



Micronutrientes, inmunidad y COVID-19: una revisión narrativa

Micronutrients, immunity and COVID-19: A narrative review

Micronutrientes, inmunidad y COVID-19: una revisión narrativa

Javier Restrepo^{1*}.

Recibido: 22 de julio de 2020. Aceptado para publicación: 29 de diciembre de 2020.

Publicado en línea: 31 de diciembre de 2020.

<https://doi.org/10.35454/rncm.v4n3.184>

Resumen

Las opciones terapéuticas en el manejo de *coronavirus disease 2019* (COVID-19) son limitadas y el proceso de vacunación para proteger contra el contagio del coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) está iniciando en el mundo. A todo esto, hay que añadir la existencia de un grupo de personas que presentan mayor vulnerabilidad frente a la enfermedad, como son los adultos mayores y las personas con enfermedades crónicas como la obesidad, la diabetes y la hipertensión arterial. Además, los trastornos en el estado nutricional pueden influir en el curso de la enfermedad. Las vitaminas y los oligoelementos desempeñan un papel crucial en la inmunomodulación, por lo que se han postulado como una opción terapéutica. El objetivo de este artículo es mostrar el papel de los micronutrientes en la inmunidad y, en particular, la evidencia actual sobre los efectos de su suplementación en la prevención y el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2. La revisión de la literatura muestra que en la actualidad no existen estudios suficientes sobre los beneficios de la suplementación de micronutrientes en el curso de la COVID-19. Una dieta equilibrada y variada es esencial no solo para minimizar las deficiencias de vitaminas, sino también para evitar un consumo excesivo o suplementación innecesaria. Se requieren de estudios aleatorizados controlados

Summary

The therapeutic options for the clinical treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) are limited and there is still no vaccine that is capable of protecting against the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). In addition, we must add the existence of a group of people who are more vulnerable to the disease, such as the elderly and people with chronic diseases such as obesity, diabetes and high blood pressure. Likewise, disorders in nutritional status can influence the course of the disease. Vitamins and trace elements play a crucial role in immunomodulation, which is why they have been postulated as a therapeutic option. The objective of this article is to show the role of micronutrients in immunity and particularly the current evidence on the effects of their supplementation in the prevention and treatment of SARS-CoV-2 infection. The literature review shows that there are currently insufficient studies about the benefits of micronutrient supplementation in the course of COVID-19. A balanced and varied diet is essential not only to minimize vitamin deficiencies, but also to avoid excessive consumption or unnecessary supplementation. Randomized controlled studies are required to study the effects of micronutrient supplementation on immune function and clinical outcomes in different populations.

Resumo

As opções terapêuticas no manejo da doença coronavírus 2019 (COVID-19) são limitadas e o processo de vacinação para proteger contra a síndrome respiratória aguda severa tipo 2 (SARS-CoV-2) está apenas começando no mundo. Além disso, há um grupo de pessoas mais vulneráveis à doença, tais como idosos e pessoas com doenças crônicas como obesidade, diabetes e hipertensão. Além disso, distúrbios no estado nutricional podem influenciar o curso da doença. As vitaminas e os elementos vestigiais desempenham um papel crucial na imunomodulação e, portanto, foram postulados como uma opção terapêutica. O objetivo deste artigo é mostrar o papel dos micronutrientes na imunidade e, em particular, as evidências atuais sobre os efeitos de sua suplementação na prevenção e tratamento da infecção pelo SRA-CoV-2. A revisão da literatura mostra que atualmente não há estudos suficientes sobre os benefícios da suplementação com micronutrientes no curso da COVID-19. Uma dieta equilibrada e variada é essencial não apenas para minimizar as deficiências vitamínicas, mas também para evitar a ingestão excessiva ou suplementação desnecessária. Estudos controlados aleatórios são necessários para estudar os efeitos da suplementação de micronutrientes na função imunológica e nos resultados clínicos em diferentes populações.



que estudien los efectos de la suplementación con micronutrientes en la función inmunitaria y en los resultados clínicos en diferentes poblaciones.

Palabras clave: inmunidad, vitaminas, minerales, obesidad, infecciones por coronavirus, SARS-CoV-2.

Keywords: Immunity; Vitamins; Minerals; Obesity; Coronavirus Infections; SARS-CoV-2.

Palavras-chave: imunidade, vitaminas, minerais, obesidade, infecções por coronavírus, SARS-CoV-2.

¹ Miembro ACNC 1999-2020, Miembro ASPEN 1999-2020, Miembro Honorario FELANPE 2011-2020.

*Correspondencia: Javier Restrepo. javierpo67@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La pandemia de *coronavirus disease 2019* (COVID-19) inició a finales de 2019 y ha causado una gran morbilidad y mortalidad. A la fecha (2 de diciembre de 2020) Colombia ha reportado 1 334 089 casos de COVID-19 y 37 117 defunciones. La tasa de incidencia nacional es de 2648,5 casos por cada 100 000 habitantes y de mortalidad, 736,9 muertes por cada millón de habitantes. En relación con la distribución de los casos activos por edad y sexo, se observa que el 50 % de los casos son en hombres, el 3,5 % de los casos activos ocurren en personas menores de 10 años, en los grupos de 20 a 39 años están el 39 % de los casos y el 21,7 % de los casos ocurren en personas ≥ 60 años. Entre la población ≥ 60 años, se observa un 19,9 % de los casos clasificados en graves y fatales. De los casos confirmados, el 91,9 % (1 225 635) se ha recuperado. A nivel global, en 216 países/territorios se confirmaron 63 629 584 casos y 1 480 475 muertes⁽¹⁾.

El espectro de la enfermedad es amplio, desde la ausencia de síntomas hasta formas graves que necesitan cuidados intensivos. Se calcula que el 18 % de los infectados son asintomáticos, principalmente pacientes jóvenes⁽²⁾. Los síntomas más frecuentes son tos y fiebre. Los pacientes con las formas graves de la enfermedad se complican desarrollando síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Esto se explica por la presencia de importantes cantidades de receptores de enzima convertidora de angiotensina II (ECA-II)⁽³⁾ en las células alveolares del pulmón, lo que permite albergar el virus dentro de ellos⁽²⁾. Se sabe que este es el mecanismo de entrada celular del virus SARS-CoV-2⁽⁴⁾. La diabetes *mellitus*, la hipertensión, las enfermedades cardiovasculares y la enfermedad renal crónica son factores asociados con el desarrollo de SDRA^(2,5).

Gattinoni y colaboradores⁽⁶⁾ sugirieron manejar las alteraciones pulmonares por la COVID-19 con diferentes estrategias respiratorias. Ellos propusieron la presencia de dos tipos de pacientes en el contexto de COVID-19: pacientes tipo 1 sin SDRA y pacientes tipo 2 con SDRA, los cuales se diferencian por tomografía axial computarizada (TAC) o por medición de sustitutos como el cálculo de la distensibilidad y la respuesta a presión positiva al final de la espiración (PEEP). Según los autores, los pacientes tipo 1 exhiben disociación entre la gravedad de la hipoxemia (probablemente debida a la pérdida de vasoconstricción pulmonar hipóxica y la regulación alterada del flujo sanguíneo pulmonar) y el mantenimiento de una mecánica respiratoria relativamente buena. En últimas, es una alteración de la relación ventilación/perfusión (V/Q), cuyo manejo incluye la ventilación en prono, no para reclutar, sino para redistribuir la perfusión pulmonar, que mejora la relación V/Q. Los pacientes tipo 2 presentan baja distensibilidad, hipoxemia grave, menor aireación alveolar y mayor capacidad de reclutamiento; es decir, por definición, SDRA.

En la actualidad no existe ningún tratamiento antiviral efectivo y no se ha confirmado ningún tratamiento sintomático. Identificar a los pacientes que desarrollan las formas graves de la enfermedad es un aspecto clave en el manejo de la COVID-19. Por esto, Ochoa y colaboradores han propuesto tres fenotipos de riesgo nutricional diferentes: el paciente anciano frágil, el paciente con una enfermedad crónica grave en curso y el paciente con obesidad grave y mórbida⁽⁷⁾. Identificar estos tres fenotipos es importante, debido a que representan diferentes riesgos nutricionales y, por tanto, necesitan intervenciones nutricionales distintas.

Se ha sugerido que los suplementos vitamínicos y de oligoelementos pueden atenuar la gravedad del

resfriado común y el desarrollo de SDRA, y estimular el sistema inmunológico a través de sus propiedades antioxidantes^(5, 8). El papel de la suplementación con vitaminas y minerales se ha explorado previamente en varios estudios en pacientes hospitalizados en cuidados intensivos, así como también en obesidad, malnutrición y deficiencia de ciertos micronutrientes (vitaminas A, D, E, C y elementos traza como el selenio y cinc)⁽⁵⁾. Por tanto, es de gran importancia evaluar el papel de los micronutrientes y su suplementación en el contexto de la pandemia de COVID-19⁽⁵⁾.

Se considera que para abordar este tema es necesario un enfoque amplio que involucre 6 aspectos fundamentales:

1. Descripción general del papel clave de los micronutrientes en el sistema inmune (Tabla 1 y Figura 1).
2. Cantidades diarias recomendadas (RDA), niveles máximos de ingestas tolerables (UL) e ingestas medias reportadas de micronutrientes (máximos y mínimos) administrados por vía oral (VO) e intravenosa (IV) según la población, edad y sexo.
3. Impacto de la deficiencia y suplementación de micronutrientes sobre la función inmunitaria (Tabla 2).
4. Concentraciones bioquímicas recomendadas de micronutrientes.
5. Fuentes alimenticias de micronutrientes.
6. Recomendaciones de micronutrientes en infecciones por coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) (Tablas 3 y 4).

Esta revisión tiene como objetivo mostrar el papel central de los micronutrientes en la inmunidad y, en particular, la evidencia actual sobre los efectos de su suplementación en la prevención o el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2. Para ello, el análisis y la revisión de la literatura se limitaron a los puntos 1, 3 y 6 antes mencionados.

La revisión de la literatura científica se realizó en las bases de datos Pubmed, Cochrane, Embase y Medline con las palabras clave: inmunidad, vitaminas (A, B₁₂, C, D, E), trazas (selenio, cinc), minerales (magnesio) y suplementos (multivitaminas y minerales), obesidad, COVID-19, SARS-CoV-2. Solo se incluyeron artículos en inglés.

MICRONUTRIENTES E INMUNIDAD FRENTE A LA COVID-19

Las vitaminas y minerales se requieren en pequeñas cantidades diariamente y están involucrados en prácticamente todos los procesos metabólicos y de desarrollo para el funcionamiento normal del organismo. Existen varias vitaminas y oligoelementos esenciales para el funcionamiento normal del sistema inmunológico^(5, 11). Una nutrición equilibrada que sea capaz de ayudar a mantener la inmunidad es esencial para la prevención y el tratamiento de las infecciones virales⁽¹¹⁾. La evidencia actual se centra en ensayos clínicos que evalúan las intervenciones nutricionales para enfermedades virales con especial énfasis en las infecciones respiratorias.

Tabla 1. Descripción general del papel clave de los micronutrientes en el sistema inmune

Función	Micronutrientes involucrados
Mantenimiento de la integridad estructural y funcional de las células de la mucosa en barreras físicas (piel, tracto gastrointestinal, respiratorio, nasofaringe, cilios, pestañas y vello corporal), y bioquímicas (secreciones: moco, bilis, ácido gástrico, saliva, lágrimas y sudor)	Vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina B6, vitamina B9, vitamina B ₁₂ , vitamina C, hierro, cinc.
Diferenciación, proliferación, funcionamiento y movimiento de células inmunitarias innatas	Vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina B6, vitamina B9, vitamina B ₁₂ , vitamina C, magnesio, hierro, cobre, selenio, cinc.
Producción y desarrollo de anticuerpos: IgA, IgD, IgE, IgG, IgM	Vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina B6, vitamina B9, vitamina B ₁₂ , vitamina C, magnesio, selenio, cinc.
Respuesta a antígenos	Vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina B9, magnesio, cinc.
Efectos antimicrobianos	Vitamina A, vitamina D, vitamina C, hierro, cobre, selenio, cinc.
Efectos antioxidantes y en la explosión oxidativa	Vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina B6, vitamina C, magnesio, hierro, cobre, selenio, cinc.

Adaptado de^(9, 10).

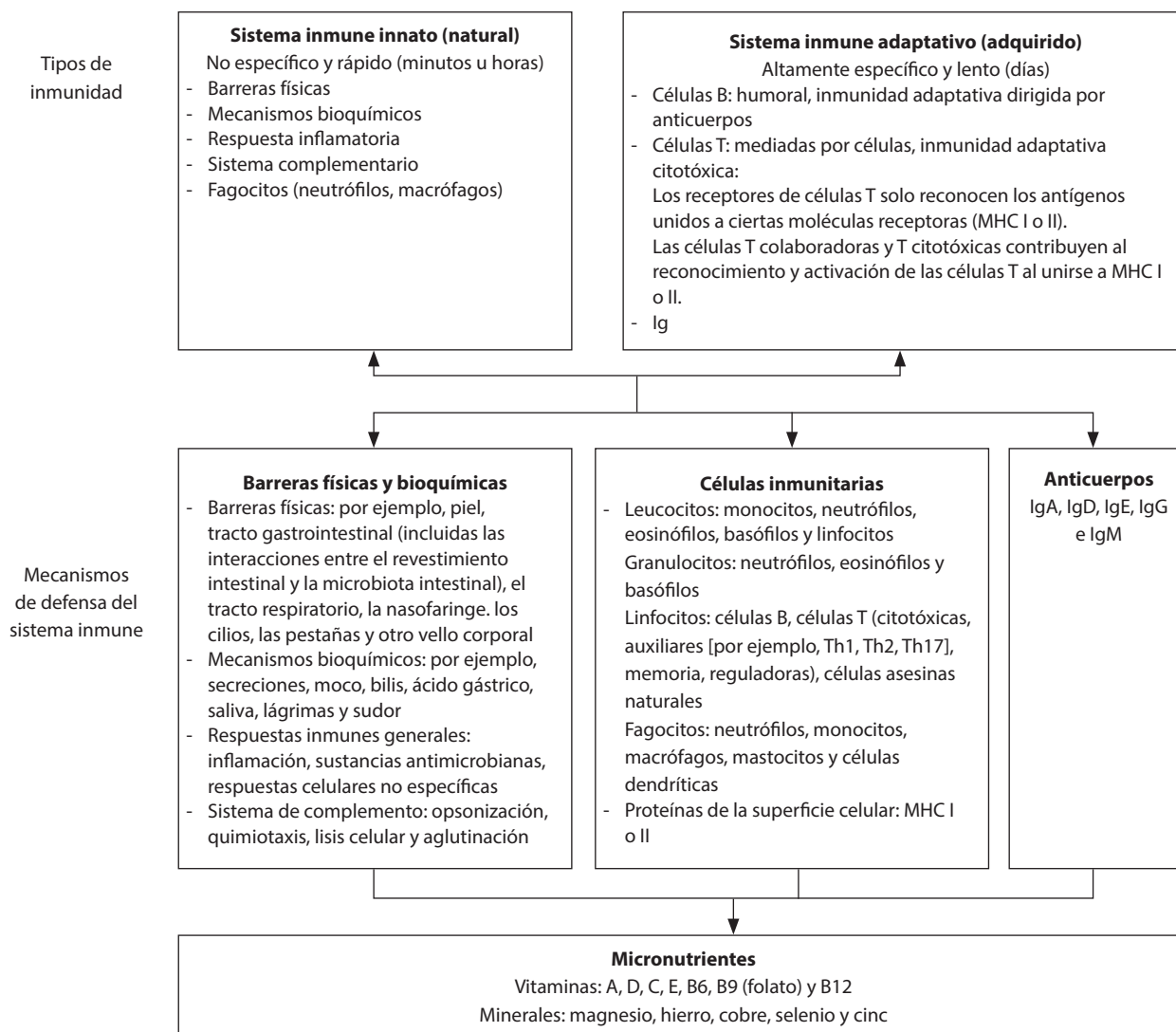


Figura 1. Componentes básicos del sistema inmune: el esquema resalta las áreas de inmunidad y los micronutrientes que afectan estas funciones. Ig: inmunoglobulinas; MHC: complejo mayor de histocompatibilidad; Th: células ayudadoras. Adaptado de⁽⁹⁾.

En la revisión sistemática de Jayawardena y colaboradores, quienes en el contexto actual de la pandemia de COVID-19 quisieron evaluar la evidencia sobre la mejoría de la inmunidad en las infecciones virales, revisaron 43 estudios centrados en las infecciones virales similares a la influenza⁽¹²⁾. Se reportó evidencia sobre varias vitaminas, particularmente A, D, E y C; así como algunos oligoelementos, el cinc y el selenio. Se concluyó que la suplementación con vitaminas, especialmente la vitamina D, puede ser benéfica en personas con deficiencia o insuficiencia de calcifediol (25(OH)D). En teoría, la vitamina E es un potente antioxidante y tiene la capacidad de modular las funciones inmu-

nitarias del huésped. Sin embargo, la mayoría de los estudios en esta revisión informó efectos adversos de la suplementación con vitamina E sobre la respuesta inmunitaria y, por tanto, no se profundizará sobre ella. Es de resaltar que, de manera similar, la evidencia no respalda la suplementación de vitamina E en la prevención de enfermedades cardiovasculares y cáncer. De hecho, la suplementación con altas dosis de vitamina E puede aumentar la mortalidad por todas las causas⁽¹³⁾.

Al igual que las vitaminas, varios oligoelementos son esenciales para las funciones inmunitarias adecuadas. La alteración de la homeostasis del cinc afecta las células inmunitarias por varios mecanismos que

Tabla 2. Impacto de la deficiencia y suplementación de micronutrientes sobre la función inmunitaria

Micro-nutriente	Impacto de la deficiencia		Impacto de la suplementación en la función inmunitaria
	Función inmunitaria	Disminución de la resistencia a la(s) infección(es)	
Vitamina A	<ul style="list-style-type: none"> - Afecta las funciones de neutrófilos y eosinófilos. - Aumenta la producción de IL-12 (que promueve el crecimiento de células T) y TNF-α (activación de la acción microbicida de los macrófagos). - Deteriora la capacidad de los macrófagos para fagocitar patógenos. - Deteriora la inmunidad mediada por anticuerpos. - Deteriora los movimientos de las células T y B en el intestino. - Disminuye la actividad de exposición oxidativa de los macrófagos. - Disminuye el número y distribución de las células T. - Tiene efecto adverso sobre el crecimiento y la diferenciación de las células B. - Hay equilibrio Th1/Th2 alterado, que disminuye la respuesta de Th2. - Induce la inflamación y potencia las condiciones inflamatorias existentes. - Deteriora la inmunidad innata. - Altera la integridad del epitelio de las mucosas. - La deficiencia de ácido retinoico deteriora la composición de la microbiota y la función del sistema inmune. - Hay número reducido y actividad destructora de las células NK. 	<ul style="list-style-type: none"> - Evidencia comprobada. - Mayor susceptibilidad a los patógenos en el epitelio de la mucosa (p. ej. ojos, tracto respiratorio y gastrointestinal). - Por ejemplo, diarrea, ITR, sarampión, malaria. 	<ul style="list-style-type: none"> - Ayuda a revertir los efectos adversos sobre las funciones inmunes de neutrófilos, eosinófilos, células NK y macrófagos. - Mejora la respuesta del título de anticuerpos a las vacunas. - Modula la microbiota específica en el intestino.
Vitamina D	<ul style="list-style-type: none"> - Hay una composición alterada de la microbiota intestinal. - Deteriora la capacidad inmunitaria de los macrófagos (incluidas las funciones antimicrobianas). - Hay un número reducido de linfocitos. - Se reduce el peso del órgano linfoide. 	<ul style="list-style-type: none"> - Aumenta la gravedad y morbimortalidad. - Hay evidencia comprobada, especialmente en ITR. - Hay mayor riesgo en enfermedades autoinmunes (p. ej., diabetes tipo 1, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide). 	<ul style="list-style-type: none"> - El calcitriol ayuda a restaurar la función inmune de los macrófagos. - No hay efecto significativo sobre los biomarcadores de inflamación sistémica (TNF-α, IL-6).
Vitamina B ₁₂ *	<ul style="list-style-type: none"> - Cambia las proporciones de las células T citotóxicas y auxiliares, lo que lleva a una proporción anormalmente alta de células T auxiliares/citotóxicas. - Deteriora la respuesta de los anticuerpos. - Disminuye el número de linfocitos. - Hay proliferación de las células T deprimidas. - Se reducen significativamente las células con un papel en la inmunidad celular. - Deteriora la respuesta de DTH. - Suprime la actividad de las células NK. 	<ul style="list-style-type: none"> - Evidencia comprobada (potencialmente). 	<ul style="list-style-type: none"> - Aumenta el número de células con un papel en la inmunidad celular.

Tabla 2. Impacto de la deficiencia y suplementación de micronutrientes sobre la función inmunitaria (continuación)

Micro-nutriente	Impacto de la deficiencia		Impacto de la suplementación en la función inmunitaria
	Función inmunitaria	Disminución de la resistencia a la(s) infección(es)	
Vitamina C	<ul style="list-style-type: none"> - Aumenta el daño oxidativo. - Deteriora la cicatrización de las heridas. - Disminuye la respuesta de DTH. 	<ul style="list-style-type: none"> - Evidencia comprobada. - Aumenta la incidencia y gravedad de la neumonía y otras infecciones. 	<ul style="list-style-type: none"> - Las dosis altas estimulan la actividad fagocítica y linfocítica T. - En dosis altas, puede ayudar a los pacientes gravemente enfermos en cuidados intensivos a recuperarse más rápidamente. - Las propiedades antioxidantes protegen a los leucocitos y linfocitos del estrés oxidativo. - Mejora la quimiotaxis de los neutrófilos, pero sin efectos aparentes en la producción de anticuerpos.
Selenio	<ul style="list-style-type: none"> - Aumenta la virulencia viral. - Deteriora la inmunidad celular. - Deteriora la inmunidad humoral y mediada por células. - Disminuye la citotoxicidad de las células NK. - Disminuye la respuesta a la vacunación. - Disminuye los títulos de Ig. - Suprime la función inmunitaria. 	<ul style="list-style-type: none"> - Mayor riesgo de ITR en las primeras 6 semanas de vida en niños. 	<ul style="list-style-type: none"> - Mejora la inmunidad mediada por células. - Mejora la respuesta inmunitaria a los virus en individuos deficientes. - Mejora los recuentos de células T auxiliares o ayudantes.
Magnesio	<ul style="list-style-type: none"> - Aumenta la inflamación. - Aumentan los niveles de citocinas como IL-6. - Aumenta el estrés oxidativo después del ejercicio estresante. - Disminuye la actividad de las células NK. - Disminuye la proporción de células T. - Disminuye el número de monocitos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Evidencia comprobada, por ejemplo, en infección bacteriana recurrente e infecciones fúngicas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Aumenta el recuento de granulocitos y linfopenia después del ejercicio. - Reduce el daño oxidativo al ADN de los linfocitos de sangre periférica en atletas y hombres jóvenes sedentarios. - Reduce la activación de leucocitos.
Cinc	<ul style="list-style-type: none"> - Altera la expresión de genes relacionados con la proliferación, supervivencia y respuesta de las células T incluso con deficiencia moderada. - Aumenta la atrofia tímica. - Hay desequilibrio en la relación Th1/Th2. - Deteriora la actividad de las células NK. - Deteriora la actividad del complemento. - Deteriora la generación de explosión oxidativa. - Deteriora la respuesta de anticuerpos a los antígenos dependientes de células T. - Deteriora la supervivencia, proliferación y maduración de monocitos, células NK, células T y células B. - Deteriora las respuestas cutáneas de DTH. - Disminuye la producción de citocinas Th1 (IL-2, IFN-γ). - Disminuye la proliferación y función de los linfocitos, particularmente las células T. - Se deteriora la fagocitosis por macrófagos y neutrófilos. - Altera la producción de citocinas que contribuye a un menor estrés oxidativo e inflamación. 	<ul style="list-style-type: none"> - Aumenta la susceptibilidad, particularmente en personas mayores y niños. - Aumentan las infecciones bacterianas, virales y micóticas (en particular, diarrea y neumonía). - Hay mayor morbilidad diarreica y respiratoria. - Hay mayor riesgo de enfermedad inflamatoria, deterioro de la cicatrización de heridas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Aumenta el número de células T citotóxicas. - Hay efectos benéficos en las funciones inmunitarias intestinales. - Aumenta la citotoxicidad de las células NK. - Reduce el número de células T auxiliares activadas (que pueden contribuir a la autoinmunidad). - Restaura la actividad de la timulina.

*Los efectos de la vitamina B₁₂ en el sistema inmune son clínicamente indistinguibles. DTH: hipersensibilidad de tipo retardado; GI: gastrointestinal; IFN: interferón; IL: interleucina; ITR: infecciones del tracto respiratorio; NK: del inglés *Natural Killer*. Adaptado de ⁽⁹⁾.

Tabla 3. Declaraciones o recomendaciones actuales de micronutrientes en COVID-19 por sociedades u organizaciones científicas y organizaciones gubernamentales y no gubernamentales (correlacionar con la Tabla 4 para su interpretación)

Micronutriente		Sociedad u organización científica						Organización				
								Gubernamental			No gubernamental	
		ASN	ASPEN	AUSPEN	BAPEN	CNS	ESPEN	EFSA	NIH	USDA	UNICEF	WHO
Vitamina A	#	11	1	1	1	8	6	3		6	3	8
			2	10	2	12						
			10	15	10	17						
			13	16	15							
			15	17	16							
			16		17							
17												
Vitamina D	#	11	2	4	2	8	4			6	3	8
			10	10	4	5						
			13	15	10	6						
			15	16	15	12						
			16	17	16	17						
			17		17							
Vitamina B ₁₂	#	11	10	10	10	8	6			6	3	8
			13	13	13	12						
			15	15	15	17						
			16	16	16							
			17	17	17							
Vitamina C	#	11	1	1	1	8	7			6	3	8
			2	7	2	6						
			7	9	7	9						
			10	13	10	17						
			13	15	13							
			15	17	15							
17		17										
Magnesio	#	11	13	17	15	8	17		14	6	3	8
			15		17							
			17									
Selenio	#	11	1	1	1	8	9			6	3	8
			2	9	2	12						
			10	13	9	17						
			13	16	16							
			16	17	17							
			17									
Cinc	#	11	1	1	1	8	9		5	6	3	5
			2	9	2	12						
			10	13	9	17						
			13	16	16							
			16	17	17							
			17									

ASN: American Society for Nutrition; ASPEN: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; AUSPEN: Australasian Society of Parenteral and Enteral Nutrition; BAPEN: British Association for Parenteral and Enteral Nutrition; CNS: Canadian Nutrition Society; ESPEN: European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; EFSA: European Food Safety Authority; NIH: National Institutes of Health; UNICEF: United Nations International Children's Emergency Fund; USDA: United States Department of Agriculture; WHO: World Health Organization.

Tabla 4. Interpretación de las declaraciones o recomendaciones actuales de micronutrientes en la COVID-19 por sociedades u organizaciones científicas y organizaciones gubernamentales y no gubernamentales (correlacionar con la Tabla 3)

#	Recomendación
1	No suplementar con selenio, cinc y antioxidantes (vitaminas A, E, C) en sepsis, debido a estudios contradictorios.
2	No utilizar inmunonutrientes en pacientes pediátricos críticos (glutamina, arginina, nucleótidos, ω -3, fibra, antioxidantes, selenio, cobre o cinc).
3	No suplementar micronutrientes por la prevalencia de malnutrición y deficiencia a nivel global en la población infantil.
4	Suplementar en pacientes críticos con niveles plasmáticos bajos de 25-(OH)D (<12,5 ng/mL [50 nmol/L]) una dosis alta única de vitamina D3 (500 000 UI) dentro de una semana después del ingreso. Grado de recomendación: consenso GPP (86 % de acuerdo).
5	Suplementar inmediatamente con niveles plasmáticos de 25-(OH)D (<20 ng/mL [80 nmol/L]) una dosis alta de vitamina D3 (50 000 UI/semana); si 25-(OH)D \geq 20 (80 nmol/L) o < 30 ng/mL (120 nmol/L), administrar una dosis alta de vitamina D3 (25 000 UI/semana) para restaurar los valores normales en pacientes infectados; activación, recuperación y aumento de la actividad inmunológica, y reducir los niveles de inflamación.
6	Cumplir la ingesta alimentaria de referencia según peso, talla, edad y sexo para pacientes saludables. Los requerimientos individuales de nutrientes pueden ser mayores o menores que la ingesta alimentaria de referencia, incluso en personas sanas. Consultar con un profesional de la salud.
7	Suplementar en pacientes con ventilación mecánica 1 g de vitamina C y 1000 UI de vitamina E VO para reducir el tiempo de ventilación mecánica, aunque no impacte en la duración de la estadia o la mortalidad (no se precisa el tiempo de administración).
8	Suplementar micronutrientes por prevalencia de malnutrición y deficiencia a nivel global en la población infantil, limitar los alimentos procesados, comer con atención (comer cuando tenga hambre y parar cuando esté lleno), hidratarse y llevar estilos de vida saludables (ejercicio moderado para no dejar sin reservas al sistema inmune, sueño, control del alcohol, evitar el tabaco y buenas prácticas de higiene).
9	Proporcionar una combinación de vitaminas antioxidantes y minerales traza en dosis reportadas como seguras en pacientes críticos que requieren terapia nutricional especializada (vitaminas E, C y minerales traza como el cobre, selenio y cinc), especialmente en aquellos que requieren ventilación mecánica (choque séptico, pancreatitis grave, SDRA, quemados mayores y trauma) con dosis altas de monoterapia; no deben administrarse sin deficiencia comprobada. Grado de recomendación: B, fuerte consenso (96 % de acuerdo).
10	Proporcionar una combinación de vitaminas antioxidantes y minerales traza en dosis reportadas como seguras en pacientes críticos que requieren terapia nutricional especializada (vitaminas E, C y minerales traza como el cobre, selenio y cinc).
11	Revisar de manera individual el papel de este micronutriente con el objetivo de optimizar el sistema inmune.
12	Medir en la sangre antes de iniciar el manejo nutricional oral, enteral o parenteral en los pacientes con COVID-19, vitaminas: A, E, D, B6, B12 y oligoelementos: hierro, selenio y cinc. Una vez normalizado el micronutriente por suplementación oral o parenteral, monitorizar en la sangre anualmente.
13	Monitorizar en la sangre anualmente una vez normalizado el micronutriente por suplementación oral o parenteral.
14	Monitorizar en la sangre el magnesio si se administra azitromicina, cloroquina o hidroxicloroquina, ya que producen hipomagnesemia.
15	Suplementar con productos nutricionales orales listos para consumir cuando el paciente no tenga apetito o se sienta muy cansado para consumir la alimentación normal.
16	Suplementar por vía venosa en pacientes obesos en UCI con antecedentes de cirugía bariátrica, previa evaluación de deficiencias: vitaminas hidrosolubles (B1, B9, B12), liposolubles (A, D, E, K) y minerales traza (hierro, cobre, selenio y cinc).
17	Suplementar diariamente con la nutrición parenteral los micronutrientes (oligoelementos y vitaminas) para permitir el metabolismo de los sustratos. Grado de recomendación: B, fuerte consenso (100 % de acuerdo).

Interpretación de las Tablas 3 y 4: las recomendaciones para cada uno de los micronutrientes son nombrados con un número (#) del 1 al 17 en negrita negra (Tabla 3) y ese número (#) es interpretado en la Tabla 4. Ejemplo: la vitamina A tiene la recomendación # 11 por la ASN, que corresponde a: "Revisar de manera individual el papel de este micronutriente con el objetivo de optimizar el sistema inmune", e igualmente para las demás sociedades u organizaciones científicas y organizaciones gubernamentales y no gubernamentales; GGP: punto de buenas prácticas; #: corresponde al número de la recomendación enunciada en la Tabla 3.

conducen a la linfopoyesis anormal, la comunicación intercelular alterada a través de las citocinas y una defensa innata deficiente del huésped a través de la fagocitosis y la explosión oxidativa. De manera similar, el selenio tiene un mecanismo inmunológico complejo, principalmente a través de su incorporación en selenoproteínas^(5,12).

La Tabla 1 presenta la descripción general del papel clave de los micronutrientes en el sistema inmune; los examinados en esta revisión literaria juegan un papel importante en uno o varios frentes diferentes y coordinados: mantenimiento de la integridad estructural y funcional de las células de la mucosa en barreras físicas y bioquímicas; diferenciación, proliferación, funcionamiento y movimiento de las células inmunes innatas; y producción y desarrollo de anticuerpos^(9,10).

Vitamina A

La vitamina A actúa a través de sus metabolitos y participa en varios procesos desde la embriogénesis hasta la edad adulta, como la organogénesis normal, la inmunocompetencia, la diferenciación tisular y el ciclo visual. En casos de infecciones, durante la respuesta de fase aguda se observa una disminución del retinol sérico, de manera proporcional a la gravedad de la infección. Esta disminución es transitoria y el retinol sérico normalmente vuelve a los niveles previos a la infección en unos pocos días⁽⁵⁾.

En cuanto al tracto respiratorio, la vitamina A desempeña un papel central durante el desarrollo pulmonar y la función alveolar en el período prenatal, aunque en la etapa posnatal es fundamental para el crecimiento pulmonar y la alveolarización, y desempeña un papel principal en la resistencia, elasticidad, reparación y remodelación del pulmón. La deficiencia de vitamina A puede asociarse con una capacidad vital forzada (CVF) baja, un indicador de obstrucción de las vías respiratorias y un fuerte predictor de mortalidad en adultos asintomáticos sin afecciones respiratorias crónicas⁽⁵⁾.

No hay datos disponibles sobre el estado de la vitamina A en pacientes con COVID-19, por lo que su participación en el posible empeoramiento del daño pulmonar, virulencia y progresión solo podría ser hipotetizada. Debido a que la administración redujo la morbimortalidad en diferentes enfermedades infecciosas, como el sarampión, la neumonía relacionada con el sarampión, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la malaria, Zhang y colaboradores sugieren que la suplementación con vitamina A podría conside-

rarse un complemento de otros medicamentos para la infección por SARS-CoV-2^(5,14).

Las dosis recomendadas para la prevención (5000 IU/día) o tratamiento (20 000 IU/día) de infecciones virales están consignadas en la revisión sistemática de Jayawardena y colaboradores⁽¹²⁾.

Vitamina D

La vitamina D actúa como inmunomodulador y antioxidante, con un papel importante en las enfermedades cardiovasculares crónicas (ECVC) y la diabetes *mellitus*. Se ha propuesto que la vitamina D interactúa con sus propios factores de transcripción (receptor de vitamina D) o su receptor celular, importante para la entrada viral (es decir, ECA-II), que inhibe la entrada de partículas de virus en la célula, disminuye la lesión pulmonar aguda (LPA) y evita el SDRA^(5,15). La deficiencia de vitamina D se ha correlacionado razonablemente con COVID-19 como factor patógeno. Esta hipótesis es corroborada por el análisis de la prevalencia de vitamina D y la propagación y mortalidad de COVID-19 observadas en el hemisferio norte en contraste con el hemisferio sur⁽¹⁶⁾. Hastie y colaboradores analizaron los datos disponibles de 348 598 participantes del biobanco del Reino Unido y se encontró que la concentración media de 25-(OH) D medida en el momento del reclutamiento era menor en los pacientes que posteriormente desarrollaron COVID-19⁽¹⁷⁾. Daneshkhah y colaboradores observaron que la tasa de mortalidad por COVID-19 específica por edad era más alta en Italia, España y Francia, todos los cuales son países europeos con la mayor incidencia de deficiencia grave de vitamina D⁽¹⁸⁾. Estos hallazgos sugieren que la medición de 25-(OH)D en la sangre es necesaria en pacientes infectados con SARS-CoV-2 para identificar a los que tienen mayor riesgo⁽⁵⁾.

Las dosis de suplementación sugeridas por Caccialanza y colaboradores son de acuerdo con la concentración sérica de 25-(OH)D. Si es <20 ng/mL, se administran 50 000 UI/semana y si es ≥20 y <30 ng/mL, serían 25 000 UI/semana⁽¹⁹⁾. Ebody y colaboradores propusieron una dosis inicial de 100 000 UI de colecalciferol seguida de 50 000 UI/semana durante la segunda y tercera semanas⁽²⁰⁾. Pautas más recientes para el manejo de la nutrición en la unidad de cuidados intensivos (UCI) sugieren una sola dosis alta y segura de 500 000 UI/semana⁽²¹⁾ y podría aplicarse razonablemente a los pacientes con COVID-19, aunque no existe evidencia hasta la fecha. En el momento no hay un consenso claro sobre la administración de colecalciferol

en pacientes con COVID-19, ni una eficacia probada como terapia coadyuvante, aunque algunos investigadores sugieren que esta es una posible aplicación⁽²²⁾.

Vitamina C

La vitamina C desempeña un papel esencial principalmente en la protección de las células del daño oxidativo; mejora la migración de neutrófilos y la quimiotaxis; promueve la proliferación, diferenciación y maduración de linfocitos T y posiblemente también de linfocitos B; y tiene un efecto inhibitorio sobre la secreción de citocinas proinflamatorias⁽²³⁾. Se ha observado una relación entre el estado de la vitamina C y las infecciones del tracto respiratorio (ITR), ya que se notificó una menor tasa de mortalidad por neumonía en pacientes con valores séricos más altos de vitamina C⁽²⁴⁾. Recientemente, Carr y colaboradores evaluaron el estado de la vitamina C en una cohorte de pacientes con neumonía y observaron un agotamiento en comparación con los controles sanos. En particular, los pacientes más graves en las UCI tenían niveles de vitamina C significativamente más bajos⁽²⁵⁾.

El papel como inmunomodulador y antioxidante del ácido ascórbico ha llevado a su administración en pacientes críticos y se han realizado diversos estudios, aunque existen algunas discrepancias en cuanto a las dosis administradas⁽⁵⁾. Una revisión sistemática reciente concluyó que la administración IV de vitamina C podría reducir la dependencia de la ventilación mecánica, posiblemente mediante la mejoría de la lesión pulmonar, sin afectar la mortalidad global⁽²⁶⁾. Langlois y colaboradores, en una revisión sistemática y metaanálisis en los que se probó la administración IV y VO de vitamina C por encima de las RDA en pacientes críticos para la resolución de la inflamación, estrés oxidativo y disfunción microvascular, concluyeron que la evidencia actual no respalda la suplementación de vitamina C en este tipo de pacientes; se requieren más estudios controlados para este tipo de monoterapia⁽²⁷⁾. De manera contraria, Wang y colaboradores, en su revisión de actualización sugirieron el uso de vitamina C en cantidad moderada para prevenir la susceptibilidad a las ITR inferior, como las presentadas en la COVID-19⁽²⁸⁾.

Hasta la fecha, no existe consenso ni eficacia probada de la suplementación con ácido ascórbico en pacientes con COVID-19, pero algunos investigadores recomiendan un posible uso de suplementación IV, como se indica en un documento del panel de expertos del Instituto Nacional de Cáncer del Instituto Nacional

de Salud de Estados Unidos, en el que se menciona que una dosis de 1,5 g/kg de peso corporal podría considerarse seguro y sin efectos adversos importantes⁽²⁹⁾. Otros autores no hacen recomendaciones para la prevención de infecciones virales y recomiendan para el tratamiento 1 g/día⁽¹²⁾.

Vitamina B₁₂

La vitamina B₁₂ (cobalamina) es un inmunomodulador de la respuesta inmunitaria, tanto innata como adaptativa⁽⁸⁻¹⁰⁾ y actúa como apoyo a los sistemas hematopoyético, nervioso e inmunológico⁽³⁰⁾. Es esencial para la formación de glóbulos rojos, mantenimiento del sistema nervioso, división celular, síntesis de mielina, crecimiento y reproducción celular, y síntesis rápida de ácido desoxirribonucleico (ADN)⁽³⁰⁾. Es la más grande y compleja de todas las vitaminas, por lo que su metabolismo es complejo y requiere muchos procesos y pasos; si alguno de estos no está presente, puede conducir a una deficiencia de cobalamina⁽³⁰⁾. Esta vitamina no es utilizada directamente por el cuerpo humano, ya que debe convertirse en formas activas como hidrox-, adenosil- y metilcobalamina⁽³⁰⁾. El mayor déficit de cobalamina puede ocurrir en los ancianos, que tienen dificultad para absorber esta vitamina de los alimentos, debido a la falta de ácido gástrico o del factor intrínseco necesario para la absorción de su forma activa. Esto lleva a un desbalance entre las citocinas y la red de factores de crecimiento en el sistema nervioso central (SNC). Esta condición podría ser una explicación probable de la alta vulnerabilidad de los ancianos a la infección por COVID-19⁽³⁰⁾.

Investigaciones recientes han demostrado el papel fisiológico de la vitamina B₁₂ en el SARS-CoV-2. Tiene una potente afinidad de unión a la proteasa llamada *proteasa similar a 3-C (M-pro)* del SARS-CoV-2 y, por tanto, se está utilizando en combinación con otros fármacos como ribavirina, telbivudina y nicotinamida para combatir la COVID-19⁽³¹⁾. Narayanan y Nair sugirieron que la vitamina B₁₂ (metilcobalamina) puede inhibir la actividad de la ARN polimerasa dependiente de ARN de la enzima SCV2 nsp12 y que la inhibición de esta enzima puede resultar en una menor infección viral y reducir la gravedad de la COVID-19⁽³²⁾.

Actualmente, no hay evidencia suficiente con respecto a la efectividad de las vitaminas del complejo B en el tratamiento de COVID-19, pero en el caso específico de la vitamina B₁₂ se sabe que los niveles bajos de cobalamina aumentan el ácido metilmalónico y la

homocisteína, lo que aumenta el estrés oxidativo por la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS)⁽³³⁾, activación de la cascada de coagulación, trombocitopenia, lactato deshidrogenasa (LDH) elevada, recuento bajo de reticulocitos, coagulación intravascular trombótica, vasoconstricción y vasculopatías renales y pulmonares que llevan a trastornos respiratorios, gastrointestinales y del SNC. Dosis altas de metilcobalamina han demostrado revertir los efectos de la deficiencia de vitamina B₁₂⁽³⁰⁾.

Considerando la hipótesis de que la COVID-19 está interfiriendo en la absorción de la vitamina B₁₂, los infectados con este virus desarrollarán síntomas que también son comunes a los casos conocidos por la deficiencia de esta vitamina. Aunque no existen recomendaciones específicas de vitamina B₁₂ para COVID-19, el tratamiento farmacológico de la deficiencia de vitamina B₁₂ se produce con dosis elevadas (1000-2000 µg/día) durante al menos 3 meses y se puede administrar por VO, parenteral, intranasal y sublingual. La suplementación oral puede aumentar el nivel sérico de vitamina B₁₂, pero a menudo no lo suficiente para reponer los niveles de vitamina B₁₂ en los tejidos. La absorción sublingual es más eficiente, ya que evita el proceso metabólico hepático, por lo que proporciona más biodisponibilidad y rápido inicio de acción, aumenta los niveles sanguíneos en 10 a 15 minutos y actúa mucho más rápido que cuando se ingiere por VO. La cobalamina es una vitamina soluble en agua, por lo que el exceso absorbido se excreta luego con la orina; no se conoce ningún riesgo para la salud por consumir ingestas muy elevadas⁽³⁰⁾.

Selenio

Generalmente se cree que el selenio y sus compuestos son antioxidantes. Esta noción confusa surge de la observación de que el selenio es un cofactor en la glutatión-peroxidasa, un antioxidante biológicamente poderoso. Cabe señalar que el término "oxidación" es algo engañoso porque no siempre involucra átomos de oxígeno. Simplemente, un oxidante es un átomo o una molécula que acepta electrones, mientras que un reductor es aquel que dona electrones. De este modo, el selenio tetravalente (Se⁴⁺) puede aceptar dos electrones para convertirse en catión divalente (Se²⁺) y de esta forma actuar como oxidante. Esta capacidad oxidante del Se²⁺ tiene importantes implicaciones para su propiedad antiviral. El Se²⁺ reacciona fácilmente con los grupos sulfhidrilo en el sitio activo de la proteína

viral disulfuro-isomerasa (PDI) y los convierte en disulfuro inactivo⁽³⁴⁾. La deficiencia de selenio afecta la respuesta inmunitaria, lo que resulta en una menor proliferación de células T, toxicidad mediada por linfocitos y actividad de células asesinas naturales (NK)⁽³⁵⁾; aumenta la tasa de replicación del virus y mutación del genoma (especialmente para los virus de ARN como el SARS-CoV-2)⁽³⁶⁾ y, por ende, en el fenotipo, por lo cual podría ser capaz de modificar la virulencia del virus⁽³⁷⁾ y causar una mayor tasa de mortalidad en pacientes con COVID-19 como lo observado en China⁽³⁸⁾. Se necesita una mayor comprensión del vínculo entre la nutrición y el SARS-CoV-2, ya que la aptitud del patógeno también puede depender de los recursos disponibles del huésped⁽³⁹⁾.

No existen recomendaciones específicas de selenio para COVID-19. Las dosis recomendadas para la prevención (50 µg/día) o tratamiento (200 µg/día) de infecciones virales están consignadas en la revisión sistemática de Jayawardena y colaboradores⁽¹²⁾. Dosis mayores de selenio podrían ser perjudiciales en la respuesta inmunitaria a las vacunas⁽³⁵⁾.

Cinc

El cinc es un catión divalente que se une a las metalotioneínas (MT) y se libera como un mecanismo para reducir las ROS generadas por infecciones virales. Actúa como inmunomodulador de la respuesta inmunitaria, tanto innata como adaptativa. La deficiencia de cinc puede resultar en una reducción de la quimiotaxis y fagocitosis de células polimorfonucleares (PMN) y en la regulación de la actividad oxidasa del fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH), involucrada en la destrucción de patógenos después de la fagocitosis. La deficiencia de cinc también provoca un aumento en la producción de citocinas proinflamatorias como interleucina (IL)-1B, IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), y compromete la modulación de la actividad de las células NK, especialmente en el contexto del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I. Otros efectos de la deficiencia de cinc son la atrofia tímica y la subsiguiente linfopenia de células T, y la reducción de células B prematuras e inmaduras con la consiguiente reducción de la producción de anticuerpos⁽⁴⁰⁾.

Pocos estudios han examinado los efectos antivirales del cinc en ITR causadas por coronavirus. El cinc actúa en las células Vero-E6 inhibiendo la unión y elongación de la plantilla RdRp (RNA-dependent RNA poly-

merase; ARN polimerasa dependiente de ARN) del coronavirus, evitando así su replicación y desarrollo del SARS⁽⁴¹⁾. En la actualidad se reportan en ClinicalTrials.gov 40 estudios que involucran al cinc como monoterapia o combinado con otros suplementos o medicamentos como estrategia nutricional en pacientes con COVID-19, esto demuestra un gran interés de este micronutriente para el manejo de la pandemia⁽⁴²⁾. Concentraciones séricas bajas de cinc y selenoproteínas en los pacientes con COVID-19 están relacionadas de manera directa con la edad y con un peor pronóstico⁽⁴³⁾. Esto igualmente ha sido reportado por Alexander y colaboradores, quienes evidenciaron que una intervención temprana con cinc aumenta la resistencia antiviral contra la progresión del COVID-19 y disminuye los niveles de citocinas proinflamatorias IL-6, IL-8 y TNF- α ⁽⁴⁴⁾. Otros estudios evaluaron el efecto de la suplementación con cinc en enfermedades virales y encontraron un efecto profiláctico y una duración reducida de los síntomas^(41, 45, 46), mientras que otros estudios no informaron un efecto convincente sobre la carga viral o la respuesta inmunitaria⁽⁴⁰⁾.

No existen recomendaciones específicas de cinc para COVID-19. Las dosis recomendadas para la prevención (20 mg/día) o tratamiento (150 mg/día) de infecciones virales están consignadas en la revisión sistemática de Jayawardena y colaboradores⁽¹²⁾.

Magnesio

El magnesio desempeña un papel importante en el control de la función inmunológica al ejercer una influencia marcada en la síntesis de inmunoglobulinas (Ig), adherencia de células inmunitarias, citólisis dependiente de anticuerpos, unión de linfocitos de inmunoglobulina M (IgM), respuesta de macrófagos a linfocinas y adherencia de linfocitos T colaboradores⁽⁴⁷⁾. Aunque algunos estudios *in vitro* e *in vivo* sugieren que es probable que el magnesio desempeñe un papel en la respuesta inmunitaria contra las infecciones virales⁽⁴⁸⁾, en la revisión sistemática de Jayawardena y colaboradores⁽¹²⁾ no encontraron en la literatura ningún estudio controlado aleatorizado que demostrara un efecto benéfico de la suplementación con magnesio sobre la inmunidad contra infecciones virales, incluido SARS-CoV-2; por tanto, no se recomienda ni para la prevención ni para el tratamiento.

El Instituto Nacional de Salud (NIH) recomienda monitorizar el magnesio si se usa azitromicina, cloro-

quina o hidroxicloroquina en pacientes con COVID-19, ya que producen hipomagnesemia⁽⁴⁹⁾.

Multivitaminas y minerales

Las multivitaminas y minerales (MVM) son micronutrientes esenciales con funciones específicas en el metabolismo y replicación celular (Figura 1), son necesarios en la modulación de la respuesta inmunitaria y el estado inflamatorio^(5, 10, 50).

No existen recomendaciones específicas de la suplementación de MVM para COVID-19, las dosis recomendadas para la prevención o tratamiento de infecciones virales se centran en cumplir con las ingestas alimentarias de referencia (RDI) antes y durante la enfermedad. Se aconseja su uso por períodos cortos y acompañado de una dieta bien balanceada y variada; prescritos por un profesional en nutrición⁽¹²⁾. Los pacientes malnutridos o en riesgo de malnutrición deben tomar precauciones adicionales para mejorar sus niveles de energía, proteínas y micronutrientes⁽⁵¹⁾; así como también quienes tienen hábitos dietéticos restringidos, alergias alimentarias, vegetarianos de cualquier subtipo y quienes padecen enfermedades crónicas⁽⁵²⁾. Las MVM están indicadas cuando no se dispone del micronutriente en su forma individual para corregir el déficit específico⁽⁵⁰⁾.

RECOMENDACIONES ACTUALES SOBRE MICRONUTRIENTES EN COVID-19 POR SOCIEDADES U ORGANIZACIONES CIENTÍFICAS Y ORGANIZACIONES GUBERNAMENTALES Y NO GUBERNAMENTALES

Se realizó una revisión detallada de la evidencia actual sobre el papel de 7 micronutrientes individuales y combinados como MVM en el funcionamiento del sistema inmune, utilizando las palabras clave: vitaminas (A, B₁₂, C, D), trazas (selenio, cinc), minerales (magnesio) y suplementos (multivitaminas y minerales). Para ello, se consultaron las guías o recomendaciones de 6 sociedades u organizaciones científicas: ASN⁽⁵³⁻⁵⁹⁾, ASPEN⁽⁶⁰⁻⁶³⁾, AUSPEN^(21, 63, 64), BAPEN^(61-63, 65), CNS^(66, 67) y ESPEN^(19, 21, 68); tres organizaciones gubernamentales: EFSA⁽⁶⁹⁾, NIH⁽⁷⁰⁾ y USDA⁽⁷¹⁾; y dos organizaciones no gubernamentales: UNICEF⁽⁷²⁾ y WHO⁽⁷³⁾, las cuales se detallan con su nombre oficial en la Tabla 3 con el fin de conocer su posición frente al manejo de los micro-

nutrientes en la actual pandemia (ver recomendaciones detalladas en la Tabla 4). Se incluyeron las organizaciones gubernamentales y no gubernamentales porque el mundo se encuentra en un verdadero problema de salud pública mundial.

Es un análisis multivariable complejo, debido a que no hay consenso entre las organizaciones científicas frente a las recomendaciones de micronutrientes individuales o combinados para enfrentar la COVID-19; y ya que los pacientes más graves terminan en las UCI, las recomendaciones en este tipo de pacientes críticos se extrapolan a los pacientes con COVID-19^(21, 62, 63).

A pesar de que las organizaciones gubernamentales y no gubernamentales del ámbito de la salud pública no hacen recomendaciones del uso específico de micronutrientes, dan recomendaciones generales sobre la ingesta adecuada de estos por la prevalencia de malnutrición y deficiencia de micronutrientes a nivel global en la población infantil y adulta⁽⁶⁹⁻⁷³⁾.

PUNTOS CLAVE

- Existe evidencia sólida de que, en humanos, ciertos nutrientes influyen selectivamente en la respuesta inmunitaria, inducen a la no regulación de una respuesta coordinada del huésped a las infecciones en casos de deficiencia y exceso de oferta, y esa deficiencia puede afectar la virulencia incluso de patógenos inofensivos. Por tanto, se requieren micronutrientes en las cantidades diarias recomendadas ya sea por VO, parenteral o ambas para que el sistema inmune tenga un funcionamiento óptimo.
- Una dieta bien equilibrada y variada es esencial no solo para minimizar las deficiencias de vitaminas, trazas y minerales, sino también para evitar un consumo excesivo o suplementación innecesaria. Sin embargo, la baja ingesta y el estado inadecuado de micronutrientes pueden llevar a una deficiencia de la función del sistema inmune, lo que predispone a infecciones bacterianas, virales y parasitarias, y a agravar los estados de malnutrición prevalentes mundialmente.
- Los datos disponibles muestran el papel que desempeñan las vitaminas (A, D, E, B₁₂, C), elementos traza (selenio, cinc) y minerales (magnesio) en la respuesta del sistema inmune. Ellos contribuyen a las defensas naturales del cuerpo en 3 niveles: apoyar las barreras físicas (piel, tracto gastrointestinal, tracto respiratorio, nasofaringe, cilios, pestañas y vello corporal) y bioquímicas (secreciones, moco, bilis, ácido gástrico, saliva, lágrimas y sudor); proteger y mantener activa

la inmunidad celular (leucocitos, granulocitos, linfocitos, fagocitos y proteínas de la superficie celular); y participar en la producción de anticuerpos (IgA, IgD, IgE, IgG, IgM). Todos los micronutrientes armoniosamente impactan de manera directa y positiva en la respuesta del sistema inmune.

- Aunque no hay evidencia específica de que los micronutrientes puedan ayudar a proteger contra, o incluso disminuir los efectos de la infección por COVID-19, tiene sentido pragmático apoyar nutricionalmente el sistema inmune, mínimamente aportando las cantidades diarias recomendadas de estos antes, durante y después de la infección por SARS-CoV-2 u otra entidad. Sin embargo, se requieren de estudios aleatorizados controlados que estudien los efectos de la suplementación con micronutrientes en la función inmunitaria y en los resultados clínicos en diferentes poblaciones.

CONCLUSIÓN

No hay evidencia de que la suplementación de micronutrientes por encima de los requerimientos diarios pueda ayudar a proteger contra, o incluso disminuir, los efectos de la infección por COVID-19. Sin embargo, tiene sentido pragmático tratar las carencias específicas y apoyar nutricionalmente el sistema inmune, mínimamente aportando las cantidades diarias recomendadas de estos antes, durante y después de la infección por SARS-CoV-2.

Se requieren de estudios aleatorizados controlados que estudien los efectos de la suplementación con micronutrientes en la función inmunitaria y en los resultados clínicos en diferentes poblaciones.

Agradecimientos

A todos los trabajadores de la salud de primera línea de atención que están en la resolución de la pandemia por el SARS-CoV-2 (COVID-19).

Fuentes de financiación

El autor no recibió apoyo financiero externo o interno para la investigación, autoría o publicación de este artículo.

Conflicto de interés

El autor declara que no hay conflictos de interés potenciales con respecto a la investigación, autoría o publicación de este artículo.

Referencias bibliográficas

1. Reporte de situación COVID-19 Colombia No. 189- 02 de diciembre 2020. [Internet]. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud; 2020 [consultado el 4 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/reporte-situacion-covid-19-colombiano-189-02-diciembre-2020>
2. Siordia JA Jr. Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature. *J Clin Virol.* 2020;127:104357. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104357
3. Turner JA, Hiscox JA, Hooper NM. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends Pharmacol Sci.* 2004; 25(6): 291-4. doi: 10.1016/j.tips.2004.04.001
4. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;367(6483):1260-63. doi: 10.1126/science.abb2507
5. Fedele D, De Francesco A, Riso S, Collo A. Obesity, malnutrition, and trace element deficiency in the coronavirus disease (COVID-19) pandemic: An overview. *Nutrition.* 2021;81:111016. doi: 10.1016/j.nut.2020.111016
6. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care.* 2020;24(1):154. doi: 10.1186/s13054-020-02880-z
7. Ochoa JB, Cárdenas D, Goiburu ME, Bermúdez C, Carrasco F, Correia MITD. Lessons learned in Nutrition Therapy in patients with severe COVID-19. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020;44(8):1369-1375. doi: 10.1002/jpen.2005
8. Jovic TH, Ali SR, Ibrahim N, Jessop ZM, Tarassoli SP, Dobbs TD, et al. Could Vitamins Help in the Fight Against COVID-19? *Nutrients.* 2020;12(9):2550. doi: 10.3390/nu12092550
9. 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. doi: 10.3390/nu12010236
10. Maggini S, Pierre A, Calder PC. Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course. *Nutrients.* 2018;10(10):1531. doi: 10.3390/nu10101531
11. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann Nutr Metab.* 2007;51(4):301-23. doi: 10.1159/000107673
12. Jayawardena R, Sooriyaarachchi P, Chourdakis M, Jeewandara C, Ranasinghe P. Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):367-82. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.015
13. Miller III ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med.* 2005;142(1):37-46. doi: 10.7326/0003-4819-142-1-200501040-00110
14. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systematic review. *J Med Virol.* 2020;92(5):479-90. doi: 10.1002/jmv.25707
15. Iddir M, Brito A, Dingo G, Fernandez DCSS, Samouda H, La Frano MR, et al. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients.* 2020;12(6):1562. doi: 10.3390/nu12061562
16. Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Kenny RA. Editorial: low population mortality from COVID-19 in countries south of latitude 35 degrees North supports vitamin D as a factor determining severity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(12):1434-37. doi: 10.1111/apt.15777
17. Hastie CE, Mackay DF, Ho F, Celis-Morales CA, Katikireddi SV, Niedzwiedz CL, et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):561-65. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.050
18. Daneshkhan A, Agrawal V, Eshein A, Subramanian H, Roy HK, Backman V. The possible role of vitamin D in suppressing cytokine storm and associated mortality of COVID-19 patients. *MedRxiv.* 2020:1-23. doi: 10.1101/2020.04.08.20058578
19. Caccialanza R, Laviano A, Lobascio F, Montagna E, Bruno R, Ludovisi S, et al. Early nutritional supplementation in non-critically ill patients hospitalized for the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): rationale and feasibility of a shared pragmatic protocol. *Nutrition.* 2020;74:110835. doi: 10.1016/j.nut.2020.110835
20. Ebadi M, Montano-Loza AJ. Perspective: improving vitamin D status in the management of COVID-19. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(6):856-59. doi: 10.1038/s41430-020-0661-0
21. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2019;38(1):48-79. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.037
22. Jakovac H. COVID-19 and vitamin D-Is there a link and an opportunity for intervention? *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;318(5):E589. doi: 10.1152/ajpendo.00138.2020
23. 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):1100-15. doi: 10.2174/1871530319666190529101816
24. Myint PK, Wilson AM, Clark AB, Luben RN, Wareham NJ, Khaw KT. Plasma vitamin C concentrations and risk of incident respiratory diseases and mortality in the European Prospective Investigation into Cancer-Norfolk population-based cohort study. *Eur J Clin Nutr.* 2019;73(11):1492-500. doi: 10.1038/s41430-019-0393-1
25. Carr AC, Spencer E, Dixon L, Chambers ST. Patients with community acquired pneumonia exhibit depleted vitamin C status and elevated oxidative stress. *Nutrients.* 2020;12(5):1318. doi: 10.3390/nu12051318
26. Zhang M, Jativa DF. Vitamin C supplementation in the critically ill: a systematic review and meta-analysis.

- SAGE Open Med. 2018;6:2050312118807615. doi: 10.1177/2050312118807615
27. Langlois PL, Manzanares W, Adhikari NKJ, Lamontagne F, Stoppe C, Hill A, et al. Vitamin C Administration to the Critically Ill: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2019;43(3):335-46. doi: 10.1002/jpen.1471
 28. Wang L, Wang Y, Ye D, Liu Q. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(6):105948. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105948
 29. Cheng RZ. Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Med Drug Discov.* 2020;5:100028. doi: 10.1016/j.medidd.2020.100028
 30. dos Santos JLM. Can vitamin B₁₂ be an adjuvant to COVID-19 treatment? *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences.* 2020;11(03):001-005. doi: 10.30574/gscbps.2020.11.3.0155
 31. Kandeel M, Al-Nazawi M. Virtual screening and repurposing of FDA approved drugs against COVID-19 main protease. *Life Sci.* 2020;251:117627. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117627
 32. Narayanan N, Nair DT. Vitamin B₁₂ may inhibit RNA-dependent-RNAPolymerase activity of nsp12 from the SARS-CoV-2virus. *IUBMB Life.* 2020;72(10):2112-20. doi: 10.1002/iub.2359
 33. Wolfenbutter BHR, Wouters HJCM, Heiner-Fokkema MR, van der Klauw MM. The many faces of cobalamin (vitamin b12) deficiency. *Mayo Clin Proc.* 2019;3(2):200-14. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2019.03.002
 34. Kieliszek M, Lipinski B. Selenium supplementation in the prevention of coronavirus infections (COVID-19). *Med Hypotheses.* 2020;143:109878. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109878
 35. Ivory K, Prieto E, Spinks C, Armah CN, Goldson AJ, Dainty JR, et al. Selenium supplementation has beneficial and detrimental effects on immunity to influenza vaccine in older adults. *Clin Nutr.* 2017;36(2):407-15. doi: 10.1016/j.clnu.2015.12.003
 36. 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. doi: 10.3945/an.114.007575
 37. Beck MA. Nutritionally induced oxidative stress: effect on viral disease. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(6 Suppl):1676S-81S. doi: 10.1093/ajcn/71.6.1676S
 38. Zhang J, Taylor EW, Bennett K, Saad R, Rayman MP. Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *Am J Clin Nutr.* 2020;111(6):1297-99. doi: 10.1093/ajcn/nqaa095
 39. Guillin OM, Vindry C, Ohlmann T, Chavatte L. Selenium, Selenoproteins and Viral Infection. *Nutrients.* 2019;11(9):2101. doi: 10.3390/nu11092101
 40. Gammoh NZ, Rink L. Zinc in Infection and Inflammation. *Nutrients.* 2017;9(6):624. doi: 10.3390/nu9060624
 41. Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. The role of zinc in antiviral immunity. *Adv Nutr.* 2019;10(4):696-710. doi: 10.1093/advances/nmz013
 42. U.S. National Library of Medicine. Clinical Trials. zinc | Covid19 and SARS-CoV-2 [Internet]. NIH [consultado el 10 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=zinc&cond=Covid19+and+SARS-CoV-2>
 43. Heller RA, Sun Q, Hackler J, Seelig J, Seibert L, Cherkezov A, et al. Prediction of survival odds in COVID-19 by zinc, age and selenoprotein P as composite biomarker. *Redox Biol.* 2021;38:101764. doi: 10.1016/j.redox.2020.101764
 44. Alexander J, Tinkov A, Strand TA, Alehagen U, Skalny A, Aaseth J. Early Nutritional Interventions with Zinc, Selenium and Vitamin D for Raising Anti-Viral Resistance Against Progressive COVID-19. *Nutrients.* 2020;12(8):2358. doi: 10.3390/nu12082358
 45. Hulisz D. Efficacy of zinc against common cold viruses: an overview. *J Am Pharm Assoc.* 2004;44(5):594-603. doi: 10.1331/1544-3191.44.5.594.Hulisz
 46. Kurugöl Z, Akilli M, Bayram N, Koturoglu G. The prophylactic and therapeutic effectiveness of zinc sulphate on common cold in children. *Acta Paediatr.* 2006;95(10):1175-81. doi: 10.1080/08035250600603024
 47. Liang RY, Wu W, Huang J, Jiang S-P, Lin Y. Magnesium affects the cytokine secretion of CD4(+) T lymphocytes in acute asthma. *J Asthma.* 2012;49(10):1012-5. doi: 10.3109/02770903.2012.739240
 48. Chaigne-Delalande B, Li F-Y, O'Connor GM, Lukacs MJ, Jiang P, Zheng L, et al. Mg²⁺ regulates cytotoxic functions of NK and CD8 T cells in chronic EBV infection through NKG2D. *Science.* 2013;341(6142):186-91. doi: 10.1126/science.1240094
 49. COVID-19 Treatment Guidelines. Chloroquine or Hydroxychloroquine With or Without Azithromycin [Internet]. NIH; actualizado el 9 de octubre de 2020 [consultado el 25 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/chloroquine-or-hydroxychloroquine-with-or-without-azithromycin/>
 50. Ward E. Addressing nutritional gaps with multivitamin and mineral supplements. *Nutr J.* 2014;13:72. doi: 10.1186/1475-2891-13-72
 51. COVID-19/Coronavirus - Advice for the General Public [Internet]. BDA; 2020 [consultado el 25 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.bda.uk.com/resource/covid-19corona-virus-advice-for-the-general-public.html>
 52. Kirby M, Danner E. Nutritional deficiencies in children on restricted diets. *Pediatr Clin North Am.* 2009;56(5):1085-103. doi: 10.1016/j.pcl.2009.07.003

53. Debelo H, Novotny JA, Ferruzzi MG. Vitamin A. *Adv Nutr.* 2017;8(6):992-4. doi: 10.3945/an.116.014720
54. Brannon PM, Fleet JC. Vitamin D. *Adv Nutr.* 2011;2(4):365-7. doi: 10.3945/an.111.000620
55. Allen LH. Vitamin B-12. *Adv Nutr.* 2012;3(1):54-55. doi: 10.3945/an.111.001370
56. Lykkesfeldt J, Michels AJ, Frei B. Vitamin C. *Adv Nutr.* 2014;5(1):16-8. doi: 10.3945/an.113.005157
57. Costello R, Wallace TC, Rosanoff A. Magnesium. *Adv Nutr.* 2016;7(1):199-201. doi: 10.3945/an.115.008524
58. Prabhu KS, Lei XG. Selenium. *Adv Nutr.* 2016;7(2):415-7. doi: 10.3945/an.115.010785
59. Huang L, Drake VJ, Ho E. Zinc. *Adv Nutr.* 2015;6(2):224-6. doi: 10.3945/an.114.006874
60. Nutrition and Hydration: For patients recovering at home. Key Weapons in the Fight Against COVID-19. [Internet]. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; 2020 [consultado el 2 de mayo de 2020]. Disponible en: https://www.nutritioncare.org/uploadedFiles/Documents/Guidelines_and_Clinical_Resources/COVID19/COVID19%20Patient%20Nutrition%20Paper.pdf
61. ASPEN Report on Nutrition Support Practice Processes with COVID-19: The First Response [Internet]. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; 2020 [consultado el 2 de mayo de 2020]. Disponible en: https://www.nutritioncare.org/uploadedFiles/Documents/Guidelines_and_Clinical_Resources/COVID19/ASPEN%20Clinical%20Report%20on%20Nutrition%20Support%20Practice%20Processes%20with%20COVID-19%205-26-2020.pdf
62. Mehta NM, Skillman HE, Irving SY, Coss-Bu JA, Vermilyea S, Farrington EA, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the pediatric critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017;41(5):706-42. doi: 10.1177/0148607117711387
63. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40(2):159-211. doi: 10.1177/0148607115621863
64. Nutrition Management for Critically and Acutely Unwell Patients with COVID-19 in Australia and New Zealand: Executive Summary [Internet]. Australasian Society of Parenteral and Enteral Nutrition; 2020 [consultado el 4 de junio de 2020]. Disponible en: <https://custom.cvent.com/FE8ADE3646EB4896BCEA8239F12DC577/files/93ecb5eadf7244faa98d9848921428a8.pdf>
65. Remote Discharge Checklist [Internet]. British Association for Parenteral and Enteral Nutrition [consultado el 4 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.bapen.org.uk/pdfs/bifa/remote-hpn-discharge-checklist.pdf>
66. What Can I Eat at Home After Being in the Intensive Care Unit with COVID-19? [Internet]. Canadian Nutrition Society, 2020 [consultado el 5 de junio de 2020]. Disponible en: https://nutritioncareincanada.ca/sites/default/uploads/files/COVID-19/Food_is_Medicine_Two-page_infographic_Final_English.pdf
67. COVID-19 and nutrition [Internet]. Canadian Nutrition Society; 2020 [consultado el 5 de junio de 2020]. Disponible en: <https://cns-scn.ca/education-resources/infographics/view-infographics>
68. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Krznaric Z, Nitzan D, et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV2 infection. *Clin Nutr.* 2020;39(6):1631-8. doi: 10.1016/j.clnu.2020.03.022
69. Coronavirus: no evidence that food is a source or transmission route [Internet]. European Food Safety Authority; 2020 [consultado el 7 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.efsa.europa.eu/en/news/coronavirus-no-evidence-food-source-or-transmission-route>
70. Coronavirus Diseases 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. NIH; 2020 [consultado el 29 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
71. DRI Calculator for Healthcare Professionals [Internet]. National Agricultural Library [consultado el 8 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.nal.usda.gov/fnic/dri-calculator/index.php>
72. Nutrition Information Management, Surveillance and Monitoring in the Context of COVID-19 [Internet]. Global Nutrition Cluster, UNICEF; 2020 [consultado el 7 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.unicef.org/media/68301/file/Nutrition-Information-Management-Surveillance-and-Monitoring-COVID19.pdf>
73. Clinical management of COVID-19: interim guidance [Internet]. World Health Organization; 2020 [consultado el 7 de junio de 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332196/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>