

DOCUMENTO DE CONSENSO

Recomendaciones para la terapia nutricional de pacientes con COVID-19



Alfredo A. Matos^a, Víctor Sánchez Navas^b, Agamenón Quintero Villareal^{c,*},
Carolina Méndez^d, Kirenía Petterson^e, José Vergara^f, Juan Carlos Castillo^g y Max Arroyo^h

^a Cirugía General, Medicina Crítica, Hospital Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, Panamá, Panamá

^b Medicina Interna, Hospital San José y Hospital Zambrano Helliton, Monterrey, México

^c Medicina Crítica y Cuidados Intensivos, Hospital Imatocomedica, Montería, Colombia

^d Nutricionista clínica-magíster Nutrición, Hospital San Ignacio, Bogotá, Colombia

^e Nutricionista crítica, Hospital Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, Panamá, Panamá

^f Medicina Interna, Hospital Guasmo, Guayaquil, Ecuador

^g Medicina Interna, Nutrición Clínica, Hospital Regional de Morelia, Morelia, México

^h Medicina Interna, UCI Clínica Santa Sofía, Caracas, Venezuela

PALABRAS CLAVE

Consenso;
Nutrición;
Terapia nutricional;
Paciente crítico;
Covid-19

Resumen El Comité de Nutrición de la Federación Panamericana e Ibérica de Medicina Crítica y Terapia Intensiva presenta las Guías de Recomendaciones para los pacientes graves con COVID-19 que ameritan manejo en Cuidados Intensivos. Se realizó una revisión sistemática de la literatura por los miembros del comité de nutrición de la FEPIMCTI en las bases de literatura médica más relevantes, se realiza una selección y evaluación de la literatura disponible, relacionada de forma directa o indirecta al COVID-19, teniendo en cuenta las guías ASPEN y ESPEN. Se encontró escasa literatura específica con relación al objetivo, se construyeron las recomendaciones más relevantes con información extrapoladas del manejo diario de los pacientes graves y con ARDS. © 2021 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo.

KEYWORDS

Consensus;
Nutrition;
Nutritional therapy;
Critical patient;
Covid-19

Recommendations for nutritional therapy of patients with COVID-19

Abstract The Nutrition Committee of the Pan American and Iberian Federation of Critical Medicine and Intensive Care (FEPIMCTI) presents the Recommendation Guidelines for seriously ill patients with COVID-19 that require management in Intensive Care. Using a systematic review of the literature carried out by the members of the Nutrition Committee of the FEPIMCTI in the

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: quinteroagamenon@gmail.com (A. Quintero Villareal).

most relevant medical literature bases, a selection and evaluation of the available literature was made, directly or indirectly related to COVID-19, having taken into account the American (ASPEN) and European (ESPEN) Parenteral and Enteral Nutrition guidelines. Little specific literature was found in relation to the objective. The most relevant recommendations were constructed with information extrapolated from the daily management of critically ill patients and those with acute respiratory distress syndrome (ARDS).

© 2021 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo.

Introducción

El Comité de Nutrición de la Federación Panamericana e Ibérica de Medicina Crítica y Terapia Intensiva se siente complacido de presentar estas recomendaciones para la terapia nutricional de los pacientes graves con COVID-19 que ameritan manejo en Cuidados Intensivos. Hemos podido consensuar una lista de recomendaciones nutricionales que puedan servir de orientación nutricional a los intensivistas que están tratando a estos pacientes graves.

El 31 de diciembre de 2019, China informó de casos de enfermedades respiratorias en humanos que aparecen primero en Wuhan, provincia de Hubei, que involucró un nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (también conocido como 2019-nCoV). Esta nueva emergencia es una enfermedad zoonótica, con reservorio animal desconocido y con evidencia de transmisión de persona a persona¹. El nuevo agente causante de esta neumonía, un coronavirus (SARS-CoV-2), fue identificado y secuenciado² y se desarrollaron pruebas de diagnóstico³. El 30 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud emitió una declaración pública mundial de alerta sanitaria sobre la aparición de una nueva epidemia viral⁴. Para el 11 de marzo la OMS declara pandemia mundial por el gran aumento de casos alrededor del mundo. Alcanzando hoy cifras en China de más de 84.000 infectados, Italia más de 209.000, España más de 232.000 y Estados Unidos más de 1,5 millones de infectados. Con un total mundial de más de 328.000 muertes al 20 de mayo de 2020. La mayoría han muerto en Cuidados Intensivos.

Nutrición e inmunidad

No existe antibiótico o tratamiento farmacológico apropiado, si el paciente tiene un sistema inmunológico deficiente. La mejor defensa natural contra el coronavirus es un sistema inmunológico eficiente⁵, y esto depende en gran medida del estado nutricional de cada paciente.

En los últimos años la literatura acumula evidencias de cómo las proteínas influyen sobre el sistema inmunitario. También hay muchos datos sobre cómo el componente nitrogenado no proteico, los nucleótidos de la dieta, modulan el sistema tanto a nivel intestinal como sistémico. Respecto a los lípidos, conocemos cada vez mejor cómo los ácidos grasos, sobre todo los omega-3⁶, influyen sobre el sistema inmune y los procesos inflamatorios. En la última década

se ha investigado para conocer a fondo el papel de ciertos micronutrientes sobre el sistema inmune, como el hierro, el cobre, el cinc y las vitaminas liposolubles (sobre todo la A, D y E)⁷; pero también se han obtenido datos que abogan por la importancia de otros micronutrientes como el selenio, la glutamina, arginina y cada vez más sobre vitamina C.

Es preciso recordar que el órgano inmunológico más grande del cuerpo es el intestino, específicamente el GALT (tejido linfático asociado al intestino). Y el éxito de esta función inmunológica depende de la presencia de nutrientes en el lumen intestinal. El GALT es un órgano linfático secundario, que se encarga de procesar aquellos antígenos que interactúan con la mucosa intestinal y de diseminar la respuesta inmunitaria.

Evaluación nutricional

En todos los pacientes con COVID-19 se debe pensar en su condición nutricional y más si se trata de pacientes mayores de 60 años que es el grupo de mayor riesgo de mortalidad al igual que aquellos que presentan comorbilidades o enfermedades inmunosupresoras. Las Guías ESPEN 2020⁸ recomiendan utilizar el MUST⁹ o el NRS-2002¹⁰. Es importante recordar el último consenso avalado por las más importantes sociedades de nutrición clínica del mundo, que son los criterios de Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM)¹¹ utilizando criterios fenotípicos y etiológicos (tabla 1). Para considerar al paciente malnutrido debe presentar, al menos, un criterio fenotípico y un criterio etiológico.

En vista de que este coronavirus es altamente contagioso, no debe ser obligatorio que el nutricionista haga una evaluación nutricional rigurosa, podría ayudarse con entrevista al familiar vía teléfono o entrevista al paciente guardando una precaución prudente. En caso muy necesario que requiera tocar al paciente debe protegerse con el equipo de protección personal adecuado: mascarilla N-95, pantalla facial, mameluco o jumper, doble guante y protector de calzado. En ausencia de una evaluación nutricional estos pacientes críticos con COVID-19 deben iniciar terapia nutricional < 48 h de ingreso a UCI.

En el paciente crítico con APACHE II ≥ 10 y COVID-19, es evidente que cursa con una inflamación aguda o hiperaguda, lo que indicará el uso de terapia nutricional especializada y más si está con ventilación mecánica.

Tabla 1 Criterios fenotípicos y etiológicos de malnutrición: Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM)

	Criterios fenotípicos		Criterios etiológicos	
Pérdida de peso involuntaria	Índice de masa corporal IMC	Reducción de la masa corporal	Reducción de la ingesta o asimilación de alimentos	Inflamación
> 5% en los últimos 6 meses o > 10% en mas de 6 meses	< 20 en < 70 años o < 22 en > 70 años	Reducción de la masa corporal por técnicas validadas en composición corporal	< 50% > 1 semana o < 100% > 2 semanas o cualquier conducción gastrointestinal crónica que altere la asimilación de alimentos	Lesión inflamación aguda Patología crónica inflamatoria

Fuente: Cederholm et al.¹¹.

Nutrición enteral

Lo ideal sería recibir terapia nutricional vía oral. Sin embargo, a medida que se va instalando la falla respiratoria y la hipoxemia estos pacientes críticos no podrán comer por vía oral. Se debe tratar de colocar la sonda enteral antes de la intubación endotraqueal, teniendo mucho cuidado con la tos y difusión de aerosoles que se pueden generar^{12,13}. Si no hay inestabilidad hemodinámica o shock (hipotensión que no responde a aumento de vasopresores, hipoxemia severa, lactato > 3 y elevándose, etc.) se debe iniciar nutrición enteral temprana lo más pronto posible (< 48 horas). La mayoría de los pacientes deben tolerar la nutrición intragástrica continua (no en bolos), no es necesario medir el residuo gástrico de rutina, a menos que exista alguna indicación especial (vómitos, distensión) se considerará volumen residual gástrico alto > 500 cc y requiere detener la nutrición enteral (NE) y esperar, aunque no hay consenso en esta cifra. Es preferible iniciar procinéticos de forma rutinaria¹⁴.

Algunos pacientes pueden presentar diarrea, ya que se ha descubierto la presencia de la proteína ACE2 (receptor del virus SARS-CoV-2) en células del esófago, estómago, duodeno y recto. Lo que sugiere una ruta de transmisión fecal-oral para este virus. Otra situación a tomar en cuenta es el riesgo que pueden tener algunos pacientes ancianos de desarrollar síndrome de realimentación, se recomienda iniciar con aproximadamente el 25% de las metas calóricas y después aumentar progresivamente, midiendo los niveles de potasio, magnesio y fósforo.

Posición prono

Resulta muy frecuente que estos pacientes críticos con COVID-19 empeoren su hipoxemia a pesar del máximo apoyo dado por el ventilador mecánico. La posición prono es el proceso de colocar a un paciente en posición de tal manera que esté acostado con el pecho hacia abajo y hacia atrás (boca abajo). La posición prono se ha evaluado ampliamente en pacientes hospitalizados con ARDS desde que un estudio de 1976 mostró que colocar pacientes en posición prono podría mejorar la oxigenación. La indicación más frecuente es en pacientes que mantienen $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 150$ con $\text{FIO}_2 > 50\%$ ¹⁵.

No existe evidencia que indique que nutrición enteral durante la posición prono aumente el riesgo de

complicaciones. Sí se recomienda una estrecha monitorización de la tolerancia a la nutrición enteral para pacientes en posición prono. Las estrategias para aumentar la tolerancia de la NE a los pacientes en posición supina, como la elevación de la cabecera de la cama, la alimentación intestinal (yeyuno no es obligatorio) y el uso de un agente procinético, también pueden aumentar la tolerancia a la NE para los pacientes en posición prono^{16,17}.

Se recomienda que en posición prono el paciente tenga una elevación del tórax entre 10-25° (posición de Trendelenburg inversa)¹².

Nutrición parenteral

Los pacientes con COVID-19 pueden requerir niveles significativos de sedación y bloqueo neuromuscular, lo que puede aumentar la incidencia de intolerancia gastrointestinal. Por lo tanto, el uso de nutrición parenteral (NP) debe utilizarse donde la alimentación enteral no está disponible o no logra completar el 60% de los requerimientos. Si existen limitaciones para la ruta enteral, se podría recomendar prescribir nutrición parenteral periférica en la población que no alcanza el objetivo proteico energético por nutrición oral o enteral⁸.

En caso de utilizar ventilación mecánica no invasiva (VMNI), la recomendación de comenzar la nutrición enteral podría verse afectada por el hecho de que la ubicación de la sonda enteral para la nutrición puede dar como resultado fuga de aire, por sello inadecuado, que puede comprometer la efectividad de la VMNI; dilataciones estomacales que pueden afectar la función diafragmática y afectan la efectividad de la VMNI. Las observaciones anteriores pueden explicar, al menos en parte, la implementación inadecuada de la NE que puede generar inanición del paciente, especialmente en las primeras 48 h de estadía en la UCI y un mayor riesgo de malnutrición y complicaciones relacionadas. Por lo tanto, la nutrición parenteral periférica puede considerarse en estas condiciones⁸.

Si se requiere NP en la primera semana de estadía en la UCI durante la fase inflamatoria aguda de COVID-19, el volumen y el contenido de dextrosa debe ser conservador, avanzando lentamente para alcanzar los mismos objetivos de energía. No se deben usar emulsiones lipídicas basadas en soja debido a su alto potencial proinflamatorio. Se

recomienda lípidos omega-3. La mezcla de omega-3 y omega-9 del SMOF Lipid es una muy buena alternativa.

Considerar el uso de productos NP de bolsa multicámara como una forma potencial de disminuir el tiempo de elaboración del fármaco para la preparación de NP.

El uso adecuado de omega-3 (EPA y DHA) en el entorno de la UCI puede atenuar la respuesta metabólica a la lesión, reduce la pérdida de masa muscular magra, previene lesiones oxidativas en una variedad de tejidos, y mejora los resultados de la UCI. Los mecanismos propuestos para tales beneficios incluyen la modulación y limitación de la síntesis de mediadores proinflamatorios y la mejora de las vías para los mediadores antiinflamatorios¹⁸.

Una mejor comprensión de los beneficios observados ha sido recientemente apoyada por el descubrimiento y explicación de las moléculas de prorrresolución especializadas. Estos compuestos, que se producen de manera endógena a partir de sustratos de EPA y DHA, han demostrado de manera concluyente y consistente que mejoran la resolución de la inflamación, mejoran la destrucción de bacterias por los macrófagos y promueven la regeneración de los tejidos¹⁹.

Las emulsiones de lípidos con omega-3 en nutrición parenteral parecen ser bien toleradas y otorgan beneficios clínicos adicionales, particularmente en pacientes de UCI, debido a sus efectos antiinflamatorios y de modulación inmunológica²⁰.

Las Guías ESPEN 2019 en terapia intensiva recomiendan¹⁴:

- Lípidos intravenosos (incluidas las fuentes de lípidos no nutricionales) no debe exceder de 1,5 g/kg/día y debe adaptarse a tolerancia individual. Grado de recomendación: GPP y fuerte consenso (100% de acuerdo).
- Se pueden proporcionar emulsiones de lípidos parenterales enriquecidas con EPA y DHA (dosis de aceite de pescado: 0,1- 0,2 g/kg/d) en pacientes que reciben NP. Grado de recomendación: 0 y fuerte consenso (100% de acuerdo).

Sobre la glutamina se debe recordar que las presentaciones comerciales de aminoácidos no contienen glutamina, siendo una limitante para el beneficio del paciente, ya que se trata de un metabolito inestable, con baja solubilidad, que precipita fácilmente y, en consecuencia, de difícil almacenamiento. Por ello se genera en forma de dipéptido: alanina-glutamina. En esta forma, es mucho más soluble, es estable en disolución y permite su hidrólisis inmediata con liberación de sus aminoácidos permitiendo la utilización de glutamina prácticamente al 100%.

Actualmente y basado en los estudios realizados hasta el momento, se acepta que la dosis a administrar por vía parenteral es de 0,3-0,5 g/kg/d del dipéptido (aporte de 20-30 g/d de glutamina) que se consideran que son suficientes para normalizar la concentración plasmática de glutamina en pacientes con hipercatabolismo²¹.

Calorías

Para el cálculo de los requerimientos calóricos se recomienda de manera empírica 15-20 kcal/kg/día los primeros 3-4 días en UCI y luego aumentar a 25-30 kcal/kg/día.

Lo ideal es usar la calorimetría indirecta a través de un equipo validado por ESPEN (COSMED Q-NRG) según el estudio ICALIC^{8,22}. Garantizándose previamente que el personal cuente con equipo de protección personal adecuado y menor riesgo de contaminación y posteriormente esterilidad del equipo. ESPEN 2020⁸ hace estas recomendaciones de calorías:

- 27 kcal/kg/día - pacientes > 65 años con comorbilidades.
- 30 kcal/kg/día - pacientes con comorbilidades y bajo peso.
- 30 kcal/kg/día - para la mayoría de los pacientes. Ajustar según estado nutricional, nivel de actividad física, estado de la enfermedad y tolerancia.

Las Guías ASPEN¹² recomiendan iniciar con 15-20 kcal/kg/día la primera semana lo que representa un 70-80% del requerimiento calórico. Ya que en este periodo agudo existe una gran cantidad de sustratos circulando y dar el 100% de los requerimientos puede llevar a sobrenutrición. Las Guías brasileñas para COVID-19²³ también recomiendan iniciar con 15-20 kcal/kg/día durante los primeros 4 días en UCI y después progresar a 25 kcal/kg/día.

Proteínas

El aporte de proteínas es crucial para mantener y evitar la pérdida de la masa libre de grasa (músculo) y para la síntesis de anticuerpos e inmunoglobulinas, tan necesarias para enfrentar al coronavirus. Por tanto se recomienda el uso de fórmulas hiperproteicas.

Según ESPEN 2020⁸ las necesidades de proteínas generalmente se estiman utilizando fórmulas como:

1,0 g/kg/día en personas mayores; la cantidad debe ajustarse individualmente con respecto al estado nutricional, nivel de actividad física, estado de la enfermedad y tolerancia.

> 1,0 g/kg/día en pacientes hospitalizados polimórbidos para prevenir la pérdida de peso corporal, mejorar el resultado funcional y reducir el riesgo de complicaciones y reingreso hospitalario. En pacientes graves recomiendan 1,3 g/kg/día⁸.

Las Guías ASPEN¹² recomiendan el uso de fórmulas hiperproteicas para alcanzar una meta de 1,2-2,0 g/kg/día. Las Guías brasileñas²³, y Guías españolas²⁴ recomiendan 1,5-2,0 g/kg/día.

Muchos pacientes críticos con COVID-19 desarrollan falla renal que inclusive pueden requerir terapia de soporte dialítico. Es un grave error restringir el aporte de proteínas en estos pacientes críticos, ya existe suficiente literatura publicada²⁵⁻²⁸ que demuestra que estos pacientes evolucionan mejor recibiendo 1,5-2,0 g/kg/día y deben dializarse. Jamás reducir el aporte de proteínas con la intención de evitar que el paciente requiera hemodiálisis. El uso de «fórmulas renales» está contraindicado en pacientes críticos por COVID-19 y falla renal. Cabe destacar que las «fórmulas renales» tienen doble densidad calórica y en su composición presentan mayor proporción de grasas; usar estas fórmulas solo para lograr un mayor aporte proteico, sin considerar que se ofrece igualmente un alto contenido de grasas y hidratos de carbono puede tener como consecuencia pobre control

glucémico, hipertrigliceridemia e hipercapnia derivadas del aporte excesivo de calorías.

Pacientes críticos con falla renal en diálisis deben recibir más proteínas: 2,5 g/k/día¹³.

Glutamina

Glutamina es el nutriente principal del sistema inmunológico, se utiliza rápidamente por subpoblaciones celulares del sistema inmune tales como los linfocitos, los macrófagos y los neutrófilos²⁹⁻³¹. La glutamina es también el sustrato energético de células como los enterocitos y los colonocitos. Igualmente, la glutamina es captada ávidamente por los fibroblastos: las células precursoras de los fibrocitos involucrados en los procesos de reparación y cicatrización tisulares³². Todas estas células consumen glutamina preferencialmente gracias a la condición de este aminoácido como donante de átomos de carbono y nitrógeno. En virtud de lo anterior, se ha establecido a la glutamina como un aminoácido condicionalmente esencial en situaciones de estrés metabólico, debe ser aportado cuando la actividad metabólica de las subpoblaciones celulares antes mencionadas se incrementa notablemente como parte de los mecanismos de respuesta a la agresión.

La glutamina inhibe la expresión del factor nuclear kappa-beta (NF-kB) una molécula capaz de activar la expresión de cerca de 100 genes proinflamatorios^{33,34}.

En resumen podemos concluir que un óptimo aporte de glutamina, en las dosis recomendadas, en pacientes críticos con COVID-19 se debe recomendar por dos razones:

1. La glutamina es la fuente energética principal de las células del sistema inmunológico, ente principal que enfrenta al virus de manera natural.
2. La glutamina tiene importante efecto antiinflamatorio, necesario para tratar de frenar la respuesta inflamatoria desmedida.

En pacientes críticos se ha recomendado su uso en diferentes guías y publicaciones³⁵⁻³⁸ demostrando reducción importante en infecciones, días en ventilador, días en UCI y menos días de hospitalización. Aminoácidos parenterales usualmente no contienen glutamina.

La dosis recomendada cuando se usa soluciones enriquecidas con glutamina es de 0,2-0,4 g/kg/día, o cuando se utilice el dipéptido Ala-Glut es de 0,3-0,6 g/kg/día³⁷.

Arginina

La arginina tiene entre sus acciones un efecto timotrófico, mejora la inmunidad celular, posee un efecto secretagogo, mejora el balance nitrogenado y es el precursor del óxido nítrico (ON). Su acción principal radica en ser el sustrato para dos enzimas claves en la activación inmune: la arginasa y la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS)³⁹. La arginasa cataliza la hidrólisis de la arginina durante el ciclo de la urea, dando lugar a la producción de urea y ornitina. La iNOS produce ON un vasodilatador encargado de regular el tono y la permeabilidad vascular, responsable de la perfusión vascular en múltiples tejidos y órganos, que actúa como agente

antimicrobiano y bactericida y es utilizado por leucocitos y macrófagos para destruir gérmenes patógenos⁴⁰.

Las Guías ASPEN 2016 contraindican el uso de arginina en sepsis. Pero su punto de corte fue el 31 de diciembre de 2013, es decir al salir en febrero de 2016 ya tenían 3 años de atraso, además no incluyen muchos estudios posteriores a favor de arginina en sepsis. Si al administrar estos farmacónutrientes (glutamina, arginina, omega-3) no se respetan las dosis recomendadas, y la indicación para óptimo soporte metabólico y terapia nutricional, los resultados no serán los esperados y no habrá buenos resultados.

Después de la pasada epidemia del SARS 2002 (virus SARS-CoV) se generaron algunos estudios que confirman que el óxido nítrico puede actuar contra este virus así⁴¹:

- ON inhibe la replicación viral del SARS CoV al frenar la palmitoilación de la proteína S⁴².
- ON inhibe la replicación viral y la síntesis de RNA.
- La vía de las toll like receptor se activa y favorece la síntesis de ON sintetaza, la cual actúa sobre el sustrato arginasa para producir más óxido nítrico⁴³.

Estos pacientes graves con COVID-19 pueden perpetuarse en Cuidados Intensivos convirtiéndose en pacientes críticos crónicos (> 21 días en UCI)⁴⁴ los cuales tienen una amplia diseminación de células mieloides supresoras las cuales expresan altos niveles de arginasa⁴⁵, por tanto se reduce enormemente sus niveles de arginina. Tomando todo esto en cuenta y sobre todo el importante papel de la arginina en mantener la integridad del sistema inmunológico^{40,46} se recomienda el aporte extra de arginina en pacientes graves con COVID-19, la cual debe ser administrada en estos pacientes en dosis recomendadas aproximadas entre 15 a 25 g/día.

Hidratos de carbono

La glucosa continúa siendo el principal sustrato calórico en el paciente crítico. Una perfusión de glucosa a 4 mg/kg/min solo suprime la neoglucogénesis en un 50% y el catabolismo proteico en un 10-15%, por lo que se recomienda no administrar nunca un aporte de glucosa > 5 g/kg/día. En general, los hidratos de carbono representan el 50% de los requerimientos energéticos totales, aunque este porcentaje puede variar en dependencia de factores individuales y de la gravedad de la agresión²⁴. Como consecuencia de su aporte y del estrés metabólico se produce hiperglucemia, que se ha asociado con peores resultados clínicos⁴⁴, por ello se han realizado múltiples estudios y metaanálisis^{47,48}, algunos de los cuales recomiendan mantener la glucemia en valores de entre 100 y 180 mg/dl, recurriendo a insulina si se sobrepasa este límite, aunque no existe consenso respecto de la cifra límite más recomendable.

Muchos de los pacientes críticos con COVID-19 presentan cifras muy altas de glucemia, sean diabéticos o no, y los valores superiores a 180 mg/dl estarían relacionados con peores resultados clínicos, sobre todo en complicaciones infecciosas, y el intento de mantener valores inferiores a 140 mg/dl se asociaría con una mayor incidencia de hipoglucemias graves.

Las fórmulas nutricionales con alto contenido calórico (> 1,5 kcal / ml) pueden reducir el tiempo de vaciado gástrico en algunos pacientes, especialmente en la fase aguda de la enfermedad, o en una posición prona, y los beneficios de cumplir con los requisitos nutricionales deben equilibrarse con el riesgo de intolerancia gastrointestinal⁴⁹.

Con respecto a la proporción de fórmulas de hidratos de carbono a grasas ESPEN recomienda una proporción de energía de grasas e hidratos de carbono entre 30:70 (sujetos sin deficiencia respiratoria) a 50:50 (pacientes ventilados)⁸.

Omega-3

El aporte lipídico debe formar parte fundamental de la terapia nutricional ya que, además de aportar energía en poco volumen, es imprescindible para evitar un déficit de ácidos grasos esenciales (al menos un 2% de las calorías en forma de ácido linoléico y al menos un 0,5% en forma de ácido alfa-linolénico) y para mantener la estructura de las membranas celulares, así como para modular las señales intracelulares^{50,51}. En comparación con los hidratos de carbono, el aporte de lípidos produce un menor efecto sobre la termogénesis, la lipogénesis, la estimulación de la liberación de insulina, la producción de CO₂ y los valores de glucemia. El aporte total de lípidos debe estar en el rango de 0,7-1,5 g/kg/día²⁴.

Existe sobrada evidencia del efecto antiinflamatorio de los ácidos grasos omega-3 en ARDS y otras patologías inflamatorias⁵²⁻⁵⁵, para recomendarlos a pacientes con COVID-19, sobre todo a los pacientes críticos^{8,12}.

Hoy se le presta atención a las resolvinas⁵⁶. Las resolvinas son productos de la transformación enzimática de los ácidos grasos omega-3 que ayudan a la resolución de la inflamación. Dentro de las resolvinas se encuentran lipoxinas, resolvinas de la serie E, resolvinas de la serie D, protectinas y neuroprotectinas, y maresinas. Las resolvinas actúan localmente para controlar la extensión y la intensidad de la respuesta inflamatoria, protegen los tejidos y células inflamatorias locales que incluye la movilización de leucocitos en respuesta a señales quimiotácticas, la activación de fibrocitos para la síntesis y despliegue de un cerco de fibrina alrededor del foco primario, la salida de líquido hacia el intersticio para así diluir el efecto nocivo de los agentes causantes de la injuria, y la vasodilatación local con aumento de la permeabilidad capilar para facilitar la afluencia de las células inmunocompetentes al sitio de la lesión⁵⁷.

En virtud de las propiedades antiinflamatorias de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3, las emulsiones parenterales contentivas de estas especies químicas han sido empleadas en situaciones clínico-quirúrgicas donde se anticipa un elevado estrés metabólico, como la cirugía electiva, la sepsis y la infección, la falla de órganos, y la ventilación mecánica⁵⁸.

Por consiguiente, basado en el alto potencial de los ácidos grasos omega-3 (EPA-DHA) para tener efectos antiinflamatorios en los pacientes críticos que se demuestran por reducción de los días en ventilador, días en UCI, días en hospital y evidentemente reducción de costos, se recomienda su aporte enteral o parenteral, para pacientes graves en ventilación mecánica con ARDS por COVID-19 a una dosis de EPA-DHA de 2-3 g/día^{14,59-61}.

Micronutrientes

En general, niveles bajos o ingestas insuficientes de micronutrientes como las vitaminas A, E, B6 y B12, Zn y selenio se han asociado con efectos adversos y malos resultados clínicos durante las infecciones virales⁶². Esta noción ha sido confirmada en una reciente revisión de Lei Zhang y Yunhui Liu⁶³ quienes propusieron que además de las vitaminas A y D también las vitaminas B, C, ácidos grasos poliinsaturados omega-3, así como selenio, el cinc y hierro deben considerarse en la evaluación de micronutrientes en pacientes con COVID-19.

Estudios in vivo e in vitro han demostrado que los micronutrientes (vitaminas y minerales) con una amplia gama de efectos sobre la salud del cuerpo pueden regular las vías de señalización de los toll like receptores⁶⁴.

Vitamina A

La predisposición a padecer infecciones virales o bacterianas se explica debido al papel de la vitamina A en la formación de una mucosa de las vías respiratorias intacta⁶⁵. Las mucosas forman una barrera natural que tienen que atravesar los gérmenes que originan infecciones por la boca y la faringe. Una ingesta insuficiente de vitamina A provoca que los cilios de las mucosas de la nariz y los pulmones se vuelvan inmóviles y por lo tanto dejen de cumplir su función. Solo los cilios móviles son capaces de expulsar gérmenes intrusos u otras sustancias nocivas que accedan a las vías respiratorias antes de que puedan causar enfermedades. Con la reducción del movimiento de los cilios se forma además una mucosidad más espesa, medio de cultivo ideal para agentes patógenos⁶⁶. También la mucosa intestinal tiene una importante función de barrera, y la vitamina A participa de forma decisiva en su efecto protector contra gérmenes patógenos. Además se considera que la vitamina A tiene un efecto directo sobre el sistema inmunitario, al influir en la formación y diferenciación de los glóbulos blancos. Esto es así especialmente en el caso de los linfocitos, que producen anticuerpos que ejercen un efecto protector en el conducto digestivo. La recomendación es 5.000 UI/día o 700-900 ug/día.

Vitaminas B

Los complejos de vitaminas B están implicados en la defensa inmunitaria de diversas formas. Las vitaminas B6, B12 y B9 (folato) participan conjuntamente, entre otros, en la formación de proteínas relevantes para el sistema inmunitario y el ADN. Las vitaminas B se han relacionado especialmente con la mejora de la reacción inmune en enfermos graves⁶⁷.

Vitamina C

El ácido ascórbico⁶⁸ es una vitamina esencial, que no puede ser sintetizada por el ser humano, tiene numerosas propiedades biológicas comprobadas (antiinflamatorias, antioxidantes, inmunoestimulantes, antivirales)^{69,70} que pueden ser beneficiosas en pacientes con enfermedad por COVID-19. Además, es importante destacar que el ácido

ascórbico tiene efectos sinérgicos probados cuando se combina con corticosteroides⁷¹. Por lo tanto, se recomiendan esteroides en pacientes con COVID-19 en insuficiencia respiratoria. El beneficio del ácido ascórbico (sin corticosteroides) en pacientes con insuficiencia respiratoria grave parece ser limitado. La vitamina C suprime la activación de NF- κ B mediante la inhibición de la fosforilación inducida por el factor de necrosis tumoral α (TNF α) de la quinasa kappa-B inhibitoria (quinasa I κ B).

La vitamina C también es compatible con las funciones inmunes y protege contra la infección causada por un coronavirus⁷². Atherton et al.⁷³ informaron que la vitamina C aumentó la resistencia de cultivos de órganos traqueales de embriones de pollo a la infección por coronavirus aviar.

Vitamina D

Además de desempeñar un papel fundamental en la regulación del metabolismo del calcio y el fosfato, la vitamina D también ejerce una función decisiva en la defensa inmunitaria. En la mayoría de los casos desarrolla sus beneficios junto con la vitamina A^{74,75}.

Son muchos los indicios que apuntan a que si los niveles de vitamina D son bajos, las células asesinas del sistema inmunitario, las células T, no pueden activarse, por lo que no pueden luchar contra los agentes patógenos que se encuentran en el cuerpo. Solo cuando pasan de ser células normales del sistema inmunitario a convertirse en células asesinas son capaces de eliminar a los invasores⁷⁶. Por lo tanto, la carencia de vitamina D parece estar asociada a un mayor riesgo de padecer infecciones del aparato respiratorio superior⁷⁷.

Se consideran valores séricos bajos < 20 ng/ml. Las dosis recomendadas son de 2.000 a 4.000 UI/día.

Vitamina E

La vitamina E también tiene efectos directos en la función inmunitaria, especialmente en enfermedades como la sepsis, así como también en personas mayores. Se ha podido establecer que en pacientes con sepsis grave el nivel de alfa tocoferol en suero era hasta un 68% menor que en voluntarios sanos. Cuanto menor era el nivel de alfa tocoferol, más severa era la enfermedad. Cuando la concentración de alfa tocoferol desciende se produce una muerte celular programada (apoptosis) de linfocitos. Esta mayor muerte celular de linfocitos que tiene lugar durante la sepsis se considera en general dañina, ya que debilita el sistema inmunitario⁷⁸. Se debe administrar Vit E: 15-20 mg/día.

Tiamina (B1)

En aquellos pacientes con cifras elevadas de lactato el aporte de tiamina I.V. logra reducir las cifras del mismo con posible descenso en la mortalidad⁷⁹. La tiamina puede revertir el estrés oxidativo que no está relacionado con la deficiencia de tiamina, lo que sugiere que la tiamina puede actuar como un antioxidante dirigido al sitio⁸⁰. Por lo tanto, es probable que la deficiencia de tiamina agrave la lesión mitocondrial oxidativa y el fallo bioenergético causado por

Tabla 2 Recomendaciones generales de terapia nutricional para pacientes graves COVID-19

Recomendaciones	Micronutrientes
Evaluación Nutricional Must NRS2002	Vitamina A: 700-900 ug
Calorimetría indirecta	Biotina: 250 ug/día
Iniciar < 48 horas de UCI	Riboflavina: 50 ug/día
Nutrición enteral	Cianocobalamina: 50 ug/día
Parenteral: contraíndicada la NE o no se tolera la NE	Tiamina: 200 mg 2/día
Macronutrientes	Vitamina C: 2 g IV c/6-8 h
Calorías: 25-30 Kcal/kg/día	Vitamina D: 2.000-4.000 UI/día
Proteínas: 1,5-2,0 g/kg/día	Vitamina E: 15-20 mg/día
Glutamina: 0,3-0,5 g/kg/día	Cinc: 75-100 mg/día
Arginina: 15-20 g/día	Selenio: 100 ug/día
Hidratos de carbono: 3-5 g/kg/día	Ejercicio físico temprano
Glucemia < 180 mg/dl	Evaluar por disfagia
Lípidos: 0,5-1,5 g/kg/día	
Omega-3 (EPA-DHA)	

Fuente: elaboración propia.

el agotamiento de la vitamina C. La dosis recomendada es de 200 mg 2-3 veces/día.

Cinc

Es un mineral necesario para el crecimiento, la diferenciación y la supervivencia celular, ya que participa en muchas funciones biológicas, como el metabolismo de proteínas y de ácidos nucleicos. Activa cientos de enzimas y puede actuar como agente antioxidante y antiinflamatorio. El incremento de cinc en la dieta reduce el estrés oxidativo y el daño en el ADN. Además de su importancia en el sistema inmune, también juega un importante papel en el sistema nervioso. Aunque desde hace años se sabe que deficiencias de cinc disminuyen la respuesta inmune, el mecanismo exacto por el que el cinc regula esta respuesta no está muy claro⁸¹.

Aumentando la concentración de cinc intracelular se puede deteriorar la replicación de una variedad de virus de RNA⁸². Además, el cinc inhibe la replicación del coronavirus del SARS (SARS-CoV). Por lo tanto, suplemento de cinc pueden tener efecto no solo en los síntomas relacionados con COVID-19 como diarrea e infección del tracto respiratorio inferior, pero también en COVID-19.

Selenio

El selenio es un oligoelemento esencial para los cambios redox en los mamíferos⁸³. El estado nutricional del huésped juega un papel muy importante en la defensa contra enfermedades infecciosas⁸⁴. La deficiencia nutricional impacta no solo la respuesta inmune sino también al virus en sí. La

Tabla 3 Manejo nutricional según la fase en que se encuentre el paciente

Sitio	Sala	UCI	UCI	Sala
Terapia con oxígeno o ventilación mecánica	No requiere O ₂ o tal vez sí requiere cánula de alto flujo de O ₂	Cánula de O ₂ seguida de ventilación mecánica	Ventilación mecánica	Posible extubación y manejo en sala
Falla orgánica	Neumonía bilateral	ARDS shock probable	ARDS SFOM	Progresiva recuperación
Terapia nutricional	Tamizaje nutricional -FSN enteral o parental	Calorimetría Definir metas nutricionales CHON: mínimo 1,5 g/kg/día	Nutrición enteral o parental Prono asegurar proteínas	Evaluar disfagia si está presente continuar con sonda enteral o parental

Fuente: ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection⁹⁰.

deficiencia de selenio en la dieta puede generar oxidación en el huésped, puede alterar el genoma viral, que normalmente el virus es benigno o levemente patógeno y puede volverse altamente virulento en el huésped deficiente de selenio bajo estrés oxidativo⁸⁵.

La dosis recomendada es 100µg/día.

Ejercicio físico temprano

Una vez el paciente se encuentre en ventilación mecánica y sedado, debe iniciar un programa de ejercicio físico temprano para evitar la pérdida de masa muscular durante su permanencia en UCI que seguramente será prolongada (> 20 días en UCI)^{86,87}. La gran mayoría de los pacientes críticos sedados en ventilador mecánico presentan los siguientes cambios:

- A las 4 h: deterioro muscular.
- A las 8 h: contracturas musculares.
- A las 48 h: se reduce la perfusión muscular, riesgo de isquemia y lesión.
- A la semana: se pierde el 10% de la masa muscular en voluntarios sanos.

Muchos pacientes salen de UCI pero pueden continuar con mucha debilidad que les impide ser autosuficientes inclusive después de su salida del hospital^{88,89}. Una de las formas de evitar esto es que reciban nutrición hiperproteica durante su estadía en UCI y continuarse en la sala. Por el alto riesgo de contaminación por COVID-19 en vez de que el personal de Medicina Física y Rehabilitación permanezca al lado del paciente, se recomienda utilizar equipos mecánicos automatizados (Motomed) que mantienen la masa y fuerza muscular del paciente crítico.

Finalmente debemos recordar que estas son recomendaciones para COVID-19 que ameritan manejo en Cuidados Intensivos por su condición de gravedad. La [tabla 2](#) muestra un resumen de estas recomendaciones que podríamos utilizar ante la ausencia de estudios clínicos específicos con COVID-19 y la [tabla 3](#) muestra sus aplicaciones de acuerdo a las fases de la enfermedad en que se encuentre el paciente según ESPEN⁸.

Conclusiones

Esta pandemia de coronavirus ha tomado por sorpresa a todos los sistemas de salud del planeta, las cifras de contagios y muertes continúan lamentablemente en aumento a pesar de muchísimas medidas terapéuticas en los Cuidados Intensivos. Una parte fundamental de todo el armamentario terapéutico es la terapia nutricional que requieren estos pacientes desde su ingreso en la UCI, lo que ayuda a fortalecer su sistema inmunológico.

Desde promover una evaluación nutricional adecuada, incluyendo calorimetría indirecta en aquellos hospitales que cuentan con ella, sin que esto signifique exponer al personal de nutrición a contagios por COVID-19. Enfatizándose en el uso de la vía enteral, iniciando tempranamente con aportes hipocalóricos e hiperprotéicos y productos que ofrecen soporte metabólico y sobre todo efecto antiinflamatorio (glutamina, arginina, omega-3). Sumado al importante beneficio de recibir aportes extra de micronutrientes (vitaminas A, B, C y D, cinc, selenio) para fortalecer el sistema inmunológico.

Igualmente la importancia de que los pacientes puedan realizar ejercicio físico temprano, una vez esté más estable, para reducir debilidad por pérdida de masa magra, sin exponer al personal de salud a contagios.

Confiamos que estas recomendaciones puedan ser de mucha ayuda para tantos intensivistas y otros médicos que se están enfrentando a estos pacientes graves cada día.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Phan LT, Nguyen TV, Luong QC, et al. Importation and human-to-human transmission of a novel coronavirus in Vietnam. *N Engl J Med.* 2020;382:872-4.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:727-33.
3. Corman VM, Landt O, Kaiser M. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020;25:20000045.
4. Bouadma L, Lescure F-X, Lucet J-C, Yazdanpanah Y, Tim-sit J-F. Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations

- and management strategy for intensivists. *Intensive Care Med.* 2020;46:579–82.
5. Bellido D, Sanz A, De Luis D. Inmunonutrición. *Endocrinol y Nutr.* 2004;51:137–8.
 6. Calder PC, Kew S. The immune system: a target for functional foods? *Br J Nutr.* 2002;88 suppl.2:S165–76.
 7. Vilamor E, Fawzi WW. Effects of vitamin A supplementation on immune responses and correlation with nutritional outcome. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:446–64.
 8. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Krznaric Z, Nitzan D, et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr.* 2020;39:1631–8.
 9. Elia M. Malnutrition Advisory Group (MAG) MAG Guidelines for detection and management of malnutrition. Redditch, UK: British Association for Parenteral and Enteral Nutrition; 2000.
 10. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z. Nutritional Risk Screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr.* 2003;22:321–36.
 11. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr.* 2019;38:1–9.
 12. Martindale R, Patel JJ, Taylor B, Warren M, McClave SA. Nutrition Therapy in the Patient with COVID-19 Disease Requiring ICU Care. *Am Soc Parenter Enter Nutr.* 2020:1–8 (Cdc).
 13. 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;40:159–211.
 14. 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.
 15. Taccone P, Pesenti A, Latini R, Polli F, Vagginelli F, Mietto C, et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;302:1977–84.
 16. Linn DD, Beckett RD, Foellinger K. Administration of enteral nutrition to adult patients in the prone position. *Intensive Crit Care Nurs.* 2015;31:38–43.
 17. Reignier J, Dimet J, Martin-Lefevre L, Bontemps F, Fiancette M, Clementi E, et al. Before-after study of a standardized ICU protocol for early enteral feeding in patients turned in the prone position. *Clin Nutr.* 2010;29:210–6.
 18. Alexander JW, Supp DM. Role of arginine and omega-3 fatty acids in wound healing and infection. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2014;3:682–90.
 19. Martindale RG, Warren MM, McClave SA. Does the use of specialized proresolving molecules in critical care offer a more focused approach to controlling inflammation than that of fish oils? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2016;19:151–4.
 20. Calder PC, Adolph M, Deutz NEP, Grau T, Innes JK, Klek S, et al. Lipids in the intensive care unit: report from the ESPEN Expert group. *Clin Nutr.* 2018;37:1–18.
 21. Berg A, Rooyackers O, Norberg A, Wernerman J. Elimination kinetics of L-alanyl-L-glutamine in ICU patients. *Amino Acids.* 2005;29:221–8.
 22. Oshima T, Ragusa M, Graf S, Dupertuis YM, Heidegger C-P, Pichard C. Methods to validate the accuracy of an indirect calorimeter in the in-vitro setting. *Clin Nutr ESPEN.* 2017;22:71–5.
 23. Campos L, Barreto P, Duprat G, Gonçalves C, Matos L, Zambelli C, et al. Braspen nutritional statement for coping with COVID-19 in hospitalized patients. *BRASPEN J.* 2020;35:3–5.
 24. Saris AB, Márquez Vacaro JA, Serón Arbeloa C. Recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico Actualización. Consenso SEMICYUC-SENPE: Requerimientos de macronutrientes y micronutrientes. *Med Intensiva.* 2011;35 Supl 1:17–21.
 25. Patel JJ, McClain CJ, Sarav M, Hamilton-Reeves J, Hurt RT. Protein requirements for critically ill patients with renal and liver failure. *Nutr Clin Pract.* 2017;32:101S–11S.
 26. Fiaccadori E, Regolisti G, Maggiore U. Specialized nutritional support interventions in critically ill patients on renal replacement therapy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2013;16:217–24.
 27. Sabatino A, Theilla M, Helleman M, Singer P. Energy and protein in critically ill patients with AKI: A prospective multicenter observational study using indirect calorimetry and protein catabolic rate. *Nutrients.* 2017;269(8.).
 28. Hurt RT, McClave SA, Martindale RG, Ochoa Gautier JB, Coss-Bu JA, Dickerson RN, et al. Summary points and consensus recommendations from the International Protein Summit. *Nutrition in clinical practice.* 2017;32:142S–51S.
 29. Newsholme P, Curi R, Curi TP, Murphy CJ, Garcia C, De Melo MP. Glutamine metabolism by lymphocytes, macrophages, and neutrophils: its importance in health and disease. *The J Nutr Biochem.* 1999;10:316–24.
 30. Wells SM, Kew S, Yaqoob P, Wallace FA, Calder PC. Dietary glutamine enhances cytokine production by murine macrophages. *Nutrition.* 1999;15(11–12):881–4.
 31. Calder PC, Yaqoob P. Glutamine and the immune system. *Amino acids.* 1999;17:227–41.
 32. García-de-Lorenzo A, Zarazaga A, García-Luna PP, Gonzalez-Huix F, López-Martínez J, Miján A, et al. Clinical evidence for enteral nutritional support with glutamine: A systematic review. *Nutrition.* 2003;19:805–11.
 33. Chen G, Shi J, Qi M, Yin H, Hang C. Glutamine decreases intestinal nuclear factor kappa B activity and pro-inflammatory cytokine expression after traumatic brain injury in rats. *Inflammation Research.* 2008;57:57–64.
 34. Singleton KD, Beckey VE, Wischmeyer PE. Glutamine prevents activation of NF- κ B and stress kinase pathways, attenuates inflammatory cytokine release, and prevents acute respiratory distress syndrome (ARDS) following sepsis. *Shock.* 2005;24:583–9.
 35. Vincent JL. Metabolic support in sepsis and multiple organ failure: more questions than answers. *Crit Care Med.* 2007;35 9 Suppl:S436–40.
 36. Sewify K. Glutamine in critically ill patients — When and how? *J Nutr Diet Prac.* 2018;2:1–4.
 37. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr.* 2009;28:387–400.
 38. Stehle P, Ellger B, Kojic D, Feuersenger A. Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition improves the clinical outcomes of critically ill patients: A systematic evaluation of randomised controlled trials. *Clin Nutr ESPEN.* 2017;17:75–85.
 39. Burgos Peláez R, Escudero E, García JM, García de Lorenzo A. Farmaconutrición en el paciente grave. *Nutr Hosp.* 2015;32:478–88.
 40. Luiking YC, Poeze M, Ramsay G, Deutz NE. The role of arginine in infection and sepsis. *JPEN.* 2005;29:S70–4.
 41. Åkerström S, Mousavi-Jazi M, Klingström J, Leijon M, Lundkvist Å, Mirazimi A. Nitric oxide inhibits the replication cycle of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol.* 2005;79:1966–9.
 42. Åkerström S, Gunalan V, Keng CT, Tan Y-J, Mirazimi A. Dual effect of nitric oxide on SARS-CoV replication: viral RNA production and palmitoylation of the S protein are affected. *Virology.* 2009;395:1–9.
 43. Abdul-Cader MS, Amarasinghe A, Abdul-Careem MF. Activation of toll-like receptor signaling pathways leading to nitric oxide-mediated antiviral responses. *Arch Virol.* 2016;161:2075–86.

44. Moore FA, Phillips SM, McClain CJ, Patel JJ, Martindale RG. Nutrition support for persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome. *Nutr Clin Pract.* 2017;32:121S–7S.
45. Mira JC, Brakenridge SC, Moldawer LL, Moore FA. Persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome. *Crit Care Clin.* 2017;33:245–58.
46. Popovic PJ, Seh HJ, Ochoa JB. Arginine and immunity. *J Nutr.* 2007;137:1681S–6S.
47. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE- SUGAR study data. *CMAJ.* 2009;180:821–7.
48. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300:933–44.
49. Bear D, Terblanche E. Critical Care Specialist Group Guidance on management of nutrition and dietetic services during the COVID-19 pandemic. 2020 [consultado 1 Ago 2020]. Disponible en: <https://www.bda.uk.com/resource/critical-care-dietetics-guidance-covid-19.html>.
50. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ, García-Garmendia JL, Jiménez-Jiménez LM, Garnacho-Montero MC, et al. Clinical and metabolic effects of two lipid emulsions on the parenteral nutrition of septic patients. *Nutrition.* 2002;18:134–8.
51. Grau T, Ruiz de Adana JC, Zubillega S, Fuente S, Girón C. Randomized study of two different fat emulsions in total parenteral nutrition of malnourished surgical patients; effect of infectious morbidity and mortality. *Nutr Hosp.* 2003;18:159–66.
52. Calder PC. n-3 fatty acids, inflammation, and immunity-Relevance to postsurgical and critically ill patients. *Lipids.* 2004;39:1147–61.
53. Calder PC. The 2008 ESPEN Sir David Cuthbertson Lecture: Fatty acids and inflammation– From the membrane to the nucleus and from the laboratory bench to the clinic. *Clin Nutr.* 2010;29:5–12.
54. Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2015;1851:469–84.
55. Mayer K, Schaefer MB, Seeger W. Fish oil in the critically ill: From experimental to clinical data. *Curr Op Clin Nutr Metab Care.* 2006;9:140–8.
56. Nathan C, Tracey KJ, Coussens LM, Werb Z, Libby P, Benoit C, et al. Points of control in inflammation. *Nature.* 2002;420:846–52.
57. Pontes-Arruda A. Using parenteral fish oil to modulate inflammatory response. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010;34:344–5.
58. Edmunds CE, Brody RA, Parrott JS, Stankorb SM, Heyland DK. The effects of different IV fat emulsions on clinical outcomes in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2014;42:1168–77.
59. Langlois PL, D'Aragon F, Hardy G, Manzanares W. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta analysis. *Nutrition.* 2019;61:84–92.
60. Zhu D, Zhang Y, Li S, Gan L, Feng H, Nie W. Enteral omega-3 fatty acid supplementation in adult patients with acute respiratory distress syndrome: A systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* 2014;40:504–12.
61. Matos AA. Sobre el lugar y la efectividad de los ácidos grasos omega-3 en la nutrición artificial *Rev Cub Ali Nutr.* 2019;29:167–90.
62. Semba RD, Tang AM. Micronutrients and the pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Br J Nutr.* 1999;81:181–9.
63. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systematic review. *J Med Virol.* 2020;92:479–90.
64. Faghfour AH, Zarrin R, Maleki V, Payahoo L, Khajebishak Y. A comprehensive mechanistic review insight into the effects of micronutrients on toll-like receptors functions. *Pharmacol Res.* 2020;152:104619.
65. Kim CH. Roles of retinoic acid in induction of immunity and immune tolerance. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2008;8:289–94.
66. Mora JR, Iwata M, Von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol.* 2008;8:685–98.
67. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann Nutr Metab.* 2007;51:301–23.
68. Marik PE. Hydrocortisone Ascorbic Acid and Thiamine (HAT Therapy) for the Treatment of Sepsis. Focus on Ascorbic Acid Nutrients. 2018;10:1762.
69. Duarte TL, Cooke MS, Jones GD. Gene expression profiling reveals new protective roles for vitamin C in human skin cells *Free Radic Biol Med.* 2009;46:78–87.
70. Teng J, Pourmand A, Mazer-Amirshahi M. Vitamin C: The next step in sepsis management? *J Crit Care.* 2018;43:230–4.
71. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH. Hydrocortisone vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: A retrospective before-after study. *Chest.* 2017;151:1229–38.
72. Hemila H. Vitamin C and SARS coronavirus. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52:1049–50.
73. Atherton JG, Kratzing CC, Fisher A. The effect of ascorbic acid on infection chick-embryo ciliated tracheal organ cultures by coronavirus. *Arch Virol.* 1978;56:195–9.
74. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr.* 2010;91:1255–60.
75. Bartley J. Vitamin D, innate immunity and upper respiratory tract infection. *J Laryngol Otol.* 2010;124:465–9.
76. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4:80–90.
77. Langlois PL, D'Aragon F, Manzanares W. Vitamin D in the ICU: More sun for critically ill adult patients? *Nutrition.* 2019; 173–8.
78. Meydani SN, Leka LS, Fine BC, Dallal GE, Keusch GT, Singh MF, et al. Vitamin E and respiratory tract infections in elderly nursing home residents: a randomized controlled trial. *Jama.* 2004;292:828–36.
79. Donnino MW, Andersen LW, Chase M, Berg KM. Randomized, double-blind placebo-controlled trial of thiamine as a metabolic resuscitator in septic shock: A pilot study. *Crit Care Med.* 2016;44:360–7.
80. Gibson GE, Zhang H. Interactions of oxidative stress with thiamine homeostasis promote neurodegeneration. *Neurochem. Int.* 2002;40:493–504.
81. Prasad AS. Effects of zinc deficiency on Th1 and Th2 cytokine shifts. *J Infect Dis.* 2000;182 Suppl 1:S62–8.
82. Te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn²⁺ inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS pathogens.* 2010;6:e1001176.
83. Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet.* 2012;379:1256–68.
84. Beck MA, Matthews CC. Micronutrients and host resistance to viral infection. *Proc Nutr Soc.* 2000;59:581–5.

85. Guillin OM, Vindry C, Ohlmann T, Chavatte L. Selenium, seleno-proteins and viral infection. *Nutrients*. 2019;11:2101.
86. Bailey P, Thomsen GE, Spuhler VJ, Blair R, Jewkes J, Bezdjian L, et al. Early activity is feasible and safe in respiratory failure patients. *Crit Care Med*. 2007;35:139–45.
87. Inoue S, Hatakeyama J, Kondo Y, Hifumi T, Sakuramoto H, Kawasaki T, et al. Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute Med Surg*. 2019;6:233–46.
88. Landi F, Camprubi-Robles M, Bear D, Cederholm T, Malafarina V, Welch A, et al. Muscle loss: the new malnutrition challenge in clinical practice. *Clin Nutr*. 2019;38:2113–20.
89. Jones C, Eddleston J, McCairn A, Dowling S, McWilliams D, Coughlan E, et al. Improving rehabilitation after critical illness through outpatient physiotherapy classes and essential amino acid supplement: a randomized controlled trial. *J Crit Care*. 2015;30:901–7.
90. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr*. 2020;39:1631-8.