

## Profesión

Jaume Borrás Ferré

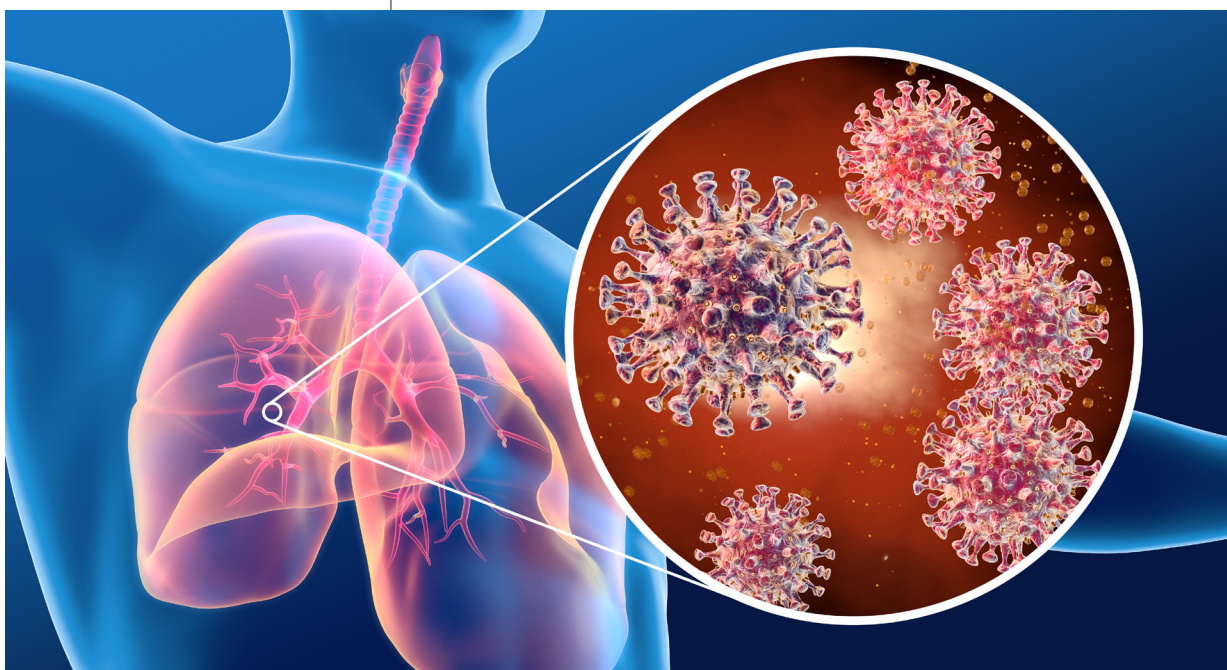
Director Médico.  
Brudylab, S.L.

“ El zinc ofrece propiedades antivíricas frente a la replicación de los virus RNA como SARS-coronavirus, y frente al virus de la hepatitis C »

# Por qué el triglicérido de DHA omega-3 con vitaminas y minerales puede contribuir al funcionamiento normal del sistema inmunitario en un entorno vírico epidémico

### El glutatión en la infección vírica<sup>1</sup>

El glutatión (GSH) es el principal antioxidante de las células humanas. Es un tripéptido formado por tres aminoácidos (cisteína, ácido glutámico y glicina), que optimiza la respuesta inflamatoria y activa las células inmunitarias. Los virus en general



# BRUDYPIO 1,5g

Tridocosahexanoína-AOX®

## Contribuye a dar soporte a la inmunidad

### Composición

\*IR: Ingesta de Referencia para 1 -3 cápsulas



DENOMINACIÓN	C.N.	PRESENTACIÓN
BRUDYPIO 1,5g	158368.0	Caja 30 cápsulas
BRUDYPIO 1,5g	165081.8	Caja 90 cápsulas

	Por 1 cápsula	Por 2 cápsulas	Por 3 cápsulas	%IR*
<b>Ácidos grasos Omega-3</b>				
Ácido Docosahexaenoico (22:6ω3) (mg)	350	700	1050	-
Ácido Eicosapentaenoico (20:5ω3) (mg)	42,5	85	127,5	-
Ácido Docosapentaenoico (22:5ω3) (mg)	30	60	90	-
<b>Vitaminas</b>				
Vitamina A (µg RE)	133,3	266,6	400	17-33-50
Vitamina C (mg)	26,7	53,4	80	33-66-100
Vitamina E (mg α-TE)	4	8	12	33-66-100
Vitamina B1 (mg)	0,37	0,74	1,11	33-66-100
Vitamina B2 (mg)	0,47	0,94	1,41	33-66-100
Vitamina B3 (mg-NE)	5,3	10,6	15,9	33-66-100
Vitamina B6 (mg)	0,47	0,94	1,41	33-66-100
Vitamina B9 (µg)	66,7	133,4	200,1	33-66-100
Vitamina B12 (µg)	0,83	1,66	2,49	33-66-100
<b>Minerales</b>				
Zn (mg)	3,33	6,66	10	33-66-100
Cu (µg)	330	660	1000	33-66-100
Mn (mg)	0,66	1,32	2	33-66-100
Se (µg)	18,3	36,6	55	33-66-100
<b>Otros componentes</b>				
Luteína (mg)	3,33	6,66	10	-
Zeaxantina (mg)	0,33	0,66	1	-
Glutathión (mg)	2	4	6	-
Licopeno (mg)	2	4	6	-
Coenzima Q10 (mg)	2	4	6	-
Antocianidinas (mg)	5	10	15	-
Oleuropeína (µg)	0,8	1,6	2,4	-

### Nutrientes de BRUDYPIO que han demostrado potenciar la inmunidad

Contribución al funcionamiento / Protección normal*:	NUTRIENTES PRESENTES EN BRUDYPIO									
	A	C	E	B <sub>6</sub>	B <sub>9</sub>	B <sub>12</sub>	Zn	Cu	Se	Mn
Del sistema inmunitario	●	●		●	●	●	●	●	●	
Celular frente al daño oxidativo		●	●				●		●	●
Normal del sistema nervioso		●		●	●	●		●		
Función psicológica normal		●		●	●	●				
Formación normal de eritrocitos		●		●		●				
Disminuye el cansancio y la fatiga		●		●	●	●				
Metabolismo energético normal				●	●	●		●		●

\*Reglamento (UE) N° 432/2012 de la Comisión Europea de 16 de mayo de 2012



ESPECIALISTAS EN NUTRICIÓN MÉDICA | BRUDYLAB®

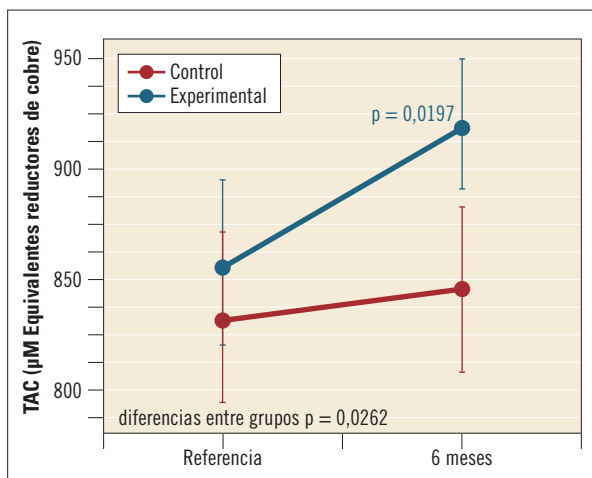


Figura 1. Capacidad Antioxidante Total

viven y se replican mejor en un entorno prooxidante<sup>1</sup>, es decir, cuando las células tienen niveles bajos de glutatión (GSH). El propio virus, al invadir y penetrar en las células huésped, genera fugas y pérdidas del GSH intracelular, lo cual hace que se altere el intercambio de iones en la membrana celular, que ocasiona una acidificación del entorno, ideal para que el virus tome el control de los mecanismos de síntesis de proteínas de la célula, para fabricar las propias proteínas del virus en lugar de producir las proteínas necesarias para el normal metabolismo de la célula. Eso intensifica la replicación del virus, que se automultiplica repetidamente. Además, parte de las proteínas de los virus son ricas en cisteína y, por lo tanto, este aminoácido fundamental para la síntesis del GSH es utilizado para producir las cubiertas proteicas del virus. Derivado de ello la producción de GSH se reduce, elevando el entorno oxidativo, con lo que el virus potencia su replicación, para eclosionar e infectar a nuevas células. La senectud va acompañada de un déficit en la producción celular de glutatión<sup>2</sup>, lo cual pone a este colectivo en una situación de vulnerabilidad frente a las infecciones víricas.

### La eclosión vírica y las citocinas

La eclosión vírica en los alveolos pulmonares genera una respuesta inflamatoria muy intensa en el tejido pulmonar, y se inicia la intensa producción de proteínas inflamatorias denominadas citocinas como la IL-6, IL-1 $\beta$ , el FNT- $\alpha$  y otras (tormenta de citocinas), que dañan el pulmón e inducen un edema (por encharcamiento de fluidos), generando una neumonía. El propio estrés oxidativo es el que activa el factor nuclear-kB (FN-kB) de las células responsables de sintetizar citocinas. Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal bloqueador de los receptores para la IL-6, que bloquea de manera efectiva la vía de transducción de señales de esta citocina, por lo que puede ser un medicamento efectivo para los pacientes graves de COVID-19<sup>3</sup>.

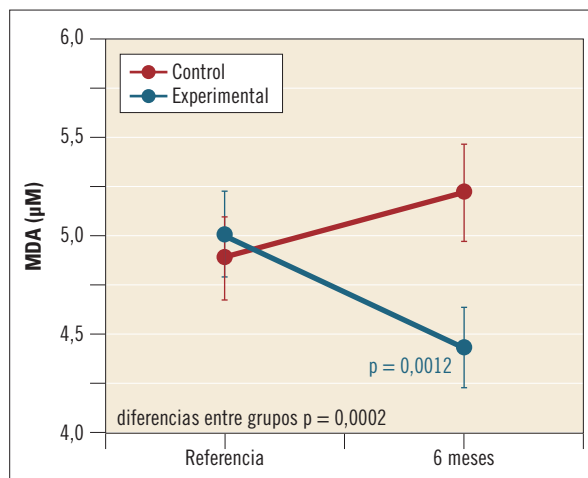


Figura 2. Peroxidación Lipídica

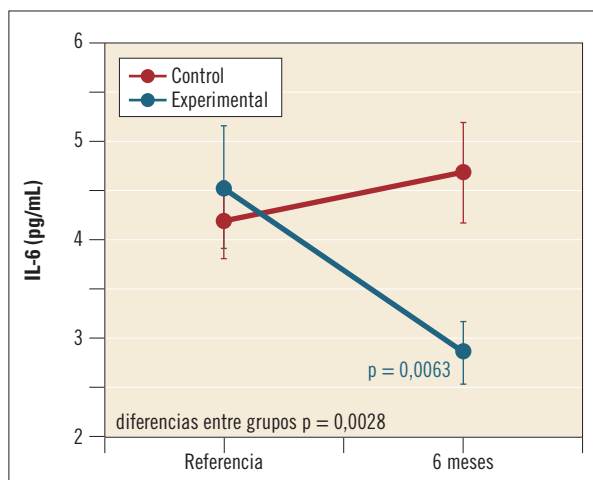
### Triglicérido de DHA de Brudy y el GSH

La suplementación con un triglicérido de DHA que tiene las características descritas en nuestra patente, enriquece las membranas celulares con DHA e induce la producción de GSH en el citoplasma, que se eleva entre un 200 y 300% por encima de lo habitual<sup>4</sup>. Ello induce a nivel plasmático una elevación significativa de la capacidad antioxidante total (TAC) y una significativa reducción en los niveles de peroxidación lipídica (MDA)<sup>5,6</sup>, en este caso, en 47 pacientes afectados de glaucoma pseudoexfoliativo<sup>7</sup>, aleatorizados al 50% a recibir (grupo experimental) o no recibir (grupo control) suplementación con 1 g/día durante 6 meses (figuras 1 y 2). Ello indica una intensa protección antioxidante sistémica como resultado de la suplementación. Este hecho supondría un obstáculo a la invasión vírica.

### Triglicérido de DHA Brudy, inhibición del factor nuclear-kB y de la síntesis de citocinas

También hemos constatado tanto en cultivos celulares<sup>8</sup> como en clínica humana que el mencionado triglicérido de DHA de Brudy inhibe la activación del FN-kB, como también lo hacen los corticoides, mitigando la neosíntesis de algunas citocinas proinflamatorias, entre las que se encuentran la IL-6, IL-1 $\beta$  y FNT- $\alpha$ , y que ello ocurre tanto a nivel de lágrima<sup>9-11</sup> como a nivel plasmático<sup>5-7,12</sup>. La figura 3 muestra la reducción significativa de los niveles plasmáticos de IL-6 tras 6 meses de suplementación en comparación con el grupo control no suplementado en los 47 pacientes afectados de glaucoma pseudoexfoliativo<sup>7</sup>.

El inconveniente de los corticoides es que son inmunosupresores y, por lo tanto, potencian la replicación del virus; por este motivo se contraindican en las infecciones víricas. En este sentido, el triglicérido de DHA ofrecería un efecto equivalente, pero sin los efectos inmunosupresores de éstos.



**Figura 3.** Niveles plasmáticos de IL-6

### Las vitaminas y los minerales en la inmunidad

El Comité Científico de la Sociedad Internacional de Inmunonutrición ha hecho público un comunicado (<http://www.immunonutrition-isin.org>) en el que concluye que, dada la compleja situación frente a la COVID-19 para la que no tenemos un tratamiento inmunológico ni vacuna, y ante la existencia de un grupo poblacional muy vulnerable de personas mayores, el consejo nutricional es clave por la existencia de evidencia científica a partir de estudios en animales de experimentación y en humanos sobre el papel beneficioso que ofrece la nutrición antioxidante en el normal funcionamiento de nuestro sistema inmune. En el mismo se aconseja una dieta rica y equilibrada, especialmente en frutas y verduras, para aumentar la ingesta de antioxidantes y elevar nuestras defensas. Y en cuanto a la población más vulnerable, con mayor riesgo, incrementar la ingesta de ciertos micronutrientes a través de la suplementación, porque se ha observado que estos micronutrientes son capaces de mejorar la inmunidad específica, precisamente la encargada de generar más anticuerpos.

La vitamina C participa en el crecimiento y la función de las células del sistema inmune como, por ejemplo, en la producción de anticuerpos, y ejerce una reducción en la duración de los síntomas del resfriado común<sup>13</sup>. En las neumonías se aprecia una reducción en los niveles de vitamina C, sobre las que ejerce un efecto preventivo, además de reducir la incidencia de infecciones agudas del tracto respiratorio superior, y acorta el tiempo de estancia en las UCI y la necesidad de ventilación mecánica<sup>14</sup>.

El zinc es un estimulante tanto de la inmunidad innata como de la inmunidad específica desarrollada frente a los virus<sup>15</sup>. Entre el 17 y el 20% de la población mundial tiene déficit de zinc, y en el mundo desarrollado, en especial los vegetarianos y los mayores. Ofrece propiedades antivíricas

frente a la replicación de los virus RNA como SARS-coronavirus<sup>16</sup>, y frente al virus de la hepatitis C<sup>17</sup>.

El selenio, al igual que el zinc, es un estimulante tanto de la inmunidad innata como de la inmunidad adaptativa frente a los virus. Su déficit se asocia a una mayor vulnerabilidad frente a determinadas infecciones víricas, mientras que su adecuado aporte ofrece protección<sup>18</sup>. Junto con el GSH, constituyen los principales antioxidantes celulares, y es un factor necesario para la correcta síntesis del GSH por parte de la enzima glutatión peroxidasa. Es precisamente el efecto antioxidante favorecido por ambos el factor que dificulta la replicación viral<sup>19</sup>.

Otros micronutrientes que contribuyen al funcionamiento normal del sistema inmunitario<sup>20,21</sup> son la vitamina A, las vitaminas B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub> y B<sub>12</sub> y el cobre. Se conoce que en determinadas afecciones víricas como la hepatitis B y C hay un elevado estrés oxidativo que favorece la reducción de los niveles circulantes de vitaminas del grupo B<sup>22</sup>. Asimismo, los niveles bajos de B<sub>6</sub> y B<sub>2</sub> influyen en la biología del virus herpes papiloma y se asocian al mayor riesgo de sufrir neoplasia intraepitelial del cérvix uterino en la mujer<sup>23</sup>. ●

### Bibliografía

- Morris D, Khurasany M, Mgyuen T, Kim J, Guilford F, Mehta R, et al. Glutathione and infección. *Biochim Biophys Acta*. 2013; 1830(5): 3.329-3.349.
- Sekhar RV, Patel SG, Guthikonda AP, Reid M, Balasubramanyam A, Taffet GE, et al. Deficient synthesis of glutathione underlies oxidative stress in aging and can be corrected by dietary cysteine and glycine supplementation. *Am J Clin Nutr*. 2011; 94(3): 847-853.
- Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 105954.
- Gasso F, Bogdanov P, Domingo J. Docosahexaenoic acid improves endogen antioxidant defense in Arpe-19 cells. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49(13): 5.932.
- Lafuente M, Ortín L, Argente M, Guindo JL, López-Bernal MD, López-Román FJ, Domingo JC, Lajara J. Three-year outcomes in a randomized single-blind controlled trial of intravitreal ranibizumab and oral supplementation with docosahexaenoic acid and antioxidants for diabetic macular edema. *Retina*. 2019 Jun; 39(6): 1083-1090. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29474306>
- Rodríguez González-Herrero ME, Ruiz M, López Román FJ, Marín Sánchez JM, Domingo JC. Supplementation with a highly concentrated docosahexaenoic acid plus xanthophyll carotenoid multivitamin in nonproliferative diabetic retinopathy: prospective controlled study of macular function by fundus microperimetry. *Clin Ophthalmol*. 2018; 12: 1.011-1.020.
- Romeo Villadóniga S, Rodríguez García E, Sagastagoia Epelde O, Álvarez Díaz MD, Domingo Pedrol JC. Effects of oral supplementation with docosahexaenoic acid (DHA) plus antioxidants in pseudoexfoliative glaucoma: a 6-month open-label randomized trial. *J Ophthalmol*. 2018: 8259371.

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO. 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Ototcerum. Gotas óticas en solución. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada ml. contiene: Esencia de Trementina; 150 mg. (15 %), Clorobutanol; 50 mg. (5 %), Benzocaína; 30 mg. (3 %), Fenol; 10 mg. (1 %), Aceite de ricino; 400 mg. (40 %). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Gotas óticas en solución. Solución de color amarillo con olor a trementina. **4. DATOS CLÍNICOS.** 4.1 Indicaciones terapéuticas. Disolvente del cerumen auricular, antiséptico y ligeramente analgésico. Extracción indolora del cerumen auricular. Ototcerum está indicado en adultos y niños mayores de 2 años. 4.2 Posología y forma de administración. **Posología:** - Adultos y niños mayores de 2 años: Instilar 2 ó 3 gotas de Ototcerum en el oído afectado por la mañana y por la noche, durante 3 ó 4 días, taponando cada vez con una torunda de algodón. Si al final de esos días no sale el tapón con facilidad, se debe extraer por el profesional sanitario. **Forma de administración:** Vía ótica. Antes de la primera utilización, quitar el tapón del frasco y colocar el tapón cuentagotas que se encuentra embolsado adjunto dentro del estuche. Para la correcta aplicación del preparado, es recomendable calentar el frasco antes de su uso manteniéndolo entre las manos durante un cierto tiempo. De este modo se consigue reducir la sensación de frío que produce la instalación directa del medicamento en el oído. En el momento de la aplicación, se recomienda ladear la cabeza y mantenerla en dicha posición durante 30 segundos para facilitar que las gotas penetren en el conducto auditivo externo. Si es preciso tratar el otro oído, debe repetirse este mismo proceso. **Población pediátrica.** Ototcerum no se debe utilizar en niños menores de 2 años, por no haberse establecido su seguridad y eficacia en los mismos. **4.3 Contraindicaciones.** - Hipersensibilidad a los principios activos o al excipiente incluido en la sección 6.1. - Perforación de la membrana timpánica conocida o sospechada y en caso de secreción del oído. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Este medicamento no se debe ingerir ni aplicar en los ojos. Es de uso exclusivo ótico. Al administrar el medicamento, tener precaución en evitar el contacto entre el cuentagotas y el oído y los dedos, con el fin de prevenir el riesgo de contaminación. No aplicar si la zona está irritada o herida. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se han descrito en la vía de administración de Ototcerum. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** No hay datos o estos son limitados relativos al uso de los principios activos de este medicamento en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales con alguno de los principios activos han mostrado toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, antes de la administración de Ototcerum durante el embarazo o la lactancia debe valorarse que el beneficio derivado del tratamiento sea superior al posible riesgo. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Ototcerum sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula. **4.8 Reacciones adversas.** La mayoría de estas reacciones parecen estar causadas por el etanol más que por los principios activos de la formulación y son reversibles cuando se discontinúa el tratamiento. Las aplicaciones frecuentes pueden producir irritación y sequedad de piel. Podrían producirse reacciones alérgicas, como dermatitis de contacto, picor, erupciones; se ha informado de algún caso aislado de reacción alérgica más grave, incluyendo síntomas de hinchazón-angioedema, debido al aceite de ricino. Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es). **4.9 Sobredosis.** No se han notificado casos de sobredosis. Por la forma de presentación del preparado y su vía de administración ótica es prácticamente imposible que pueda producirse sobredosis. No obstante, en caso de sobredosis o ingestión accidental, se aplicarán las medidas clínicas oportunas. Se ha informado de que la ingestión de esencia de trementina puede producir quemazón local y malestar gastrointestinal, tos y disnea, edema pulmonar; la ingestión grave puede producir glucosuria, excitación, fiebre, taquicardia, daño hepático, hematuria, albuminuria, anuria, delirio, ataxia, vértigo, estupor, convulsiones y coma; los síntomas gastrointestinales y del sistema nervioso central generalmente se resuelven dentro de las 12 horas siguientes si la exposición es moderada. Se ha informado de que el fenol en caso de ingestión causa corrosión, con dolor, náuseas, vómitos, sudoración y diarrea; inicialmente puede producirse excitación y seguir con pérdida de conciencia, depresión del SNC con arritmias cardíacas e insuficiencia circulatoria y respiratoria. También el fenol puede producir depresión del SNC con debilidad, pérdida de conciencia y depresión respiratoria. También se pueden producir reacciones alérgicas, que pueden ser retardadas. La aplicación de benzocaína tópica en concentraciones más elevadas que la de este producto ha producido metahemoglobinemia. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** 5.1 Propiedades farmacodinámicas. Grupo farmacoterapéutico: Otros otológicos. Combinaciones, Código ATC: S02DA30. Los principios activos de Ototcerum Gotas óticas en solución, que actúa como cerumenolítico, son: **Esencia de Trementina:** Utilizada ampliamente por sus propiedades como disolvente, reblandece el tapón de cera para facilitar su extracción. **Clorobutanol:** Presenta propiedades antibacterianas y antifúngicas. En formulaciones óticas se utiliza también por su actividad como analgésico local. **Benzocaína:** Es un anestésico local tipo éster. Su uso clínico principal es para alivio de prurito, quemazón o dolor en piel intacta. Los anestésicos locales bloquean tanto la iniciación como la conducción de los impulsos nerviosos mediante la disminución de la permeabilidad de la membrana neuronal a los iones sodio y de esta manera la estabilizan reversiblemente. Dicha acción inhibe la fase de despolarización de la membrana neuronal, dando lugar a un potencial de acción de propagación insuficiente y al consiguiente bloqueo de la conducción. **Fenol:** Antiséptico y desinfectante, activo frente a gérmenes Gram positivos, Gram negativos, micobacterias y algunos hongos. A concentraciones del 1% se comporta como bacteriostático. A concentraciones de 0,5-1 % actúa como ligero anestésico para el alivio del prurito. Por su acción antiséptica actúa sinérgicamente con el clorobutanol, a la vez que alivia el prurito producido por el acumulo de cerumen, evitando así el rascado por parte del propio paciente y el riesgo de posibles daños de la capa epitelial que favorezcan la entrada de microorganismos. **Aceite de ricino:** Tiene propiedades disolventes y lubricantes que favorecen la extracción del tapón de cerumen. **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** La benzocaína es un anestésico local tipo éster poco soluble en agua, y por lo tanto, se absorbe demasiado lentamente para ser tóxico. Por su poca solubilidad en el agua sigue localizada durante largo tiempo, y produce acción anestésica local prolongada. El comienzo de la acción se presenta aproximadamente tras la aplicación y tiene una duración de 15 a 20 minutos. Es metabolizada por el hígado por la colinesterasa. El fenol se absorbe a través de la piel, de las membranas mucosas y del tracto gastrointestinal. Es oxidado totalmente a anhídrido carbónico y agua, y parcialmente a fenilglucurónico y fenilsulfato, por conjugación en el hígado. Los metabolitos son excretados por la orina. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios preclínicos realizados con los principios activos de Ototcerum Gotas óticas en solución no muestran riesgos especiales para los seres humanos a las dosis y por la vía de administración propia del medicamento. No se han realizado estudios de seguridad preclínica con Ototcerum Gotas óticas en solución. **6. DATOS FARMACÉUTICOS.** 6.1 Lista de excipientes. Etanol. 6.2 Incompatibilidades. Se recomienda no utilizar este preparado junto con otros medicamentos por vía ótica. 6.3 Período de validez. 5 años. Desechar una vez transcurrido un mes después de abierto el envase. 6.4 Precauciones especiales de conservación. No requiere condiciones especiales de conservación. 6.5 Naturaleza y contenido del envase. Envase multidosis conteniendo 10 ml de solución. Frasco de vidrio transparente provisto de tapón de rosca. Además, incluye un tapón cuentagotas embolsado adjunto dentro del estuche. 6.6 Precauciones especiales de eliminación. Ninguna especial. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Laboratorio Reig Jofre, S.A. Gran Capitá, 10 08970 Sant Joan Despí. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 32.103. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 1/06/1959. Fecha de la última renovación: 12/2008. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Enero/2014.

#### REFERENCIAS:

1. Roland PS, Smith TL, Schwartz SR, Rosenfeld RM, Ballachanda B, Earll JM, et al. Clinical practice guideline: cerumen impaction. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008 Sep;139(3 Suppl 2):S1-S21. **2.** Datos IQVIA (2017). **3.** Cummings BJ. Acute otitis externa. En: Fredrickson JM, editors. *Otolaryngology.* St Luis: Editorial Mosby ;1993. p.2707-10. **4.** Ficha técnica Ototcerum. **5.** AEMPS <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>. **6.** Strassner, J.E. 1968. Effect of pH on Interfacial Films and Stability of Crude Oil-Water Emulsions. *J Pet Technol* 20 (3): 303-312. SPE-1939-PA.

8. Mancera P, Wappenhans B, Cordobilla B, Virgili N, Pugliese M, Rueda F, et al. Natural docosahexaenoic acid in the triglyceride form attenuates in vitro microglial activation and ameliorates autoimmune encephalomyelitis in mice. *Nutrients.* 2017; 9(7): 681.
9. Pinazo-Durán MD, Galbis-Estrada C, Pons-Vázquez S, Cantú-Dibildox J, Marco-Ramírez C, Benítez-del-Castillo J. Effects of a nutraceutical formulation based on the combination of antioxidants and  $\omega$ -3 essential fatty acids in the expression of inflammation and immune response mediators in tears from patients with dry eye disorders. *Clin Interv Aging.* 2013; 8: 139-148.
10. Galbis-Estrada C, Pinazo-Durán MD, Cantú-Dibildox J, Marco-Ramírez C, Díaz-Llópis M, Benítez-del-Castillo J. Patients undergoing long-term treatment with antihypertensive eye drops responded positively with respect to their ocular surface disorder to oral supplementation with antioxidants and essential fatty acids. *Clin Interv Aging.* 2013; 8: 711-719.
11. Ribelles A, Galbis-Estrada C, Parras MA, Vivar-Llopis B, Marco-Ramírez C, Díaz-Llopis M. Ocular surface and tear film changes in older women working with computers. *Biomed Res Int.* 2015: 467039.
12. Ramos-Campo DJ, Ávila-Gandía V, López-Román FJ, Miñarro J, Contreras C, Soto-Méndez F, et al. Supplementation of re-esterified docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids reduce inflammatory and muscle damage markers after exercise in endurance athletes: a randomized, controlled crossover trial. *Nutrients.* 2020; 12(3): 719.
13. Hemilä H. Vitamin C and infections. *Nutrients.* 2017; 9(4): E339.
14. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C can shorten the length of stay in the ICU: a meta-analysis. *Nutrients.* 2019; 11(4): E708.
15. Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. The role of zinc in antiviral immunity. *Adv Nutr.* 2019; 10(4): 696-710.
16. Te Velthuis AJ, Van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, Van Hemert MJ. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog.* 2010; 6(11): e1001176.
17. Read SA, Parnell G, Booth D, Douglas MW, George J, Ahlenstiel G. The antiviral role of zinc and metallothioneins in hepatitis C infection. *J Viral Hepat.* 2018; 25(5): 491-501.
18. Steinbrenner H, Al-Quraishy S, Dkhil MA, Wunderlich F, Sies H. Dietary selenium in adjuvant therapy of viral and bacterial infections. *Adv Nutr.* 2015; 6(1): 73-82.
19. Guillin OM, Vindry C, Ohlmann T, Chavatte L. Selenium, selenoproteins and viral infection. *Nutrients.* 2019; 11(9): E2101.
20. Reglamento (UE) Nº 432/2012 de la Comisión Europea de 16 de mayo 2012.
21. Elmadfa I, Meyer AL. The role of the status of selected micronutrients in shaping the immune function. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2019; 19(8): 1.100-1.115.
22. Lin CC, Liu WH, Wang ZH, Yin MC. Vitamins B status and antioxidative defense in patients with chronic hepatitis B or hepatitis C virus infection. *Eur J Nutr.* 2011; 50(7): 499-506. doi: 10.1007/s00394-010-0156-1.
23. Piyathilake CJ, Macaluso M, Chambers MM, Badiga S, Siddiqui NR, Bell WC, et al. Folate and vitamin B12 may play a critical role in lowering the HPV 16 methylation-associated risk of developing higher grades of CIN. *Cancer Prev Res (Phila).* 2014; 7(11): 1.128-1.137.