

Una nutrición adecuada es necesaria para una función correcta del sistema inmune en todas las etapas de la vida debido a que un consumo inadecuado de micronutrientes aumenta la susceptibilidad a infecciones especialmente en el adulto, en el cual una gran variedad de factores en el estilo vida producen estrés oxidativo³⁰.

Se ha establecido que una ingesta adecuada de vitaminas y minerales presenta beneficios para la respuesta inmune innata y adaptativa principalmente de las vitaminas A, B12, C, D y elementos traza como el zinc^{31,32}.

Mantener las cantidades adecuadas de cada micronutriente es crucial para el adecuado funcionamiento del sistema inmune debido a que las deficiencias de vitaminas y elementos esenciales alteran la respuesta ante agentes patógenos, ya que al presentarse una infección se exagera la malnutrición de micronutrientes y aumenta la demanda de estos, afectando aspectos importantes como alteraciones en la integridad de la piel y membranas mucosas, quimiotaxis, la respuesta humoral y la inmunidad mediada por células³³.

El zinc favorece la producción de anticuerpos, influye en la actividad de macrófagos y regula la apoptosis linfocitaria. Se ha demostrado que la inclusión de este mineral en la dieta, además de su aportación al fortalecimiento de los componentes del sistema inmune, también ayuda a mejorar la absorción intestinal y favorecer el crecimiento³⁴, además el zinc es un componente de múltiples factores de transcripción y enzimas y tiene un papel importante en la expresión de genes y división celular³⁵. La suplementación con zinc reduce la duración de las infecciones respiratorias agudas de manera considerable y que previene la mortalidad en neumonías severas³⁶. En un estudio de cohorte la suplementación con 45 mg de zinc al día demostró una reducción en la incidencia del resfriado común (p 0,067) de otras infecciones y fiebre durante el estudio³⁷.

La importancia del zinc como antiviral puede separarse en dos categorías: suplementación para mejorar la respuesta antiviral y tratamiento, específicamente para inhibir la replicación viral. Reportan que el zinc *in vitro* reduce significativamente la replicación del virus de la influenza e inhibe la elongación del coronavirus SARS-CoV-2^{38,39}.

Consecuentemente, se observó un aumento en el consumo de suplementos a raíz de la pandemia por la COVID-19, lo que obligó a los médicos a hacer énfasis en el consumo adecuado de micronutrientes y evitar un exceso que puede llevar a síntomas como náuseas, vómitos, cefalea, piel seca, entre otros⁴⁰.

El ejercicio y su efecto en el sistema inmune

Un estilo de vida sedentario se asocia con adiposidad abdominal, un estado proinflamatorio y un mayor riesgo de infección¹⁰.

Se ha demostrado el profundo impacto que el ejercicio tiene en el sistema inmunológico. Practicar ejercicio físico regularmente promueve mejoras en la calidad de vida y puede actuar en la respuesta inmune, reduciendo el riesgo de desarrollar procesos inflamatorios sistémicos y estimulando la inmunidad celular¹⁰.

El ejercicio físico y el entrenamiento con ejercicios aeróbicos de intensidad moderada, es decir, hasta 45 minutos, mejoran las respuestas inmunitarias a la vacunación, reducen el riesgo de infecciones virales y mejoran varios marcadores inmunitarios en varios estados de enfermedad, incluidos cáncer y enfermedades cardiovasculares^{41,42}.

Por el contrario, Walsh *et al.* demuestran que el ejercicio de alta intensidad, generalmente practicado por atletas de alto rendimiento se han asociado con inmunidad celular y mucosa suprimida, aumento de los síntomas de infecciones del tracto respiratorio superior, reactivación viral latente y respuestas inmunitarias deterioradas a vacunas y antígenos nuevos⁹.

Práctica de ejercicio y riesgo de contraer infecciones virales respiratorias

El buen funcionamiento del sistema inmune se debe impulsar desde antes de que se presente la infección. El ejercicio aeróbico de moderada intensidad, estimula el intercambio y redistribución de células inmunes presentes en la circulación y tejidos periféricos. Cada sesión aeróbica mejora la actividad de los macrófagos tisulares y ayuda al movimiento de inmunoglobulinas, citocinas antiinflamatorias, neutrófilos, células B inmaduras y linfocitos. Un ejercicio intenso mayor a una hora diaria disminuye la circulación de dichas células, sin embargo, todo esto se mantiene en debate debido a la falta de estudios que respalden esta respuesta⁴³.

Chubak *et al.* realizaron un estudio en mujeres posmenopáusicas obesas y se-

dentarias, divididos en dos grupos, uno de ejercicio de moderada intensidad y el otro grupo de sesiones de estiramiento, ambos de 45 minutos de duración, por un período de 12 meses, se encontró que el grupo que realizó ejercicio moderado presentó menor incidencia de síntomas respiratorios que el grupo de estiramiento⁴⁴.

Klentrou *et al.* encontró que un promedio de 12 semanas de ejercicio moderado lograba reducir los síntomas de infecciones respiratorias e iba correlacionado con un aumento de IgA, sin embargo, aún no hay estudios que expliquen dicha relación para probar esta teoría⁴⁵.

Otra teoría de la inmunosupresión provocada por el ejercicio extenuante es brindada por Simpson *et al.*, quienes establecen que la función de biomarcadores del sistema inmune (células NK, linfocitos, neutrófilos, IgA, entre otros) se ven alteradas durante horas e incluso días durante la recuperación del cuerpo tras un ejercicio intenso, haciendo más accesible la entrada de patógenos. Sin embargo, aunque es bien conocido que esto aumenta el estado proinflamatorio y puede alterar la respuesta inmunitaria, se desconoce exactamente el mecanismo de acción de este fenómeno ya que por cuestiones éticas no hay muchos estudios sobre el tema⁸.

Financiamiento

No hubo fuentes de financiamiento para la elaboración de este manuscrito.

Referencias bibliográficas

1. Castellanos-Bueno R. La respuesta inmunitaria. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo*. 2020;7(2):55-61. Disponible en: <https://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/584/762>
2. Leiva AM, Martínez MA, Cristi-Montero C, Salas C, Ramírez-Campillo R, Díaz Martínez X, *et al.* El sedentarismo se asocia a un incremento de factores de riesgo cardiovascular y metabólicos independiente de los niveles de actividad física. *Rev. méd. Chile*. 2017;145(4):458-467. DOI: 10.4067/S0034-98872017000400006
3. Childs CE, Calder PC, Miles EA. Diet and Immune Function. *Nutrients*. 2019;11(8). DOI: 10.3390/nu11081933
4. Lupo S, Welker G, Agostini M, Lupo S. Enfermedad pulmonar crónica en pacientes VIH positivos con inmunidad conservada. *Rev. Med. Rosario*. 2018;84:11-16. Disponible en: <http://caecihs.uai.edu.ar/libros%20y%20art%20C3%ADculos/Lupo%20-%20ENFERMEDAD%20PULMONAR%20CR%20C3%93NICA%20EN%20PACIENTES%20VIH.pdf>
5. Pintos Pascual I, Muñoz Rubio E, Alarcón Tomás A, Ramos Martínez A. Infecciones por virus de la gripe y virus respiratorios. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2018;12(56):3291-3297. DOI: 10.1016/j.med.2018.04.019
6. Bonvecchio A, Pacheco Miranda S, Irizarry L, Herrera Cuenca M, Tijerina Walls MV, Bernal J, *et al.* Recomendaciones de micronutrientes para grupos vulnerables en contexto de desnutrición, durante la pandemia de COVID-19 en Latinoamérica. *ALAN*. 2020;69(4):259-273. DOI: 10.37527/2019.69.4.006
7. Richard C, Wadowski M, Goruk S, Cameron L, Sharma AM, Field CJ. Individuals with obesity and type 2 diabetes have additional immune dysfunction compared with obese individuals who are metabolically healthy. *BMJ Open Diab Res Care*. 2017;5(1):e000379. DOI: 10.1136/bmjdr-2016-000379
8. Simpson RJ, Campbell JP, Gleeson M, Krüger K, Nieman DC, Pyne DB, *et al.* Can exercise affect immune function to increase susceptibility to infection? *Exerc Immunol Rev*. 2020;26:8-22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32139352>
9. Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, Gleeson M, Woods JA, Bishop NC, Flesher M, *et al.* Position statement. Part one: Immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev*. 2011;17:6-63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21446352/>
10. Scheffer D da L, Latini A. Exercise-induced immune system response: Anti-inflammatory status on peripheral and central organs. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2020;1866(10):165823. DOI: 10.1016/j.bbadis.2020.165823
11. Cerón Souza C. Editorial. *Univ. Salud*. 2012;14(2):115. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-71072012000200001&lng=en
12. Zaman R, Hankir A, Jemni M. Lifestyle Factors and Mental Health. *Psychiatr Danub*. 2019;31(3):217-220. Disponible en: <https://hrcak.srce.hr/file/382167>
13. Petrides J, Collins P, Kowalski A, Sepede J, Vermeulen M. Lifestyle Changes for Disease Prevention. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2019;46(1):1-12. DOI: 10.1016/j.pop.2018.10.003
14. López Plaza B, Bermejo López LM. Nutrición y trastornos del sistema inmune. *Nutr Hosp*. 2017;34(4):68-71. DOI: 10.20960/nh.1575

15. Garcés García-Espinoza L. Recomendaciones alimentarias y nutrimentales para el sostén de la inmunocompetencia. *Revista Cubana de Alimentación y Nutrición*. 30(1):S42-S54. Disponible en: http://www.revalnutricion.sld.cu/index.php/rcan/article/view/989/pdf_221
16. San Miguel Simbrón JL. El timo y el estado nutricional en niños preescolares residentes de gran altitud. *Hosp. Clín*. 2017;58(2):20-27. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-67762017000200004&lng=es&nrm=iso
17. De Pablo MA, Álvarez De Cienfuegos G. Modulatory effects of dietary lipids on immune system functions. *Immunol Cell Biol*. 2000;78(1):31-39. DOI: 10.1046/j.1440-1711.2000.00875.x
18. Khadim RM, Al-Fartusie FS. Antioxidant vitamins and their effect on immune system. *J. Phys.: Conf. Ser.* 2021;1853(1). DOI: 10.1088/1742-6596/1853/1/012065
19. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*. 2017;9(11):e1211. DOI: 10.3390/nu9111211
20. Abrams SA. Vitamin D in Preterm and Full-Term Infants. *Ann Nutr Metab*. 2020;76(2):6-14. DOI: 10.1159/000508421
21. Ran L, Zhao W, Wang J, Wang H, Zhao Y, Tseng Y, *et al*. Extra Dose of Vitamin C Based on a Daily Supplementation Shortens the Common Cold: A Meta-Analysis of 9 Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int*. 2018;2018. DOI: 10.1155/2018/1837634
22. Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients*. 2020;12(4). DOI: 10.3390/nu12041181
23. Johnston CS, Barkyoumb GM, Schumacher SS. Vitamin C Supplementation Slightly Improves Physical Activity Levels and Reduces Cold Incidence in Men with Marginal Vitamin C Status: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2014;6(7):2572-2583. DOI: 10.3390/nu6072572
24. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Acute Respiratory Infections Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;2013(5):1-95. DOI: 10.1002/14651858.CD000980.pub4
25. Amado Diago CA, García-Unzueta MT, Fariñas M del C, Amado JA. Antibióticos humanos modulados por calcitriol: nuevos aspectos fisiopatológicos de la hipovitaminosis D. *Endocrinología y Nutrición*. 2016;63(2):87-94. DOI: 10.1016/j.endonu.2015.09.005
26. Mansur JL, Tajer C, Mariani J, Insera F, Ferder L, Manucha W. El suplemento con altas dosis de vitamina D podría representar una alternativa promisoría para prevenir o tratar la infección por COVID-19. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2020;32(6):267-277. DOI: 10.1016/j.arteri.2020.05.003
27. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients*. 2013;5(7):2502-2521. DOI: 10.3390/nu5072502
28. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, *et al*. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:e6583. DOI: 10.1136/bmj.i6583
29. 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(7):1195-1198. DOI: 10.1007/s40520-020-01570-8
30. Maggini S, Pierre A, Calder PC. Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course. *Nutrients*. 2018;10(10):e1531. DOI: 10.3390/nu10101531
31. Peake JM, Neubauer O, Walsh NP, Simpson RJ. Recovery of the immune system after exercise. *J Appl Physiol*. 2017;122(5):1077-1087. DOI: 10.1152/jappphysiol.00622.2016
32. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*. 2020;12(1). DOI: 10.3390/nu12010236
33. Pecora F, Persico F, Argentiero A, Neglia C, Esposito S. The Role of Micronutrients in Support of the Immune Response against Viral Infections. *Nutrients*. 2020;12(10). DOI: 10.3390/nu12103198
34. Román Casas M, Alva Chaire A, Pinzón Navarro AP, Carvajal Aguilera KG. Papel inmunomodulador y antioxidante del zinc y el selenio en el tratamiento coadyuvante de infecciones respiratorias graves. *Rev Educ Bioquímica*. 2016;35(1):3-10. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revedubio/reb-2016/reb161b.pdf>
35. Wessels I, Maywald M, Rink L. Zinc as a Gatekeeper of Immune Function. *Nutrients*. 2017;9(12). DOI: 10.3390/nu9121286
36. Abioye AI, Bromage S, Fawzi W. Effect of micronutrient supplements on influenza and other respiratory tract infections among adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob*

- Health. 2021;6(1):e003176. DOI: 10.1136/bmjgh-2020-003176
37. Wu D, Lewis ED, Pae M, Meydani SN. Nutritional Modulation of Immune Function: Analysis of Evidence, Mechanisms, and Clinical Relevance. *Front. Immunol.* 2019;9. DOI: 10.3389/fimmu.2018.03160
 38. Marreiro D do N, Clímaco Cruz KJ, Soares de Oliveira AR, Silva Morais JB, Silva de Almendra Freitas B de JE, Rodrigues de Sousa Melo S, *et al.* Antiviral and immunological activity of zinc and possible role in COVID-19. *Br J Nutr.* 2022;127(8):1172-1179. DOI: 10.1017/S0007114521002099
 39. Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. The Role of Zinc in Antiviral Immunity. *Advances in Nutrition.* 2019;10(4):696-710. DOI: 10.1093/advances/nmz013
 40. Restrepo J. Micronutrientes, inmunidad y COVID-19: una revisión narrativa. *Rev. Nutr. Clin. Metab.* 2021;4(3):35-50. DOI: 10.35454/rncm.v4n3.184
 41. Suzuki K. Chronic Inflammation as an Immunological Abnormality and Effectiveness of Exercise. *Biomolecules.* 2019;9(6). DOI: 10.3390/biom9060223
 42. Amoretti M, Amsler C, Bonomi G, Bouchta A, Bowe P, Carraro C, *et al.* Production and detection of cold antihydrogen atoms. *Nature.* 2002;419(6906):456-459. DOI: 10.1038/nature01096
 43. Ranasinghe C, Ozemek C, Arena R. Exercise and well-being during COVID 19 - time to boost your immunity. *Expert Review of Anti-infective Therapy.* 2020;18(12):1195-1200. DOI: 10.1080/14787210.2020.1794818
 44. Chubak J, McTiernan A, Sorensen B, Wener MH, Yasui Y, Velasquez M, *et al.* Moderate-Intensity Exercise Reduces the Incidence of Colds Among Postmenopausal Women. *The American Journal of Medicine.* 2006;119(11):937-942. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.06.033
 45. Klentrou P, Cieslak T, MacNeil M, Vintinner A, Plyley M. Effect of moderate exercise on salivary immunoglobulin A and infection risk in humans. *European Journal of Applied Physiology.* 2002;87(2):153-158. DOI: 10.1007/s00421-002-0609-1