



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA



FACULTAD DE INGENIERÍA QUÍMICA

COLEGIO DE INGENIERÍA QUÍMICA

EL PAPEL DEL COLECALCIFEROL Y DEL ÁCIDO ASCÓRBICO CONTRA LA
ENFERMEDAD COVID-19 Y SU ESTUDIO ELECTRÓNICO Y ESTRUCTURAL

Tesis de Licenciatura

Para obtener el título de
INGENIERO QUÍMICO

Presenta:

CIPACTLI VELASCO HERNÁNDEZ

Director de Tesis:

Dra. Dolores García Toral

Noviembre 2022



Oficio No. FIQ/AC/285/2021
Asunto: Registro de Tema de Tesis

C. CIPACTLI VELASCO HERNANDEZ
PASANTE DE LA LICENCIATURA EN
INGENIERÍA QUÍMICA
P R E S E N T E:

Por medio del presente me permito informarle, de la aprobación del Registro de Tema de Tesis de la **Licenciatura en Ingeniería Química** cuyo título es el siguiente:

“El papel del Colecalciferol y del Ácido Ascórbico contra la enfermedad COVID-19 y su estudio electrónico y estructural”

Con el siguiente contenido:

INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO 1	ANTECEDENTES
CAPÍTULO 2	METODOLOGÍA
CAPÍTULO 3	RESULTADOS Y DISCUSIÓN

CONCLUSIONES
BIBLIOGRAFÍA

Directora de Tesis: Dra. Dolores García Toral

Lo cual me permito comunicarle para su conocimiento y fines consiguientes aclarando que la vigencia de este tema será **UNICAMENTE POR UN AÑO**.

Atentamente
"Pensar Bien, Para Vivir Mejor"
H. Puebla de Z., a 29 de septiembre de 2024


Dra. Valeria Jordana González Coronel
Secretaría Académica



C.c.p. Director de Tesis: Dra. Dolores García Toral
C.c.p. Archivo.

Facultad
de Ingeniería
Química

Av. San Claudio s/n, Col. San
Manuel, Ciudad Universitaria,
Puebla, Pue. C. P. 72590
01 (222) 229 55 00
Exts. 7250 y 7251



BUAP

“50 años de enseñanza y salud”

Oficio No. FIQ/AC/374/2022

Asunto: Asignación de Jurado por Tesis Profesional

Mtro. Ricardo Valderrama Valdez
Director de Administración Escolar de la BUAP
Presente:

La que suscribe en su carácter de Secretaria Académica de la Facultad de Ingeniería Química, se permite informar a usted de la ASIGNACIÓN DE JURADO por Tesis Profesional para obtener el título de la **LICENCIATURA EN INGENIERÍA QUÍMICA** de la alumna:

CIPACTLI VELASCO HERNÁNDEZ

Matrícula: 201502706

Bajo el Tema de Tesis Profesional denominado:

“EL PAPEL DEL COLECALCIFEROL Y DEL ÁCIDO ASCÓRBICO CONTRA LA ENFERMEDAD COVID-19 Y SU ESTUDIO ELECTRÓNICO Y ESTRUCTURAL”

JURADO EXAMINADOR ASIGNADO

PRESIDENTE: Dra. Lilia Alejandra Conde Hernández
SECRETARIO: Dr. Alberto Eduardo Campos Reales Pineda
VOCAL: Dra. Dolores García Toral

FECHA DE EXAMEN: 9 de Diciembre de 2022
DIA Y HORA: Viernes 10:00 horas
MODALIDAD: PRESENCIAL

Solicitando sirva citarlos con 5 días de anticipación según lo establece el reglamento de exámenes profesionales.

Sin otro particular, le reitero las seguridades de mi atenta y distinguida consideración.

Atentamente
“Pensar Bien, Para Vivir Mejor”
H. Puebla de Z., a 23 de Noviembre de 2022

DRA. VALERIA JORDANA GONZÁLEZ CORONEL
SECRETARIA ACADEMICA

C.c.p. Archivo

Facultad
de Ingeniería
Química

Av. San Claudio s/n, Col. San
Manuel, Ciudad Universitaria,
Puebla, Pue. C. P. 72590
01 (222) 229 55 00
Exts. 7250 y 7251

Agradecimientos

Agradezco a mi madre, por estar presente y acompañarme en cada paso.

A mi familia por apoyarme y cuidarme incondicionalmente.

A Pao, mi hermana, por ser mi inspiración, mi amiga, mi confidente.

A mis amigos, por acompañarme a lo largo de mi vida profesional.

A Silvana, por ser la luz en mis días oscuros.

A Dan, por inspirarme, acompañarme y apoyarme.

A mi asesora, la Dra. Dolores García Toral, por guiarme y alentarme, por su paciencia y apoyo en la realización de este trabajo.

A todos los profesores que me inspiraron y compartieron su conocimiento de una forma apasionada.

Gracias infinitas.

Agradezco a la vida por darme la oportunidad de culminar mi etapa universitaria, por conocer a personas extraordinarias y poder explorar una pequeña parte del universo de la química.

RESUMEN

La química computacional es útil en el estudio de átomos, moléculas y macromoléculas a través de un ordenador y un software. Gracias a los métodos computacionales, desarrollados por la química computacional, y aproximaciones teóricas es posible describir un sistema a nivel atómico que permiten determinar propiedades ópticas y electrónicas de la materia. En la actualidad, la química computacional es aplicable en áreas de química, física y biología.

Ante el brote epidémico causado por el virus SARS-CoV-2, surgido en 2019 en China y es causante de la enfermedad COVID-19, la comunidad científica ha buscado opciones farmacológicas para la prevención y el tratamiento de esta enfermedad respiratoria. Entre ellas, está la de administrar micronutrientes, que son las vitaminas y minerales que participan en diversos procesos fisiológicos. En el sistema inmunológico juegan un papel importante en la respuesta ante virus, bacterias y patógenos.

Analizar las propiedades electrónicas de las vitaminas C y D₃ permite verificar su acción e influencia en el buen funcionamiento del sistema inmunológico. Para ambas moléculas, los orbitales HOMO y LUMO, la energía de band gap y el momento dipolar juegan un papel importante en la geometría. Por otra parte, los conceptos de potencial de ionización, la afinidad electrónica, el potencial químico electrónico, la dureza química, la función trabajo y el índice de electrofilicidad están relacionados con la reactividad. En este estudio, se calcularon las propiedades electrónicas mencionadas a través del software Gaussian 16 usando la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT).

Índice General

1. Introducción	1
1.1 Justificación.....	1
1.2 Objetivos	2
1.2.1 Objetivo General.....	2
1.2.2 Objetivos Particulares.....	2
1.3 Hipótesis.....	2
2. Marco Teórico.....	3
2.1 Antecedentes	3
2.1.1 La aparición del virus SARS-CoV-2.....	3
2.1.2 Micronutrientes y el sistema inmunológico ante COVID-19.....	4
2.1.3 Sobre la vitamina D	4
2.1.4 Sobre la vitamina C	5
2.2 Átomos y química computacional.....	7
2.3 Métodos de simulación molecular.....	8
2.3.1 Métodos cuánticos	8
2.4 Software empleado en la simulación molecular.....	10
3. Metodología	11
3.1 Teoría Química Cuántica	11
3.2 Energía HOMO-LUMO	11
3.3 Band gap.....	12
3.4 Momento dipolar	12
3.5 Potencial de ionización (I).....	12
3.6 Afinidad electrónica (A).....	12
3.7 Potencial químico electrónico (μ)	13
3.8 Dureza química (η).....	13
3.9 Función Trabajo (ϕ).....	13
3.10 Índice de electrofilicidad (ω).....	13

4. Resultados	14
4.1 Datos geométricos	14
4.1.1 Vitamina D ₃ (Colecalciferol)	14
4.1.2 Vitamina C (Ácido Ascórbico)	15
4.2 Estudio electrónico	16
4.2.1 Energía total	17
4.2.2 Energía HOMO	17
4.2.3 Energía LUMO	18
4.2.4 Band gap	18
4.2.5 Potencial de ionización	19
4.2.6 Afinidad electrónica	19
4.2.7 Dureza global	20
4.2.8 Potencial químico electrónico	20
4.2.9 Índice de electrofilicidad	21
4.2.10 Función Trabajo	21
4.2.11 Momento dipolar	22
4.3 Estructuras HOMO-LUMO de la Vitamina C	23
4.4 Estructuras HOMO-LUMO de la Vitamina D ₃	24
5. Conclusiones	25
6. Referencias	27

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Longitudes de enlace de la vitamina D ₃	15
Tabla 2. Ángulos de enlace de la vitamina D ₃	15
Tabla 3. Longitudes de enlace de la vitamina C.....	16
Tabla 4. Ángulos de enlace de la vitamina C.....	16
Tabla 5. Vitaminas que intervienen en el sistema inmunológico (cálculos no magnéticos y carga neutra).....	16

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de orbitales HOMO-LUMO	11
Figura 2. Estructura del Colecalciferol: ángulos y enlaces.....	14
Figura 3. Estructura del Ácido Ascórbico: ángulos y enlaces.	15
Figura 4. Energía Total	17
Figura 5. Energía HOMO	17
Figura 6. Energía LUMO.....	18
Figura 7. Band Gap.....	18
Figura 8. Potencial de Ionización.....	19
Figura 9. Afinidad Electrónica.....	19
Figura 10. Dureza Global.....	20
Figura 11. Potencial Químico Electrónico.....	20
Figura 12. Índice de Electrofilicidad	21
Figura 13. Función Trabajo.....	21
Figura 14. Momento Dipolar	22
Figura 15. Estructuras HOMO-LUMO de la Vitamina C.....	23
Figura 16. Estructuras HOMO-LUMO de la vitamina D3	24

CAPÍTULO 1

Introducción

El virus SARS-CoV-2, produce la enfermedad COVID-19, cuya manifestación más grave es la neumonía que se manifiesta por fiebre, tos, disnea y opacidades pulmonares bilaterales en la radiología de tórax. Entre los principales factores de riesgo se encuentran comorbilidades como hipertensión, obesidad y diabetes, así como enfermedades cardiovasculares y pulmonares, por lo que la respuesta inmune inicial es fundamental para alertar al huésped y reducir la carga viral.

El cuerpo necesita la combinación correcta de nutrientes para una buena salud. Consumir las cantidades diarias recomendadas de vitaminas y minerales además de carbohidratos, proteína, grasa y fibra alimentaria, ayudan a muchos procesos corporales, entre ellos, el correcto funcionamiento del sistema inmunológico.

Los micronutrientes son elementos que el organismo no puede sintetizar, por lo tanto, se adquieren en la alimentación. A pesar de que se necesitan en cantidades muy pequeñas, su papel es esencial en diversos procesos fisiológicos. Por lo tanto, son indispensables para la salud.

1.1 Justificación

Es de especial interés conocer las características intrínsecas del Ácido Ascórbico y el Colecalciferol con cálculos de primeros principios, mediante simulación molecular y obtener una descripción más específica de sus orbitales moleculares para incrementar el conocimiento bajo la perspectiva de la química teórica.

Dado que este punto de vista puede identificar cuales descriptores moleculares tienen una mayor magnitud y nos ayuda a identificar la densidad mayor de electrones locales o cargas que tiene el Ácido Ascórbico y el Colecalciferol, sabiendo que cuentan con un rol importante en muchas propiedades fisicoquímicas y reacciones químicas.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo General

- Analizar las propiedades moleculares del Ácido Ascórbico (Vitamina C) y del Colecalciferol (Vitamina D₃), y su participación en la respuesta inmunológica contra la enfermedad COVID-19.

1.2.2 Objetivos Particulares

- Realizar el análisis geométrico sobre las estructuras moleculares de la vitamina C y la vitamina D para describir distancias y ángulos.
- Realizar el estudio electrónico para calcular: el potencial de ionización, la afinidad electrónica, la dureza global, el potencial químico, el índice de electrofilicidad y la función de trabajo; para las vitaminas C y D, mencionadas en este trabajo.

1.3 Hipótesis

Comprobar bajo un estudio fisicoquímico cuántico que las vitaminas C y D, como moléculas, tienen un efecto antioxidante y desinflamatorio y que pueden emplearse como un tratamiento auxiliar para reducir la incidencia o gravedad de la enfermedad COVID-19.

CAPÍTULO 2

Marco Teórico

2.1 Antecedentes

2.1.1 La aparición del virus SARS-CoV-2

Los coronavirus son un grupo diverso de virus que pueden causar infecciones respiratorias y gastrointestinales a los seres humanos. Hasta el 2019 se tenían identificadas 2 especies de coronavirus capaces de provocar neumonías severas con alto índice de mortalidad (SARS-CoV y MERS-CoV).

El brote más reciente de enfermedad por coronavirus se originó en Wuhan, China en diciembre de 2019, cuando las autoridades de salud reportaron a la Organización Mundial de la Salud (OMS) el surgimiento de un brote de infección respiratoria con etiología desconocida en 27 pacientes, que se denominó como COVID-19. Debido a su rápida expansión geográfica y el incremento alarmante de casos confirmados, se declaró como pandemia en 2020 (Dabanch, 2021).

El virus SARS-CoV-2 afecta principalmente el tracto respiratorio, manifestándose con fiebre, tos, disnea y opacidades pulmonares bilaterales; ingresa a las células epiteliales de la tráquea, bronquios, alvéolos y macrófagos. Dentro de las células, el virus inicia el proceso de replicación y transcripción en el citoplasma y es liberado de la célula huésped por exocitosis, invadiendo otras células del epitelio respiratorio. Como consecuencia, surge una respuesta inmune regulada por el proceso inflamatorio y el estrés oxidativo. Se ha reportado que la gravedad de la enfermedad se asocia con la aparición de la tormenta de citocinas, la cual contribuye en la exacerbación de los síntomas y el progreso de la enfermedad. Esto representa un factor importante en la tasa de mortalidad, ya que el paciente puede desarrollar síndrome de distrés respiratorio y de disfunción orgánica múltiple, siendo estas las principales causas de muerte (Álvarez & García, 2020; Gil et al., 2021).

La enfermedad COVID-19 es la causa de un número de muertes especialmente entre los ancianos y los pacientes con comorbilidades como enfermedades crónicas, pulmonares, hipertensión, diabetes, cáncer o una combinación de estos. En pacientes con cuadros severos, este virus es capaz de evadir el sistema de reconocimiento inmune (Dabanch, 2021).

2.1.2 Micronutrientes y el sistema inmunológico ante COVID-19

Los intentos de controlar la inflamación mediante tratamiento inmunosupresor, utilizando por ejemplo altas dosis de corticosteroides, han mostrado resultados prometedores en la tasa de reducción de la evolución de la enfermedad entre pacientes con COVID-19 gravemente enfermos con ventilación mecánica. Un suministro auxiliar de ciertos micronutrientes como moduladores positivos del sistema inmunológico puede respaldar aún más la estrategia mencionada; son algunas vitaminas (A, B6, B12, C, D y E) y oligoelementos esenciales (Zn, Fe, Se, Mg o Cu) los que se presumen particularmente prometedores (Moghaddam et al., 2020).

Los micronutrientes son vitaminas y minerales nutricionalmente esenciales que el cuerpo obtiene por medio de los alimentos y se necesitan en pequeñas cantidades pero se consideran esenciales para el crecimiento y desarrollo del organismo, así como diversas funciones fisiológicas (Ciudad, 2014). Tienen influencia y participación en cada etapa de la respuesta inmune, por lo que la deficiencia de estos puede afectar los mecanismos de respuesta del sistema inmunológico y causar inmunosupresión. Hay evidencia que sugiere que la deficiencia de nutrientes está involucrada en el desarrollo del COVID-19, no obstante, al ser una enfermedad relativamente reciente, es necesario realizar más estudios a profundidad para evaluar su participación (Hyoung et al., 2020; Pecora et al., 2020).

2.1.3 Sobre la vitamina D

La vitamina D es una vitamina lipofílica sintetizada en la piel gracias a la irradiación de la luz solar. Es conocida principalmente por sus efectos en el metabolismo óseo, la absorción intestinal del calcio. En el organismo, se expresa aproximadamente en 400 tejidos y tipos celulares y hay múltiples receptores, por lo que se especula que cumpla muchas más funciones en diferentes órganos. Esto es indicativo del importante rol que cumple la vitamina D en el desarrollo y mantenimiento de un cuerpo sano.

Diversos estudios muestran evidencia de que la presencia de vitamina D aumenta la defensa ante infecciones virales y también aminora los efectos severos de la infección disminuyendo la

inflamación, ya que es necesaria para que el sistema inmunológico induzca las respuestas necesarias contra patógenos virales y bacterianos. Por ello, es que se ha considerado la administración de vitamina D3 como un tratamiento auxiliar ante COVID-19 con una dosis de 20 a 50 mcg/día (López et al., 2020).

La fuente más abundante de colecalfiferol se encuentra en los ácidos grasos del pescado, como el salmón. También se encuentra en la mantequilla, los huevos, el hígado y otras vísceras, aunque su consumo debe ser moderado por el gran contenido de colesterol. El contenido de vitamina en los alimentos no se ve afectado por el calor ni por procesos tecnológicos, es estable, sin embargo, sí varía en función de las condiciones climatológicas y la estación del año (Valero & Hawkins, 2007).

Ha demostrado ser un importante modulador del sistema inmunológico innato y adaptativo, ya que es auxiliar en la producción de péptidos antimicrobianos, reduciendo el riesgo de infecciones virales y la gravedad de sus síntomas. Al contribuir en la regulación de mediadores antiinflamatorios, que son vitales para la respuesta inmune hiperinflamatoria causada por COVID-19, se considera posible que los pacientes con deficiencia de vitamina D puedan ser más susceptibles a infectarse de esta enfermedad y desarrollar síntomas graves. (Cannell et al., 2006; Goncalves et al., 2019; Nanri et al., 2017)

En México, el 70% de la población tiene deficiencia de vitamina D, según datos de la Encuesta Nacional de Nutrición 2016 y es posible que el confinamiento, a partir de la pandemia, haya incrementado este porcentaje, debido a que la principal fuente para obtener vitamina D son los rayos UVB que emite la luz solar (IMSS, 2021).

2.1.4 Sobre la vitamina C

El ácido L-ascórbico o también llamado vitamina C, es uno de los agentes antioxidantes más potentes del organismo, debido a su facilidad de donar electrones, protegiendo así biomoléculas importantes (lípidos, proteínas, carbohidratos, y ácidos nucleicos) del daño generado por oxidantes durante el metabolismo celular normal y por la exposición a toxinas y contaminantes (Carr & Maggini, 2017). Es una vitamina hidrosoluble y esencial en los seres humanos, importante para todas las funciones biológicas, incluyendo las reacciones enzimáticas. Las funciones fisiológicas de esta vitamina son directamente dependientes de su capacidad como agente óxido-reductor. Participa en la síntesis de colágeno y absorción de hierro principalmente (Barazzoni et al., 2020).

En el sistema inmunológico es esencial en el mantenimiento de la barrera y función leucocitaria, se acumula en células fagocíticas, como los neutrófilos, y es capaz de mejorar la quimiotaxis, la fagocitosis y la destrucción microbiana. Desempeña un rol importante en el mantenimiento de la homeostasis redox dentro de las células y en la protección de las células huésped contra las acciones de las especies reactivas de oxígeno (ERO) (Pecora et al., 2020).

Al ser una vitamina hidrosoluble el organismo no puede almacenarla, por lo que se necesita una ingesta constante para evitar su deficiencia (Barazzoni et al., 2020; Ciudad, 2014). Organismos de salud internacionales como The Food and Nutrition Board (FNB) y The Food Drug Administration (FDA) recomiendan una ingesta diaria, para personas sanas, de 60 mg para adultos y de 30-45 mg para niños menores de 14 años (no lactantes) (Oro & Donnamaría, 2006). Se puede adquirir vitamina C de forma natural (ingiriendo principalmente vegetales) o sintética (a través de suplementos farmacéuticos). La vitamina que se ingiere de forma natural se absorbe con mayor disposición y permanece en el organismo durante un periodo mayor. Las principales fuentes de esta vitamina son los cítricos, tomates, papas y hortalizas de hoja verde. Para los recién nacidos, la leche materna es fundamental para el desarrollo y representa una buena fuente de vitamina C (Carr & Maggini, 2017).

El ácido ascórbico tiene propiedades ácidas y reductoras, que se deben a su estructura enediol. La forma natural de esta vitamina es el isómero L, el cual tiene propiedades nutricionales (Serra & Cafaro, 2007). La fórmula del ácido L-ascórbico es $C_5H_8O_6$, con peso molecular 176,12. Es una lactona de seis carbonos del ácido 2-ceto-L-glucónico. Es fácilmente soluble en agua a 20° C. Al poseer dos carbonos asimétricos son posibles dos pares de isómeros ópticamente activos. En el isómero L (ácido L-ascórbico) reside la acción contra el escorbuto. En el organismo, al ceder hidrógeno se oxida de manera reversible hacia ácido L-dehidroascórbico, pero si llega a convertirse a ácido 2,3 dicetogulónico pierde irreversiblemente su propiedad antiescorbuto (Oro & Donnamaría, 2006).

El uso profiláctico de la vitamina C en el COVID-19 se basa en dos planteamientos: primero, el consumo de vitamina C se ha asociado a la disminución de la duración y alivio de los síntomas de infecciones de las vías respiratorias altas; y segundo, la ausencia de evidencia negativa del beneficio de la vitamina C como profilaxis contra COVID-19. Basándose en el conocimiento del mecanismo de acción de la vitamina C, algunos investigadores proponen el uso de esta como

terapia coadyuvante en el tratamiento de pacientes con COVID-19. Su acción antioxidante podría atenuar el daño celular y tisular pulmonar causado por la reacción inflamatoria derivada de la infección por SARS-CoV-2 (Flores & Arroyo, 2021).

2.2 Átomos y química computacional

Todo lo que conocemos y tenemos alrededor está compuesto de átomos, desde el ser vivo más pequeño hasta las grandes edificaciones del mundo. El átomo es la unidad más pequeña que compone un elemento químico y los elementos a su vez constituyen la materia. Un átomo se compone de un núcleo con electrones a su alrededor. Los electrones son las partículas con carga negativa y responsables de mantener unida a la materia gracias a interacciones cuánticas y electromagnéticas; su estado energético determina, en gran parte, las propiedades ópticas, magnéticas y eléctricas de la materia.

El estudio de los electrones ha sido uno de los retos físicos teóricos más importantes pues se busca explicar con precisión la interacción de N número de electrones en un sistema, a través de aproximaciones teóricas y métodos computacionales (Moncada, 2021).

Comprender y simplificar la estructura de un material permite el entendimiento del origen de sus propiedades físicas. De ahí que resulte importante estudiar la estructura molecular de los materiales mediante técnicas computacionales basadas en simulación molecular, ya que permiten obtener resultados a nivel atómico que no son posibles de obtener desde el punto de vista experimental. La calidad de los resultados que se obtienen ha dado paso a que las técnicas computacionales se generalicen a varios campos de la biología y la química, como la biología molecular, la farmacología, la química orgánica e inorgánica (Alemán & Muñoz, 2003).

La química computacional es la herramienta que permite estudiar un determinado sistema cuando experimentalmente se considera peligroso, muy costoso, de larga duración o incluso imposible para desarrollarlo en el laboratorio. De modo que permite analizar los mecanismos de reacción que desde la experimentación sería imposible, ya que se pueden precisar las propiedades electrónicas del estado de transición de un reactivo y un producto, valorar el efecto de los patrones de sustitución sobre su estabilidad y así tener resultados más concretos. El uso de modelos matemáticos para pronosticar las propiedades físicas y químicas de compuestos es el eje central de la química computacional.

Aplicando los conceptos de la química teórica, dado un conjunto de núcleos y el número de electrones de cada molécula, gracias a la química computacional, es posible calcular propiedades como (Cuevas, 2005):

- La geometría molecular
- La energía de las especies químicas
- Momento dipolar
- Polarizabilidad
- Propiedades espectroscópicas
- Propiedades termoquímicas
- Velocidad de reacción, etc.

2.3 Métodos de simulación molecular

Los métodos de simulación molecular se agrupan en: métodos cuánticos y métodos clásicos. Los métodos cuánticos se rigen por las leyes fundamentales de la mecánica cuántica y representan el sistema molecular por medio de núcleos y electrones. Los métodos clásicos representan al sistema como un grupo de partículas elementales localizadas sobre los núcleos, donde las interacciones se aproximan a la suma de términos energéticos, basados en la mecánica clásica.

2.3.1 Métodos cuánticos

Estos métodos son los más confiables y rigurosos, basados en la mecánica cuántica. Permiten obtener propiedades como la energía o la geometría de sistemas químicos, además pueden cuantificar propiedades ligadas a los electrones, como parámetros espectroscópicos, momento dipolar, distribución de cargas, entre otros. Sin embargo, para obtener este tipo de resultados los requerimientos computacionales son sustanciales, por lo que sólo se pueden aplicar estos métodos a sistemas constituidos por pocos átomos.

La mecánica cuántica postula la presencia de una función de onda (o de estado), simbolizada por Ψ , que contiene toda la información del sistema.

Existen tres metodologías básicas para obtener la función de onda: *ab initio*, la semiempírica y la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT).

a) Métodos *ab initio*

Entre los métodos *ab initio*, el de Hartree-Fock (HF) es el más sencillo, basado en el teorema variacional y el objetivo es encontrar la función de onda que minimiza la energía del sistema. La función de onda se calcula teniendo en cuenta que cada electrón se desplaza en un campo debido a los núcleos y en un campo promedio generado por todos los electrones, por lo tanto, el método HF no considera la interacción entre cada electrón y los electrones de manera individual (correlación electrónica) lo que genera una sobre-estimación de la repulsión electrónica. La forma más simple de incluir la correlación electrónica es a través de la interacción de configuraciones (CI), ésta permite conocer la descripción más completa posible de un sistema molecular.

b) Métodos semiempíricos

Estos métodos ofrecen técnicas mecanocuánticas para estudiar propiedades moleculares de forma precisa y confiable, teniendo oportunidad de aplicarse a grandes moléculas (Alemán & Muñoz, 2003).

c) Teoría del Funcional de la Densidad

Dentro de la mecánica cuántica, la Teoría del Funcional de la Densidad (abreviada DFT, por sus siglas en inglés) es una teoría que permite calcular las interacciones electrónicas en sistemas de muchos cuerpos con buenos resultados por lo que es una de las más importantes en este campo. Gracias a la generalidad de sus conceptos elementales y a la facilidad de adaptarse a los diferentes escenarios de implementación, se considera una teoría muy versátil para el estudio de propiedades electrónicas de átomos, moléculas y sólidos.

DFT define a un sistema de n electrones como un problema de un solo electrón y así poder emplear aproximaciones a la ecuación de Schrödinger. La característica esencial de DFT es que las propiedades de un sistema interactuante de N partículas puede analizarse como un funcional de la densidad electrónica del estado base.

En 1964, Pierre Hohenberg y Walter Kohn comprobaron que en un sistema cuántico de N cuerpos la densidad de partículas en el estado base juega un papel importante, ya que el valor mínimo del funcional de la energía total es la energía del estado base del sistema y sucede de la misma forma con la densidad.

Un año más tarde, Walter Kohn y Lu Jeu Sham formularon ecuaciones por las que se puede obtener la densidad del estado base. Las ecuaciones de Kohn y Sham han sido la base de diversos métodos que actualmente estudian el comportamiento de los electrones en átomos, moléculas y materia condensada.

2.4 Software empleado en la simulación molecular

Entre los programas destacados de métodos ab initio, se encuentran (Levine, 2001):

- Gaussian es un popular conjunto de programas, incluye los métodos comunes de ab initio, como Hartree-Fock, CI, MCSCF, funcional de la densidad. Este programa calcula frecuencias vibracionales, optimiza la geometría, busca estados de transición y calcula propiedades termodinámicas. Trabaja con supercomputadores, estaciones de trabajo y computadoras personales que trabajan con sistema operativo Windows.
- GAMESS (sistema de estructura electrónica atómica y molecular general) es un programa libre con menos métodos de cálculo que Gaussian.
- Q-Chem es un paquete que permite cálculos de moléculas grandes, Hartree-Fock y del funcional de la densidad.
- Jaguar es un programa rápido que puede realizar cálculos HF, funcional de la densidad y GVB.
- Turbomole funciona usando sistema operativo LINUX y emplea la simetría molecular.
- Molpro realiza cálculos de alta precisión en moléculas pequeñas e incluye métodos de correlación de muchos electrones.
- CADPAC es un programa que contiene Hartree-Fock, el funcional de la densidad y los métodos de correlación.
- SPARTAN incluye métodos ab initio, funcional de la densidad, mecánica molecular y semiempíricos.
- HyperChem puede realizar cálculos Hartree-Fock, de mecánica molecular y semiempíricos.

CAPÍTULO 3

Metodología

3.1 Teoría Química Cuántica

Teoría que describe un sistema de N partículas con una función de onda que contiene toda la información de dicho sistema.

3.2 Energía HOMO-LUMO

En la Teoría de Orbitales Moleculares, un orbital molecular proporciona la ubicación más probable de un electrón en un átomo. Los orbitales frontera, conocidos como HOMO y LUMO explican la reactividad de una molécula frente a otra. Se conoce como HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) al orbital molecular ocupado más alto y como LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) al orbital no ocupado más bajo. Para comprender mejor estos conceptos se presenta la figura 1:

Figura 1. Diagrama de orbitales HOMO-LUMO



La figura 1 es la representación gráfica de la energía de los orbitales HOMO-LUMO y la energía de Band Gap. Esta representación permite visualizar y clasificar el comportamiento de un sistema.

3.3 Band gap

Es la brecha de energía entre los orbitales HOMO y LUMO, también conocida como banda prohibida, donde no hay estados electrónicos disponibles, como se observa en la figura 1. Cuanto menor sea la anchura de esta banda, la probabilidad de poder transferir electrones del orbital HOMO a LUMO incrementa. Se expresa en unidades de eV:

$$E_{Band\ Gap} = |E_{HOMO} - E_{LUMO}| \quad Ec. 1$$

3.4 Momento dipolar

El momento dipolar es producto de la distancia que separa las cargas opuestas de igual magnitud por la cantidad de carga; es decir, es la medida de la polaridad de una molécula. Se calcula con la siguiente ecuación y su unidad es el Debye (D):

$$MD = d \times q \quad Ec. 2$$

3.5 Potencial de ionización (I)

Se define como la cantidad mínima de energía necesaria para separar al electrón de la capa externa de un átomo para formar un ion con carga 1+ (catión). Entonces, la energía de ionización mide cuán unidos están los electrones en los átomos. Una energía de ionización baja es señal de que los electrones se desprenden fácilmente y, por lo tanto, los cationes se forman fácilmente. Un valor intermedio de energía de ionización, en general, indica la formación de compuestos moleculares (covalentes) al compartir electrones con otros átomos. Los átomos con una energía de ionización muy alta no suelen ceder electrones fácilmente y, por lo tanto, su reactividad es baja. Su unidad es el electrón voltio (eV) y se expresa como:

$$I = -E_{HOMO} \quad Ec. 3$$

3.6 Afinidad electrónica (A)

La afinidad electrónica comprende la variación de energía cuando se agrega un electrón a un átomo neutro para formar un ion de carga 1- (anión). Se asigna un valor positivo cuando se absorbe energía (proceso endotérmico) y un valor negativo cuando se libera (proceso exotérmico). Un átomo o molécula con un valor muy negativo de afinidad electrónica indica que gana electrones con facilidad para formar aniones. Generalmente se expresa en kJ/mol o eV:

$$A = -E_{LUMO} \quad Ec. 4$$

3.7 Potencial químico electrónico (μ)

Es la medida de la tendencia de la migración de electrones de un sistema desde una región con alto potencial químico a una con bajo potencial químico hasta el punto en el que este potencial llega a ser constante en cualquier parte del sistema, es decir, es la medida de la tendencia de un electrón de escapar de una nube electrónica. Un valor alto de μ indica que existe mayor tendencia a la migración de electrones, mientras que un valor pequeño indica que la tendencia a la migración es mínima. Su unidad es el eV:

$$\mu = \frac{I + A}{2} \quad \text{Ec. 5}$$

3.8 Dureza química (η)

Es una medida de la resistencia a los cambios en su configuración electrónica, es decir, es un descriptor de reactividad que permite determinar la resistencia a la redistribución de los electrones. En general, un incremento en el valor de la dureza química se asocia con una disminución de la reactividad, así que mientras menor sea el valor de la dureza más reactivo será el sistema, es decir, la estabilidad disminuye. Se expresa en unidades de eV:

$$\eta = \frac{I - A}{2} \quad \text{Ec. 6}$$

3.9 Función Trabajo (ϕ)

Es la energía mínima necesaria para mover un electrón de un sólido a un punto inmediatamente afuera de la superficie del sólido. Se calcula con la siguiente ecuación en eV:

$$\Phi = E_{LUMO} - \mu \quad \text{Ec. 7}$$

3.10 Índice de electrofilicidad (ω)

Es la medida de estabilización energética que alcanza un sistema cuando adquiere carga adicional del ambiente. En otras palabras, este concepto es útil para medir la capacidad del sistema para estabilizarse después de recibir un estímulo externo. Bajos valores de electrofilicidad indican que el sistema es buen nucleófilo. Su unidad es el eV y se calcula de la siguiente manera:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad \text{Ec. 8}$$

CAPÍTULO 4

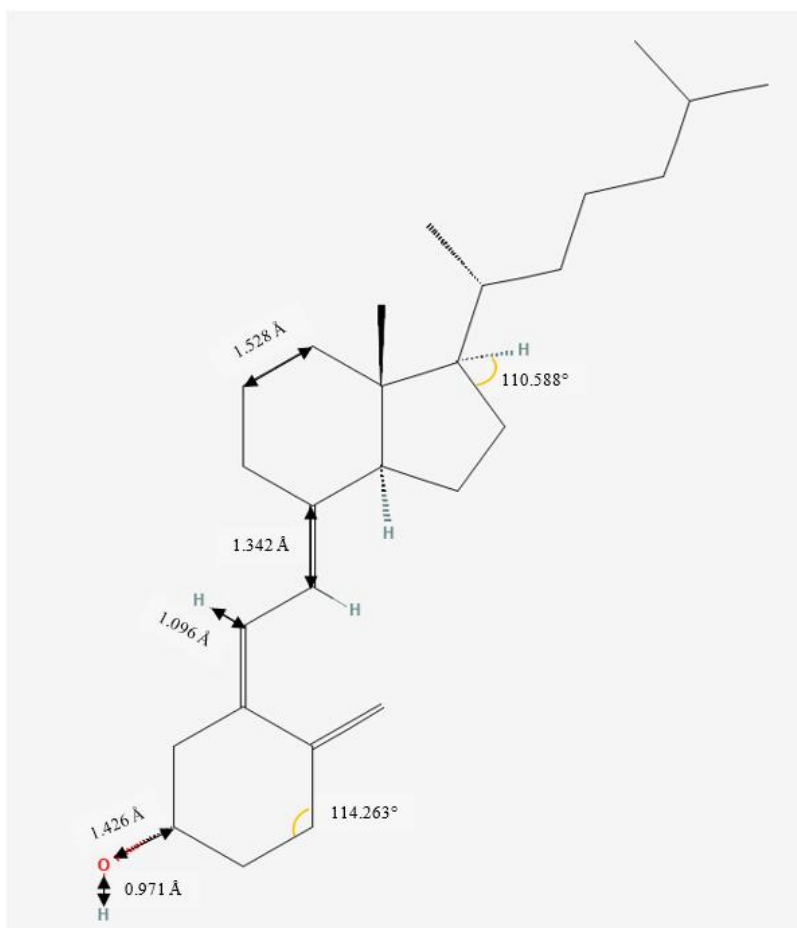
Resultados

4.1 Datos geométricos

4.1.1 Vitamina D₃ (Colecalciferol)

La geometría de la molécula de colecalciferol, de fórmula molecular C₂₇H₄₄O, se muestra en la figura 1. Es una estructura extensa con un grupo funcional cetona y 3 dobles enlaces, los cuales se ubican en C₂₄-C₂₈, C₂₀-C₁₈ y C₁₅-C₉. En las tablas 2 y 3 se presentan los datos de ángulos y longitudes de enlace correspondientes.

Figura 2. Estructura del Colecalciferol: ángulos y enlaces



En la estructura del Colecalciferol la longitud de sus enlaces se mide en Å (angstrom), donde los enlaces C-H tienen una longitud de 1.096 Å, los enlaces C-C de 1.528 Å, los enlaces C-O de 1.426 Å, los enlaces O-H de 0.971 Å y los enlaces C=C de 1.342 Å. Los ángulos que se forman en esta molécula se miden en ° (grados), de modo que un ángulo C-C-C mide 114.263°, un ángulo C-C-H mide 110.588 y un ángulo H-C-H mide 107.824°.

Tabla 1. Longitudes de enlace de la vitamina D₃

Distancia	Promedio (Å)
C-C	1.528
C-H	1.096
C-O	1.426
O-H	0.971
C=C	1.342

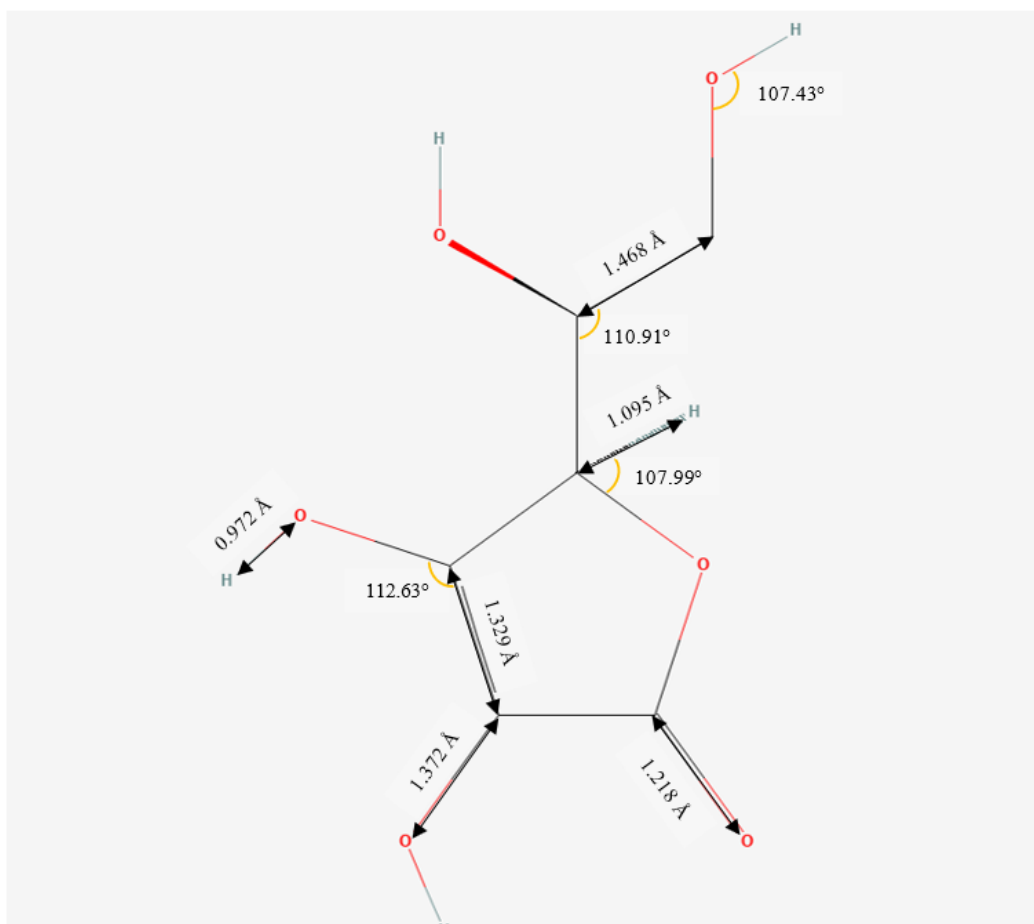
Tabla 2. Ángulos de enlace de la vitamina D₃

Ángulo	Promedio (°)
C-C-C	114.263
C-C-H	110.588
H-C-H	107.824

4.1.2 Vitamina C (Ácido Ascórbico)

El ácido ascórbico es una lactona de 6 carbonos con fórmula C₆H₈O₆, la cual presenta dos enlaces dobles, uno en C₁₂-O₆ y otro en C₁₁-C₉. El isómero L (ácido-L-ascórbico) es el responsable de la propiedad antiescorbuto. En la figura 2 se aprecian las longitudes de sus enlaces, así como la medida de sus ángulos, que se describen a detalle en las tablas 4 y 5.

Figura 3. Estructura del Ácido Ascórbico: ángulos y enlaces.



En la estructura del Ácido ascórbico la longitud de sus enlaces se mide en Å (angstrom), donde los enlaces C-H tienen una longitud de 1.095 Å, los enlaces C-C de 1.468 Å, los enlaces C-O de 1.372 Å, los enlaces O-H de 0.972 Å, el enlace C=C de 1.329 Å y el enlace C=O mide 1.218 Å. Los ángulos que se forman en esta molécula se miden en ° (grados), de modo que un ángulo C-C-C mide 110.913°, un ángulo C-O-H mide 107.437°, un ángulo H-C-O mide 107.996° y un ángulo C-C-O mide 112.637°.

Tabla 3. Longitudes de enlace de la vitamina C

Distancia	Promedio (Å)
C-C	1.468
C=C	1.329
C-O	1.372
O-H	0.972
C=O	1.218
C-H	1.095

Tabla 4. Ángulos de enlace de la vitamina C

Ángulo	Promedio (°)
C-C-C	110.913
C-O-H	107.437
H-C-O	107.996
C-C-O	112.637

4.2 Estudio electrónico

Todos los cálculos se realizaron con el software Gaussian 16 Revisión C.01 mediante 2 Procesadores Intel Xeon E5- 2680v3 y 30M Cache; 2.50 GHz y 24 Cores con un RAM total de 512 GB. La optimización se realizó a través de DFT/M06-2X/6-31G(d). En la tabla 6 se muestran los resultados de dichos cálculos.

Tabla 5. Vitaminas que intervienen en el sistema inmunológico (cálculos no magnéticos y carga neutra)

Descriptor	Vitamina D3	Vitamina C
E_{TOTAL}^*	-30749.956	-18625.675
E_{HOMO}^*	-8.8317	-8.166
E_{LUMO}^*	-5.250	-3.924
Band Gap*	3.581	4.241
$I = -E_{HOMO}^*$	8.831	8.166
$A = -E_{LUMO}^*$	5.250	3.924
$\eta = (I - A) / 2^*$	1.790	2.120
$\mu = (I + A) / 2^*$	-7.041	-6.045
$\omega = \mu^2 / 2\eta^*$	13.843	8.617
$\phi = E_{LUMO} - \mu$	1.790	2.120
$\phi = -E_{LUMO} + \eta^{**}$	7.041	6.045
Momento Dipolar	1.955	78.065

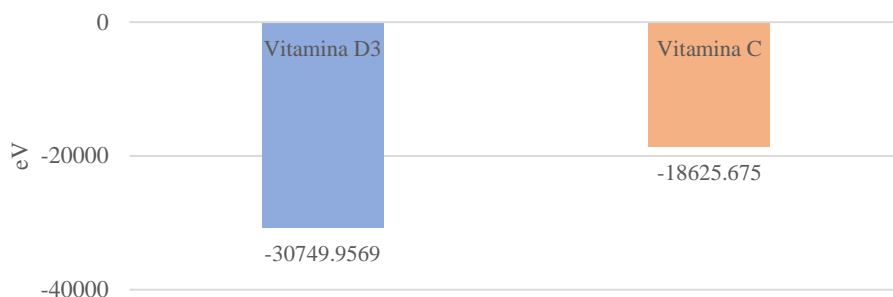
(Frisch, M. J. et al, 2016)

*Valores calculados con el funcional M06-2x en eV. / **Otros autores describen la función trabajo como el negativo del nivel de Fermi

A continuación se muestra la representación gráfica de los descriptores mencionados de la vitamina D₃ y vitamina C.

4.2.1 Energía total

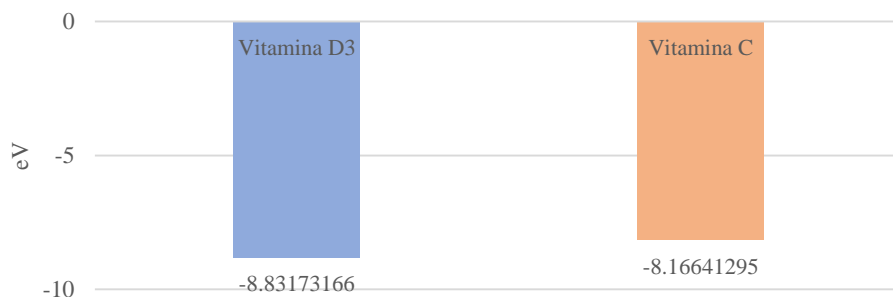
Figura 4. Energía Total



La energía total de una molécula es la energía asociada a la estructura de la molécula y las posiciones relativas de sus átomos. La molécula de vitamina D₃ es más energética que la de vitamina C debido al gran tamaño de su estructura.

4.2.2 Energía HOMO

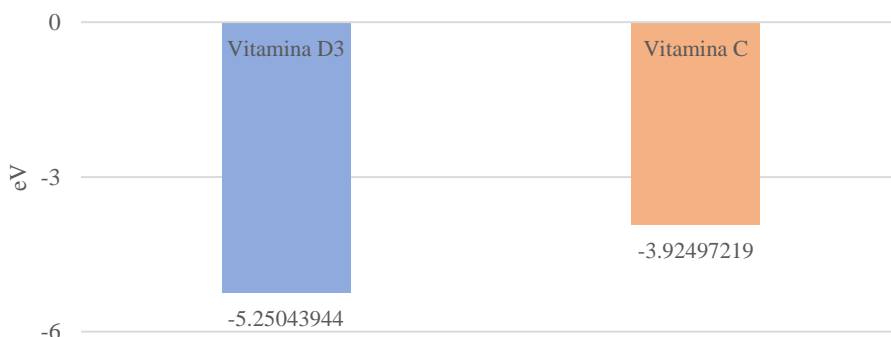
Figura 5. Energía HOMO



La energía HOMO representa el orbital molecular ocupado más alto, significa que este orbital es donde se encuentra el par de electrones que la molécula puede ceder o perder más fácilmente. La energía de ambas vitaminas es similar, sin embargo, se considera a la vitamina C más estable y menos reactivo en comparación con la vitamina D₃ por tener el valor menor de energía.

4.2.3 Energía LUMO

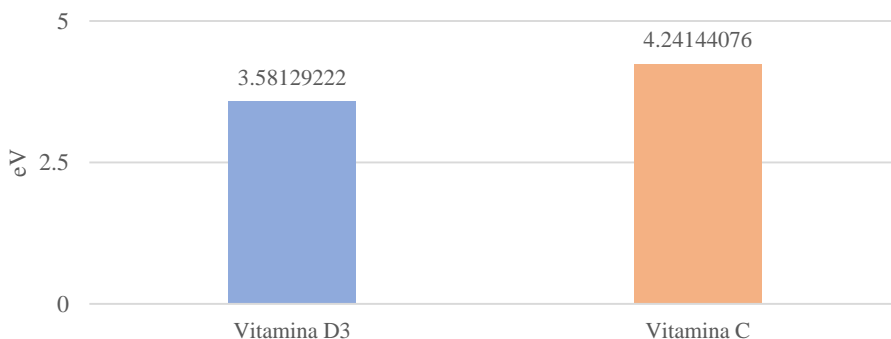
Figura 6. Energía LUMO



La energía LUMO representa el orbital molecular desocupado más bajo y esto indica que es el orbital donde ambas vitaminas podrían aceptar un par de electrones en sus respectivas estructuras. En este caso, la vitamina D₃ es menos susceptible a aceptar electrones, ya que su energía es más alta que el de la vitamina C y los electrones tienden a ocupar primero los niveles de energía bajos.

4.2.4 Band gap

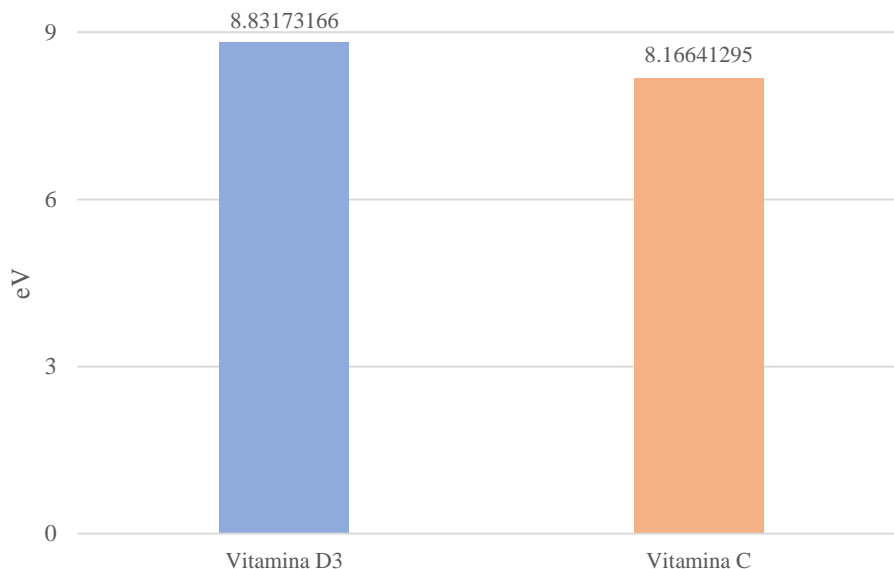
Figura 7. Band Gap



Sabiendo que el band gap es la diferencia de energía entre la banda de valencia y la banda de conducción, el resultado indica que ambas vitaminas poseen buena capacidad de transferencia de densidad de carga desde el orbital HOMO hacia LUMO, ya que entre más bajo sea el valor de band gap, las bandas de valencia y conducción se acercan y esto permite la transferencia; sin embargo, la vitamina D₃ destaca un poco más esta capacidad frente a la vitamina C.

4.2.5 Potencial de ionización

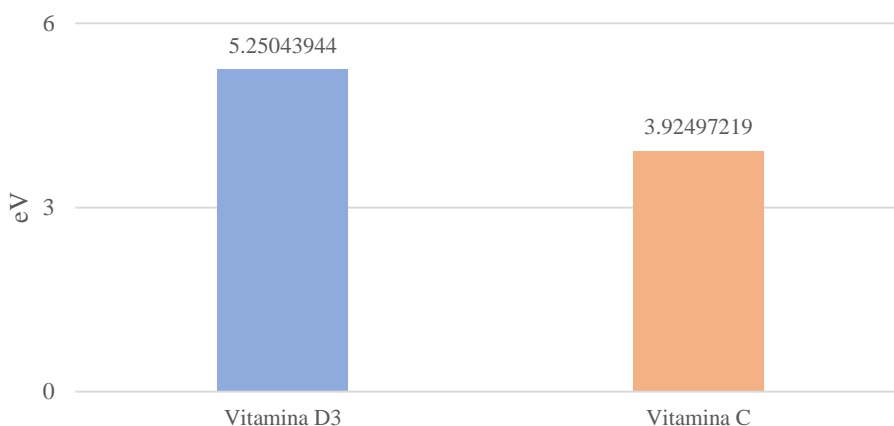
Figura 8. Potencial de Ionización



Los valores de esta propiedad son similares en las vitaminas C y D₃, y se debe a que los electrones de sus componentes (C, H y O) están muy atraídos a sus respectivos núcleos y la energía requerida para lograr arrancar un electrón de la última capa de energía es muy alta.

4.2.6 Afinidad electrónica

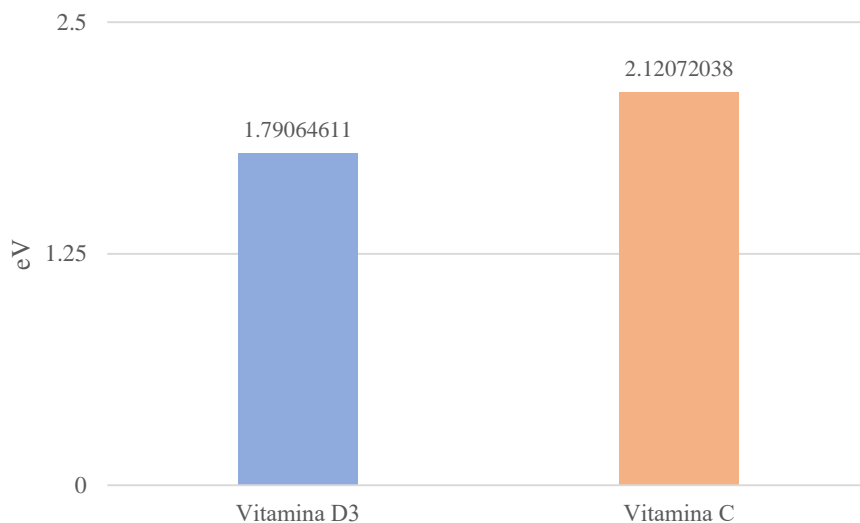
Figura 9. Afinidad Electrónica



Esta propiedad representa la variación de energía cuando se agrega un electrón al sistema para formar un anión. Tener valores positivos de esta propiedad en ambas vitaminas es indicio de que les es difícil formar aniones, es decir, requieren mucha energía para poder lograrlo.

4.2.7 Dureza global

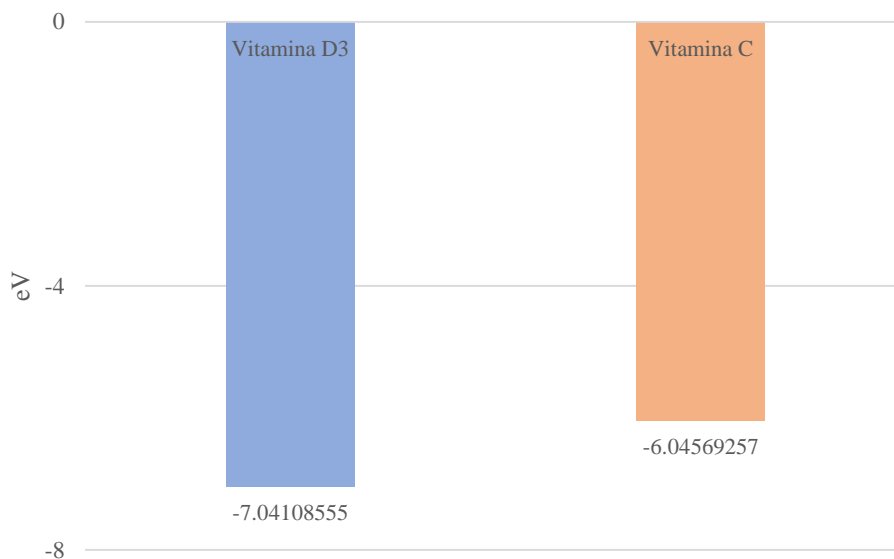
Figura 10. Dureza Global



En general, se considera que un valor bajo de dureza indica poca estabilidad, por lo que ambas vitaminas se consideran reactivas y su resistencia a la transferencia de carga del sistema es poca.

4.2.8 Potencial químico electrónico

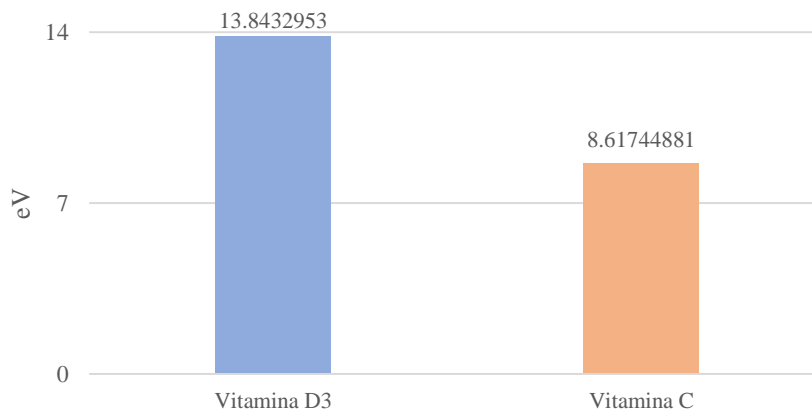
Figura 11. Potencial Químico Electrónico



El valor de potencial químico es indicador de la tendencia a la migración de electrones. En este caso, el valor de la vitamina D₃ es mayor que el de la vitamina C, esto indica que la vitamina D₃ tiene más capacidad de migración de electrones, es decir, es buen nucleófilo.

4.2.9 Índice de electrofilicidad

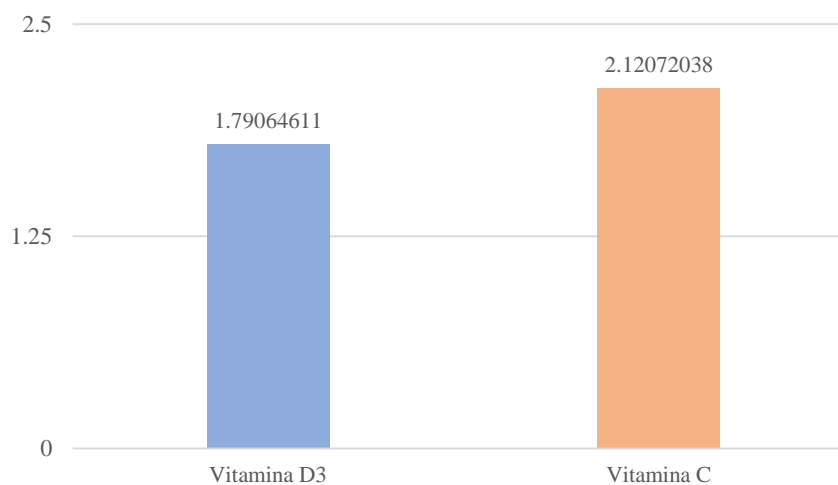
Figura 12. Índice de Electrofilicidad



El índice de electrofilicidad es una medida de la estabilización energética cuando la molécula recibe carga adicional de sus alrededores, por lo que un valor alto es indicador de la gran capacidad de estabilización de la molécula. En ese sentido, la vitamina D₃ se considera más estable frente a la vitamina C al recibir carga, ya que es mejor electrófilo.

4.2.10 Función Trabajo

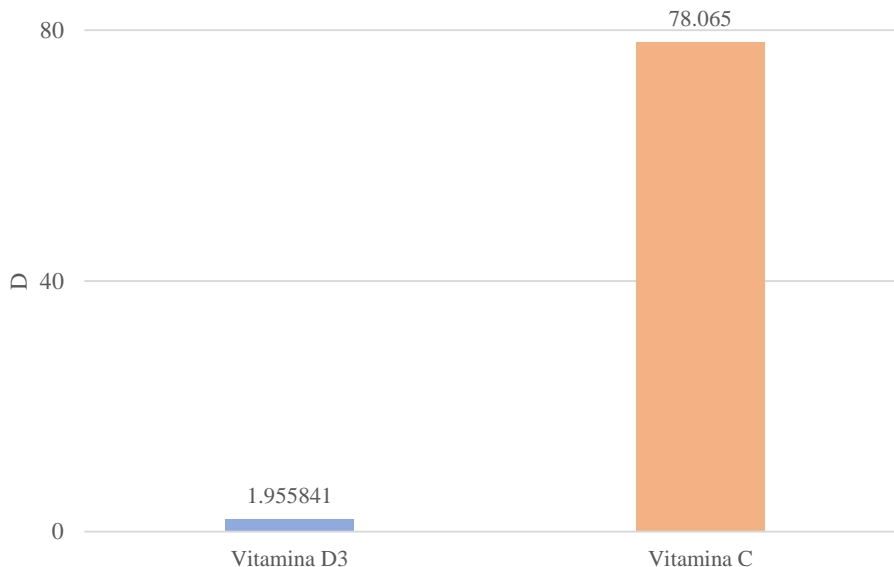
Figura 13. Función Trabajo



La función trabajo se conoce como la barrera necesaria para que un electrón sea extraído desde un punto interno de un sistema atómico-molecular hasta un punto justo fuera de su superficie. Por lo que, en el caso de la vitamina C esta barrera es más grande.

4.2.11 Momento dipolar

Figura 14. Momento Dipolar

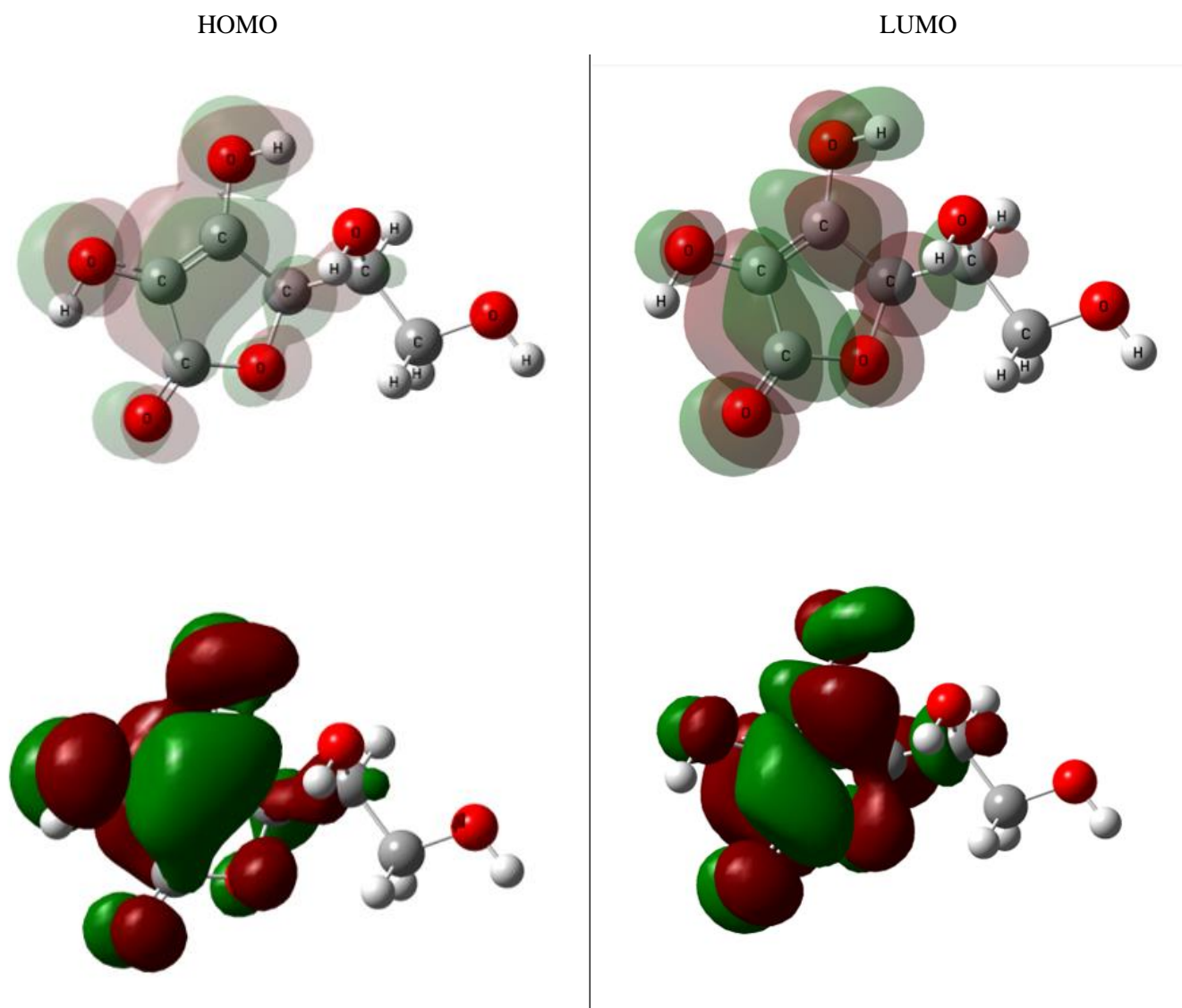


La diferencia de esta propiedad entre ambas vitaminas es muy grande, dado que depende de la magnitud y la dirección relativa de todos los momentos dipolares de los enlaces de la molécula y los electrones sin compartir. Por lo tanto, la vitamina C se considera una molécula polar, muy probablemente, debido a que contiene más átomos de oxígeno en su estructura y es capaz de formar puentes de hidrógeno intermoleculares; además, esto explica su capacidad como poderoso agente oxidante. En cambio, la vitamina D por su pequeño momento dipolar es una molécula apolar, insoluble en agua, pero soluble en lípidos.

4.3 Estructuras HOMO-LUMO de la Vitamina C

La figura 14 muestra la distribución de los orbitales HOMO y LUMO de la vitamina C, donde se observa que la mayor densidad electrónica de los orbitales HOMO se concentra casi en toda la molécula. De la misma manera ocurre con la densidad electrónica de los orbitales LUMO.

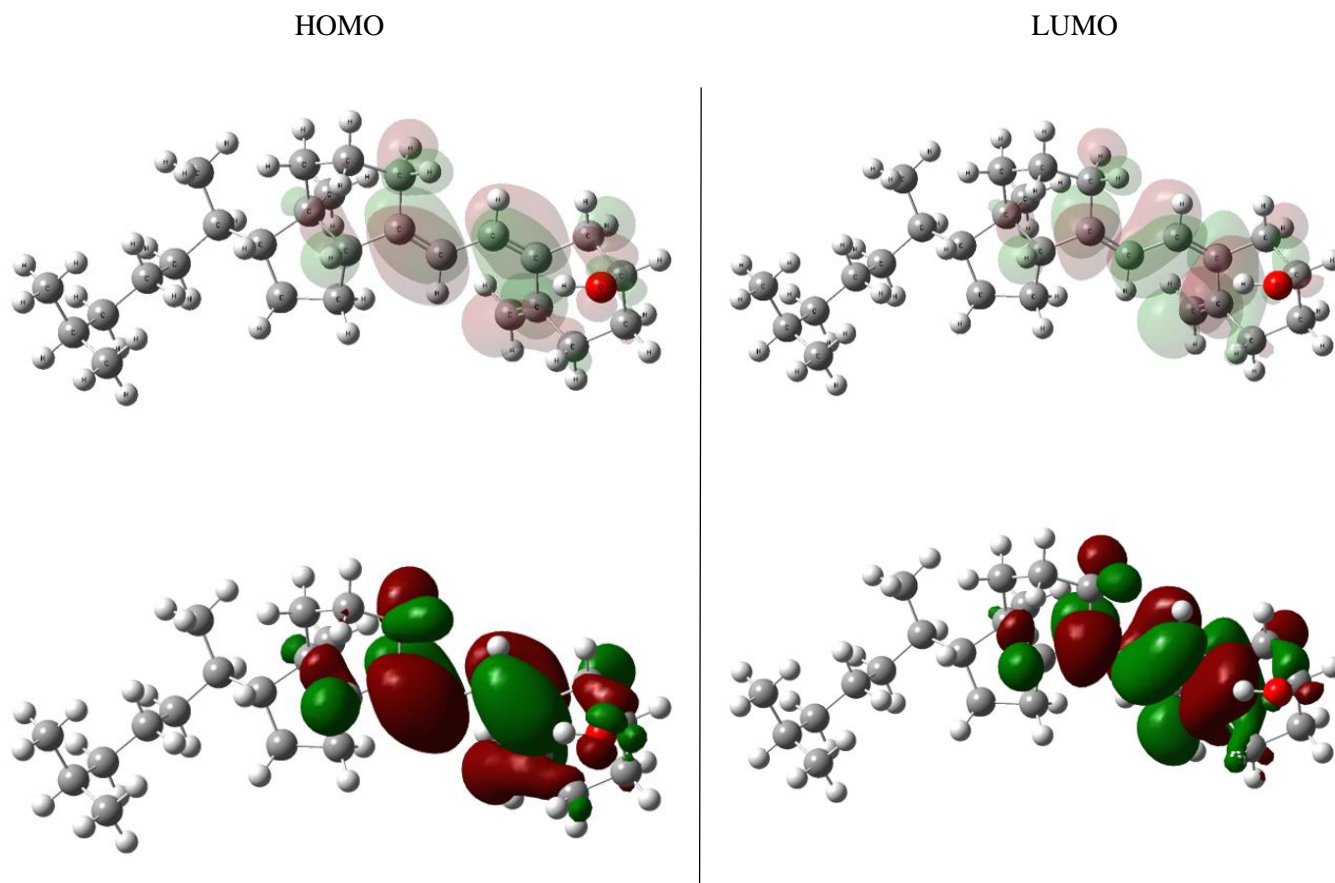
Figura 15. Estructuras HOMO-LUMO de la Vitamina C



4.4 Estructuras HOMO-LUMO de la Vitamina D₃

A continuación, se muestran las estructuras HOMO-LUMO correspondientes a la molécula de Colecalciferol. Se observa la mayor concentración HOMO-LUMO sobre los enlaces dobles y sus alrededores.

Figura 16. Estructuras HOMO-LUMO de la vitamina D₃



CAPÍTULO 5

Conclusiones

La química computacional ha evidenciado ser útil en la evaluación de las propiedades moleculares y electrónicas de muchas moléculas, ya que es una herramienta eficiente que ahorra recursos y tiempo en la exploración en la diversidad molecular. De ahí su importancia en ámbitos como el tecnológico, químico, farmacéutico, alimenticio y ambiental.

El estudio para las propiedades electrónicas de las moléculas de vitamina C (ácido ascórbico) y vitamina D₃ (colecalfierol) fue realizado a través del software Gaussian 16, y la optimización se realizó a través de DFT/M06-2X/6-31G(d). Las propiedades electrónicas calculadas fueron: energía total, energía del orbital HOMO (E_{HOMO}), energía del orbital LUMO (E_{LUMO}), band gap, potencial de ionización (I), afinidad electrónica (A), dureza global (η), potencial químico electrónico (μ), índice de electrofilicidad (ω), función trabajo (ϕ) y momento dipolar (D). Gracias a dichas propiedades es posible dilucidar su estabilidad y la interacción con otras moléculas.

La vitamina C muestra un potencial de ionización alto que indica que los electrones están fuertemente atraídos a los núcleos de sus componentes: C, H y O. Su baja dureza indica que es una molécula reactiva. Su momento dipolar alto explica su capacidad como agente antioxidante, ya que al contener varios átomos de oxígeno en su estructura, le es posible formar puentes de hidrógeno intermoleculares y esto también le permite ser una molécula hidrosoluble. Su participación en la respuesta inmune ante la infección por SARS-CoV-2 es importante en la regulación y neutralización de radicales libres producidos durante la tormenta de citocinas.

Por otra parte, la vitamina D₃ posee una energía total alta debido al gran tamaño de su estructura. Su afinidad electrónica es mayor que la de la vitamina C por lo que le es difícil formar aniones. Se considera una molécula reactiva por su bajo valor de dureza, y un buen nucleófilo por su valor de potencial químico electrónico. También se considera con una gran capacidad de estabilización al recibir carga adicional de sus alrededores. Su momento dipolar pequeño indica que es una molécula apolar, insoluble en agua pero soluble en lípidos, es por ello que el cuerpo puede retenerla

en tejidos adiposos. Es gracias a todas esas características que esta vitamina es capaz de ayudar a reducir la inflamación que se produce en el organismo

Si bien la administración de la vitamina C y D como suplementos nutricionales no pueden prevenir ni curar por completo la enfermedad, sí tienen potencial para reducir la gravedad de los síntomas y facilitar la recuperación. Aún es necesario realizar más estudios para determinar con certeza las dosis de administración, tanto en población adulta como infantes.

Referencias

- Alemán, C., & Muñoz-Guerra, S. (2003). Aplicaciones de los métodos computacionales al estudio de la estructura y propiedades de polímeros. *Polímeros*, 13(4), 250–264. <https://doi.org/10.1590/s0104-14282003000400010>
- Álvarez-López, J. A., & García-Contreras, A. I. (2020). Vitamina D y la pandemia por COVID-19. *Revista Mexicana de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición*, 7(2), 96–101. <https://doi.org/10.24875/rme.20000036>
- Barazzoni, R., Bischoff, S. C., Breda, J., Wickramasinghe, K., Krznaric, Z., Nitzan, D., Pirlich, M., & Singer, P. (2020). ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clinical Nutrition*, 39(6), 1631–1638. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022>
- Cannell, J. J., Vieth, R., Umhau, J. C., Holick, M. F., Grant, W. B., Madronich, S., Garland, C. F., & Giovannucci, E. (2006). Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiology and Infection*, 134(6), 1129–1140. <https://doi.org/10.1017/S0950268806007175>
- Carr, A. C., & Maggini, S. (2017). Vitamin C and immune function. *Nutrients*, 9(11), 1–25. <https://doi.org/10.3390/nu9111211>
- Ciudad Reynaud, A. (2014). Requerimiento de micronutrientes y oligoelementos. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 60(2), 161–170. <https://doi.org/10.31403/rpgo.v60i131>
- Cuevas, G. (2005). Química computacional. *Ciencia*, 2, 33–42.
- Dabanch, J. (2021). Emergencia De Sars-Cov-2. Aspectos Básicos Sobre Su Origen, Epidemiología, Estructura Y Patogenia Para Clínicos. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 32(1), 14–19. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2020.12.003>
- Flores-Silva, C. H., & Arroyo-Sánchez, A. S. (2021). Vitamina C y enfermedad por coronavirus 2019: Una revisión de la literatura. *Revista Del Cuerpo Médico Del HNAAA*, 13(4), 427–439. <https://doi.org/10.35434/rmhnaaa.2020.134.779>
- Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratch, D. J. (2016). *Estudio electrónico con Gaussian 16*. Gaussian Inc.
- Gil, R., Bitar, P., Deza, C., Dreyse, J., Florenzano, M., Ibarra, C., Jorquera, J., Melo, J., Olivi, H., Parada, M. T., Rodríguez, J. C., & Undurraga, Á. (2021). Cuadro Clínico Del Covid-19. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 32(1), 20–29. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2020.11.004>
- Goncalves-Mendes, N., Talvas, J., Dualé, C., Guttman, A., Corbin, V., Marceau, G., Sapin, V., Brachet, P., Evrard, B., Laurichesse, H., & Vasson, M. P. (2019). Impact of Vitamin D supplementation on influenza vaccine response and immune functions in deficient elderly persons: A randomized placebo-controlled trial. *Frontiers in Immunology*, 10(FEB), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00065>
- Hyoun, J., Soo, Y., Baek, J., Chung, M., & Yoon, H. (2020). *Since January 2020 Elsevier has*

created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information. January.

- IMSS. (2021). *La vitamina D actúa como protector de enfermedades respiratorias como la influenza y, probablemente, contra COVID-19.* <http://www.imss.gob.mx/prensa/archivo/202101/005>
- Levine, I. N. (2001). *Química Cuántica.*
- López, D. F., Ríos -Borrás, V., Rivera, D. A., Hernández, L. R., & Ortíz, M. A. (2020). Vitamina D: una estrategia profiláctica en tiempos del SARS-CoV-2. Vitamina D, SARS-CoV-2 y odontología. *Acta Odontológica Colombiana*, 10((Supl.COVID-19)). <https://doi.org/10.15446/aoc.v10n3.87991>
- Moghaddam, A., Heller, R. A., Sun, Q., Seelig, J., Cherkezov, A., Seibert, L., Hackler, J., Seemann, P., Diegmann, J., Pilz, M., Bachmann, M., Minich, W. B., & Schomburg, L. (2020). Selenium deficiency is associated with mortality risk from COVID-19. *Nutrients*, 12(7), 1–13. <https://doi.org/10.3390/nu12072098>
- Moncada, A. (2021). La Teoría del Funcional de la Densidad y sus aplicaciones en la Ciencia de Materiales. *CienciAcierta*, 67, 52–63.
- Nanri, A., Nakamoto, K., Sakamoto, N., Imai, T., Akter, S., Nonaka, D., & Mizoue, T. (2017). Association of serum 25-hydroxyvitamin D with influenza in case-control study nested in a cohort of Japanese employees. *Clinical Nutrition*, 36(5), 1288–1293. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.08.016>
- Oro, J. R. D. X., & Donnamaría, M. C. (2006). Acción farmacológica, biofísicoquímica y estructura dinámica de la vitamina C. *Acta Farmaceutica Bonaerense*, 25(1), 145–154.
- 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), 1–45. <https://doi.org/10.3390/nu12103198>
- Serra, H. M., & Cafaro, T. A. (2007). Ácido ascórbico : desde la química hasta su crucial función protectora en ojo Ascorbic acid : from chemistry to its crucial R esumen. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 41(4), 525–532. <http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v41n4/v41n4a10.pdf>
- Valero, M. A., & Hawkins, F. (2007). Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas de vitamina d. *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas*, 16, 63–70.

