



# Relación de la deficiencia de micronutrientes y su suplementación con la gravedad de la COVID-19: una revisión narrativa

*Relationship of micronutrient deficiency and supplementation to severity of COVID-19: a narrative review*

*Relação entre a deficiência e a suplementação de micronutrientes e a gravidade da COVID-19: uma revisão narrativa*

Sofía Atuesta Escobar<sup>1\*</sup>, Juan Camilo Blanco<sup>1</sup>, David Cubillos<sup>1</sup>, Manuela Escobar<sup>1</sup>, María Paula Tarazona<sup>1</sup>, Sebastián Forero Amézquita<sup>1</sup>, Amparo Russi<sup>2</sup>, Luis Gustavo Celis<sup>1</sup>.

Recibido: 4 de abril de 2023. Aceptado para publicación: 13 de mayo de 2023.

Publicado en línea: 15 de mayo de 2023.

<https://doi.org/10.35454/rncm.v6n3.532>

## Resumen

La pandemia de COVID 19 causada por SARS-CoV-2 tomó al mundo por sorpresa y dejó a su paso millones de muertes. Con el tiempo se identificaron múltiples factores de riesgo para desarrollar cuadros graves de la enfermedad y que tienen en común un estado de malnutrición o un déficit de micronutrientes asociado. El objetivo de esta revisión de la literatura es exponer el impacto biológico y molecular del déficit de micronutrientes a nivel de la función inmunológica y el rol de la suplementación de estos en el impacto clínico en la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con cuadros leves a graves. Se encontró que no hay evidencia suficiente para recomendar la suplementación de ninguno de los micronutrientes planteados y aún se requiere realizar estudios adicionales.

**Palabras clave:** SARS-CoV-2, nutrición, malnutrición, deficiencia de micronutrientes.

## Summary

The COVID-19 pandemic caused by SARS-CoV-2 took the world by surprise, leaving behind millions of deaths. Over time, multiple risk factors for developing severe cases of the illness were identified; those having in common malnutrition and/or micronutrient deficiencies associated. The aim of this literature review is to show the biological and molecular impact of micronutrient deficiencies at immune function level, and the role of micronutrient supplementation in the clinical impact on SARS-CoV-2 infection in patients with mild to severe cases. It was found that there is not enough evidence to recommend supplementation of any of the micronutrients raised and further studies are still required.

**Keywords:** SARS-CoV-2, Nutrition, Malnutrition, Micronutrient deficiencies.

## Resumo

A pandemia de SARS-CoV-2 pegou o mundo de surpresa, deixando milhões de mortes em seu rastro. Ao longo do tempo, foram identificados múltiplos fatores de risco para o desenvolvimento de quadros graves da doença, que têm em comum um estado de desnutrição e/ou déficit de micronutrientes associado. O objetivo desta revisão da literatura é expor o impacto biológico e molecular da deficiência de micronutrientes no nível da função imune e o papel da suplementação de micronutrientes no impacto clínico da infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com quadros leves a graves. Verificou-se que não há evidência suficiente para recomendar a suplementação de qualquer um dos micronutrientes propostos e estudos adicionais ainda são necessários.

**Palavras-chave:** SARS-CoV-2, nutrição, malnutrição, deficiência de micronutrientes.

<sup>1</sup> Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana. Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Asociación Colombiana de Nutricionistas y Dietistas (ACODIN). Bogotá, Colombia.

\*Correspondencia: Sofía Atuesta Escobar.  
sofiaates@unisabana.edu.co



## INTRODUCCIÓN

En la historia de la humanidad, se han documentado múltiples pandemias, especialmente por virus como influenza<sup>(1)</sup> y coronavirus (coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave [SARS-CoV] y coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio [MERS-CoV])<sup>(2)</sup>. En 2019, en Wuhan, China, se documentó una nueva cepa del virus que recibió el nombre de *coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2* (SARS-CoV-2)<sup>(2,3)</sup>, la cual desencadenó una pandemia<sup>(4)</sup>. Actualmente, según la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>(5)</sup>, se han confirmado más de 760 millones de casos y más de 6 millones de muertes a nivel mundial. Adicionalmente, para el 18 de junio de 2023 se han aplicado más de 13 mil millones de dosis de vacunas, lo que ha tenido un gran impacto en la propagación y gravedad de la enfermedad.

Este virus se transmite por gotas respiratorias o aerosoles<sup>(2,6)</sup> y genera síntomas inespecíficos y variables como fiebre, tos no productiva, fatiga y pérdida del olfato o gusto<sup>(2,3,6)</sup>. Asimismo, puede desencadenar complicaciones, especialmente en pacientes con condiciones preexistentes como enfermedad cardiovascular, diabetes *mellitus*, neumopatía crónica y cáncer<sup>(6,7)</sup>. Fisiopatológicamente, la proteína estructural S (*spike*) es importante ya que es responsable de la unión al receptor de la célula huésped, que se expresa principalmente en los neumocitos de tipo II, para su invasión y que le confiere alta patogenicidad<sup>(8)</sup>.

Por otra parte, los cambios en la dieta de la población (dieta occidental) han generado deficiencias nutricionales, las cuales son más evidentes en pacientes con obesidad<sup>(7)</sup> y otras patologías crónicas, ya que estas cursan con desnutrición/malnutrición. Desde la pandemia por influenza en 1918<sup>(1)</sup>, se ha documentado ampliamente cómo el déficit de micronutrientes como el hierro, selenio, zinc y vitaminas A, B, C y D<sup>(1,9)</sup>, entre otros, compromete la función del sistema inmunitario, probablemente secundario a un estado inflamatorio crónico<sup>(7)</sup>. Esta condición nutricional, asociada a una patología de base, aumenta la probabilidad de desarrollar complicaciones relacionadas con enfermedades infecciosas y peores desenlaces<sup>(7)</sup>, situación que no es diferente en el caso de la infección por SARS-CoV-2<sup>(10)</sup>.

Por lo anterior, el objetivo de la presente revisión es exponer el impacto biológico y molecular del déficit de micronutrientes a nivel de la función inmunológica innata y adaptativa y el rol de la suplementación de estos en el impacto clínico en la infección por SARS-CoV-2,

tanto en pacientes con cuadros leves de la enfermedad como en pacientes con cuadros graves que requieren manejo en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

## MATERIALES Y MÉTODOS

En la presente revisión de la literatura se realizó una lectura previa sobre la bibliografía disponible; debido a la gran cantidad de información disponible, se generó una búsqueda en las bases de datos de PubMed y ClinicalKey, con los términos MeSH (SARS-COV-2[Title]) AND (NUTRITION) OR (MICRONUTRIENTS DEFICIENCY) AND (CORONAVIRUS) AND (COVID-19) AND (INTENSIVE CARE UNIT) y se limitó la búsqueda al período de enero de 2020 a enero de 2023, estudios en humanos y publicaciones en inglés y español. Posteriormente, con los mismos filtros se generó una búsqueda específica para cada uno de los micronutrientes seleccionados.

Dentro de la búsqueda, se encontró como limitación una gran heterogeneidad en la metodología de los estudios realizados, por lo que es posible la existencia de sesgo en el análisis o interpretación de los datos.

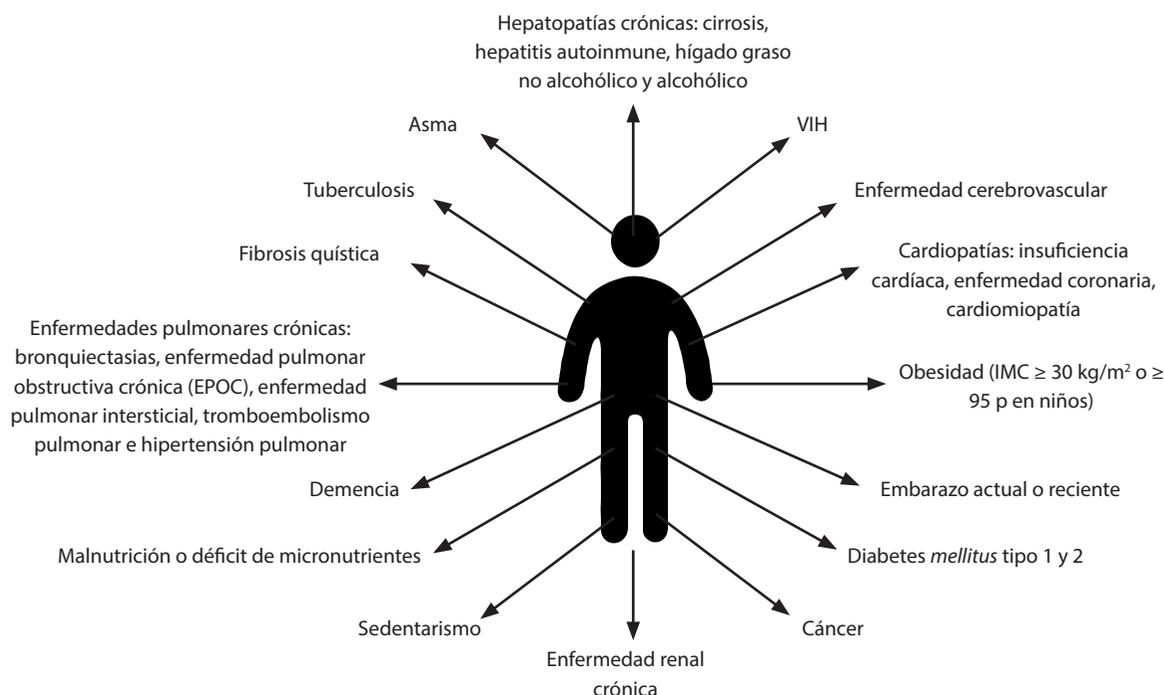
## ESTADO NUTRICIONAL Y EL SARS-CoV-2

Se ha estudiado ampliamente este virus desde su aparición por sus implicaciones y se han identificado las comorbilidades y factores de riesgo para presentar casos graves de la enfermedad (Figura 1)<sup>(4,7,10,11)</sup>. Al inicio de la pandemia se pasó por alto la condición nutricional de los pacientes, a pesar de conocer que la nutrición es un importante indicador de la capacidad de adaptación contra la enfermedad<sup>(1)</sup> y cómo la malnutrición tiene efectos negativos sobre la salud<sup>(12)</sup>.

Después de identificar los factores de riesgo para cursar con cuadros graves de la enfermedad y requerir manejo en la UCI, se evidenció que la mayoría de las condiciones presentan un estado de desnutrición, malnutrición o deficiencias de micronutrientes asociados, y se le empezó a dar la importancia que merece para obtener mejores desenlaces.

## EL PAPEL DEL ESTADO NUTRICIONAL EN EL SISTEMA INMUNOLÓGICO Y SU RELACIÓN CON EL SARS-CoV-2

Se ha evidenciado un cambio en los hábitos alimentarios hacia un mayor consumo de productos ultra-procesados, azúcares refinados, grasas saturadas y



**Figura 1.** Factores de riesgo asociados a casos graves de SARS-CoV-2.

carbohidratos simples, y una menor ingesta de fibra, grasas insaturadas y antioxidantes<sup>(4,13,14)</sup>, lo que aumenta el riesgo de obesidad y conduce a un estado de inflamación sistémica crónica, activación del sistema inmunitario innato de bajo grado<sup>(4,13)</sup> e inhibición del sistema adaptativo<sup>(4)</sup>.

La malnutrición, especialmente el déficit de micronutrientes, tiene una estrecha relación con alteraciones en el sistema inmunológico a nivel celular y molecular, lo que puede causar inmunosupresión, alteración de la composición de la microbiota y afectar la producción y almacenamiento de células inmunitarias que requieren micronutrientes para su función<sup>(12)</sup>.

La inflamación crónica derivada de una dieta inapropiada puede generar la activación del sistema inmunitario de bajo grado y suprimir el sistema inmunitario adaptativo, lo que tiene múltiples efectos sistémicos, como el aumento de macrófagos en el tejido adiposo<sup>(4,13)</sup> y la permeabilidad intestinal<sup>(13)</sup>, así como la disfunción de las células del sistema inmunitario, como neutrófilos y monocitos y la inhibición de la proliferación y maduración de linfocitos T y B<sup>(4)</sup>. Estos efectos pueden conducir a una respuesta ineficaz contra infecciones virales<sup>(4)</sup>, como la causada por el SARS-CoV-2, debido a la infiltración de macrófagos al tejido pulmonar, y

pueden estar relacionados con una mayor mortalidad por neumonía<sup>(13)</sup>.

Por otra parte, es importante entender la fisiopatología del virus para comprender su relación con la malnutrición y su efecto sobre el sistema inmunitario. El SARS-CoV-2 es un coronavirus  $\beta$  compuesto por 4 proteínas estructurales, y la proteína S (*spike* o espiga) es la más relevante<sup>(8)</sup>. Esta glicoproteína trimérica transmembrana es responsable de la unión al receptor de la célula huésped, el cual es una enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), que se expresa en mayor medida en los neumocitos tipo II para su invasión por medio de la subunidad S1<sup>(7)</sup> y cuenta con un sitio de unión a la furina (secuencia RPPA), que le confiere alta patogenicidad<sup>(8)</sup>.

El SARS-CoV-2 puede unirse a varios receptores, incluidos DC-SIGN y DPP4, además del ECA2. La unión a DC-SIGN (molécula de adhesión intercelular 3 no integrina específica de células dendríticas) compromete la presentación antigénica a los linfocitos T y B<sup>(8,14)</sup>, mientras que la unión a dipeptidil peptidasa humana 4 (DPP4) favorece la inflamación al interactuar con los linfocitos T y factores nucleares<sup>(7)</sup>. La amplia distribución de receptores ECA2, la acumulación de macrófagos que expresan DC-SIGN, el aumento en los receptores DPP4

en el tejido adiposo, la menor capacidad de respuesta de los monocitos y neutrófilos, y el compromiso de los linfocitos T y B pueden explicar cómo la malnutrición aumenta el riesgo de desarrollar cuadros graves de infección por SARS-CoV-2 (Figura 2).

Adicionalmente, la tormenta de citocinas y el estado inflamatorio grave desencadenados por la infección aumenta los requerimientos nutricionales, que asociado a una desnutrición previa empeora el mal pronóstico, sobre todo en los casos más graves<sup>(15)</sup>.

## MICRONUTRIENTES Y SARS-CoV-2

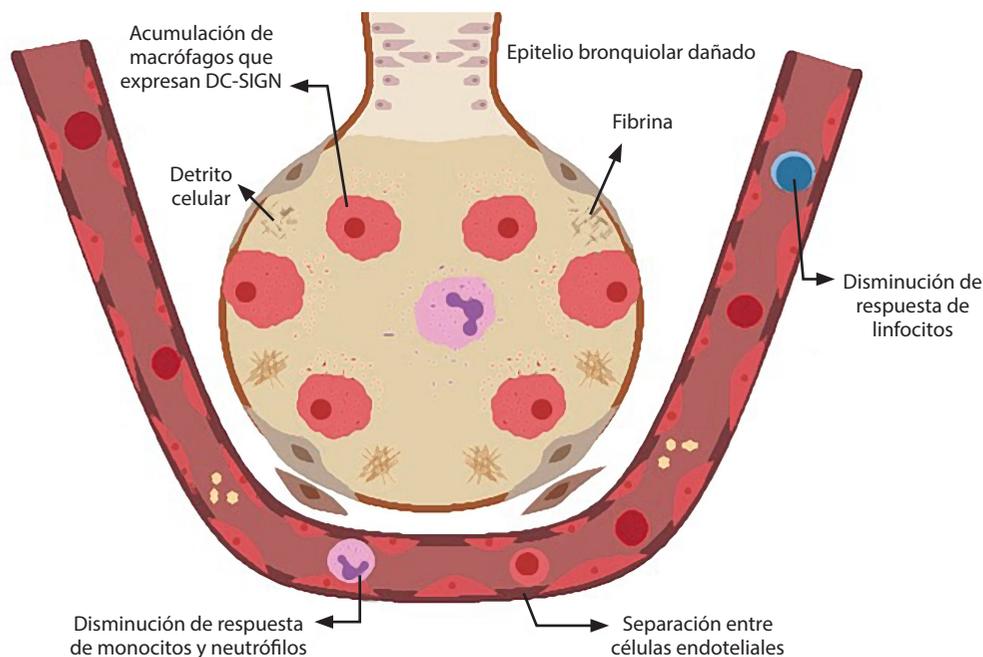
Se ha demostrado cómo es fundamental contar con un aporte óptimo de energía y micronutrientes para asegurar el adecuado funcionamiento del sistema inmunitario. Sin embargo, la malnutrición y el déficit de micronutrientes, el cual no es fácilmente detectable ya que no suele ser evidente físicamente, está relacionado con un mayor riesgo de desarrollar infecciones y tener peores desenlaces. Esto ocurre especialmente en pacientes críticamente enfermos, en quienes se han identificado niveles séricos de micronutrientes significativamente bajos e incluso la deficiencia absoluta secundaria a la fuga capilar e inflamación sistémica característica de estos casos<sup>(16)</sup>.

Por lo anterior, es necesario identificar la carencia de micronutrientes y realizar la corrección correspondiente para poder disminuir el riesgo de desarrollar diferentes enfermedades infecciosas y reducir su gravedad<sup>(14)</sup>. En la Tabla 1 se resume el papel de los principales micronutrientes en el sistema inmunitario y las recomendaciones sobre su suplementación.

## Hierro (Fe)

El hierro tiene un papel importante en múltiples procesos biológicos y es un micronutriente fundamental para el sistema inmunitario ya que tiene efecto sobre los linfocitos T, especialmente  $CD4^+ T_H1$ , y hace parte de las hemoperoxidasas, que son necesarias para la activación de especies reactivas de oxígeno (ROS)<sup>(14)</sup>. Asimismo, se ha evidenciado que los niveles séricos bajos se asocian con mayor mortalidad en el caso de infección por SARS-CoV-2<sup>(26)</sup>.

En estados inflamatorios, como algunos estados de malnutrición, hay una disminución en su absorción a nivel gastrointestinal por la unión de la hepcidina a la ferroportina y secuestro del mismo en los macrófagos<sup>(14)</sup>. Las citocinas proinflamatorias (interleucina 6 [IL-6] y factor de necrosis tumoral alfa [TNF- $\alpha$ ]) también estimulan la liberación de la ferritina a la circula-



**Figura 2.** Respuesta alveolar celular secundaria a deficiencia de micronutrientes.

**Tabla 1. Papel en el sistema inmunitario de los micronutrientes y recomendaciones sobre su suplementación**

Micronutriente	Papel en el sistema inmunitario	Hallazgos de los estudios	Suplementación
Hierro (Fe)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Efecto sobre los linfocitos T (CD4<sup>+</sup>, T<sub>H</sub>1) y hace parte de las hemoperoxidasas.</li> <li>- Perpetuación del estado inflamatorio por liberación de ferritina a la circulación sistémica.</li> </ul>	Se utilizan como marcadores de la homeostasis del hierro y como marcadores inflamatorios, no hay estudios sobre la suplementación <sup>(17)</sup> .	No se recomienda
Zinc (Zn)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hace parte de enzimas y factores de transcripción involucrados en la señalización celular, reparación y replicación de ADN.</li> <li>- Efecto regulador sobre los macrófagos y monocitos.</li> <li>- Necesario para la maduración y diferenciación de linfocitos T CD8<sup>+</sup> y T<sub>H</sub>.</li> <li>- Podría inhibir la actividad de la ARN-polimerasa del SARS-CoV-2.</li> </ul>	La mayoría de estudios arrojan resultados heterogéneos <sup>(18)</sup> , no hay relación entre el pronóstico y las concentraciones de zinc <sup>(18)</sup> , no hay asociación con morbilidad <sup>(17)</sup> .	No se recomienda
Selenio (Se)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Componente de diferentes enzimas.</li> <li>- Protege las células del estrés oxidativo.</li> </ul>	Se ha relacionado el déficit con alta mortalidad <sup>(19)</sup> , los valores normales durante la hospitalización presentan mayor supervivencia, podría reducir la mortalidad global y la estancia hospitalaria en pacientes críticamente enfermos <sup>(20)</sup> .	Se recomienda en caso de encontrar déficit.
Vitamina A	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Efecto en la proliferación y diferenciación de diferentes células inmunitarias.</li> <li>- Papel en la defensa y tolerancia inmunitaria gastrointestinal por secreción de IgA.</li> <li>- Modulación de la producción de agonistas de IL-1 por los macrófagos alveolares.</li> </ul>	No hay diferencias en comparación con el placebo en términos de respuesta clínica, admisión a la UCI y necesidad de soporte ventilatorio <sup>(21)</sup> .	No se recomienda
Complejo B	<ul style="list-style-type: none"> <li>- B<sub>5</sub>: maduración de macrófagos, estimula la fagocitosis y promueve la diferenciación de linfocitos T<sub>H</sub>.</li> <li>- B<sub>6</sub>: efecto sobre la proliferación y diferenciación de linfocitos y producción de IL-2.</li> <li>- B<sub>9</sub>: proliferación de linfocitos T CD8<sup>+</sup>, maduración de células dendríticas y secreción de IL-12, TNF-<math>\alpha</math>, IL-6, IL-1<math>\beta</math>.</li> <li>- B<sub>12</sub>: mediador de la respuesta de linfocitos T CD8<sup>+</sup> y NK.</li> </ul>	En pacientes críticos, la deficiencia de vitamina B puede debilitar la respuesta inmune del huésped, sin embargo, no se han realizado estudios sobre la suplementación de este complejo. Hay una posible asociación entre niveles altos de este complejo en plasma y un mayor riesgo de mortalidad <sup>(22)</sup> .	No se recomienda
Vitamina C	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Protección contra el estrés oxidativo por sus propiedades antioxidantes.</li> <li>- Promueve la proliferación, diferenciación y maduración de linfocitos T y B.</li> <li>- Inhibición de la secreción de citocinas proinflamatorias.</li> <li>- Aumento de actividad antiviral de células epiteliales pulmonares.</li> </ul>	Posible reducción en la mortalidad con la suplementación por vía oral, pero aumento en la estancia hospitalaria en la UCI al administrarse por vía intravenosa <sup>(23)</sup> . Faltan realizar estudios sobre su suplementación en la infección por SARS-CoV-2, aunque se podría considerar en pacientes críticos <sup>(17)</sup> .	No se recomienda
Vitamina D	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Efectos antimicrobianos al aumentar barreras protectoras naturales y mejorar la inmunidad innata y adaptativa.</li> <li>- Modulación de la expresión del RAS.</li> </ul>	La evidencia disponible no es concluyente, no es posible demostrar un beneficio hasta que no se realicen estudios adicionales <sup>(24,25)</sup> .	No se recomienda

ADN: ácido desoxirribonucleico; CD: antígeno de diferenciación; IgA: inmunoglobulina A; IL: interleucina; NK: linfocitos asesinos naturales; RAS: sistema renina-angiotensina; SARS-CoV-2: coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2; TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa; UCI: unidad de cuidados intensivos.

ción sistémica<sup>(27,28)</sup>, lo que favorece la perpetuación del estado inflamatorio. Por otra parte, se secuestra y almacena Fe intracelular para disminuir la disponibilidad de este elemento y así proteger el sitio de inflamación del daño por radicales libres<sup>(27)</sup>.

Adicionalmente, hay diferentes marcadores como el Fe sérico, la ferritina, la hepcidina, entre otros, para medir la homeostasis del hierro y que se han implementado como marcadores inflamatorios<sup>(26)</sup>. Desde los años setenta se ha documentado cómo la ferritina se eleva en estados inflamatorios, tanto agudos como crónicos, por estimulación de su producción a nivel hepático<sup>(26)</sup>. En el caso de la infección por SARS-CoV-2, ha tenido gran utilidad, ya que se han realizado diferentes metaanálisis, en los que se ha evidenciado que los niveles elevados de esta proteína están asociados con mayor mortalidad y, por tanto, es un marcador de gravedad de la enfermedad<sup>(26-28)</sup>.

Se encontró que el hierro y la hemoglobina séricos bajos están estrechamente asociados con el riesgo de gravedad o mortalidad aumentados en cuadros de SARS-CoV-2<sup>(17)</sup>. Sin embargo, la evidencia que se tiene hasta el momento es escasa y se requieren estudios adicionales que evalúen su suplementación y su participación en la patogénesis de la infección por SARS-CoV-2, ya que la mayoría de los estudios realizados se enfocan en el hierro sérico, ferritina, hepcidina, entre otros, como marcadores de la homeostasis del hierro y como marcadores inflamatorios<sup>(17)</sup>.

## Zinc (Zn)

Este elemento se encuentra en gran cantidad de proteínas que actúan como enzimas y factores de transcripción, que están involucradas en la señalización celular y la reparación y replicación del ácido desoxirribonucleico (ADN), por lo que tienen un importante papel en la regulación del sistema inmunitario<sup>(14)</sup>. También tiene efectos reguladores sobre los macrófagos y monocitos y es necesario para la maduración y diferenciación de los linfocitos T CD8<sup>+</sup> y T<sub>h</sub>. Su déficit tiene impacto sobre las funciones de los neutrófilos y promueve reacciones inflamatorias por la elevación de IL-6 y desregulación de la producción de IL-10, que afecta la respuesta del linfocito T<sub>h</sub> 1 y la función de los macrófagos<sup>(29)</sup>.

Adicional a todas las funciones en el sistema inmunitario, el zinc podría inhibir la actividad de la ARN-polimerasa del SARS-CoV-2<sup>(29)</sup>, así como inhibir la unión viral a las células de la mucosa y la eventual replicación, que posiblemente genere un interferón anti-

ral<sup>(29)</sup>. También puede reducir la expresión de ECA2 en la superficie celular, a la cual se une la subunidad S1 de la proteína S<sup>(29)</sup>. Por lo anterior, este elemento se convirtió en un objetivo terapéutico.

Un metaanálisis realizado por Tabatabaeizadeh y colaboradores (2022)<sup>(29)</sup> encontró que la suplementación de zinc estaba asociada con una menor tasa de mortalidad en pacientes, al disminuir las citocinas proinflamatorias. Pero la literatura disponible ha arrojado resultados heterogéneos<sup>(18)</sup>, lo que justifica la realización de estudios adicionales. Por otra parte, no se ha encontrado una relación entre el pronóstico y las concentraciones iniciales de zinc, las cuales suelen ser bajas cuando los pacientes ingresan a la UCI. Según Arrieta y colaboradores (2021)<sup>(17)</sup>, los niveles de zinc después de una suplementación para mantener sus valores dentro de rangos de normalidad demostraron una reducción en la estancia hospitalaria y no se relacionó con morbilidad.

## Selenio (Se)

El selenio es un componente de diferentes enzimas y protege a las células inmunitarias contra el estrés oxidativo<sup>(14)</sup>, también tiene un papel importante en el sistema inmunitario innato y adaptativo, incluida la función de los linfocitos T y B, y participa en el control de infecciones virales por medio de mecanismos antioxidantes, inflamatorios e inmunomoduladores<sup>(18)</sup>. Su deficiencia se ha asociado a una modificación en el genoma viral y, por ende, en el fenotipo, lo que podría ser capaz de modificar la virulencia del virus<sup>(17)</sup>.

Se han realizado múltiples estudios en diferentes países, en los que se ha documentado una alta correlación entre el déficit de selenio con mayor replicación viral, patogenicidad, gravedad del cuadro y mortalidad por el virus<sup>(19)</sup>. Un estudio transversal realizado en Alemania evidenció que los pacientes con valores dentro de límites normales de selenio durante la hospitalización solían tener menor mortalidad en comparación con los pacientes que solían tenerlos disminuidos<sup>(19)</sup>.

Un metaanálisis realizado por Zhao y colaboradores (2019)<sup>(30)</sup> evidenció que la suplementación de selenio parenteral podría reducir la mortalidad global y estancia hospitalaria en pacientes críticamente enfermos. Por otra parte, en una revisión sistemática de tipo cualitativo realizada en 2020, se identificó el potencial efecto antioxidante e inmunomodulador del selenio en pacientes diagnosticados con infección por SARS-CoV-2 y en este se recomienda la repleción enteral de 70-100 µg/día<sup>(20)</sup>.

## Vitamina A

Esta se encuentra en el cuerpo en forma de ácido retinoico<sup>(14,31)</sup> y tiene efectos en la regulación génica y en la proliferación y diferenciación de las diferentes células inmunitarias (p. ej., células dendríticas, linfocitos T<sub>H</sub>, entre otras), lo que aumenta la respuesta de los anticuerpos<sup>(14)</sup>. Adicionalmente, cumple un papel fundamental en la defensa y tolerancia inmunitaria gastrointestinal por la secreción de inmunoglobulina A (IgA), y de esta forma cumple un papel de defensa humoral contra infecciones virales y gastrointestinales<sup>(14)</sup>.

A nivel respiratorio, está implicada en la modulación de la patogénesis del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), por la producción de agonistas de IL-1 por parte de los macrófagos alveolares y la subsiguiente infiltración pulmonar de neutrófilos. Por otra parte, su déficit se ha asociado con metaplasia del epitelio respiratorio, lo que compromete la primera barrera de defensa y favorece las infecciones virales<sup>(31)</sup>.

Al contar con evidencia de efectos positivos de la suplementación de esta vitamina en niños con neumonía en términos de tiempo de recuperación y al no tener un tratamiento específico para el SARS-CoV-2, se planteó la suplementación de vitamina A como un tratamiento adyuvante. Sin embargo, los resultados indican que no hay diferencias en comparación con el placebo en términos de respuesta clínica, admisión a la UCI y necesidad de soporte ventilatorio, por lo que no se justifica su suplementación<sup>(21)</sup>.

## Complejo (vitaminas) B

El complejo B está conformado por 8 vitaminas hidrosolubles, con diferentes funciones en el organismo y que actúan en su mayoría como cofactores para enzimas involucradas en el metabolismo y síntesis de diferentes moléculas. Adicionalmente, cumplen un papel importante en el sistema inmunitario, especialmente las vitaminas B<sub>3</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub> y B<sub>12</sub><sup>(14,20)</sup>.

La vitamina B<sub>3</sub> estimula la maduración de macrófagos, la fagocitosis y la diferenciación de linfocitos T<sub>H</sub>1 y T<sub>H</sub>17. La vitamina B<sub>6</sub> es un catalizador de múltiples vías con efectos inmunológicos, tiene efectos sobre la proliferación, diferenciación de linfocitos y producción de IL-2. Por otra parte, el ácido fólico estimula la proliferación de linfocitos T CD8<sup>+</sup>, la maduración de células dendríticas y la secreción de IL-12, TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ . Por último, la cobalamina actúa como mediador de la respuesta de los linfocitos T CD8<sup>+</sup> y asesinos naturales (NK)<sup>(14,31)</sup>.

Hasta el momento se han realizado algunos estudios del papel del complejo B en la infección por SARS-CoV-2, como la administración de cobalamina<sup>(32,33)</sup>, el uso de riboflavina asociado a luz ultravioleta (UV) y la relación de los niveles séricos de estas vitaminas<sup>(32)</sup>. En pacientes críticamente enfermos se realizó un análisis de regresión multivariable en el que se determinó que la escasez de vitamina B puede debilitar la respuesta inmunitaria del huésped<sup>(22)</sup>. Sin embargo, no se han realizado estudios sobre la suplementación de este complejo.

La vitamina B<sub>12</sub> se podría considerar como una posibilidad terapéutica para el SARS-CoV-2, pero no hay suficiente evidencia para sugerir que sea un tratamiento efectivo. Además, hay una posible asociación entre los niveles altos de este complejo en el plasma y un menor riesgo de supervivencia, e incluso su exceso se ha relacionado con mayores tasas de mortalidad<sup>(22)</sup>.

## Vitamina C

La vitamina C tiene una importante función antioxidante, de modo que protege a las células del sistema inmunitario del estrés oxidativo, además de que tiene un efecto inmunomodulador a través de la regulación epigenética<sup>(14)</sup>. También promueve la proliferación, diferenciación y maduración de los linfocitos T y B, tiene un efecto inhibitorio sobre la secreción de citoquinas proinflamatorias al actuar como cofactores en la síntesis endógena de catecolaminas y vasopresina<sup>(17)</sup>, y aumenta la actividad antiviral de las células epiteliales pulmonares<sup>(14)</sup>.

Se ha buscado emplearla en el manejo del SARS-CoV-2 y los estudios realizados hasta el momento evidencian una posible reducción en la mortalidad con la suplementación de esta vitamina por vía oral, a pesar de las dificultades con su biodisponibilidad. Sin embargo, se ha detectado un aumento en la estancia hospitalaria en los pacientes en UCI cuando se administra por vía intravenosa<sup>(23)</sup>. Hasta no realizar estudios adicionales sobre su suplementación en el contexto de infección por SARS-CoV-2, no es posible recomendar su administración, aunque se podría considerar en pacientes con casos críticos a una dosis de 6-12 g/día por períodos no mayores de una semana<sup>(17)</sup>.

## Vitamina D

La vitamina D cumple múltiples funciones, entre ellas la regulación de la respuesta inmunitaria, ya que la mayoría de estas células (p. ej., monocitos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos T y B, entre otras)

cuentan con el receptor de vitamina D (VDR) en su superficie y la enzima que permite convertirla en su forma activa. También ejerce efectos antimicrobianos al aumentar las barreras protectoras naturales y mejora la inmunidad innata y adaptativa<sup>(14)</sup>.

A nivel respiratorio, se ha demostrado en modelos animales cómo esta atenúa la lesión pulmonar aguda y el SDRA, al modular la expresión del sistema renina-angiotensina (RAS), incluidas las ECA 1 y 2. Esta última tiene efecto protector al regular la permeabilidad vascular, el edema pulmonar y la oxigenación, algo relevante teniendo en cuenta la fisiopatología del SARS-CoV-2. Adicionalmente, hay reportes de cómo su suplementación tiene un efecto protector contra infecciones respiratorias al reducir la replicación viral, por lo que se consideró usarlo para el tratamiento de este virus<sup>(31)</sup>.

En el estudio realizado por Kümmel y colaboradores (2022)<sup>(34)</sup>, se evidenció que el grupo que recibió suplementación tendía a tener menor mortalidad, tiempo de hospitalización, necesidad de admisión a la UCI y ventilación mecánica en comparación del grupo control; sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Otros estudios concluyeron que el beneficio era más evidente cuando la administración se daba en múltiples dosis y no en una sola dosis en bolo. Adicionalmente, la suplementación en pacientes sin el diagnóstico previo de la infección no tuvo ningún beneficio.

La evidencia disponible hasta el momento sobre la suplementación de vitamina D en pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada no es concluyente y presenta resultados divergentes y heterogéneos, por lo que no es posible demostrar un beneficio real de la suplementación en este contexto hasta que no se realicen estudios adicionales<sup>(24,25)</sup>.

Por otra parte, valores menores de 12-19 ng/mL en sangre se ha asociado como un predictor de mortalidad en sepsis. Las recomendaciones disponibles plantean una reposición de 600-800 UI/día<sup>(31)</sup>.

## CONCLUSIONES

Contar con los valores óptimos de los diferentes micronutrientes es fundamental para mantener la función inmunológica tanto innata como adaptativa, ya que tanto su déficit como su exceso tienen efectos deletéreos no solo sobre el sistema inmunitario sino en todo el organismo.

Se requiere una mayor comprensión del vínculo de la nutrición y el papel de los micronutrientes con

el SARS-CoV-2, ya que la aptitud del patógeno puede depender de los recursos disponibles del huésped.

Hasta el momento no se cuenta con evidencia suficiente que justifique la suplementación de la mayoría de los micronutrientes evaluados y se requiere la realización de ensayos clínicos en pacientes que cursan con cuadros leves de infección por SARS-CoV-2.

Se requiere la realización de estudios adicionales sobre el efecto del déficit de los diferentes micronutrientes mencionados, en el caso específico de los pacientes en la UCI, para dar recomendaciones basadas en la evidencia.

De los micronutrientes evaluados, el que cuenta con mayor evidencia y se podría considerar como una alternativa terapéutica es la vitamina D, y en el caso específico de los cuadros graves, se podría considerar la suplementación de zinc, selenio y vitaminas C y D.

## Declaración de autoría

SA, JB, DC, ME, MT, SF participaron en la búsqueda de bibliografía, concepción, redacción y desarrollo del artículo de revisión, junto con la discusión y las conclusiones. Todos los autores revisaron el artículo y validaron su versión final.

## Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Fuentes de financiación

El presente estudio no tuvo financiación.

## Referencias bibliográficas

1. Short KR, Kedzierska K, van de Sandt CE. Back to the Future: Lessons Learned From the 1918 Influenza Pandemic. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8(October):343. doi: 10.3389/fcimb.2018.00343
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet.* 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
3. Coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. World Health Organization [consultado el 19 de diciembre de 2022]. Disponible en: [https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1)
4. Butler MJ, Barrientos RM. The impact of nutrition on COVID-19 susceptibility and long-term consequences. *Brain Behav Immun.* 2020;87:53-54. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.040

5. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard [Internet]. World Health Organization [consultado el 19 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
6. About COVID-19 [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention; 2022 [consultado el 19 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/about-covid-19.html>
7. Malavazos AE, Corsi Romanelli MM, Bandera F, Iacobellis G. Targeting the Adipose Tissue in COVID-19. Obesity (Silver Spring). 2020;28(7):1178-1179. doi: 10.1002/oby.22844
8. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. Clin Immunol. 2020;215:108427. doi: 10.1016/j.clim.2020.108427
9. Weger-Lucarelli J, Carrau L, Levi LI, Rezelj V, Vallet T, Blanc H, et al. Host nutritional status affects alphavirus virulence, transmission, and evolution. PLoS Pathog. 2019;15(11):e1008089. doi: 10.1371/journal.ppat.1008089
10. Barazzoni R, Bischoff SC, Busetto L, Cederholm T, Chourdakis M, Cuerda C, et al. Nutritional management of individuals with obesity and covid-19: ESPEN expert statements and practical guidance. Clinical Nutrition. 2022;41(12):2869–86. doi: 10.1016/j.clnu.2021.05.006
11. Underlying medical conditions associated with higher risk for severe COVID-19: Information for Healthcare professionals [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention; 2022 [consultado el 19 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>
12. Naja F, Hamadeh R. Nutrition amid the COVID-19 pandemic: a multi-level framework for action. Eur J Clin Nutr. 2020;74(8):1117-1121. doi: 10.1038/s41430-020-0634-3
13. Wypych TP, Marsland BJ, Ubags NDJ. The Impact of Diet on Immunity and Respiratory Diseases. Ann Am Thorac Soc. 2017;14(Supplement\_5):S339-S347. doi: 10.1513/AnnalsATS.201703-255AW
14. 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):1100-1115. doi: 10.2174/1871530319666190529101816
15. Carretero Gómez J, Mafé Nogueroles MC, Garrachón Vallo F, Escudero Álvarez E, Maciá Botejara E, Miramontes González JP, et al. La inflamación, la desnutrición y la infección por SARS-CoV-2: una combinación nefasta. Rev Clin Esp. 2020;220(8):511-517. doi: 10.1016/j.rce.2020.07.007
16. Arkin N, Krishnan K, Chang MG, Bittner EA. Nutrition in critically ill patients with COVID-19: Challenges and special considerations. Clin Nutr. 2020;39(7):2327-2328. doi: 10.1016/j.clnu.2020.05.007
17. Arrieta F, Martínez-Vaello V, Bengoa N, Jiménez-Mendiguchia L, Rosillo M, de Pablo A, et al. Serum zinc and copper in people with COVID-19 and zinc supplementation in parenteral nutrition. Nutrition. 2021;91-92:111467. doi: 10.1016/j.nut.2021.111467
18. Balboni E, Zagnoli F, Filippini T, Fairweather-Tait SJ, Vinceti M. Zinc and selenium supplementation in COVID-19 prevention and treatment: a systematic review of the experimental studies. J Trace Elem Med Biol. 2022;71:126956. doi: 10.1016/j.jtemb.2022.126956
19. Majeed M, Nagabhushanam K, Prakasan P, Mundkur L. Can Selenium Reduce the Susceptibility and Severity of SARS-CoV-2?—A Comprehensive Review. Int J Mol Sci. 2022;23(9):4809. doi: 10.3390/ijms23094809
20. Moreira E, Olano E, Manzanares W. Terapia nutricional en el paciente crítico con COVID-19. Rev Méd Urug. 2020;36(4):382-392. doi: 10.29193/RMU.36.4.6
21. Somi MH, Faghieh Dinevari M, Taghizadieh A, Varshochi M, Sadeghi Majid E, Abbasian S, et al. Effect of vitamin A supplementation on the outcome severity of COVID-19 in hospitalized patients: A pilot randomized clinical trial. Nutr Health. 2022;2601060221129144. doi: 10.1177/02601060221129144
22. Dalbeni A, Bevilacqua M, Teani I, Normelli I, Mazzaferrri F, Chiarioni G. Excessive vitamin B12 and poor outcome in COVID-19 pneumonia. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2021;31(3):774-775. doi: 10.1016/j.numecd.2020.12.005
23. Thomas S, Patel D, Bittel B, Wolski K, Wang Q, Kumar A, et al. Effect of high-dose zinc and ascorbic acid supplementation vs usual care on symptom length and reduction among ambulatory patients with SARS-COV-2 infection. JAMA Network Open. 2021;4(2):e210369. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0369
24. Feiner Solís Á, Avedillo Salas A, Luesma Bartolomé MJ, Santander Ballestín S. The effects of vitamin D supplementation in COVID-19 patients: A systematic review. Int J Mol Sci. 2022;23(20):12424. doi: 10.3390/ijms232012424
25. Migliorini F, Vaishya R, Eschweiler J, Oliva F, Hildebrand F, Maffulli N. Vitamins C and D and COVID-19 susceptibility, severity and progression: An evidence based systematic review. Medicina. 2022;58(7):941. doi: 10.3390/medicina58070941
26. Zhou S, Li H, Li S. The associations of iron related biomarkers with risk, clinical severity and mortality in SARS-COV-2 patients: A meta-analysis. Nutrients. 2022;14(16):3406. doi: 10.3390/nu14163406
27. Mahroum N, Alghory A, Kiyak Z, Alwani A, Seida R, Alrais M, et al. Ferritin - from iron, through inflammation and autoimmunity, to COVID-19. J Autoimmun. 2022;126:102778. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102778
28. Kotla NK, Dutta P, Parimi S, Das NK. The Role of Ferritin in Health and Disease: Recent Advances and Understandings. Metabolites. 2022;12(7):609. doi: 10.3390/metabo12070609
29. Tabatabaeizadeh SA. Zinc supplementation and COVID-19 mortality: a meta-analysis. Eur J Med Res. 2022;27(1):70. doi: 10.1186/s40001-022-00694-z
30. Zhao Y, Yang M, Mao Z, Yuan R, Wang L, Hu X, et al. The clinical outcomes of selenium supplementation on critically

- ill patients. *Medicine*. 2019;98(20):e15473. doi: 10.1097/MD.00000000000015473
31. 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
32. Darand M, Hassanizadeh S, Martami F, Shams-rad S, Mirzaei M, Hosseinzadeh M. The association between B vitamins and the risk of COVID-19. *Br J Nutr*. 2023;130(1):155-163. doi: 10.1017/S0007114522003075
33. Batista KS, Cintra VM, Lucena PA, Manhães-de-Castro R, Toscano AE, Costa LP, et al. The role of Vitamin B12 in Viral Infections: A comprehensive review of its relationship with the muscle–gut–brain axis and implications for SARS-COV-2 infection. *Nutrition Reviews*. 2022;80(3):561–78. doi: 10.1093/nutrit/nuab092
34. KümmeL LS, Krumbein H, Fragkou PC, Hünerbein BL, Reiter R, Papathanasiou KA, et al. Vitamin D supplementation for the treatment of covid-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Immunol*. 2022;13:1023903. doi: 10.3389/fimmu.2022.1023903