

Revista de Nutrición Clínica y Metabolismo

Revista de la Asociación Colombiana de Nutrición Clínica

Micronutrientes, inmunidad y COVID-19: Una revisión narrativa *Micronutrients, Immunity and COVID-19: A Narrative Review*

Javier Restrepo^{1*}

<https://orcid.org/0000-0002-2553-4186>

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

*Correspondencia: Javier Restrepo, javierpo67@gmail.com

Recibido: julio 22, 2020

Aceptado: diciembre 29, 2020

Publicado en línea: Diciembre 31 2020

DOI 10.35454/rncm.v4n3.184

Esta es una versión PDF del artículo aceptado para publicación. No es la versión definitiva. La versión definitiva será publicada en el número 4(1) del mes de marzo 2021.



Resumen

Las opciones terapéuticas en el manejo de COVID-19 son limitadas y el proceso de vacunación para proteger contra el contagio del virus SARS-COV-2 esta 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, 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 juegan 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 del 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 que estudien los efectos de la suplementación con micronutrientes en la función inmune y en los resultados clínicos en diferentes poblaciones.

Palabras clave: inmunidad, vitaminas, trazas y minerales, obesidad, COVID-19, SARS-COV-2

Summary: The therapeutic options for the clinical treatment of COVID-19 are limited and there is still no vaccine that is capable of protecting against the SARS-COV-2 virus. In addition, we must add the existence of a group of people who are more vulnerable to the disease, such as the elderly, 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 in particular 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 on 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.

Keywords: immunity, vitamins, traces and minerals, obesity, COVID-19, SARS-COV-2

1. INTRODUCCIÓN

La pandemia de COVID-19 inició a finales del año 2019 y ha causado una gran morbimortalidad. A la fecha (2 de diciembre de 2020) Colombia reporta 1.334.089 casos de COVID-19 y 37.117 defunciones. La tasa de incidencia nacional es de 2.648,5 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, el 21,7% de los casos son en personas de 60 años y más. Entre la población de 60 años y más, se observa un 19,9% de los casos clasificados en graves y fatales. De los casos confirmados el 91,9% (1.225.635) se han recuperado. A nivel global, en 216 países/territorios, se confirmaron 63.629.584 y 1.480.475 muertes (1). El espectro de la enfermedad es amplio, desde la ausencia de síntomas hasta formas severas que necesitan cuidados intensivos. Se calcula que el 18% de los infectados son asintomáticos y principalmente pacientes jóvenes (2). Los síntomas más frecuentes son tos y fiebre. Los pacientes con las formas severas 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 (ACE2) (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) sugieren manejar las alteraciones pulmonares por el COVID-19 con diferentes estrategias respiratorias. Estos proponen la presencia de dos tipos de pacientes en el contexto del COVID-19: pacientes tipo 1 sin SDRA y pacientes tipo 2 con SDRA, los cuales se diferencian por tomografía computarizada o por medición de sustitutos como el cálculo de la distensibilidad y la respuesta a Presión Positiva al Final de la Espiración (PPFE o 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. Es en últimas, una alteración de la relación V/Q cuyo manejo incluye la ventilación en prono, no para reclutar, sino para redistribuir la perfusión pulmonar, mejorando 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 los pacientes que desarrollaran las formas graves de la enfermedad es un aspecto clave en el manejo del COVID-19. Por esto, Ochoa y colaboradores han propuesto tres fenotipos de riesgo nutricional diferentes: 1) el paciente anciano frágil, 2) el paciente con una enfermedad crónica grave en curso y 3) el paciente con obesidad grave y mórbida (7). Identificar estos tres fenotipos es importante debido a que representan diferentes riesgos nutricionales y necesitan por tanto intervenciones nutricionales distintas.

Se ha sugerido que los suplementos vitamínicos y de oligoelementos pueden atenuar la gravedad del resfriado común, el desarrollo de SDRA y estimular el sistema inmunológico a través de sus propiedades antioxidantes (5,6). 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 zinc) (5). Por lo 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 e intravenosa según población, edad y género, 3) impacto de la deficiencia y suplementación de micronutrientes sobre la función inmune (Tabla 2), 4) concentraciones bioquímicas recomendadas de micronutrientes, 5) fuentes alimenticias de micronutrientes, y 6) recomendaciones de micronutrientes en infecciones por SARS-CoV-2 (Tabla 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 y/o el tratamiento de la infección por SARCOV-2. Para ello, el análisis y la revisión de la literatura se limitará 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, zinc), minerales (magnesio) y suplementos (multivitaminas y minerales), obesidad, COVID-19, SARS-COV-2. Sólo se incluyeron artículos en inglés..

2. MICRONUTRIENTES E INMUNIDAD FRENTE AL 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 que son esenciales para el funcionamiento normal del sistema inmunológico (5,9). Una nutrición equilibrada que sea capaz de ayudar a mantener la inmunidad es esencial para la prevención y el tratamiento de las infecciones virales (9). La evidencia actual se centra en ensayos clínicos que evalúan las intervenciones nutricionales para enfermedades virales con especial énfasis en las infecciones respiratorias.

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 mejora de la inmunidad en las infecciones virales, revisaron 43 estudios centrados en las infecciones virales similares a la influenza (10). Se reportó evidencia sobre varias vitaminas, particularmente A, D, E y C; así como algunos oligoelementos, el zinc y el selenio. Se concluye que la suplementación con vitaminas, especialmente la vitamina D, puede ser beneficiosa en personas con deficiencia o insuficiencia de 25(OH)D. En teoría, la vitamina E es un potente antioxidante y tiene la capacidad de modular las funciones inmunitarias del huésped. Sin embargo, la mayoría de los estudios en esta revisión informaron 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 (11). Al igual que las vitaminas, varios oligoelementos son esenciales para las funciones inmunitarias adecuadas. La alteración de la homeostasis del zinc afecta a las células inmunitarias por varios mecanismos que 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 (5,10).

La Tabla 1 presenta la descripción general del papel clave de los micronutrientes en el sistema inmune; los examinados en esta revisión narrativa juegan un papel importante en uno o varios frentes diferentes y coordinados: 1) mantenimiento de la integridad estructural y funcional de las células de la mucosa en barreras físicas y bioquímicas, 2) diferenciación, proliferación, funcionamiento y movimiento de las células inmunes innatas, y 3) producción y desarrollo de anticuerpos (12,13).

2.1. 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 juega 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, la alveolarización y juega 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 morbilidad y la mortalidad en diferentes enfermedades infecciosas, como el sarampión, la neumonía relacionada con el sarampión, el VIH y la malaria, Zhang y colaboradores sugieren que la suplementación con vitamina A podría considerarse un complemento de otros medicamentos para la infección por SARS-CoV-2 (5,14).

Las dosis recomendadas para la prevención (5.000 IU/día) o tratamiento (20.000 IU/día) de infecciones virales están consignadas en la revisión sistemática de Jayawardena y colaboradores (10).

2.2. 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, ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2), inhibiendo la entrada de partículas de virus en la célula, disminuyendo la lesión pulmonar aguda (LPA), evitando 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). Daneshkhan 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 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). Ebady y colaboradores proponen una dosis inicial de 100.000 UI de colecalciferol seguida de 50.000 UI/semana durante la segunda y tercera semana (20). Pautas más recientes para el manejo de la nutrición en 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).

2.3. Vitamina C

La vitamina C juega principalmente un papel esencial 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; tiene un efecto inhibitor sobre la secreción de citocinas proinflamatorias (23). Se ha observado una relación entre el estado de la vitamina C y las 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 intravenosa (IV) de vitamina C podría reducir la dependencia de la ventilación mecánica, posiblemente mediante la mejora de la lesión pulmonar, sin afectar la mortalidad global (26). Langlois y colaboradores en una revisión sistemática y metanálisis donde se probó la administración intravenosa y oral 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 sugieren el uso de vitamina C en cantidad moderada para prevenir la susceptibilidad a las infecciones del tracto respiratorio inferior como las presentadas en el 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 intravenosa, como se indica en un documento del panel de expertos del Instituto Nacional de Cáncer del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de América que indica que una dosis de

1.5 g/kg de peso corporal podría considerarse seguro y sin efectos adversos importantes (29). Otros no hacen recomendaciones para la prevención de infecciones virales y recomiendan para tratamiento 1 g/día (10).

2.4. Vitamina B12

La vitamina B12 (cobalamina) es un inmunomodulador de la respuestas inmune, tanto innata como adaptativa (8,12,13) 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 ADN (30). Es la más grande y compleja de todas las vitaminas, de ahí que su metabolismo sea complejo y requiera 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 hidroxadenosil 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 nerviosos 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 el COVID-19 (31). Narayanan y Nair sugieren 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 enfermedad COVID-19 (32).

Actualmente no hay evidencia suficiente con respecto a la efectividad de las vitaminas del compelo B en el tratamiento de COVID-19, pero en el caso específico de la vitamina B12 se sabe que niveles bajos de cobalamina aumentan el ácido metilmalónico y la homocisteína, aumentando 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 que el 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 (1.000-2.000 mcg/día) durante al menos 3 meses, y se puede administrar por vía oral, 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, proporcionando más biodisponibilidad y rápido inicio de acción, aumentando los niveles sanguíneos en 10 a 15 minutos, actuando mucho más rápido que cuando se ingiere por vía oral. 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).

2.5. 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 y/o una molécula que acepta electrones y un reductor es aquel que dona electrones. Así, el selenio tetravalente (Se^{4+}) puede aceptar dos electrones para convertirse en catión divalente (Se^{2+}) y de esta forma actuar como oxidante. Esta capacidad oxidante del Se^{2+} tiene importantes implicaciones para su propiedad antiviral. El Se^{2+} reacciona fácilmente con los grupos sulfidrilo en el sitio activo de la proteína viral disulfideisomerasa (PDI) convirtiéndolos en disulfuro inactivo (34). La deficiencia de selenio afecta la respuesta inmune, lo que resulta en una menor proliferación de células T, toxicidad mediada por linfocitos y actividad de células 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 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 mcg/día) o tratamiento (200 mcg/día) de infecciones virales están consignadas en la revisión sistemática de Jayawardena y colaboradores (10). Dosis mayores de selenio podrían ser perjudiciales en la respuesta inmunitaria a las vacunas (35).

2.6. Zinc

El zinc 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 respuestas inmune, tanto innata como adaptativa. La deficiencia de zinc puede resultar en una reducción de la quimiotaxis y fagocitosis de células polimorfonucleares (PMN) y en la regulación de la actividad oxidasa de NADPH, involucrada en la destrucción de patógenos después de la fagocitosis. La deficiencia de zinc también provoca un aumento en la producción de citocinas

proinflamatorias como IL-1B, IL-6 y 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 zinc 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). La presencia de zinc en el contexto de la gripe y otras ITR provocadas por coronavirus y metaneumovirus, se ha observado (in vitro) la inhibición de la ARN polimerasa dependiente de ARN, que inhibe la replicación viral (41). En la actualidad se reportan en ClinicalTrials.gov 40 estudios que involucran zinc 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 zinc 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, ellos evidenciaron que una intervención temprana con zinc aumenta la resistencia antiviral contra la progresión del COVID-19 y disminuye los niveles de citoquinas proinflamatorias IL-6 (interleucina-6), IL-8 y TNF- α (factor de necrosis tumoral- α) (44). Otros estudios evaluaron el efecto de la suplementación con zinc en enfermedades virales, encontrando 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 inmune (40).

No existen recomendaciones específicas de zinc 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 (10).

2.7. Magnesio

El magnesio juega un papel importante en el control de la función inmunológica al ejercer una influencia marcada en la síntesis de inmunoglobulinas, adherencia de

células inmunes, 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 inmune contra las infecciones virales (48), en la revisión sistemática de Jayawardena y colaboradores (10) no encontraron en la literatura ningún estudio controlado randomizado que demostrara un efecto beneficioso de la suplementación con magnesio sobre la inmunidad contra infecciones virales, incluido SARS-CoV-2, por tanto no se hacen recomendaciones ni para prevención, ni para tratamiento.

El Instituto Nacional de Salud (NIH, por su sigla en inglés) recomienda monitorizar el magnesio si se usa azitromicina, cloroquina o hidroxicloroquina en pacientes con COVID-19, ya que producen hipomagnesemia (49).

2.8. 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 inmune y el estado inflamatorio (5,13,50).

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 periodos cortos y acompañado de una dieta bien balanceada y variada; prescritos por un profesional en nutrición (10). 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).

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

Se hizo una revisión detallada de la evidencia actual sobre el papel de siete micronutrientes individuales y combinados como MVM en el funcionamiento del sistema inmune, utilizando las palabras clave: vitaminas (A, B12, C, D), trazas (selenio, zinc), minerales (magnesio) y suplementos (multivitaminas y minerales). Para ello, se consultaron las guías y/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 micronutrientes en la actual pandemia (ver recomendaciones detalladas en la Tabla 4). Se incluyó las organizaciones gubernamentales y no gubernamentales porque realmente estamos 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 el COVID-19; y ya que los pacientes más graves terminan en Unidades de Cuidos Intensivos (UCI), las recomendaciones en este tipo de pacientes críticos se extrapolan a los pacientes COVID-19 (21,62,63).

Las organizaciones gubernamentales y no gubernamentales del ámbito de la salud pública a pesar de no hacer recomendaciones de 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 que, en humanos, ciertos nutrientes influyen selectivamente en la respuesta inmune, 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 lo tanto, se requieren micronutrientes en las cantidades diarias recomendadas ya sea por vía oral, parenteral o ambas para que el sistema inmune funcione de manera óptima.
- 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, parasitarias y 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, zinc) y minerales (magnesio) en la respuesta del sistema inmune. Ellos contribuyen a las defensas naturales del cuerpo en tres 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 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 inmune y en los resultados clínicos en diferentes poblaciones.

Conclusion

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 inmune 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).

Financiación: el autor no recibió apoyo financiero externo o interno para la investigación, autoría y/o publicación de este artículo.

Conflicto de interés: el autor declara que no hay conflictos de interés potenciales con respecto a la investigación, autoría y/o publicación de este artículo.

Referencias bibliográficas:

1. Reporte de Situación COVID-19 Colombia No. 189- 02 de Diciembre 2020. [Internet] (consultado el 4 de diciembre 2020). Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/reporte-situacion-covid-19-colombia-no-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 J, Hiscox JA, Hooper NM. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends Pharmacol. Sci.* 2004;25: 291-294. doi.org/10.1016/j.tips.2004.04.001
4. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, Graham BS, McLellan JS. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;367:1260-1263. 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.org/10.1016/j.nut.2020.111016
6. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S: COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Critical Care* 2020;24(4):154. DOI: <https://doi.org/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;10.1002/jpen.2005. doi:10.1002/jpen.2005
8. Jovic TH, Ali SR, Ibrahim N, et al. Could Vitamins Help in the Fight Against COVID-19?. *Nutrients.* 2020;12(9):2550. doi:10.3390/nu12092550
9. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann Nutr Metab.* 2007;51(4):301-323. doi.org/10.1159/000107673
10. 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):367-382. doi:10.1016/j.dsx.2020.04.015
11. 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.org/10.7326/0003-4819-142-1-200501040-00110
12. 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
13. 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

14. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systematic review. *J Med Virol*. 2020;92:479-90. doi.org/10.1002/jmv.25707
15. Iddir Mohammed, Brito A, Dingo G, Fernandez Del Campo SS, 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.
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;51:1434-7. doi.org/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;14:561–5. doi.org/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. doi.org/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.org/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;74:856-859. doi.org/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;38:48–79. doi.org/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:E589. doi.org/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;19:1100-15. doi.org/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;73:1492-1500. doi.org/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:E1318. doi.org/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. doi.org/10.1177/2050312118807615
27. Langlois PL, Manzanares W, Adhikari NKJ, Lamontagne F, Stoppe C, Hill A, Heyland DK. Vitamin C Administration to the Critically Ill: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2019;43(3):335-346. 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;515(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 MJ. Can vitamin B12 be an adjuvant to COVID-19 treatment?. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences* 2020;11(03):001-005. doi.org/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;251:1-5 doi.org/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;72:2112–2120. doi.org/10.1002/iub.2359
33. Wolffenbuttel BHR, Wouters HJCM, Heiner-Fokkema MR and Klauw MM. The many faces of cobalamin (vitamin b12) deficiency. *Mayo clinic proceedings: innovations, quality & outcomes.* 2019;3(2):200-214. doi.org/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.org/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):407–415. doi.org/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;6:73-82. doi.org/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):1297–1299. doi.org/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.org/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.org/10.1093/advances/nmz013
42. zinc | Covid19 and SARS-CoV-2. [Internet] (consultado el 10 de diciembre 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 Biology*. 2021(38):101764 doi.org/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.org/10.1331/1544-3191.44.5.594.
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):1175-1181. doi.org/10.1080/08035250600603024
47. Liang RY, Wu W, Huang J, Jiang SP, Lin Y. Magnesium affects the cytokine secretion of CD4(+) T lymphocytes in acute asthma. *J Asthma* 2012;49(10):1012-1015. doi.org/10.3109/02770903.2012.739240
48. Chaigne-Delalande B, Li FY, O'Connor GM, Lukacs MJ, Jiang P, et al. Mg²⁺ regulates cytotoxic functions of NK and CD8 T cells in chronic EBV infection through NKG2D. *Science*. 2013;341(6142):186-191. DOI: 10.1126/science.1240094
49. (NIH) National Institutes of Health. 2020. COVID-19 Treatment Guidelines. Chloroquine or Hydroxychloroquine With or Without Azithromycin. [Internet] (consultado el 25 de octubre 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.org/10.1186/1475-2891-13-72
51. BDA. COVID-19/Coronavirus - Advice for the General Public. [Internet] (consultado el 25 de octubre 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* 2009;56(5):1085-1103. doi.org/10.1016/j.pcl.2009.07.003
53. Debelo H, Novotny JA, Ferruzzi MG. Vitamin A. *Advances in Nutrition*. 2017;8(6):992–994. doi.org/10.3945/an.116.014720

54. (54) Brannon PM, Fleet JC. Vitamin D. *Advances in Nutrition*. 2011;2(4):365–367. doi.org/10.3945/an.111.000620
55. Allen LH. Vitamin B-12. *Advances in Nutrition*. 2012;3(1):54–55. doi.org/10.3945/an.111.001370
56. Lykkesfeldt J, Michels AJ, Frei B, Vitamin C. *Advances in Nutrition*. 2014;5(1):16–18. doi.org/10.3945/an.113.005157
57. Costello R, Wallace TC, Rosanoff A. Magnesium. *Advances in Nutrition*. 2016;7(1):199–201. doi.org/10.3945/an.115.008524
58. Prabhu KS, Lei XG. Selenium. *Advances in Nutrition*. 2016;7(2):415–417. doi.org/10.3945/an.115.010785
59. Huang L, Drake VJ, Ho E. Zinc. *Advances in Nutrition*. 2015;6(2):224–226. doi.org/10.3945/an.114.006874
60. Nutrition and Hydration: Key Weapons in the Fight Against COVID-19. FOR PATIENTS RECOVERING AT HOME. 2020 ASPEN. [Internet] (consultado el 2 de mayo 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, ASPEN, May 2020. [Internet] (consultado el 2 de mayo 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):706-742. doi.org/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.org/10.1177/0148607115621863
64. (AuSPEN) Australasian Society of Parenteral and Enteral Nutrition. Nutrition Management for Critically and Acutely Unwell Patients with COVID-19 in Australia and New Zealand: Supporting Documentation. [Internet] (consultado el 4 de junio 2020). Disponible en:
<https://custom.cvent.com/FE8ADE3646EB4896BCEA8239F12DC577/files/93ecb5eadf7244faa98d9848921428a8.pdf>
65. (BAPEN) British Association for Parenteral and Enteral Nutrition. Remote Discharge Checklist. [Internet] (consultado el 4 de junio 2020). Disponible en:
<https://www.bapen.org.uk/pdfs/bifa/remote-hpn-discharge-checklist.pdf>

66. (CNS) Canadian Nutrition Society. What Can I Eat at Home After Being in the Intensive Care Unit with COVID-19? Post ICU and Nutrition Infographic, June 5, 2020.
67. (CNS) Canadian Nutrition Society. COVID-19 AND NUTRITION. Stay strong by eating healthy Infographic, June 5, 2020.
68. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Pirlich M, Singer P. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV2 infection. Clin. Nutr. 2020;39(6):1631-1638
doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022
69. (EFSA) European Food Safety Authority. News - Coronavirus: no evidence that food is a source or transmission route. EFSA; 9 marzo de 2020. [Internet] (consultado el 7 de junio 2020). Disponible en:
<https://www.efsa.europa.eu/en/news/coronavirus-no-evidence-food-source-or-transmission-route>
70. (NIH) National Institutes of Health. 2020. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Diseases 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. [Internet] (consultado el 29 de mayo 2020). Disponible en:
<https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
71. (USDA) National Agricultural Library. U.S. DEPARTMENT OF AGRICULTURE. DRI Calculator Results. [Internet] (consultado el 8 de junio 2020). Disponible en: <https://www.nal.usda.gov/fnic/dri-calculator/index.php>
72. Cluster, Global Nutrition, and UNICEF. Nutrition Information Management, Surveillance and Monitoring in the Context of COVID-19. (2020). [Internet] (consultado el 7 de junio 2020). Disponible en:
<https://www.unicef.org/media/68301/file/Nutrition-Information-Management-Surveillance-and-Monitoring-COVID19.pdf>
73. (WHO) World Health Organization. (2020). Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020. World Health Organization.
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332196/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

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

Papel en la función inmune		
Barreras físicas y bioquímicas: físicas (piel, tracto gastrointestinal, tracto respiratorio, nasofaringe, cilios, pestañas y vello corporal) y mecanismos bioquímicos (secreciones, moco, bilis, ácido gástrico, saliva, lágrimas y sudor).	Células inmunes: leucocitos, granulocitos, linfocitos, fagocitos y proteínas de la superficie celular.	Anticuerpos: IgA, IgD, IgE, IgG, IgM
Mantenimiento de la integridad estructural y funcional de las células de la mucosa en barreras	Diferenciación, proliferación, funcionamiento y movimiento de las células inmunes innatas	Producción y desarrollo de anticuerpos
Micronutrientes involucrados: Vitamina A, Vitamina D, Vitamina E, Vitamina B6, Vitamina B9, Vitamina B12, Vitamina C, Hierro, Zinc.	Micronutrientes involucrados: Vitamina A, Vitamina D, Vitamina E, Vitamina B6, Vitamina B9, Vitamina B12, Vitamina C, Magnesio, Hierro, Cobre, Selenio, Zinc.	Micronutrientes involucrados: Vitamina A, Vitamina D, Vitamina E, Vitamina B6, Vitamina B9, Vitamina B12, Vitamina C, Magnesio, Selenio, Zinc.
	Efectos antimicrobianos	Respuestas a antígenos
	Micronutrientes involucrados: Vitamina A, Vitamina D, Vitamina C, Hierro, Cobre, Selenio, Zinc.	Micronutrientes involucrados: Vitamina A, Vitamina D, Vitamina E, Vitamina B9, Magnesio, Zinc.
	Importantes en la inflamación, efectos antioxidantes y efectos en la explosión oxidativa	
	Micronutrientes involucrados: Vitamina A, Vitamina D, Vitamina E, Vitamina B6, Vitamina C, Magnesio, Hierro, Cobre, Selenio, Zinc.	
	Diferenciación, proliferación, funcionamiento y movimiento de las células inmunes innatas	
	Micronutrientes involucrados: Vitamina A, Vitamina D, Vitamina E, Vitamina B6, Vitamina B9, Vitamina B12, Vitamina C, Hierro, Cobre, Selenio, Zinc.	

Adaptado de: ^(12,13)

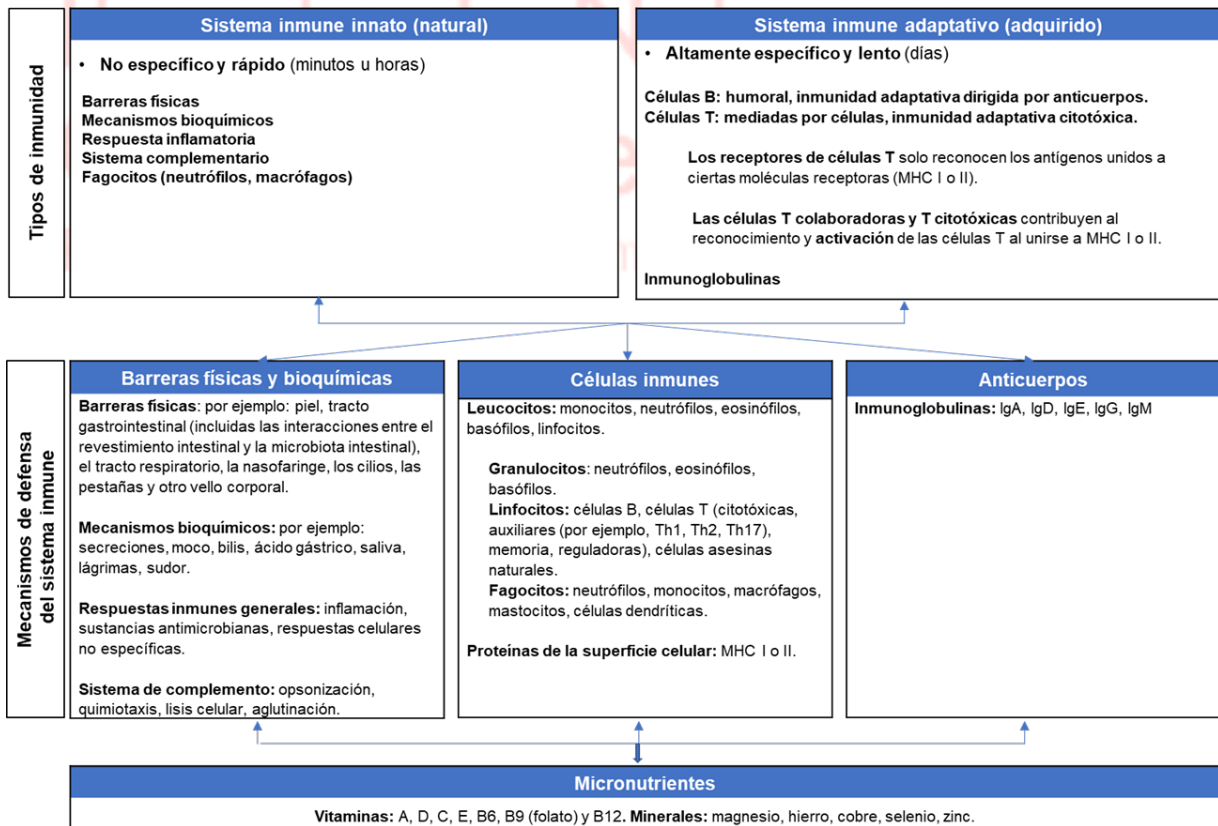


Figura 1. Adaptado de: ⁽¹²⁾ Componentes básicos del sistema inmune: el esquema resalta las áreas de inmunidad y los micronutrientes que afectan estas funciones. Abreviaturas: Ig, inmunoglobulinas; MHC, complejo mayor de histocompatibilidad; Th, células ayudadoras.

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

Micronutriente	Impacto de la deficiencia		Impacto de la suplementación en la función inmune
	Función inmune	Disminución de la resistencia a la (s) infección (es)	
Vitamina A	<ul style="list-style-type: none"> Afecta las funciones de neutrófilos y eosinófilos. Aumento de la producción de IL-12 (que promueve el crecimiento de células T) y TNF-α (activación de la acción microbicida de los macrófagos). Delirio de la capacidad de los macrófagos para fagocitar patógenos. Delirio de la inmunidad mediada por anticuerpos. Delirio de los movimientos de las células T y B en el intestino. Disminución de la actividad de explosión oxidativa de los macrófagos. Disminución del número y distribución de células T. Efecto adverso sobre el crecimiento y la diferenciación de las células B. Equilibrio Th1/Th2 alterado, disminuyendo la respuesta Th2. Induce la inflamación y potencia las condiciones inflamatorias existentes. Inmunidad innata deteriorada. Integridad alterada del epitelio de la mucosa. La deficiencia de ácido retinoico deteriora la composición de la microbiota y la función del sistema inmune. Número reducido y actividad destructiva de 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 (infección del tracto respiratorio), 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"> Composición alterada de la microbiota intestinal. Delirio de la capacidad inmune de los macrófagos (incluidas las funciones antimicrobianas). Número reducido de linfocitos. Reducción del peso del órgano linfoide. 	<ul style="list-style-type: none"> Aumento de la gravedad, la morbilidad y la mortalidad. Evidencia comprobada, especialmente ITR (infección del tracto respiratorio). Mayor riesgo de enfermedades autoinmunes (p. Ej., diabetes tipo 1, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide). 	<ul style="list-style-type: none"> El calcio ayuda a restaurar la función inmune de los macrófagos. Sin efecto significativo sobre los biomarcadores de inflamación sistémica (TNF-α, IL-6).
Vitamina B12*	<ul style="list-style-type: none"> Cambia las proporciones de células T citotóxicas y células T auxiliares, lo que lleva a una proporción anormalmente alta de células T auxiliares/linfocitos. Delirio de la respuesta de anticuerpos. Disminución del número de linfocitos. Proliferación de células T supresoras. Reducción significativa en las células con un papel en la inmunidad celular. Respuesta de DTH deteriorada. Supresión de 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.
Vitamina C	<ul style="list-style-type: none"> Aumento del daño oxidativo. Delirio de la cicatrización de heridas. Disminución de la respuesta DTH. 	<ul style="list-style-type: none"> Evidencia comprobada. Aumento de la incidencia y gravedad de la neumonía y otras infecciones. 	<ul style="list-style-type: none"> 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. Quemosis de neutrófilos mejorada, pero sin efectos significativos en la producción de anticuerpos.
Selenio	<ul style="list-style-type: none"> Aumento de la virulencia viral. Delirio de la inmunidad celular. Delirio de la inmunidad humoral y mediada por células. Disminución de la citotoxicidad de células NK. Disminución de la respuesta a la vacunación. Disminución de los títulos de inmunoglobulina. Supresión de la función inmune. 	<ul style="list-style-type: none"> Mayor riesgo de RTI en las primeras 6 semanas de vida en niños. 	<ul style="list-style-type: none"> Mejora la respuesta mediada por células. Mejora la respuesta inmune a los virus en individuos deficientes. Mejora los recuentos de células T auxiliares o ayudadoras.
Magnesio	<ul style="list-style-type: none"> Aumento de la inflamación. Aumento de los niveles de citoquinas como IL-6. Aumento del estrés oxidativo después del ejercicio extenuante. Disminución de la actividad de las células NK. Disminución de la proporción de células T. Disminución del número de monocitos. 	<ul style="list-style-type: none"> Evidencia comprobada, por ejemplo, infección bacteriana recurrente, infecciones fúngicas. 	<ul style="list-style-type: none"> Aumenta el recuento de granulocitos y la linfopenia posterior al ejercicio. Reduce el daño oxidativo al ADN de los linfocitos de sangre periférica en atletas y hombres jóvenes sedentarios. Reduce la activación de leucocitos.
Zinc	<ul style="list-style-type: none"> Alteración de la expresión de genes relacionados con la proliferación, supervivencia y respuesta de las células T incluso con deficiencia moderada. Aumento de la alopecia télica. Desajuste en la relación Th1/Th2. Delirio de la actividad de las células NK. Delirio de la actividad del complemento. Delirio de la generación de explosión oxidativa. Delirio de la respuesta de anticuerpos a los antígenos dependientes de células T. Delirio de la supervivencia, proliferación y maduración de monocitos, células NK, células T y B. Delirio de las respuestas cutáneas de DTH. Disminución de la producción de citoquinas Th1 (IL-2, IFN-γ). Disminución de la proliferación y función de los linfocitos, particularmente las células T. Fagocitosis deteriorada por macrófagos y neutrófilos. Producción alterada de citoquinas, que contribuye a un mayor estrés oxidativo e inflamación. 	<ul style="list-style-type: none"> Aumento de la susceptibilidad particularmente en personas mayores y niños. Aumento de las infecciones bacterianas, víricas y micóticas (en particular, diarrea y neumonía). Mayor morbilidad diarreica y respiratoria. Mayor riesgo de enfermedad inflamatoria, delirio de la cicatrización de heridas. 	<ul style="list-style-type: none"> Aumenta el número de células T citotóxicas. Efectos beneficiosos 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.

Adaptado de: [12] *Los efectos del sistema inmune de la deficiencia de vitamina B12 son clínicamente indistinguibles. Abreviaturas: DTH (delayed-type hypersensitivity, hipersensibilidad de tipo retardado); GI (gastrointestinal tract, tracto gastrointestinal); IFN (interferon, interferón); IL (interleukin, interleucina); NK (natural killer, asesino natural); RTI (respiratory tract infections, infecciones del tracto respiratorio).

Tabla 3.

Anexo 2a. Declaraciones y/o recomendaciones actuales de micronutrientes en COVID-19 por sociedades u organizaciones científicas y organizaciones gubernamentales y no gubernamentales. (correlacionar con Anexo 2b para su interpretación)

Micronutriente	Sociedad u Organización Científica						Organización					
	ASN	ASPEN	AUSPEN	BAPEN	CNS	ESPEN	Gubernamental			No Gubernamental		
							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 B12	#	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								
		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										
Zinc	#	11	1	1	1	8	9		5	6	3	5
		2	9	2	12							8
		10	13	9	17							
		13	16	16								
		16	17	17								
		17										

Siglas: 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

Anexo 2b. Interpretación de las declaraciones y/o recomendaciones actuales de micronutrientes en COVID-19 por sociedades u organizaciones científicas y organizaciones gubernamentales y no gubernamentales. (correlacionar con el Anexo 2a)

#	Recomendación
1	No suplementar con selenio, zinc y antioxidantes (vitaminas A, E, C) en sepsis en este momento, debido a estudios contradictorios.
2	No utilizar inmunonutrientes en pediátricos críticos (glutamina, arginina, nucleótidos, omega-3, fibra, antioxidantes, selenio, cobre o zinc).
3	No suplementar micronutrientes por prevalencia de malnutrición y deficiencia a nivel global en la población infantil.
4	Suplementar en pacientes críticos con niveles plasmáticos bajos de 25-hidroxi-vitamina 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 (por sus siglas en inglés, punto de buenas prácticas (86% de acuerdo).
5	Suplementar inmediatamente con niveles plasmáticos de 25-hidroxi-vitamina D [<20 ng/mL (80 nmol/L)] una dosis alta de vitamina D3 (50.000 UI/semana); si 25-hidroxi-vitamina D [≥ 20 (80 nmol/L) o <30 ng/mL (120 nmol/L)] administrar una dosis alta de vitamina D3 (25.000 UI/semana) para restaurar valores normales en pacientes infectados; activación, recuperación y aumento de la actividad inmunológica, y reducir los niveles de inflamación.
6	Cumplir las DRI según peso, talla, edad y género para pacientes saludables. Los requerimientos individuales de nutrientes pueden ser mayores o menores que las DRI, 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 por vía oral para reducir el tiempo de ventilación mecánica, aunque no impacte en la duración de la estadía 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); hidratación; estilos de vida saludable (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 cobre, selenio y zinc); especialmente en aquellos que requieren ventilación mecánica (shock séptico, pancreatitis severa, ARDS, 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 cobre, selenio y zinc).
11	Revisar de manera individual el papel de este micronutriente con el objetivo de optimizar el sistema inmune.
12	Medir en sangre antes de iniciar manejo nutricional oral, enteral o parenteral en los pacientes con COVID-19, vitaminas: A, E, D, B6, B12 y oligoelementos: hierro, selenio y zinc. Una vez normalizado el micronutriente por suplementación oral o parenteral, monitorear en sangre anualmente.
13	Monitorear en sangre anualmente una vez normalizado el micronutriente por suplementación oral o parenteral.
14	Monitorizar en sangre el magnesio si se administra azitromicina, cloroquina o hidroxycloquina, 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 zinc).
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).

#: Corresponde al número de la recomendación enunciada en el Anexo 2a.

Interpretación del Anexo 2a y 2b: las recomendaciones para cada uno de los micronutrientes son nombrados con un número (#) del 1 al 17 en negrita negra (Anexo 2a) y ese número (#) es interpretado en el Anexo 2b. 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", y así para las demás sociedades u organizaciones científicas y organizaciones gubernamentales y no gubernamentales.