

“SARS-CoV-2: relación de la deficiencia de micronutrientes con la severidad de la enfermedad y su suplementación”.

“SARS-CoV-2: relation of the deficiency of micronutrients with the severity of the illness and its supplementation”.

“SARS-CoV-2: relação da deficiência de micronutrientes com a gravidade da doença e sua suplementação”.

Sofía Atuesta Escobar¹, Juan Camilo Blanco¹, David Cubillos¹, Manuela Escobar¹, María Paula Tarazona¹, Sebastián Forero¹, Amparo Russi², Luis Gustavo Celis¹

1. Facultad de Medicina - Universidad de La Sabana

2. Asociación Colombiana de Nutricionistas y Dietistas (ACODIN)

Correspondencia: sofiaates@unisabana.edu.co, juanblpu@unisabana.edu.co,
luis.celis@unisabana.edu.co

Recibido: 4 de abril 2023.

Aceptado: 13 de mayo 2023.

Publicado en línea: 15 de mayo 2023.

DOI: 10.35454/rncm.v6n3.532

Obra bajo licencia Creative Commons (CC BY-NC-SA 4.0)



RESUMEN

La pandemia por SARS-CoV-2 tomó al mundo por sorpresa, dejando a su paso millones de muertes. Con el tiempo se identificaron múltiples factores de riesgo para desarrollar cuadros severos de la enfermedad y que tienen en común un estado de malnutrición y/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 éstos 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 suplementar ninguno de los micronutrientes planteados y aún se requiere realizar estudios adicionales.

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

ABSTRACT

The SARS-CoV-2 pandemic took the world by surprise, leaving behind millions of deaths. With time, multiple risk factors to develop severe cases of the illness were identified, those having in common malnutrition and/or micronutrients deficiencies associated. The aim of this review of the literature is to show the biological and molecular impact of micronutrient deficiency at an immune function level and the role of the 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 there is a big space to develop further studies.

Key words: SARS-CoV-2, nutrition, malnutrition, micronutrients deficiency

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

Introducción

En la historia de la humanidad, se han documentado múltiples pandemias, especialmente por virus como influenza⁽¹⁾ y coronavirus (SARS-CoV y MERS-CoV)⁽²⁾. En 2019, en Wuhan, China, se documentó un nuevo virus que recibió el nombre de SARS-CoV-2^(2,3), el cual desencadenó una pandemia⁽⁴⁾. Actualmente, según la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽⁵⁾ se han confirmado más de 760 millones de casos y más de 6 millones de muertes a nivel mundial. Adicionalmente, se han aplicado más de 13 millones de dosis de vacunas, lo que ha tenido un gran impacto en la propagación y severidad de la enfermedad.

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

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⁽⁷⁾ y otras patologías crónicas, ya que estas cursan con desnutrición/malnutrición. Desde la pandemia por influenza en 1918⁽¹⁾, ha sido ampliamente documentado, como el déficit de micronutrientes como el hierro, selenio, zinc y la vitamina A, B, C y D^(1,9), entre otros, compromete la función del sistema inmune, probablemente secundario a un estado inflamatorio crónico.⁽⁷⁾ Esta condición nutricional, asociada a una patología de base, aumenta la probabilidad de desarrollar complicaciones relacionadas a enfermedades infecciosas y peores desenlaces⁽⁷⁾, situación que no es diferente en el caso de la infección por SARS-CoV-2.⁽¹⁰⁾

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 éstos en el impacto clínico en la infección por el 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, posteriormente, debido a la gran cantidad de información disponible, se generó una búsqueda en las bases de datos de PubMed y ClinicalKey, usando los términos MeSH: (SARS-COV-2[Title]) AND (NUTRITION) OR (MICRONUTRIENTS DEFICIENCY) AND (CORONAVIRUS) AND (COVID-19) AND (INTENSIVE CARE UNIT) y limitando la búsqueda al periodo de enero del 2020 a enero del 2023, estudios en humanos y publicaciones en inglés y español. Posteriormente utilizando 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 y/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 severos de la enfermedad (Figura 1).^(4,7,10,11) 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⁽¹⁾ y como la malnutrición tiene efectos negativos sobre la salud.⁽¹²⁾

Posterior a 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 y/o deficiencias de micronutrientes asociado, 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 carbohidratos simples; y una menor

ingesta de fibra, grasas insaturadas y antioxidantes,^(4,13,14) lo que aumenta el riesgo de obesidad y conduce a un estado de inflamación sistémica crónica, activación del sistema inmune innato de bajo grado^(4,13) e inhibición del sistema adaptativo⁽⁴⁾.

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 inmunes que requieren micronutrientes para su función.⁽¹²⁾

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

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

El SARS-CoV-2, puede unirse a varios receptores, incluyendo 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,^(8,14) mientras que la unión a DPP4 (Dipeptidil Peptidasa Humana 4) favorece la inflamación al interactuar con los linfocitos T y factores nucleares.⁽⁷⁾ 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 como la malnutrición aumenta el riesgo de desarrollar cuadros graves de infección por SARS-CoV-2 (Figura 2).

Adicionalmente, la tormenta de citoquinas y el estado inflamatorio severo desencadenados por la infección aumenta los requerimientos nutricionales, que asociado a una desnutrición previa, empeora el mal pronóstico, sobre todo en los casos más severos.⁽¹⁵⁾

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 inmune. 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⁽¹⁶⁾.

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 severidad⁽¹⁴⁾. En la Tabla 1 se resume el papel de los principales micronutrientes en el sistema inmune 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 inmune ya que tiene efecto sobre los linfocitos T, especialmente CD4+ Th1 y hace parte de las hemoperoxidasas, que son necesarias para la activación de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés).⁽¹⁴⁾ Asimismo, se ha evidenciado como niveles séricos bajos se asocian con mayor mortalidad en el caso de infección por SARS-CoV-2.⁽¹⁷⁾

En estados inflamatorios, como algunos estados de malnutrición, hay una disminución en su absorción a nivel gastrointestinal por unión de la hepcidina a la ferroportina y secuestro del mismo en los macrófagos.⁽¹⁴⁾ También, las citocinas proinflamatorias (IL-6 y α -TNF), estimulan la liberación de la ferritina a la circulación sistémica^(18,19), 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.⁽¹⁸⁾

Adicionalmente, hay diferentes marcadores como el Fe sérico, la ferritina, la hepcidina, entre otros, para medir la homeostasis del hierro y que han sido implementadas como marcadores inflamatorios.⁽¹⁷⁾ Desde los años setenta, se ha documentado como la ferritina se eleva en estados inflamatorios, tanto agudos como crónicos, por estimulación de su producción a nivel hepático.⁽¹⁷⁾ En el caso de la infección por SARS-CoV-2, ha tenido gran utilidad, ya que se han realizado diferentes metaanálisis, donde se ha evidenciado como niveles elevados de esta proteína están asociados con mayor mortalidad y por lo tanto, esta es un marcador de severidad de la enfermedad.^(17,18,19)

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.⁽²⁰⁾ 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.⁽²⁰⁾

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 ADN, por lo que tienen un importante papel en la regulación del sistema inmune.⁽¹⁴⁾ También tiene efectos reguladores sobre los macrófagos y monocitos y es necesario para la maduración y diferenciación de los linfocitos T CD8+ y Th. Su déficit tiene impacto sobre las funciones de los neutrófilos y promueve reacciones inflamatorias por elevación de IL-6 y desregulación de la producción de IL-10, que afecta la respuesta Th1 y la función de los macrófagos.⁽²¹⁾

Adicional a todas las funciones en el sistema inmune, el zinc podría inhibir la actividad de la ARN polimerasa del SARS-CoV-2,⁽²¹⁾ así como inhibir la unión viral a las células de la mucosa y la eventual replicación, posiblemente generando un interferón antiviral.⁽²¹⁾ También puede reducir la expresión de ECA2 en la superficie celular, a la cual se une la subunidad S1 de la proteína S.⁽²¹⁾ Por lo anterior, este elemento se convirtió en un objetivo terapéutico.

Un metaanálisis realizado por Tabatabaeizadeh y colaboradores (2022)⁽²¹⁾, encontró que la suplementación de zinc estaba asociado con una menor tasa de mortalidad en pacientes, al

disminuir las citocinas proinflamatorias. Pero la literatura disponible ha arrojado resultados heterogéneos,⁽²²⁾ 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)⁽²⁰⁾, 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 inmunes contra el estrés oxidativo,⁽¹⁴⁾ también tiene un papel importante en el sistema inmune innato y adaptativo, incluyendo la función de los linfocitos T y B y participa en el control de infecciones virales por medio de mecanismos antioxidantes, inflamatorios e inmunomoduladores.⁽²²⁾ 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.⁽²⁰⁾

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, severidad del cuadro y mortalidad por el virus.⁽²³⁾ 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 a comparación de los pacientes que solían tenerlos disminuidos.⁽²³⁾

Un metaanálisis realizado por Zhao y colaboradores (2019)⁽²⁴⁾, 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 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 éste se recomienda la repleción enteral de 70-100 µg/día.⁽²⁵⁾

Vitamina A

Ésta se encuentra en el cuerpo en forma de ácido retinoico,^(14,26) tiene efecto en la regulación génica y sobre la proliferación y diferenciación de las diferentes células inmunes (ej. células dendríticas, linfocitos Th, entre otras) aumentando la respuesta de los anticuerpos.⁽¹⁴⁾

Adicionalmente, cumple un papel fundamental en la defensa y tolerancia inmune gastrointestinal por la secreción de IgA, cumpliendo de ésta forma un papel de defensa humoral contra infecciones virales y gastrointestinales.⁽¹⁴⁾

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 favoreciendo las infecciones virales.⁽²⁶⁾

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 al placebo en términos de respuesta clínica, admisión a UCI y necesidad de soporte ventilatorio, por lo que no se justifica su suplementación.⁽²⁷⁾

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 inmune, especialmente las vitaminas B₅, B₆, B₉ y B₁₂.^(14,25)

La vitamina B₅ estimula la maduración de macrófagos, la fagocitosis y promueve la diferenciación de linfocitos Th1 y Th17. La vitamina B₆ es un catalizador de múltiples vías con efectos inmunológicos, tiene efecto sobre la proliferación, diferenciación de linfocitos y producción de IL-2. Por otra parte, el ácido fólico estimula la proliferación de linfocitos T CD8+, la maduración de células dendríticas y la secreción de IL-12, α -TNF, IL-6 e IL-1 β . Por último, la cobalamina actúa como mediador de la respuesta de los linfocitos T CD8+ y NK.^(14,26)

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,^(28,29) el uso de riboflavina asociado a luz UV y la relación de los niveles séricos de estas vitaminas.⁽²⁸⁾ En pacientes críticamente enfermos, se realizó un análisis de regresión multivariable donde se determinó que la escasez

de vitamina B puede debilitar la respuesta inmune del huésped.⁽³⁰⁾ Sin embargo, no se han realizado estudios sobre la suplementación de este complejo.

La vitamina B₁₂ 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 niveles altos de este complejo en plasma y un menor riesgo de sobrevivencia, incluso su exceso se ha relacionado con mayores tasas de mortalidad.⁽³⁰⁾

Vitamina C

La vitamina C tiene una importante función antioxidante, protegiendo así, a las células del sistema inmune del estrés oxidativo, además tiene un efecto inmunomodulador a través de regulación epigenética.⁽¹⁴⁾ También promueve la proliferación, diferenciación y maduración de los linfocitos T y B, tiene un efecto inhibitorio sobre la secreción de citocinas proinflamatorias al actuar como cofactores en la síntesis endógena de catecolaminas y vasopresina⁽²⁰⁾ y aumenta la actividad antiviral de las células epiteliales pulmonares⁽¹⁴⁾.

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 al administrarse por vía intravenosa.⁽³¹⁾ 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 a una semana.⁽²⁰⁾

Vitamina D

La vitamina D cumple múltiples funciones, entre ellas la regulación de la respuesta inmune, ya que la mayoría de estas células (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.⁽¹⁴⁾

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), incluyendo 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 efecto protector contra infecciones respiratorias al reducir la replicación viral, por lo que se consideró usarlo en este virus.⁽²⁶⁾

En el estudio realizado por Kümmel y colaboradores (2022)⁽³²⁾, se evidenció que el grupo que recibió suplementación tendía a reducción en mortalidad, tiempo de hospitalización, necesidad de admisión a UCI y ventilación mecánica a 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.^(33,34)

Por otra parte, valores menores de 12-19 ng/mL en sangre se ha asociado como predictor de mortalidad en sepsis. Las recomendaciones disponibles plantean una reposición de 600-800 UI/día.⁽²⁶⁾

Conclusiones

1. 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 sólo sobre el sistema inmune, sino en todo el organismo.
2. 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.
3. 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.

4. 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 evidencia.
5. De los micronutrientes evaluados, los que cuentan con mayor evidencia y que 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, vitamina C y D.

Financiación

El presente artículo se realizó con financiación de los autores.

Conflicto de interés

No se presentan conflictos de interés a mencionar que hayan afectado el proceso de producción científica.

Declaración de autoría

SA, JB, DC, ME, MT, SF participaron en la búsqueda de bibliografía, la 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.

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. <https://doi.org/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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
3. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. World Health Organization. World Health Organization; [Citado 2022Dec19]. Disponible en: 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* [Internet]. 2020; Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.040>
5. World Health Organization. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard [Internet]. World Health Organization. World Health Organization; [Citado 2022Dec19]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
 6. CDC. About covid-19 [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention; 2022 [cited 2022Dec19]. Available from: <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;0-1. <https://doi.org/10.1002/oby.22844>
 8. Yuki, K., Fujiogi, M. and Koutsogiannaki, S. (2020) “Covid-19 pathophysiology: A Review,” *Clinical Immunology*, 215. Available at: <https://doi.org/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):1-26. <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.05.006>
 11. CDC. Underlying medical conditions associated with higher risk for severe COVID-19: Information for Healthcare professionals [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention; 2022 [Citado 2022Dec19]. 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* [Internet]. 2020; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41430-020-0634-3>

13. Wypych, T.P., Marsland, B.J. and Ubags, N.D. (2017) “The impact of diet on immunity and respiratory diseases,” *Annals of the American Thoracic Society*, 14(Supplement_5). Available at: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201703-255AW>
14. Elmadfa I, Meyer AL. The Role of the Status of Selected Micronutrients in Shaping the Immune Function. *Endocrine, Metab Immune Disord - Drug Targets*. 2019;19(8):1100–15. <https://doi.org/10.2174/1871530319666190529101816>
15. Carretero Gómez J, Mafé Nogueroles MC, Garrachón Vallo F, et al. La inflamación, la desnutrición y la infección por SARS-CoV-2: una combinación nefasta [Inflammation, malnutrition, and SARS-CoV-2 infection: a disastrous combination]. *Rev Clin Esp*. 2020;220(8):511-517. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.07.007>
16. Arkin, N., Krishnan, K., Chang, M. G., & Bittner, E. A. (2020). Nutrition in critically ill patients with COVID-19: Challenges and special considerations. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 39(7), 2327–2328. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.05.007>
17. 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. <https://doi.org/10.3390/nu14163406>
18. Mahroum, N. *et al.* (2022) “Ferritin – from iron, through inflammation and autoimmunity, to COVID-19,” *Journal of Autoimmunity*, 126, p. 102778. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2021.102778>.
19. Kotla NK, Dutta P, Parimi S, Das NK. The Role of Ferritin in Health and Disease: Recent Advances and Understandings. *Metabolites*. 2022 Jun 30;12(7):609. <https://doi.org/10.3390/metabo12070609>
20. Arrieta, F., Martinez-Vaello, V., Bengoa, N., Jiménez-Mendiguchia, L., Rosillo, M., de Pablo, A., Voguel, C., Martinez-Barros, H., Pintor, R., Belanger-Quintana, A., Mateo, R., Candela, A., & Botella-Carretero, J. I. (2021). Serum zinc and copper in people with COVID-19 and zinc supplementation in parenteral nutrition. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 91–92(111467), 111467. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111467>
21. Tabatabaeizadeh, S.-A. (2022) “Zinc supplementation and covid-19 mortality: A meta-analysis,” *European Journal of Medical Research*, 27(1). Available at: <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00694-z>.
22. Balboni, E. *et al.* (2022) “Zinc and selenium supplementation in covid-19 prevention and

- treatment: A systematic review of the experimental studies,” *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 71, p. 126956. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2022.126956>.
23. 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 Apr 27;23(9):4809. <https://doi.org/10.3390/ijms23094809>
 24. 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 May;98(20):e15473. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015473>
 25. Terapia nutricional en el paciente crítico con COVID-19. (2020). *La Revista médica del Uruguay*, 36(1). <https://doi.org/10.29193/rmu.36.4.6>
 26. 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. <https://doi.org/10.3390/nu12092550>
 27. Somi MH, Faghih Dinevari M, Taghizadieh A, Varshochi M, Sadeghi Majd 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. *Nutrition and Health*. 2022;:026010602211291. <https://doi.org/10.1177/02601060221129144>
 28. Darand M, Hassanizadeh S, Martami F, Shams-rad S, Mirzaei M, Hosseinzadeh M. The association between B vitamins and the risk of COVID-19. *British Journal of Nutrition*. 2022;:1–26. <https://doi.org/10.1017/s0007114522003075>
 29. 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. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuab092>
 30. Dalbeni, A., Bevilacqua, M., Teani, I., Normelli, I., Mazzaferrri, F., & Chiarioni, G. (2021). Excessive vitamin B12 and poor outcome in COVID-19 pneumonia. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases: NMCD*, 31(3), 774–775. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.12.005>
 31. 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). <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0369>

32. 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. *Frontiers in Immunology*. 2022;13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1023903>
33. 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. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(20):12424. <https://doi.org/10.3390/ijms232012424>
34. 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. <https://doi.org/10.3390/medicina58070941>

Primero en Línea

Tablas y figuras

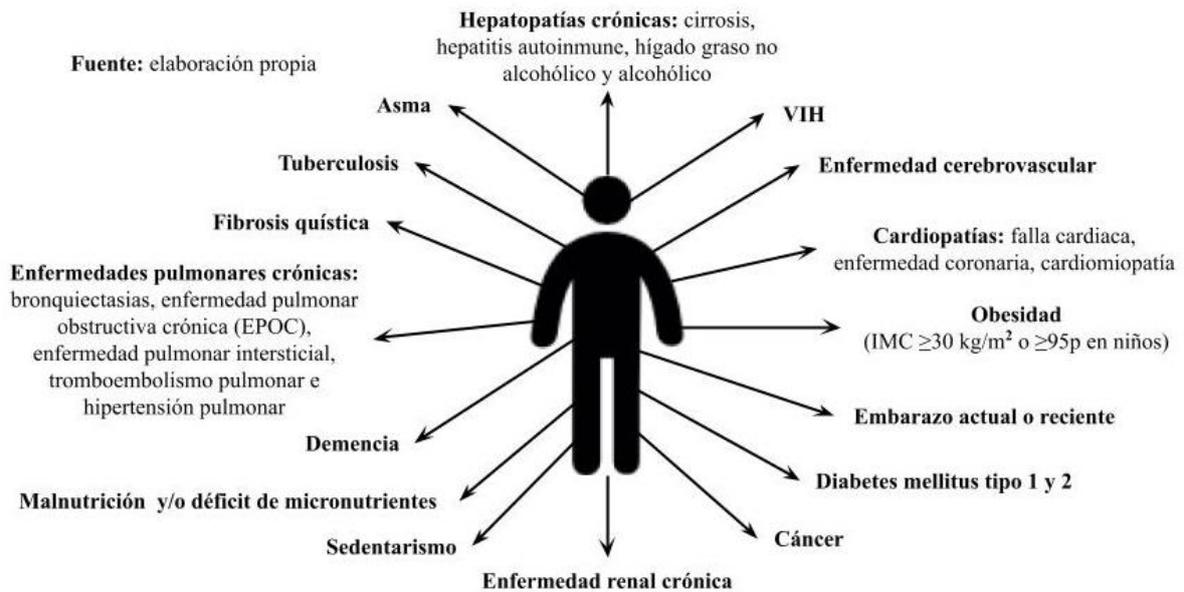


Figura 1. Factores de riesgo asociados a casos graves de SARS-CoV-2. (Fuente: elaboración propia)

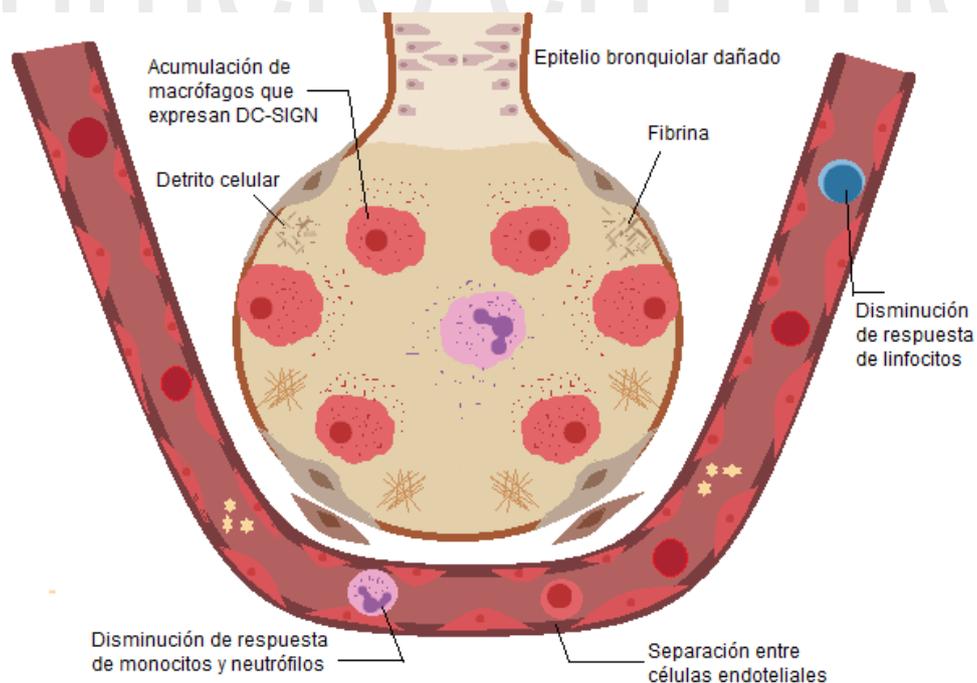


Figura 2. Respuesta alveolar celular secundaria a deficiencia de micronutrientes. (Fuente: elaboración propia)

Tabla 1. Papel en el sistema inmune de los micronutrientes y recomendaciones sobre su suplementación. (Fuente: elaboración propia)

Micro nutriente	Papel en el sistema inmune	Hallazgos de los estudios	Suplemen tación
Hierro (Fe)	<ul style="list-style-type: none"> - Efecto sobre los linfocitos T (CD4+ Th1) y hace parte de las hemoperoxidasas. - Perpetuación del estado inflamatorio por liberación de ferritina a la circulación sistémica. 	Se utilizan como marcadores de la homeostasis del hierro y como marcadores inflamatorios, no hay estudios sobre suplementación ⁽²⁰⁾ .	No se recomienda
Zinc (Zn)	<ul style="list-style-type: none"> - Hace parte de enzimas y factores de transcripción involucrados en señalización celular, reparación y replicación de ADN - Efecto regulador sobre macrófagos y monocitos - Necesario para maduración y diferenciación de linfocitos T CD8+ yTh - Podría inhibir la actividad de la ARN polimerasa del SARS-CoV-2 	La mayoría de estudios arrojan resultados heterogéneos ⁽²²⁾ , no hay relación entre pronóstico y concentraciones de zinc ⁽²²⁾ , no hay asociación con morbilidad ⁽²⁰⁾ .	No se recomienda
Selenio (Se)	<ul style="list-style-type: none"> - Componente de diferentes enzimas - Protege las células del estrés oxidativo 	Se ha relacionado el déficit con alta mortalidad ⁽²³⁾ , valores normales durante hospitalización presentan mayor supervivencia, podría reducir la mortalidad global y estancia hospitalaria en pacientes críticamente enfermos ⁽²⁵⁾ .	Se recomienda en caso de encontrar déficit.
Vitamina A	<ul style="list-style-type: none"> - Efecto en la proliferación y diferenciación de diferentes células inmunes - Papel en la defensa y tolerancia inmune gastrointestinal por secreción de IgA - Modulación de la producción de agonistas de IL-1 por macrófagos alveolares 	No hay diferencias en comparación al placebo en términos de respuesta clínica, admisión a UCI y necesidad de soporte ventilatorio ⁽²⁷⁾ .	No se recomienda
Complejo B	<ul style="list-style-type: none"> - B5: maduración de macrófagos, estimula fagocitosis y promueve diferenciación de linfocitos Th - B6: efecto sobre la proliferación y diferenciación de linfocitos y producción de IL-2 - B9: proliferación de linfocitos T CD8+, 	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	No se recomienda

	<p>maduración de células dendríticas y secreción de IL-12, α-TNF, IL-6, IL-1β</p> <p>- B12: mediador de la respuesta de linfocitos T CD8+ y NK.</p>	<p>plasma y un mayor riesgo de mortalidad⁽³⁰⁾.</p>	
Vitamina C	<ul style="list-style-type: none"> - Protección contra el estrés oxidativo por propiedades antioxidantes - Promueve la proliferación, diferenciación y maduración de linfocitos T y B - Inhibición de secreción de citocinas proinflamatorias - Aumento de actividad antiviral de células epiteliales pulmonares 	<p>Posible reducción en mortalidad con la suplementación por vía oral, pero aumento en la estancia hospitalaria en UCI al administrarse por vía intravenosa⁽³¹⁾. Falta realizar estudios sobre su suplementación en infección por SARS-CoV-2, aunque se podría considerar en pacientes críticos⁽²⁰⁾.</p>	No se recomienda
Vitamina D	<ul style="list-style-type: none"> - Efectos antimicrobianos al aumentar barreras protectoras naturales y mejorar la inmunidad innata y adaptativa - Modulación de la expresión del RAS* 	<p>La evidencia disponible no es concluyente, no es posible demostrar un beneficio hasta que no se realicen estudios adicionales^(33,34).</p>	No se recomienda

* RAS: sistema renina-angiotensina, **PE2: prostaglandina E2

Primero en Línea