

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

DOI: 10.5377/alerta.v5i1.12563

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

1-4. Universidad Dr. José Matías Delgado, Antiguo Cuscatlán, El Salvador.

*Correspondencia

✉ marcela_rosales94@hotmail.com

1. 0000-0002-7575-497X

Resumen

Actualmente se estudia el rol de los estilos de vida sobre el sistema inmunológico. Las infecciones virales respiratorias son una causa de morbilidad en el adulto y pueden ocasionar cuadros graves. Una dieta adecuada, el consumo de micronutrientes y el ejercicio presentan posibles beneficios en la evolución de estas infecciones. Se realizó una revisión bibliográfica narrativa utilizando revisiones bibliográficas y artículos originales obtenidos por PubMed, SciELO, HINARI y Elsevier. Estudios describen que el consumo de suplementos vitamínicos modula la susceptibilidad a agentes patógenos debido a su actividad antioxidante y permiten el funcionamiento adecuado de la inmunidad innata y adaptativa. Junto a ello, los lípidos y los carbohidratos de la dieta son elementos básicos de las células del sistema inmune y, acompañado con 45 minutos de ejercicio moderado, mejora la respuesta inmune y reduce 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, ya que por cuestiones éticas no hay muchos estudios sobre el tema.

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. An adequate diet, consumption of micronutrients and exercise have possible benefits in the evolution of these infections. A narrative bibliographic review was carried out using bibliographic reviews and original articles obtained by 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, the lipids and carbohydrates in the diet are basic elements of the cells of the immune system 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 since for ethical reasons there are not many studies on the subject.

Keywords

needles, acute pain, pain management, patient satisfaction, virtual reality

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. La malnutrición puede ocasionar inmunosupresión, aumento de la frecuencia de infecciones y respuesta disminuida de anticuerpos³.

Las infecciones asociadas a virus de tipo respiratorio generalmente son autolimita-



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):páginas. DOI: doi

Recibido:

21 de octubre de 2021.

Aceptado:

22 de marzo de 2022.

Publicado:

27 de enero de 2022.

Contribución de autoría:

AMRH¹, VAVO², VCFR³: Concepción del estudio, diseño del manuscrito, redacción, revisión y edición.

AMRH¹, VAVO²: Búsqueda bibliográfica, recolección de datos, análisis de datos, manejo de datos y software

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no hubo conflicto de intereses para la elaboración de este manuscrito.

das 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 COVID-19, varios países latinoamericanos, incluyendo El Salvador, están promoviendo 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 y col., 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 10 días para regresar al ejercicio aeróbico moderado⁸.

Scheffer y col. recomiendan una rutina de ejercicio de moderada intensidad y corta duración, ya que es beneficioso para el sistema inmune. El ejercicio de este tipo reduce el estrés oxidativo y aumenta la deficiencia de generación de energía, limitando las enfermedades inflamatorias⁹. 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 el adulto.

Discusión

Factores del estilo de vida con posible efecto inmunomodulador

La Organización Mundial de la Salud (OMS) 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”¹⁰. Se ha reconocido que varios factores del estilo de vida desempeñan un papel importante en la modificación positiva de las enfermedades médicas. Estos incluyen comer alimentos saludables, mayor actividad física, dejar de fumar, evitar el alcohol y las sustancias ilícitas¹¹.

En la actualidad se encuentra en estudio la función de los factores de estilo de vida saludable como agentes inmunomoduladores; entre dichos factores se encuentran la nutrición, la actividad física, el sueño y el

consumo de sustancias como suplementos vitamínicos¹².

Dieta y su efecto en el sistema inmune

López y col. describen que un adecuado aporte de nutrientes y energía mejora el funcionamiento del sistema inmune¹³. Se ha demostrado que la alimentación adecuada tiene efectos beneficiosos en el sistema inmunológico, ya que proporciona defensas del huésped contra la infección¹⁴.

La importancia de mantener una dieta balanceada está en que tanto la malnutrición, la desnutrición y la obesidad afectan la inmunocompetencia del cuerpo. Dichos estados nutricionales conllevan a una atrofia inducida del timo y desgaste del tejido linfático periférico, aumentando el riesgo de presentar infecciones. 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 sujetos¹⁵.

Un adulto requiere un consumo de 2000 kcal/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 neumonía¹⁶.

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, se debe mantener especial atención, ya que podría implicar un exceso de masa corporal, que conlleva un efecto negativo en la salud. Por ello, se debe mantener una relación carbohidratos-grasas de 70:30 respectivamente¹⁷.

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 por la dieta; por lo tanto, De Pablo y col., sugieren un rol aportado por los lípidos proporcionados en la dieta, influyendo en la composición de células proinflamatorias del sistema inmune¹⁸.

Factores como una dieta balanceada y exposición solar con precaución 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 adecua-

dos, se puede hacer uso de suplementos vitamínicos, de los cuales se hablarán más adelante.

Consumo de vitaminas

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 (ROS), quienes 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 ROS; como resultado, se relacionan con la modulación de la susceptibilidad o resistencia del huésped a patógenos infecciosos¹⁹.

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, y contribuye al metabolismo del colesterol y distintas reacciones químicas²⁰.

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^{19,20}.

La vitamina D también se caracteriza por ser un excelente modulador en la respuesta inflamatoria y para la prevención de infecciones. Como antioxidante, es responsable por la protección de 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, T, B y linfocitos²¹.

Por otra parte, el zinc es un mineral que actúa como cofactor de enzimas antioxidantes y participa en la modulación de respuesta inflamatoria. 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 favorece el crecimiento²².

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 infección. Además de facilitar la pérdida de peso, la actividad física regular disminuye la activación del sistema inmunológico y mejora la inmunovigilancia y la inmunocompetencia²³. Por lo tanto, hacer actividad física de manera regular reduce el riesgo de contraer infecciones virales y bacterianas²⁴.

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 celular²⁵. El ejercicio moderado tiene un fuerte impacto en el sistema inmunológico debido al efecto antiinflamatorio que brinda, por el contrario del ejercicio de alta intensidad, que promueve un estado proinflamatorio y una inflamación aguda²⁶.

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 cardiovasculares²⁷.

Por el contrario, Walsh y col. demuestran que ejercicio de alta intensidad, generalmente practicado por atletas de alto rendimiento, se ha 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 nuevos²⁸.

Consumo de micronutrientes y riesgo de contraer infecciones virales respiratorias

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 oxidativo²⁹.

Se ha establecido que una ingesta adecuada de vitaminas y minerales presenta beneficios para la respuesta inmune innata y adaptativa, principalmente las vitaminas A, B12, C, D y elementos trazadores como el Zinc^{30,31}.

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 células³².

Los micronutrientes tienen un rol 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 memoria. Pueden ser adquiridos mediante una dieta balanceada y adecuada exposición solar, como en el caso de la vitamina C; sin embargo, cuando dichas medidas no son suficientes, los suplementos son una opción viable para el paciente²⁰.

Debido al rol como inmunomodulador que presenta la vitamina C, se recomienda una toma profiláctica que logre mantener los niveles adecuados en plasma de vitamina C 100-200 mg/ día para prevenir infecciones del tracto respiratorio e infecciones sistémicas³³. Ran y col. 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)³⁴.

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 la neumonía, incluyendo la severidad de la enfermedad y el riesgo de muerte en adultos mayores³⁵.

Estos resultados coinciden con los de Johnston y col., 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, 95 % CI [-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 grupos³⁶. 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 caso³⁷.

La vitamina D induce a péptidos antimicrobianos como la catelicidina, que altera las membranas de virus, hongos e incluso algunas bacterias como el *Mycobacterium tuberculosis*; además, disminuye la tormenta de citoquinas que ocurre en infecciones virales severas como la enfermedad por coronavirus COVID-19. Niveles de vitamina D de 30 ng/ml son requeridos para una adecuada producción de esta y para reducir la incidencia de infecciones respiratorias³⁸.

Se ha descrito el rol 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 y disminuyen su propagación en el huésped. Se ha afirmado que la suplementación con vitamina D también mejora los resultados y previene la recurrencia de infecciones por el virus de la hepatitis C. 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^{39,40}.

La suplementación diaria o semanal de vitamina D resulta en una reducción significativa en experimentar al menos una infección respiratoria aguda (OR 0.88, 95 % intervalo de confianza 0.81 a 0.96, $P=0.003$; $P<0.001$; NNT=33, 95 % intervalo de confianza 20 a 101; 10933 participantes en 25 estudios)⁴¹. 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 esta⁴².

El zinc es un componente de múltiples factores de transcripción y enzimas y tiene un rol importante en la expresión de genes y división celular⁴³. La suplementación con zinc reduce la duración de las infecciones respiratorias agudas de manera considerable y previene la mortalidad en neumonías severas⁴⁴. Un estudio de cohorte la suplementación con zinc con 45 mg zinc/día demostró una reducción en la incidencia del resfriado común ($P=0.067$), de otras infecciones y fiebre durante el estudio⁴⁵.

El rol del zinc como antiviral puede separarse en dos categorías: suplementación para mejorar la respuesta antiviral y tratamiento con zinc, 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. Consecuentemente, se observó un aumento en el consumo de suplementos a raíz de

la pandemia por 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 otros⁴⁶.

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 la redistribución de células inmunes presentes en la circulación y en 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 respuesta⁴⁷.

Martin y col. realizaron un ensayo clínico en el cual evaluaron durante cinco meses tres poblaciones, incluidos atletas, personas que realizaban ejercicio recreacional y sedentarios, para observar la respuesta de su organismo ante una infección respiratoria viral. Evidenciaron que los síntomas y la duración de la enfermedad no fueron muy distintos entre atletas y personas sedentarias, a diferencia de los que realizaban ejercicio moderado, quienes tuvieron un promedio menor de dos días de enfermedad con síntomas más leves⁴⁸.

Por ello, sugieren que el riesgo de infecciones virales en atletas y personas que realizan ejercicio intenso a diario está relacionado con la IgA presente en la saliva. Esta inmunoglobulina se enlaza a organismos extraños, incluidos los virus de tipo respiratorio, y parece que su nivel disminuye ante un ejercicio exhaustivo. Klentrou 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 teoría⁴⁹.

Otra teoría de la inmunosupresión provocada por el ejercicio extenuante es brindada por Simpson y col., 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 tema⁵⁰.

Financiamiento

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

Referencias bibliográficas

1. Castellanos R. La respuesta inmunitaria. *Endocrinología, Diabetes, Metabolismo. Rev Endocrinología*. Junio 2020; 7: 55-61. Disponible en: <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/584/762>
2. Leiva A, Martínez M, Montero C, Salas C, Ramírez R, Díaz X, *et al.* El sedentarismo se asocia a un incremento de riesgo cardiovascular y metabólico independiente de los niveles de actividad física. *Rev Med Chile*, abril 2017; 145(4). Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872017000400006
3. Childs CE, Calder PC, Miles EA. Diet and immune function. *Nutrients*. 2019;11(8):1933. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6723551/pdf/nutrients-11-01933.pdf>
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: <https://bit.ly/3OFi9AV>
5. Pascual P, Muñoz E, Alarcón A, Ramos A. Infecciones por virus de la gripe y virus respiratorios. *Rev Elsevier*; mayo 2018, 12(56): 3291-3297. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541218301173>
6. Arenas A, Bernal J, Herrera M, Flores M, Gutiérrez M, Irizarry L, *et al.* Recomendaciones de micronutrientes para grupos vulnerables en contexto de desnutrición durante pandemia COVID-19 en Latinoamérica. *Rev de la Sociedad Latinoamericana de Nutrición*. 2019; 69(4). Disponible en: <https://bit.ly/3knEh4E>
7. Márquez Arabia JJ. Inactividad física, ejercicio y pandemia COVID-19. *VIREF Rev Educ Fis [Internet]*. 26 de mayo de 2020 [citado 28 de febrero de 2022]; 9(2):43-56. Disponible en: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/viref/article/view/342196>

8. Simpson RJ, Campbell JP, Gleeson M, Krüger K, Nieman DC, Pyne DB, Turner JE, Walsh NP. Can exercise affect immune function to increase susceptibility to infection? *Exerc Immunol Rev.* 2020; 26:8-22. PMID: 32139352. Available from: <https://bit.ly/3knmFG5>
9. Scheffer DDL, Latini A. Exercise-induced immune system response: Anti-inflammatory status on peripheral and central organs. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020 Oct 1;1866(10):165823. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7188661/>
10. Cerón Souza, C. Estilos de vida saludable. Editorial. *Revista Universidad y Salud* [Internet]. 2012 Dec [cited 2021 Oct 09]; 14(2): 115-115. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-71072012000200001&lng=en.
11. Zaman R, Hankir A, Jemni M. Lifestyle Factors and Mental Health. *Psychiatr Danub.* 2019 Sep;31(Suppl 3):217-220. PMID: 31488729. Available from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31488729/>
12. Petrides J, Collins P, Kowalski A, Sepede J, Vermeulen M. Lifestyle Changes for Disease Prevention. *Prim Care Clin Off Pract* 2019; 46 (1): 1-12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30704651/>
13. López Plaza B, Bermejo López L. Nutrición y trastornos del sistema inmune. *Nutr. Hosp.* [Internet]. 2017 [citado 2021 Jun 20]; 34(4): 68-71. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112017001000014
14. García-Espinosa L. Recomendaciones alimentarias y nutrimentales para el sostén de la inmunocompetencia. *Rev Cubana de Alimentación y Nutrición.* Cuba 2020; 30 (1): 42-54. Disponible en: http://www.revalnutricion.sld.cu/index.php/rcan/article/view/989/pdf_221
15. Smith HA, Gonzalez JT, Thompson D, Betts JA. Dietary carbohydrates, components of energy balance, and associated health outcomes. *Nutr Rev* 2017; 75:783-97. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29028272/>
16. De Pablo M, Álvarez G. Modulatory Effects of Dietary Lipids on Immune System Functions. *Immunology and Cell Biology.* 78 (1): 31-39. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10651927/>
17. Khadim R, Fartusie F. Antioxidant vitamins and their effect on the immune system. *Journal of Physics.* 2021; 1853: 1-12. Available from: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1742-6596/1853/1/012065/pdf>
18. Alvarado B, Alvarado T, De la Fuente C. Vitamina C: aliada de la salud. Universidad San Ignacio de Loyola. Agosto 2020: 6-106. Disponible en: http://repositorio.usil.edu.pe/bitstream/USIL/10225/1/2020_Blanco_Vitamina%20C.pdf
19. García C, Álvarez L, Gutiérrez N, Cabrera C. Determinación potenciométrica de vitamina C en naranja y mandarina. *Conference Proceedings UTMACH.* Julio 2018, 2(2): 54-62. Disponible en: <https://investigacion.utmachala.edu.ec/proceedings/index.php/utmach/article/view/272>
20. Carr A, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients.* 2017; 9(11). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5707683/>
21. Mansur J, Tajer C, Mariani J, Inserra F, Ferder L, Machuca W. Vitamin D high doses supplementation could represent a promising alternative to prevent or treat COVID-19 infection. *Clin Investig Arterioscler.* 2020; 32(6): 267-277. Available from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32718670/>
22. Román M, Alva A, Pinzón A, Carvajal A. Papel inmunomodulador y antioxidante del zinc y el selenio en el tratamiento coadyuvante de infecciones respiratorias graves. *Rev Educación Bioquímica.* Agosto 2016; 35(1): 3-10. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=75079>
23. Marcos A, Nova E, Montero A. Changes in the immune System are conditioned by nutrition. *Euro Journal Clinic Nutrition.* 57: 66-69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12947457/>
24. Reid MR, Drummond PD, Mackinnon LT. The effect of moderate aerobic exercise and relaxation on secretory immunoglobulin A. *Int J Sports Med.* 2001; 2:132-1377. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11281616/>
25. Scheffer, Débora da Luz, and Alexandra Latini. Exercise-induced immune system response: Anti-inflammatory status on peripheral and central organs. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020; 1866(10). Available From: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7188661/>
26. Suzuki K. Chronic Inflammation as an Immunological Abnormality and Effectiveness of Exercise. *Biomolecules* 9: 2019 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31181700/>
27. Duggal NA, Niemi G, Harridge SDR, Simpson RJ, and Lord JM. Can physical activity ameliorate immunosenescence and thereby reduce age-related multi-morbidity? *Nat Rev Immunol* 19: 563-572, 2019 Available from: <https://www.nature.com/articles/s41577-019-0177-9>

28. Simpson RJ, Campbell JP, Gleeson M, Krüger K, Nieman DC, PyneDB, Turner JE, Walsh NP. Can exercise affect immune function to increase susceptibility to infection? *Exerc Immunol Rev.* 2020;26:8-22. PMID: 32139352. Available from: <http://eir-isei.de/2020/eir-2020-008-article.pdf>
29. Maggini S, Pierre A, Calder PC. Immune function and micronutrient requirements change over the life course. *Nutrients.* 2018;10(10):1531. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6212925/>
30. Peake JM, Neubauer O, Walsh NP, Simpson RJ. Recovery of the immune system after exercise. *J Appl Physiol* (1985). 2017 May 1;122(5):1077-1087. Epub 2016 Dec 1. PMID: 27909225. Available from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27909225/>
31. 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):236. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7019735/>
32. 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):3198. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7589163/>
33. Simpson RJ, Kunz H, Agha N, and Graff R. Exercise and the Regulation of Immune Functions. *Prog Mol Biol Transl Sci* 135:355-380, 2015. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26477922/>
34. 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; 2018:1837634. Available From <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6057395/>
35. 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):1181. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC723074>
36. 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):2572-83. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4113757/>
37. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(1):CD000980. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8078152/>
38. Mansur JL, Tajer C, Mariani J, Inserra 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. *Clin Investig Arterioscler.* 2020;32(6):267-77. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7256522/>
39. Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, Gleeson M, Woods JA, Bishop NC, Fleshner M, Green C, Pedersen BK, Hoffman-Goetz L, Rogers CJ, Northoff H, Abbasi A, Simon P. Position statement. Part one: Immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev.* 2011; 17:6-63. PMID: 21446352. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21446352/>
40. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients.* 2013;5(7):2502–21 Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3738984/>
41. 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:i6583. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5310969/>
42. 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):1195–8 Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7202265/>
43. Wessels I, Maywald M, Rink L. Zinc as a gatekeeper of immune function. *Nutrients* [Internet]. 2017;9(12). Disponible en: <https://www.mdpi.com/resolver?pii=nu9121286>
44. 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 Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7818810/>
45. Wu D, Lewis ED, Pae M, Meydani SN. Nutritional modulation of immune function: Analysis of evidence, mechanisms, and clinical relevance. *Front Immunol.*2018;9:3160. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6340979/>
46. Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. The role of zinc in antiviral immunity. *Adv Nutr.* 2019;10(4):696–710. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6628855/>
47. 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. Available

- from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14787210.2020.1794818>
48. Martin S, Pence B, Woods J. Exercise and Respiratory Tract Viral Infections. *Exerc Sport Sci Rev.* 2010; 37 (4): 157-164. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2803113/pdf/nihms-139640.pdf>
49. Klentrou P, Cieslak T, MacNeil M, Vintinner A, Plyley M. Effect of moderate exercise on salivary immunoglobulin A and infection risk in humans. *Eur J Appl Physiol* 2002;87(2):153-8. Available from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12070626/>
50. Simpson R, Campbell J, Gleeson M, Krüger K, Nieman D, *et al.* Can exercise affect immune function to increase susceptibility to infection?. *Exercise Immunology Review.* 2020; 26: 8-22 Available from [cbl.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6628855/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6628855/)