

# NUTRICIÓN EN LA PANDEMIA DE COVID-19

TRABAJO FIN DE GRADO EN NUTRICIÓN  
HUMANA Y DIETÉTICA



Autor/a: Vicente Javier Clemente Suárez

Tutor/a: Rocio Gonzalez Leal

Curso: 2020/21



## INDICE

RESUMEN .....	5
ABSTRACT .....	6
1. INTRODUCCIÓN .....	7
2. OBJETIVOS.....	9
2.1. Objetivo general .....	9
2.2. Objetivos específicos .....	9
3. JUSTIFICACIÓN.....	10
4. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	11
5. MARCO TEÓRICO .....	12
5.1. Patrones dietéticos en el confinamiento a causa de la pandemia COVID-19.....	12
5.2. Composición corporal y riesgo de COVID-19. ....	15
5.3. Deficiencias nutricionales en pacientes con COVID-19. ....	16
5.4. Intervención con vitaminas en la pandemia COVID-19.....	19
5.5. Patrones dietéticos en los tratamientos de la pandemia COVID-19.	21
5.6. Nutrición, inmunología y COVID-19.....	23
5.7. Actividad física y COVID-19. ....	29
6. IMPLICACIONES DE MEJORA .....	31
7. CONCLUSIONES .....	33
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34
ANEXOS.....	46



## RESUMEN

La pandemia de coronavirus 2019 (COVID-19) ha sorprendido a las autoridades sanitarias de todo el mundo produciendo una crisis sanitaria mundial. El presente trabajo tiene como objetivo revisar las investigaciones relacionadas con las ciencias de la nutrición asociadas con el COVID-19. Para ello se realizó una revisión consensuada y crítica utilizando tanto fuentes primarias, como artículos científicos, como secundarias, como índices bibliográficos, páginas web y bases de datos. Los principales motores de búsqueda fueron PubMed, SciELO y Google Scholar. El método utilizado fue una revisión bibliográfica narrativa de la literatura disponible sobre intervenciones nutricionales y factores relacionados con la nutrición durante la pandemia de COVID-19. Se ha puesto de manifiesto cómo el confinamiento por el COVID-19 promovió cambios dietéticos poco saludables y aumentos en el peso corporal de la población, mostrando como la obesidad y los niveles de actividad física son factores de riesgo para el COVID-19. Además, los pacientes hospitalizados con COVID-19 presentan desnutrición y deficiencias en vitamina C, D, B12, selenio y hierro, destacando el potencial efecto en la salud de los pacientes al realizar intervenciones con vitamina C y D.

**Palabras clave:** confinamiento; composición corporal; vitamina; patrón dietético; inmunología; actividad física; microbiota.

## ABSTRACT

The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic has surprised health authorities around the world producing a global health crisis. This research discusses the main finding in nutrition sciences associated with COVID-19 in the literature. A consensus and critical review were performed using both primary sources, such as scientific articles and secondary ones, such as bibliographic indexes, web pages, and databases. The main search engines were PubMed, SciELO, and Google Scholar. The method was a narrative literature review of the available literature regarding nutrition interventions and nutrition related factors during the COVID-19 pandemic. We found how the COVID-19 lockdown promoted unhealthy dietary changes and increases in body weight of population, showing the obesity and physical activity levels as risk factors for COVID-19. In addition, hospitalized COVID-19 patients presented malnutrition and deficiencies in vitamin C, D, B12 selenium, iron,  $\omega$ -3 and medium and long chain fatty acids highlighting the potential health effect of vitamin C and D interventions.

**Keywords:** Lockdown; body composition; vitamin; dietary pattern; immunology; physical activity; GUT.

## 1. INTRODUCCIÓN

Desde finales de noviembre de 2019 hasta la actualidad, el mundo se enfrenta a una de las pandemias más importantes de las dos últimas generaciones. Todos los días en todo el mundo, miles de personas mueren y cientos de miles se infectan con este nuevo coronavirus que se caracteriza por su naturaleza altamente contagiosa. En los seres humanos, suele provocar infecciones respiratorias que pueden ir desde un resfriado común hasta enfermedades graves como el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) o el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) 2. El coronavirus recientemente descubierto (Sars-CoV-2) ha provocado la pandemia actual (COVID-19), con mayor ratio de mortalidad y contagio que sus predecesores (1). El desconocimiento y la naturaleza desconocida del Sars-CoV-2 facilitaron su rápida propagación, lo que provocó 102 millones de casos y 2,2 millones de muertes en todo el mundo. En poco tiempo, el virus se ha propagado rápidamente de Asia a Europa, América del Norte, Oriente Medio, África y América Latina. Algunos países comenzaron a preparar sus sistemas de salud para el aumento de pacientes gravemente enfermos e implementaron medidas estrictas para evitar la propagación del contagio, como el cierre de fronteras, el aislamiento preventivo y la cuarentena. Dependiendo de estas medidas adoptadas, cada país ha sufrido la aparición de diferentes oleadas de contagio. A nivel mundial, se pueden destacar 3 puntos de inflexión clave y comunes en todo el mundo para estas olas. El primero ubicado entre mayo y abril de 2020, el segundo entre julio y agosto y un tercero entre diciembre y enero (2).

De cada una de estas oleadas, los gobiernos, países y sociedades han ido aprendiendo y mejorando sus sistemas de respuesta. Sin embargo, dada la imprevisibilidad del virus, su comportamiento, diversidad somatológica, la aparición reciente de nuevas variantes de virus como el británico (3), todavía estamos sufriendo muchos nuevos desafíos para el sistema de salud en todo el mundo y su sostenibilidad y rendimiento. En esta línea, el COVID-19 entre sus oleadas ha planteado numerosos requisitos operativos, logísticos, organizativos y morales ante la dirección, los trabajadores de la salud y los asociados. Asimismo, y viendo las complicaciones en los procesos de distribución y aplicación de la vacuna COVID-19, es esperado que ocurra una cuarta ola (4), la cual, es más que probable que produzca una saturación del sistema de salud (5). Por lo tanto, se requiere mejorar la organización del personal médico de

acuerdo con las condiciones emergentes; la conversión de instalaciones para alojamiento de pacientes; la adquisición de equipo médico; gestión de la información y la comunicación; el seguimiento continuo de los sistemas sanitarios; y la disponibilidad de atención de salud para grupos específicos de población en nuevas condiciones (6), entre otras. Por lo tanto, dado el espectro epidemiológico que se avecina y la sombra que ha dejado, es estrictamente necesario analizar continuamente las fortalezas y debilidad de los sistemas de salud y de los procesos de toma de decisiones a nivel mundial, lo que conduciría a un modelo adaptativo, eficiente y capaz de dar con rapidez, agilidad y flexibilidad una respuesta oportuna, especialmente al personal médico calificado.

Dentro de este contexto altamente cambiante y elicitante, donde los recursos tanto materiales como humanos son limitados y se ven continuamente sobrepasados por la cantidad de contagiados por COVID-19, otros factores no estrictamente relacionados con la intervención médica cobran mayor importancia. Entre ellos la nutrición tanto de la población sana como del paciente de COVID-19 cobra cada día mayor importancia debido a las implicaciones directas que tiene en la salud general de la población y más específicamente en la de los pacientes de COVID-19. Para poder tener una visión de las últimas intervenciones realizadas a nivel nutricional en la pandemia de COVID-19, analizando el estado del arte en esta temática que permita proponer aplicaciones prácticas directas, se plantea el presente trabajo de revisión bibliográfica.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. Objetivo general

El objetivo general de este trabajo fin de grado es:

Analizar el estado actual sobre la nutrición durante la pandemia de COVID-19.

### 2.2. Objetivos específicos

Para la consecución del objetivo general se plantean los siguientes objetivos específicos:

1. Analizar los patrones dietéticos en el confinamiento a causa de la pandemia COVID-19.
2. Analizar la relación entre composición corporal y riesgo de COVID-19.
3. Analizar las deficiencias nutricionales de pacientes con COVID-19.
4. Analizar la intervención con vitaminas en la pandemia COVID-19.
5. Analizar los patrones dietéticos en los tratamientos de la pandemia COVID-19.
6. Analizar el rol de la nutrición y la inmunología en la pandemia COVID-19.
7. Analizar el rol de la condición física en la pandemia COVID-19.

### 3. JUSTIFICACIÓN

Originado en Wuhan (Hubei, China) en diciembre de 2019 como un grupo de casos inexplicables de neumonía, la Organización Mundial de la Salud clasificó el brote de SARS-Cov-2 como una pandemia en marzo de 2020, afectando a varios países y con más de 110 millones de casos confirmados y más de 2,5 millones de muertes (7). Su sintomatología clínica varía de asintomática al síndrome de dificultad respiratoria aguda y disfunción multiorgánica (8); siendo muy común fiebre, tos seca, dolor de garganta, dolor de cabeza, fatiga, mialgia, disnea y síntomas gastrointestinales ocasionales (9). Al final de la primera semana de infección, la enfermedad puede progresar a neumonía, insuficiencia respiratoria y muerte. Esta progresión está asociada con un aumento extremo de citocinas inflamatorias como: IL2, IL7, IL10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1A y TNF $\alpha$  (8).

Con relación al COVID-19 se han investigado diferentes factores asociados como el estatus socioeconómico, la edad, el sexo, la raza ... (10-13). Uno de estos factores, que juega un papel fundamental en el estado inmunológico del sujeto y su respuesta a la enfermedad, es la nutrición. La intervención nutricional durante la pandemia de COVID-19 ha revelado diferentes formas de actuar con diferentes resultados. Con el fin de presentar el conocimiento real sobre nutrición en la pandemia de COVID-19, se llevó a cabo la presente investigación. Este trabajo fin de grado presenta una revisión narrativa diseñada específicamente para recopilar literatura académica y artículos publicados sobre nutrición durante la pandemia de COVID-19.

## 4. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Para la consecución del objetivo de este trabajo fin de grado se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando fuentes primarias, como artículos científicos, y secundarias, como índices bibliográficos, páginas web y bases de datos. Se utilizaron las bases PubMed, Scopus, Embase, Science Direct y Web of Science empleando palabras clave que cumplen con el MeSH: COVID-19, Coronavirus 2019, SARS-CoV-2, 2019-nCoV, Nutrición, Dieta, Patrones dietéticos, composición corporal, Vitamina, Nutrición, Inmunología, Condición Física y Actividad Física. Se utilizaron artículos publicados desde el 1 de febrero de 2020 hasta el 13 de abril de 2021. Se aplicaron los siguientes criterios de exclusión: (i) los estudios usaban datos antiguos (fuera de las fechas propuestas), (ii) tenían temas inapropiados y no eran pertinentes para el objetivo del estudio. Después de la extracción de información se seleccionaron los estudios de forma independiente, y se discutieron los resultados para realizar la presente revisión narrativa.

## 5. MARCO TEÓRICO

A continuación se expone la información recopilada para cada uno de los objetivos de estudio de este trabajo fin de grado.

### 5.1. Patrones dietéticos en el confinamiento a causa de la pandemia COVID-19.

El confinamiento debido a la pandemia de COVID-19 ha afectado los hábitos alimentarios y los patrones dietéticos de la población. De esta forma, algunas discrepancias según el tipo y duración del confinamiento domiciliario, las tendencias culturales y sociales de los países, la edad de la muestra analizada y el nivel de obesidad previa han propiciado conclusiones diferentes. Específicamente en España, se ha informado que la dieta de la población durante el COVID-19 tenía un mayor aporte energético y una menor calidad nutricional que los patrones de alimentación anteriores al COVID-19 (14). Este estudio encontró que la dieta durante el confinamiento por el COVID-19 incrementaba una media de 539 kcal más que la dieta recomendada durante el encierro, presentando además una menor calidad nutricional. Además, en comparación con el mismo período del año en 2019, se encontró un aumento del 6% de la ingesta diaria con una ingesta de 2509 kcal durante el encierro domiciliario de COVID-19. En esta línea, un estudio que analizó el confinamiento domiciliario en Polonia mostró que los individuos que comían y picaban más durante el encierro eran los individuos con sobrepeso y obesidad (15). Una posible razón para justificar este aumento en la ingesta energética puede deberse al hecho de que permanecer en el interior de casa y trabajar de forma remota afecta los hábitos alimenticios diarios, aumentando la ingesta energética y la ansiedad por comida reconfortante debido al aburrimiento y el estrés (16). Los gobiernos deben tener en cuenta que estos cambios en el estilo de vida que modifican los patrones y la calidad de la dieta, como un mayor consumo de alimentos ricos en calorías y una reducción del consumo de alimentos saludables (p. Ej., Frutas y verduras) en consecuencia, podría aumentar el riesgo de enfermedades crónicas (17).

En cuanto a la composición de los alimentos, la pandemia de COVID-19 ha modificado la frecuencia de ingesta de algunos productos y la cantidad de consumo de otros. Estos cambios apoyaron la hipótesis de que la permanencia en casa y el distanciamiento social tienen un impacto negativo en la adherencia a patrones dietéticos saludables (17). Específicamente se ha mostrado que, durante el confinamiento, los españoles ingirieron menores cantidades de bebidas, un ligero aumento de huevos y carnes rojas y un aumento sustancial de alimentos de origen vegetal (es decir, vegetales procesados, nueces, pasta, arroz) en comparación con el mismo período en 2019 (14). Aunque se han encontrado estos cambios, el consumo de carne roja fue aún más alto que el recomendado por las pautas dietéticas, mientras que los productos alimenticios de origen vegetal se mantuvieron por debajo del rango recomendado (14). Por otro lado, los patrones dietéticos de los chinos durante el cierre del COVID-19 también cambiaron, mostrando una disminución en la frecuencia de ingesta de arroz, carne, aves, verduras frescas, fruta fresca, productos de soja y productos lácteos (18).

Curiosamente, otro estudio que analizó el efecto del confinamiento por la pandemia de COVID-19 en una población adolescente de Italia, España, Chile, Colombia y Brasil reportó un cambio dietético saludable (19). Este estudio mostró que la frecuencia de ingesta de legumbres, verduras y frutas aumentó durante el encierro. De esta forma, el número de adolescentes que consumían las raciones semanales recomendadas de legumbres y frutas durante el encierro aumentó un 8% y un 7,7% respectivamente en comparación con el período previo al confinamiento. Algunas razones pueden justificar estos cambios de patrones. Primero, la venta de legumbres y frutas aumentó desde el inicio del encierro y segundo, la gente tenía más tiempo para cocinar en casa (19). Por lo tanto, se han informado hallazgos controvertidos en los estudios recientes publicados que analizan el efecto del confinamiento en los patrones dietéticos. De esta forma, algunos posibles factores pueden afectar los resultados reportados. Por ejemplo, los estudios analizaron algunas poblaciones con patrones de alimentación inherentes. Adicionalmente, el gobierno de cada país estableció diferentes niveles de encierro con divergencias en la severidad y las restricciones de la población. Estos factores pueden ser la base de los patrones inconsistentes detectados en los estudios informados.

Sorprendentemente, entre todos los grupos afectados por el confinamiento, las personas con sobrepeso y obesidad están afectando particularmente sus estilos de vida y

patrones dietéticos. En general, se sabe que estos grupos muestran comportamientos alimentarios más problemáticos, incluido el consumo de alimentos en ausencia de hambre y comer en exceso con frecuencia (20). De esta manera, esta población (individuos con sobrepeso y obesidad) informó comer y picar más durante el confinamiento domiciliario (21), lo que se puede explicar debido a la estadía prolongada en el hogar con acceso a menudo ilimitado a los alimentos. Además, las personas con un índice de masa corporal (IMC) más alto presentaron un consumo menos frecuente de verduras, frutas y legumbres durante la cuarentena, y un mayor consumo de carne, lácteos y comidas rápidas (21). Además, el confinamiento produjo cambios en los patrones de dieta en niños y adolescentes con obesidad, aumentando significativamente su ingesta de bebidas azucaradas, patatas fritas y carnes rojas en comparación con el mismo período en 2019 (22). Por supuesto, estos cambios en el estilo de vida pueden conducir a un aumento de la masa grasa (23).

La consecuencia de los cambios dietéticos poco saludables durante el confinamiento puede resultar en el desarrollo de hábitos alimenticios poco saludables a mediano y largo plazo, lo que podría influir en el estado de salud a largo plazo (24,25). Las emociones negativas (por ejemplo, aburrimiento y estrés) provocadas durante el confinamiento no hacen más que desarrollar estos hábitos alimenticios poco saludables para desviar la atención de estas emociones (26,27). Este hecho podría ser muy importante durante la pandemia de COVID-19 ya que una dieta sana y equilibrada es parte integral de una estrategia de gestión de riesgos personales durante las pandemias, como la de COVID-19 (28). Es debido a los efectos inmunomoduladores que tienen algunos macro, micro y fitonutrientes (29,30). Además, las deficiencias nutricionales están relacionadas con una mayor susceptibilidad del huésped a la infección viral y un curso clínico más grave de la enfermedad (29,30). Por lo tanto, aunque una dieta saludable no previene por completo la infección, puede desempeñar un papel importante en la respuesta del huésped a un agente infeccioso (21). Curiosamente, otros hábitos poco saludables mostraron un patrón similar al de los hábitos alimentarios. De esta forma, se reporta un aumento en el consumo de alcohol (14,6%), con mayor tendencia a beber más en los adictos al alcohol y un aumento en la frecuencia de tabaquismo durante el encierro (21). Finalmente, se necesita investigación futura para analizar cómo evolucionarán los patrones dietéticos después del bloqueo de COVID-19 y es necesario

recomendar una guía breve para promover hábitos saludables durante posibles bloqueos futuros.

## 5.2. Composición corporal y riesgo de COVID-19.

Se ha descrito como un exceso de grasa o una disminución de la masa magra podrían afectar el funcionamiento fisiológico del cuerpo humano (31). En esta sección, se discutirá la relación de la composición corporal con el COVID-19. Nos centramos en las siguientes cuestiones: (a) cambios en la composición corporal durante el encierro, (b) cambios en la composición corporal correlacionados (por ejemplo, debidos a modificaciones en la actividad física y nutrición) durante el encierro, y (c) composición corporal como factor de riesgo para el COVID-19.

La actividad física durante el confinamiento se ha caracterizado por una abrupta disminución al comienzo del encierro seguido de un pequeño aumento gradual durante este período (32). Aquellas personas con más porcentaje de grasa corporal tuvieron un menor aumento en la actividad física durante el encierro que aquellos con valores de grasa corporal más bajos (32). Cabe destacar que la composición corporal se evaluó utilizando medidas indirectas como las circunferencias corporales (33), el análisis de bioimpedancia (32) o el índice de masa corporal (IMC) para examinar las diferencias entre adultos con bajo peso, peso normal, sobrepeso y obesidad (34).

Se mostró evidencia de que la obesidad aumentaba el riesgo de COVID-19 (35). Por ejemplo, la clase de obesidad II tuvo un mayor riesgo de COVID-19 en adultos mayores de 65 años, mientras que el IMC tuvo una asociación lineal con las pruebas positivas para este virus en adultos menores de 65 años (36). Además, se ha observado que la grasa visceral era más alta en pacientes positivos para COVID-19 que requerían cuidados intensivos (37). En esta línea, se ha demostrado que un aumento de la grasa visceral en pacientes con COVID-19 se relacionó con una mayor probabilidad de tratamiento en la unidad de cuidados intensivos (38). Se ha propuesto que la composición corporal en la tomografía computarizada de dosis baja de tórax fue un predictor de una peor clínica en pacientes con COVID-19, en un estudio en el que la composición corporal se evaluó utilizando la proporción de circunferencia de cintura por circunferencia de músculo paravertebral (39). Además, la adiposidad abdominal,

descrita por la relación entre la circunferencia de la cintura y la cadera, en pacientes con síntomas respiratorios fue un factor de riesgo independiente de dificultad respiratoria en COVID-19 (40). La obesidad también podría influir en las respuestas inmunológicas al virus, la reacción inflamatoria, la dificultad metabólica y respiratoria (41). Una explicación de la obesidad como factor de riesgo podría ser su efecto sobre la inmunidad, ya que altera la patogenia del síndrome de dificultad respiratoria aguda y la neumonía (42).

Finalmente, en el contexto de un equilibrio energético, los cambios perjudiciales en la composición corporal durante el confinamiento deben atribuirse a los cambios correspondientes a la actividad física y la nutrición que reflejan una disminución en el gasto energético y un aumento en la ingesta calórica (43).

### 5.3. Deficiencias nutricionales en pacientes con COVID-19.

La relación entre la nutrición y el sistema inmunológico es bien conocida, por lo que se está prestando mucha atención a su papel en la (COVID-19) (44). En este sentido, aunque no parece ser una cura para el COVID-19, los patrones de alimentación saludable parecen optimizar la función del sistema inmunológico y contribuir a una menor probabilidad de contraer COVID-19 y a recuperarse mejor en quienes lo han padecido (11). Específicamente, la dieta mediterránea y otras estrategias dietéticas que reducen la inflamación y el riesgo de enfermedad crónica podrían reducir el riesgo de enfermedad grave y mortalidad por COVID-19 (45). Además, ciertos nutrientes, como las vitaminas A, las vitaminas B (ácido fólico, vitaminas B6 y B12), la vitamina D, C y los minerales Cu, Fe, Se y Zn, son importantes para una función inmunológica adecuada (46). Por lo tanto, es plausible creer que las deficiencias y un estado nutricional subóptimo de estos micronutrientes pueden favorecer potencialmente la propagación del COVID-19 al reducir la resistencia a la infección y la reinfección.

Posiblemente el micronutriente más estudiado en relación con COVID-19 es la vitamina D, ya que el receptor de vitamina D se expresa en casi todos los tipos de células del sistema inmunológico (por ejemplo, linfocitos B y T, células dendríticas, monocitos y macrófagos). (47). Por tanto, el correcto funcionamiento del sistema inmunológico dependerá en gran medida de la correcta biodisponibilidad de la vitamina

D de estas células. Aunque la deficiencia de vitamina D no se ha asociado con una mayor probabilidad de infección por COVID-19, se ha observado una asociación positiva entre la deficiencia de vitamina D y la gravedad de la enfermedad (48). Por lo tanto, los casos más graves de COVID-19 han mostrado un 64% más de deficiencia de vitamina D que los casos leves. Asimismo, niveles insuficientes de vitamina D aumentan la probabilidad de hospitalización y mortalidad por COVID-19 (48).

Por otro lado, aunque existe suficiente evidencia para indicar la relación que tienen otros micronutrientes sobre el sistema inmunológico (49), hay poca investigación que los vincule con la probabilidad y/o severidad de COVID-19 (50,51). Sin embargo, los datos actuales indican que, si bien el paciente hospitalizado no suele tener deficiencia de vitaminas B1 y B12 o zinc, la gran mayoría puede revelar al menos una deficiencia de nutrientes (51). En concreto, el 42% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 han presentado deficiencia de selenio, el 6,1% de vitamina B6 y el 4,0% de folato (51). Estos resultados sugieren que, junto con la deficiencia de vitamina D, la deficiencia de selenio podría reducir las defensas inmunitarias contra COVID-19 y conducir a la progresión a una enfermedad grave. El selenio participa en la diferenciación, proliferación y función normal de muchas células del sistema inmunológico innato. Además, el selenio también es crucial en la respuesta adaptativa, ayudando en la producción y desarrollo de anticuerpos (52). Sin embargo, se necesitan estudios más precisos y a gran escala para confirmar estos resultados.

Otro micronutriente cuya influencia en las infecciones del tracto respiratorio, siendo este tipo de patología una de las más graves en los pacientes con COVID-19, por su función antioxidante, es la vitamina C (53). Además, la vitamina C tiene muchas otras funciones pleiotrópicas e importantes en la función inmunológica, incluida la regulación de cientos de genes en las células inmunitarias (54). Se ha observado que los niveles séricos de vitamina C son bajos en la mayoría de los pacientes críticos de COVID-19. Además, junto con la edad, la vitamina C parece ser un factor de riesgo codependiente de mortalidad por COVID-19 (55).

Actualmente no existe ninguna investigación que relacione directamente los niveles de otros micronutrientes en la prevención/tratamiento de COVID-19, aunque juegan un papel importante en la inmunidad. Sin embargo, un estudio ecológico en el que la relación entre el estado nutricional de la población del país y los datos epidemiológicos de COVID-19 en 10 países europeos reveló que el consumo subóptimo

de hierro y vitamina B12 se correlaciona con una mayor incidencia o mortalidad de COVID-19 (56). Si bien el hierro participa en varios procesos inmunes y es un componente esencial para algunas enzimas involucradas en actividades cruciales de las células inmunitarias (57), los niveles bajos de B12 elevan el ácido metilmalónico y la homocisteína, lo que resulta en un aumento de la inflamación, especies reactivas de oxígeno y estrés oxidativo (58).

Otro aspecto importante que considerar es el estado nutricional de los pacientes con estancia prolongada en hospitales y especialmente en cuidados intensivos (> 5 días) (59). En este sentido, a pesar de una dieta personalizada que incluye suplementación con vitamina D y oligoelementos durante la estancia hospitalaria, la prevalencia de desnutrición entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 es aproximadamente del 50.0% con independencia de la edad (60). La desnutrición durante la hospitalización por COVID-19 es producto de un mayor gasto energético asociado con el trabajo ventilatorio durante una infección respiratoria severa que causa un síndrome inflamatorio e hipercatabolismo, y de una ingesta de alimentos muy reducida causada por diferentes factores como la dificultad respiratoria, anosmia, ageusia y síntomas digestivos (anorexia, diarrea, vómitos o dolor abdominal) (59). Así, aproximadamente el 40% de los pacientes sufren una pérdida de peso  $\geq 5\%$  durante su hospitalización que define la caquexia (61). Además, biológicamente estos pacientes presentan, entre otros, hipoalbuminemia, hipoproteinemia, hipocalcemia, anemia, hipomagnesemia y deficiencia de vitamina D (59). Este hecho se ve agravado por la inmovilización y también puede contribuir significativamente a la atrofia muscular y la sarcopenia en COVID-19 (62). En este sentido, aunque no existen tratamientos específicos para su uso en pacientes que han sido hospitalizados por COVID-19, los tratamientos deben centrarse en el soporte nutricional y el ejercicio de rehabilitación siempre que sea posible para prevenir la discapacidad a largo plazo debido a una enfermedad aguda por COVID. 19 (61).

La relación entre la nutrición y la enfermedad COVID-19 es cada día más clara. Aunque no son determinantes en el contagio de COVID-19, los estados carenciales de algunos nutrientes son un factor pronóstico de la enfermedad. Específicamente, se ha demostrado que los estados deficientes de vitamina C, D y selenio, así como el consumo subóptimo de hierro y vitamina B12, aumentan la probabilidad de hospitalización y mortalidad por COVID-19. Por otro lado, a pesar de recibir nutrición individualizada

durante su estancia, la mayoría de los pacientes que han sufrido una estancia hospitalaria de más de 5 días han presentado un estado de desnutrición/caquexia al salir del hospital.

Por ello, es importante recalcar estos aspectos principalmente a las organizaciones de salud pública para que promuevan estrategias nutricionales poblacionales que incluyan suplementación o alimentos ricos en nutrientes relacionados con el pronóstico de COVID-19, especialmente en poblaciones vulnerables como los ancianos para mantener la función inmunológica. óptimo, especialmente en épocas de infecciones como COVID-19 (63). Además, sería recomendable monitorear a los pacientes sobrevivientes de COVID-19 durante un período de 3 a 6 meses en el que se realizan evaluaciones antropométricas, clínicas y de laboratorio para garantizar una recuperación adecuada (64).

#### 5.4. Intervención con vitaminas en la pandemia COVID-19.

Hasta que se apruebe la vacunación generalizada o un tratamiento farmacológico específico contra COVID-19, se ha prestado mucha atención a las intervenciones nutricionales por su potencial profiláctico y como tratamiento (65). Una gran lista de minerales, productos naturales, probióticos, prebióticos, ácidos grasos omega-3 y, vitaminas de la A a la E, han ganado mucha atención desde el inicio de la pandemia, teniendo en cuenta su función y propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y estimulantes del sistema inmunológico, mostrando ensayos clínicos anteriores potenciales beneficios contra las infecciones respiratorias (66).

La vitamina D es un nutriente esencial y también una hormona que se ha asociado positivamente con síntomas de menor gravedad en pacientes ancianos con COVID-19 (67) a través de diferentes mecanismos (68); sin embargo, considerando las tasas de mortalidad, la comunidad científica no ha llegado a un consenso (69). En general, la deficiencia de vitamina D parece coexistir en pacientes con COVID-19 (68). En cualquier caso, comúnmente se sugiere aumentar los niveles de pacientes con deficiencia de vitamina D o poblaciones de alto riesgo en los niveles óptimos (75-125 / mL) (70,71), aunque definir los niveles deficientes y suficientes es un tema de amplio debate (72). Como tal, la dosis recomendada, basada en la medición de 25-

hidroxivitamina D sérica, muestra una gran variación interindividual según la edad cronológica, el período de incubación (temprano o tardío) y las comorbilidades preexistentes (73). Además, se han examinado diferentes factores que pueden influir como los fisiológicos (p. Ej., Tono de piel, índice de masa corporal), ambientales (p. Ej., Contaminación) y estacionales, así como la forma consumida (D2 o D3) (74). En esta línea, la cosuplementación con L-cisteína (75) o magnesio y vitamina B (76) también se ha propuesto para el tratamiento en pacientes con COVID-19. En última instancia, estudios más diseños más potentes y con mayor tamaño muestral han determinado claramente cuestiones como la dosis ideal y el plazo de intervención que se debe realizar para arrojar algo de luz sobre el papel protector de la vitamina D, especialmente para aquellos individuos con valores normales o población sin riesgo de COVID-19 (48,77-79).

Actualmente no se ha demostrado el papel potencial del complejo de vitamina B en la reducción de la inflamación y las dificultades respiratorias en pacientes infectados con COVID-19. Por ejemplo, no se observó deficiencia de vitamina B dentro de los 7 días posteriores al ingreso por COVID-19 en 50 pacientes (44). Con respecto a las vitaminas liposolubles, no hubo asociación directa entre la deficiencia de vitamina A y E y COVID-19. Por tanto, la literatura actual se limita a proponer la ingesta adecuada de estos tres nutrientes. Por otro lado, la vitamina C puede ser beneficiosa para prevenir la progresión de síntomas leves a graves en pacientes con COVID-19 (80). Una suplementación de vitamina C durante 3 días (1 g cada 8 h) disminuyó los marcadores inflamatorios en 17 pacientes hospitalizados (81). Una dosis más alta (6 g cada 12 h el día 1 y 6 g durante los 4 días siguientes) redujo el riesgo de mortalidad y mejoró el soporte de oxígeno en 46 pacientes (82). Además, utilizando la farmacología de red bioinformacional, se propuso la combinación de vitamina C y ácido glicirrónico como una opción de tratamiento para COVID-19 (83). En otro caso, también se propuso la coadministración de vitamina C y quercetina, un flavonoide vegetal que se encuentra en los vegetales (84). Mientras tanto, otros estudios (85,86), no proporcionaron evidencia para apoyar el uso de una dosis alta de vitamina C o en combinación con zinc como una opción de tratamiento (87). Si bien actualmente se están realizando estudios a gran escala, por ejemplo, en Canadá (LOVIT-COVID) e Italia (NCT04323514), la estrategia de intervención con vitamina C se presenta como una alternativa prometedora de bajo costo para mejorar los resultados en pacientes con COVID-19. No obstante, deben

analizarse otros aspectos relacionados, como la gravedad de la enfermedad, la duración de la administración y la dosis ideal.

La intervención con vitaminas ha ganado mucha atención dentro de la comunidad científica como una estrategia efectiva y de bajo costo para ayudar al sistema inmunológico contra el COVID-19. Entre las vitaminas de la A a E que se analizan brevemente aquí, C y D parecen tener más evidencia que respalda su suplementación a nivel individual. Si bien se espera que los estudios de COVID-19 a gran escala en curso aclaren el papel preventivo o de tratamiento de las intervenciones con vitaminas, especialmente en poblaciones de alto riesgo, se debe garantizar un estado nutricional adecuado, al mismo tiempo que se deben considerar los límites superiores de seguridad recomendados y se debe fomentar un estilo de vida activo. Debe ser una prioridad de las políticas de salud pública, hasta que una cantidad suficiente de vacunas inmunice a una gran proporción de ciudadanos.

#### 5.5. Patrones dietéticos en los tratamientos de la pandemia COVID-19.

La Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo identifica como la desnutrición debe incluirse en el tratamiento de los pacientes con COVID-19, ya que tiene un impacto directo en la salud y un aumento del coste de la atención médica (88). El sistema inmunológico y la respuesta antioxidante empeoran por la desnutrición, lo que lleva a una lista más alta de complicaciones (89). Es más probable que los pacientes con desnutrición pertenezcan a grupos socioeconómicos más bajos y abordar la desnutrición es un paso esencial para no dejar a nadie atrás en esta lucha contra la pandemia de COVID-19 (90,91). Algunos de los síntomas que experimentan los pacientes con COVID-19, como falta de apetito, pérdida del gusto y del olfato, fiebre o dificultades respiratorias entre otros, afectan el patrón nutricional-metabólico. Además, las medidas de aislamiento, encierro y distanciamiento social también podrían influir negativamente en las comidas.

La inflamación sistémica provocada por el COVID-19 aumenta las necesidades nutricionales y acelera la pérdida de masa muscular. Los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos también tienen un mayor riesgo de desnutrición (88), por lo que la terapia médica nutricional debe considerarse como una parte integral del

enfoque terapéutico (28,90,91), comenzando esta lo antes posible y no más tarde de 72 horas (92). Asociar la nutrición a las medidas de soporte vital tiene el potencial de mejorar los resultados terapéuticos, especialmente en la fase de recuperación.

La valoración dietética y la evaluación de los riesgos nutricionales, junto con la gestión adecuada de los riesgos se presenta como el enfoque más prudente para hacer frente a la pandemia de SARS-CoV2 (28,93). Una dieta diversa y bien equilibrada debe garantizar una ingesta óptima de todos los nutrientes, especialmente aquellos que desempeñan funciones críticas en el sistema inmunológico para ayudar a reducir el riesgo de infecciones. Los pacientes que no se encuentran en estado crítico deben seguir una dieta saludable y utilizar suplementos como las vitaminas D y E. En esta línea, se ha mostrado como los pacientes de largo plazo no deben consumir dietas hiper o hipocalóricas (94). Las directrices de la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo sugieren el uso de dietas bajas en carbohidratos para evitar la resistencia a la insulina y la hiperglucemia. El alto contenido de carbohidratos también se ha asociado con un empeoramiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda debido al aumento en la producción de dióxido de carbono y la consiguiente hipercapnia (92) siendo el requerimiento 2 g/kg/día y no debe exceder los 150 g por día (95). También está indicado aumentar el suministro de proteínas en complicaciones de máxima prioridad (89), ya que los pacientes podrían experimentar una pérdida de hasta 1 kilogramo de músculo por día (88,95), para reducir la pérdida de músculo debido a la inflamación sistémica y potenciar la fuerza de los músculos respiratorios. Se recomienda 1,3 g/kg/día aumentando el suministro de aminoácidos de cadena ramificada al 50% (95). El requerimiento lipídico es de 1,5 g/kg/día, dando prioridad a los ácidos grasos de cadena media y larga y aumentando la proporción de ácidos grasos  $\omega$ -3 vs. ácidos grasos  $\omega$ -9 (95,96). También se debe mantener el equilibrio de líquidos neutro en pacientes críticos con COVID-19, con especial consideración a la insuficiencia renal y prerrenal. Para pacientes estables en UCI: 30 ml/kg/día de líquido para adultos y 28 ml/kg/día para ancianos (95,97).

En línea con la información previa sobre las deficiencias de vitaminas y la intervención con vitaminas, el conocimiento real sobre la suplementación de micronutrientes muestra cómo el consumo subóptimo de vitamina D, vitamina C, vitamina B12 y hierro se correlaciona con indicadores de incidencia o mortalidad por COVID-19 (91,96,97). Entre la suplementación con multivitamínicos y minerales, se

debe evaluar la deficiencia de vitamina D (90,91,98,99), ya que se ha estudiado que reduce el riesgo de resfriado común y otras infecciones virales similares (98). Si bien se encontró que la vitamina C era deficiente en pacientes con COVID-19 (100) y podría usarse para disminuir la vulnerabilidad a las infecciones del tracto respiratorio inferior, la evidencia aún parece ser insuficiente para respaldar su eficacia para proteger personas de la infección por SARSCoV2 (98,100). Los inmunonutrientes influyen en el sistema inmunológico y mejoran los índices metabólicos y nutricionales y pueden promover la recuperación del paciente (94,97,101) al reducir el riesgo y las consecuencias de la infección, incluidas las infecciones respiratorias virales (96,97).

La producción excesiva de citoquinas proinflamatorias aumenta el riesgo de una amplia gama de enfermedades, incluido el COVID-19, por lo que los suplementos de probióticos y polifenoles deben evaluarse cuidadosamente (59,95,101). Está claro que el aumento de la prevalencia de personas con desnutrición está relacionado con un mayor riesgo de consecuencias graves del COVID-19, tanto en pacientes críticos como no críticos. Se deben considerar más estudios para comprender las relaciones casuales entre la desnutrición, el COVID-19 y los factores metabólicos e inflamatorios. Implementar una terapia nutricional óptima con la cantidad adecuada de macronutrientes y la suplementación de micronutrientes y ácidos grasos es una parte esencial del tratamiento. No solo para la recuperación exitosa de los pacientes con COVID-19, sino también para prevenir las consecuencias negativas de la desnutrición en todo el mundo.

## 5.6. Nutrición, inmunología y COVID-19.

A día de hoy y a pesar de la existencia de varias vacunas en marcha, la falta de logística y producción hace que la población mundial, deba aprender a convivir durante más tiempo con el virus entre nosotros. Por lo tanto, debemos seguir confiando en nuestro sistema de defensa natural para hacer frente al SARS-CoV-2. Dado que el virus presenta una afectación multiorgánica y, por tanto, en el proceso de respuesta inmune se ven afectados diferentes sistemas de órganos, a mayor protección, mejor respuesta y pronóstico de la persona infectada. En este punto discutiremos el efecto de la nutrición en diferentes sistemas orgánicos y su interacción con la infección por SARS-CoV-2.

### *La inmunonutrición como piedra angular*

La nutrición clínica juega un papel importante y sobre todo es fundamental para el manejo multidisciplinario del paciente afectado por el conocido SARS-CoV-2 (102). Incluso es importante para aquellos pacientes que no han contraído la enfermedad, pero tienen antecedentes patológicos de enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus o mal control metabólico, ya que estos pueden agravar la afectación del virus (103). Sin embargo, independientemente de la historia clínica previa del paciente, todos los sujetos tienen el mismo riesgo de contraer el SARS-CoV-2, pero los sujetos con antecedentes patológicos tienen un mayor riesgo de mortalidad, principalmente debido a la respuesta inflamatoria generada por el sistema inmunológico (104). Esta severa respuesta inmune viene dada por múltiples factores, uno de ellos es el grado de inflamación previa que tiene el organismo, y como consecuencia de esto, la senescencia prematura del sistema inmunológico. Sin embargo, el estado de inflamación crónica del organismo se puede prevenir mediante cambios en el estilo de vida, como una nutrición adecuada (105), cantidad correcta de ejercicio físico (11), y un buen estado de salud mental (106). De ahí que la nutrición tenga sin duda un papel fundamental en la respuesta a la enfermedad y en concreto la “inmunonutrición”, piedra angular en la comprensión de la respuesta inflamatoria, ya sea como factor de prevención o de tratamiento. La inmunonutrición es una asignatura emergente e interdisciplinar, ya que abarca diferentes aspectos relacionados con la Nutrición, Inmunidad, Infección, Inflamación y Lesión o daño tisular. Se realizan diferentes interacciones entre el sistema endocrino, nervioso e inmunológico, siendo fundamental en esta última el microbioma intestinal.

#### *Sistema endocrino, SARS-CoV-2 y nutrición*

Las patologías de las glándulas endocrinas destacan la importancia de los factores hormonales y nutricionales en la regulación del metabolismo. Las alteraciones nutricionales afectan a todos y cada uno de los aspectos del funcionamiento de las glándulas endocrinas dando lugar a trastornos graves. Por lo tanto, la nutrición y la endocrinología están vinculadas con la premisa de que una nutrición adecuada es esencial para el mantenimiento del equilibrio y la homeostasis del organismo (107).

Además, las hormonas pueden afectar el fenotipo, así como regular el desarrollo, el crecimiento, la reproducción, el metabolismo y la inmunidad (108). La abundancia de

receptores hormonales en sí mismos puede explicar las diferencias entre los fenotipos entre los individuos cuando se encuentran con factores estresantes específicos (109), que puede ser una explicación plausible de la "tormenta de citocinas" observada entre diferentes sujetos infectados con el SARS-CoV-2. Además, la patogenia de la COVID-19 implica la entrada del SARS-CoV-2 a través del sistema respiratorio y su alojamiento en la parénquima pulmonar. En particular, el receptor 2 de la enzima convertidora de angiotensina es la ruta de entrada de los coronavirus a la célula huésped, que se expresa ampliamente en los órganos endocrinos, incluidos los testículos, el páncreas, la tiroides y las glándulas suprarrenales e hipofisarias (110). Destacando la importancia de este sistema en la respuesta al SARS-CoV-2.

### *Sistema inmunológico SARS-CoV-2 y nutrición*

El sistema inmunológico responde al SARS-CoV-2 a través de una tormenta de citocinas e hiperinflamación, lo que a su vez conduce a un mayor daño multiorgánico y, en el peor de los casos a la muerte. Sin embargo, es un hecho que las personas que consumen una dieta equilibrada son más saludables, presentan un sistema inmunológico fuerte y tienen un riesgo reducido de enfermedades crónicas y enfermedades infecciosas (111). Además, el sistema inmunológico está siempre activo, lo que se acompaña de una mayor tasa de metabolismo, requiriendo fuentes de energía y sustratos para la biosíntesis, así como moléculas reguladoras. Estas fuentes de energía, sustratos y moléculas reguladoras se derivan en última instancia de la dieta. Por lo tanto, un suministro adecuado de una amplia gama de nutrientes es esencial para ayudar al sistema inmunológico a funcionar de manera óptima (112).

En esta línea, la bibliografía sugiere que las vitaminas del grupo B son esenciales en infecciones virales y bacterianas (113). La vitamina C se considera un protector contra la sintomatología similar a la gripe (114). Las vitaminas D y E y el zinc se han encontrado esenciales para el sistema inmunológico y se están estudiando especialmente en el COVID-19 (102). El alto consumo de proteínas puede ser una prioridad, ya que induce la producción de inmunoglobulinas y una posible actividad antiviral (115). Además, estudios recientes sugieren que, en una comida regular, las personas deben comer frutas, verduras, legumbres, nueces, cereales integrales y

alimentos de origen animal. Los jugos de frutas, el té y el café también se pueden consumir con precaución, ya que deben evitarse los jugos de frutas endulzados, los concentrados de jugos de frutas, los jarabes, las bebidas gaseosas y las bebidas sin gas. Se deben consumir grasas insaturadas, carnes blancas y pescado (116). Deben consumirse grasas insaturadas, carnes blancas y pescado. Deben evitarse las grasas saturadas, las carnes rojas, más de 5 g de sal por día y los alimentos procesados por la industria (117).

### *Sistema nervioso, SARS-CoV-2 y nutrición*

Existen manifestaciones neurológicas y complicaciones del SARS-CoV-2, lo que sugiere que puede llegar al sistema nervioso periférico y al sistema nervioso central, ya que los pacientes padecen manifestaciones neurológicas como confusión, anosmia y ageusia, y se han documentado específicamente partículas virales en células endoteliales de pulmón, riñón, piel y sistema nervioso central. Por lo tanto, la barrera hematoendotelial puede considerarse como la ruta principal para la entrada del SARS-CoV-2 en el sistema nervioso, siendo el mecanismo la ruptura de la barrera más lógica que la permeabilidad de la barrera, como lo demuestran los análisis post mortem (118).

En esta línea, la barrera hematoendotelial es una interfaz dinámica y compleja entre la sangre y el sistema nervioso central que regula la homeostasis cerebral. La bibliografía sugiere que la penetración de nutrientes neuroprotectores, especialmente polifenoles y alcaloides vegetales, puede tener un efecto protector potencial sobre el endotelio cerebral (119). Además, los efectos neuroprotectores de los extractos y componentes de plantas medicinales y especias, y los suplementos dietéticos se demostraron tanto en experimentos preclínicos como en ensayos clínicos (120).

En esta línea, se ha encontrado que los siguientes nutrientes y nutracéuticos ofrecen un efecto protector en cierto modo para el cerebro (121). Lípidos como ácidos grasos omega-3 (ácidos eicosapentaenoico, docosahexaenoico, linoleico  $\alpha$ -lipoico) Vitaminas (C, B9, D3 y E), Polifenoles vegetales (flavonas como la apigenina y luteolina; flavonoles como la tangeretina, crisina, querceti; isoflavona como naringenina, nairingina, hespertina, rutina; antocianidinas; ácidos fenólicos; estilbeno;

oligoelementos como la teofilina, capsaicina, piperina y antioxidantes; Glutación, Melatonina, Creatina y N-acetilcisteína). Sin embargo, estos compuestos dietéticos necesitan alcanzar concentraciones efectivas en el sistema nervioso central para poder actuar. Sin embargo, el conocimiento todavía es escaso y crece continuamente debido a la aplicación de nuevas tecnologías creando un área de intensa investigación.

### *Microbiota intestinal, SARS-CoV-2 y nutrición*

Hay aproximadamente 100 billones de microbios en el intestino, diez veces más que la cantidad de células del cuerpo humano. Este está en contacto con el grupo dominante de células inmunitarias del cuerpo y con el segundo grupo más grande de células neuronales del cuerpo (el más grande se encuentra en el cerebro) (122). Este gran grupo de microbios que residen en las superficies mucosas del tracto gastrointestinal tiene efectos directos e indirectos sobre el sistema inmunológico del huésped, y se estima que un 70% de la respuesta del sistema inmunológico se encuentra dentro del tracto gastrointestinal (123). Dada la importancia de la microbiota intestinal en la respuesta inmune, y sabiendo que la progresión del SARS-CoV-2 parece estar asociada con la "tormenta de citocinas" que conduce a una hiperinflamación, se debe prestar especial atención.

La literatura académica actual ha tratado de abordar el mecanismo por el cual la microbiota intestinal puede facilitar o dificultar la transmisión viral del SARS-CoV-2. Dado que se ha encontrado ARN de COVID-19 en las heces (124), hay una puerta abierta para explicar esta relación. Se han encontrado niveles aumentados de *Clostridium ramosum* y *Clostridium hathewayi*, que se asocian con la gravedad de la sintomatología del SARS-CoV-2 junto con niveles reducidos de *Alistipes* spp (125). Además, *Coprobacillus* spp. se ha relacionado con la regulación de la enzima conversiva de la angiotensina 2 en el intestino de ratas (126), siendo esta una proteína transmembrana que contrarresta la enzima conversiva de la angiotensina 2, cuyos receptores se encuentran dentro de las células epiteliales del intestino. Por lo tanto, los cambios en la microbiota intestinal pueden alterar la capacidad del virus en la entrada celular en el intestino (127). En esta línea, otros estudios han detectado más patógenos

potenciales en la microbiota intestinal de treinta pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2 (128).

Además, estudios recientes afirman que la composición del microbioma intestinal se altera significativamente en pacientes con COVID-19 en comparación con individuos sin COVID-19, independientemente de si los pacientes habían recibido medicación (129). Los autores sugieren que el refuerzo de las especies intestinales beneficiosas disminuidas en COVID-19 podría servir como una vía novedosa para mitigar la enfermedad grave, lo que subraya la importancia de controlar la microbiota intestinal de los pacientes durante y después de COVID-19 (129). Estos cambios en el perfil microbiano después de la patogenia del COVID-19, también se observaron en pacientes durante el tiempo de hospitalización, lo que sugiere una afectación temprana del perfil microbiano (130). A pesar de que se necesitan más estudios, parece que el microbioma intestinal está involucrado en la magnitud de la gravedad del COVID-19 posiblemente a través de la modulación de las respuestas inmunitarias del huésped. Por lo tanto, como posible forma de anticipar la patologías asociadas al COVID-19, puede ser necesario diagnosticar los síntomas gastrointestinales que preceden a los problemas respiratorios durante el COVID-19. La investigación futura debe evaluar la composición de la microbiota intestinal y sus productos metabólicos en el contexto de COVID-19 que puedan ayudar a determinar nuevos biomarcadores de la enfermedad que ayuden a identificar nuevos objetivos terapéuticos (131).

Los procesos de conformación de la microbiota intestinal y su composición deben ver factores genéticos y epigenéticos, relacionados con la salud mental y el ejercicio físico (132). Sin embargo, la nutrición es un factor capaz de modificar de forma aguda su composición (133). En condiciones basales, la nutrición altera profundamente la composición microbiana con importantes efectos en la salud humana. Se ha demostrado que los suplementos dietéticos como los probióticos y la fibra mejoran los trastornos microbianos en la salud (134). Sin embargo, quedan por determinar los mecanismos precisos de cómo la nutrición y los suplementos dietéticos modulan el microbioma intestinal.

### 5.7. Actividad física y COVID-19.

Previos autores han demostrado cómo los pacientes de edad avanzada, con comorbilidades, con factores de riesgo cardiovascular y enfermedades sistémicas tienen un peor pronóstico en la infección por coronavirus (135,136). En ausencia de un tratamiento efectivo real, el control de estas patologías es fundamental. En esta línea, la actividad física ha mostrado un efecto positivo en estas enfermedades, y una disminución de la mortalidad por todas las causas (137,138). Específicamente, los pacientes con COVID-19 se caracterizan por una gran respuesta inflamatoria (139), hipoxemia (140), función respiratoria deteriorada (141), donde la enzima convertidora de angiotensina 2 se ha propuesto como receptor de la proteína SARS-CoV-2 en las células epiteliales alveolares de los pulmones (142); todos estos factores asociados con enfermedades críticas y mortales. En esta línea, el ejercicio se ha asociado con una disminución de los marcadores inflamatorios (143), una disminución de la ventilación basal y un aumento de la absorción de oxígeno (144), una reducción en la incidencia y duración de las infecciones del tracto respiratorio superior (145), y con un cambio en el sistema renina-angiotensina hacia angiotensina 1-7 que posiblemente puede reducir la gravedad del resultado clínico de la infección por COVID-19 (146).

Varios autores han marcado la importancia de la salud metabólica como modulador de la gravedad de la enfermedad, enfatizando cómo las complicaciones metabólicas relacionadas con la inactividad y la obesidad estaban favoreciendo la difusión del COVID-19 (147). En esta línea, se demostró cómo una menor fuerza muscular se asoció con un mayor riesgo de COVID-19 (148). La asociación entre la fuerza muscular y la gravedad de COVID-19 está relacionada con el papel esencial de los músculos en la salud y la enfermedad (149). Un mal funcionamiento del músculo esquelético afecta negativamente la función motora, la función respiratoria, la respuesta inmune y el estrés metabólico cuando se enfrenta a una infección aguda (150,151). Todos estos factores se han identificado previamente como moduladores de gravedad del COVID-19 (152).

Se ha sugerido que la capacidad cardiorrespiratoria es beneficiosa en el COVID-19 ya que permite un mejor control de la respuesta inflamatoria y una potencial mejora en las respuestas antivirales del huésped después de la infección (153). En esta línea, mayores niveles de capacidad cardiorrespiratoria se relacionan con una menor

hospitalización por COVID-19 (154). Se sabe cómo la actividad física modula las funciones del sistema inmunológico, presentando la actividad física moderada una asociación con la capacidad cardiorrespiratoria, aumentando la capacidad del sistema inmunológico y reduciendo la inflamación (155). En este sentido, un estilo de vida sedentario es un factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19. Esto representa un hallazgo importante y sugiere la utilidad del ejercicio en la prevención del COVID-19 (156). Además, el ritmo al caminar se ha identificado como un factor de riesgo potencial para el COVID-19, y los caminantes lentos tienen un perfil de alto riesgo al compararlos con los más rápidos (157). La actividad física y la capacidad cardiorrespiratoria tienen un claro potencial preventivo sobre varias enfermedades crónicas que se consideran factores de riesgo para el COVID-19 y contrarrestan los procesos relacionados con el envejecimiento que también pueden estar asociados con un mayor riesgo de COVID-19 (158).

En la situación actual, donde las vacunas comienzan a administrarse a la población, también el ejercicio físico podría tener un papel fundamental. Autores anteriores demostraron cómo un factor de estrés agudo cercano a una vacuna puede mejorar la respuesta a la hipersensibilidad de tipo retardado y la respuesta de anticuerpos a la vacunación (159). Específicamente, un estrés inducido por ejercicio agudo antes de la vacunación contra la influenza (preferiblemente ejercicio de alta intensidad) podía mejorar las respuestas de anticuerpos (160,161). Más allá de la vacunación, la pandemia de COVID-19 nos ha enseñado la importancia de las acciones preventivas de estilo de vida. La actividad física se presenta como una medida preventiva segura y potencial, especialmente para los grupos más vulnerables (162).

Finalmente, dada la novedad de esta pandemia de COVID-19, algunos autores propusieron la evaluación de la respuesta inflamatoria y la función física (fuerza de agarre) para los pacientes que se recuperan del COVID-19, ya que proporciona nueva información sobre el proceso de recuperación (163)

## 6. IMPLICACIONES DE MEJORA

Los principales hallazgos del presente trabajo fin de grado y sus aplicaciones prácticas e implicaciones de mejor a aplicar en la intervención nutricional en la actual pandemia de COVID-19 se resumen en los siguientes puntos clave.

- El confinamiento por la COVID-19 promovió cambios dietéticos poco saludables (inactividad, aumento de la ingesta diaria, snacks, alcohol), aumentando la masa corporal y la grasa, mostrando las personas con sobrepeso y obesidad los peores hábitos alimenticios.

- La obesidad es un factor de riesgo de COVID-19.

- Los estados deficientes de vitamina C, D, selenio B12, hierro,  $\omega$ -3 y ácidos grasos de cadena media y larga aumentan la probabilidad de hospitalización y mortalidad por COVID-19.

- El perfil del microbioma intestinal se altera debido al COVID-19, que participa en la magnitud de la gravedad del COVID-19 mediante la modulación de las respuestas inmunitarias del huésped.

- Un microbioma intestinal sano sirve como factor preventivo y protector, la nutrición adecuada y los probióticos son buenas estrategias para su mejora.

- Existe una gran prevalencia de desnutrición entre los pacientes hospitalizados con COVID-19.

- Las vitaminas C y D mejoran los resultados relacionados con la salud en pacientes con COVID.

- Se necesitan intervenciones nutricionales y rehabilitación para evitar la atrofia muscular y la sarcopenia en pacientes hospitalizados por COVID-19. Deben considerarse como parte integral del enfoque terapéutico.

- El estilo de vida activo y la actividad física permiten un menor riesgo y mortalidad en pacientes con COVID-19, debido a su efecto positivo en la salud metabólica y la inflamación.

- Se recomienda encarecidamente a la población en general una ingesta suficiente de vitaminas y un estilo de vida activo como medida preventiva.
- Una dieta sana y equilibrada es parte integral de la gestión de riesgos personales.

## 7. CONCLUSIONES

La presente revisión narrativa muestra cómo el confinamiento por el COVID-19 promovió cambios dietéticos poco saludables y aumentos en el peso corporal de la población, mostrando la obesidad y los niveles bajos de actividad física como factores de riesgo para el COVID-19. Además, los pacientes hospitalizados con COVID-19 presentaban desnutrición y deficiencias en vitamina C, D, B12, selenio, hierro,  $\omega$ -3 y ácidos grasos de cadena media y larga, destacando el potencial efecto en la salud de las intervenciones de vitamina C y D.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Clemente-Suárez VJ, Hormeño-Holgado A, Jiménez M, Benitez-Agudelo JC, Navarro-Jiménez E, Perez-Palencia N, et al. Dynamics of Population Immunity Due to the Herd Effect in the COVID-19 Pandemic. *Vaccines* 2020;8(2):236.
- (2) Solis J, Franco-Paredes C, Henao-Martínez AF, Krsak M, Zimmer SM. Structural vulnerability in the US revealed in three waves of COVID-19. *Am J Trop Med Hyg* 2020;103(1):25-27.
- (3) Conti P, Caraffa A, Gallenga C, Kritas S, Frydas I, Younes A, et al. The British variant of the new coronavirus-19 (Sars-Cov-2) should not create a vaccine problem. *J Biol Regul Homeost Agents* 2021;35(1).
- (4) Siu GK, Lee L, Leung KS, Leung JS, Ng TT, Chan CT, et al. Will a new clade of SARS-CoV-2 imported into the community spark a fourth wave of the COVID-19 outbreak in Hong Kong? *Emerging Microbes & Infections* 2020;9(1):2497-2500.
- (5) Tsang HF, Chan LWC, Cho WCS, Yu ACS, Yim AKY, Chan AKC, et al. An Update on COVID-19 Pandemic: The Epidemiology, Pathogenesis, Prevention and Treatment Strategies. *Expert review of anti-infective therapy* 2021.
- (6) Pamučar D, Žižović M, Marinković D, Doljanica D, Jovanović SV, Brzaković P. Development of a Multi-Criteria Model for Sustainable Reorganization of a Healthcare System in an Emergency Situation Caused by the COVID-19 Pandemic. *Sustainability* 2020;12(18):7504.
- (7) Wu YC, Chen CS, Chan YJ. The outbreak of COVID-19: An overview. *J Chin Med Assoc* 2020 Mar;83(3):217-220.
- (8) Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *The indian journal of pediatrics* 2020;87(4):281-286.
- (9) Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Deng Y, et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *International journal of infectious diseases* 2020;96:131-135.
- (10) Clemente-Suárez VJ, Hormeño-Holgado A, Jiménez M, Benitez-Agudelo JC, Navarro-Jiménez E, Perez-Palencia N, et al. Dynamics of population immunity due to the herd effect in the COVID-19 pandemic. *Vaccines* 2020;8(2):236.
- (11) Clemente-Suárez VJ, Dalamitros AA, Beltran-Velasco AI, Mielgo-Ayuso J, Tornero-Aguilera JF. Social and psychophysiological consequences of the COVID-19 pandemic: an extensive literature review. *Frontiers in Psychology* 2020;11:3077.
- (12) Jin J, Bai P, He W, Wu F, Liu X, Han D, et al. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality. *Frontiers in public health* 2020;8:152.
- (13) Golestaneh L, Neugarten J, Fisher M, Billett HH, Gil MR, Johns T, et al. The association of race and COVID-19 mortality. *EclinicalMedicine* 2020;25:100455.

- (14) Batlle-Bayer L, Aldaco R, Bala A, Puig R, Laso J, Margallo M, et al. Environmental and nutritional impacts of dietary changes in Spain during the COVID-19 lockdown. *Sci Total Environ* 2020;748:141410.
- (15) Sidor A, Rzymiski P. Dietary choices and habits during COVID-19 lockdown: experience from Poland. *Nutrients* 2020;12(6):1657.
- (16) Muscogiuri G, Barrea L, Savastano S, Colao A. Nutritional recommendations for CoVID-19 quarantine. *Eur J Clin Nutr* 2020;74(6):850-851.
- (17) Rundle AG, Park Y, Herbstman JB, Kinsey EW, Wang YC. COVID-19–related school closings and risk of weight gain among children. *Obesity* 2020;28(6):1008-1009.
- (18) Jia P, Liu L, Xie X, Yuan C, Chen H, Guo B, et al. Changes in dietary patterns among youths in China during COVID-19 epidemic: The COVID-19 impact on lifestyle change survey (COINLICS). *Appetite* 2021;158:105015.
- (19) Ruiz-Roso MB, de Carvalho Padilha P, Mantilla-Escalante DC, Ulloa N, Brun P, Acevedo-Correa D, et al. Covid-19 confinement and changes of adolescent's dietary trends in Italy, Spain, Chile, Colombia and Brazil. *Nutrients* 2020;12(6):1807.
- (20) Opichka K, Smith C, Levine AS. Problematic eating behaviors are more prevalent in African American women who are overweight or obese than African American women who are lean or normal weight. *Fam Community Health* 2019;42(2):81-89.
- (21) Sidor A, Rzymiski P. Dietary choices and habits during COVID-19 lockdown: experience from Poland. *Nutrients* 2020;12(6):1657.
- (22) Pietrobelli A, Pecoraro L, Ferruzzi A, Heo M, Faith M, Zoller T, et al. Effects of COVID-19 lockdown on lifestyle behaviors in children with obesity living in Verona, Italy: a longitudinal study. *Obesity* 2020;28(8):1382-1385.
- (23) Larsen SC, Heitmann BL. More frequent intake of regular meals and less frequent snacking are weakly associated with lower long-term gains in body mass index and fat mass in middle-aged men and women. *J Nutr* 2019;149(5):824-830.
- (24) Shepherd J, Harden A, Rees R, Brunton G, Garcia J, Oliver S, et al. Young people and healthy eating: a systematic review of research on barriers and facilitators. *Health Educ Res* 2006;21(2):239-257.
- (25) Poobalan AS, Aucott LS, Clarke A, Smith WCS. Diet behaviour among young people in transition to adulthood (18–25 year olds): a mixed method study. *Health Psychology and Behavioral Medicine: an Open Access Journal* 2014;2(1):909-928.
- (26) Araiza AM, Lobel M. Stress and eating: Definitions, findings, explanations, and implications. *Social and Personality Psychology Compass* 2018;12(4):e12378.
- (27) Moynihan AB, Van Tilburg WA, Igou ER, Wisman A, Donnelly AE, Mulcaire JB. Eaten up by boredom: Consuming food to escape awareness of the bored self. *Frontiers in psychology* 2015;6:369.

- (28) Gasmi A, Noor S, Tippairote T, Dadar M, Menzel A, Bjørklund G. Individual risk management strategy and potential therapeutic options for the COVID-19 pandemic. *Clinical Immunology* 2020:108409.
- (29) Chandra RK. Nutrition, immunity and infection: from basic knowledge of dietary manipulation of immune responses to practical application of ameliorating suffering and improving survival. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996 Dec 10;93(25):14304-14307.
- (30) Bhaskaram P. Micronutrient malnutrition, infection, and immunity: an overview. *Nutr Rev* 2002;60(suppl\_5):S40-S45.
- (31) Cava E, Carbone S. Coronavirus disease 2019 pandemic and alterations of body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2021 May 1;24(3):229-235.
- (32) Ding D, Cheng M, del Pozo Cruz B, Lin T, Sun S, Zhang L, et al. How COVID-19 lockdown and reopening affected daily steps: evidence based on 164,630 person-days of prospectively collected data from Shanghai, China. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity* 2021;18(1):1-10.
- (33) Kottlors J, Zopfs D, Fervers P, Bremm J, Abdullayev N, Maintz D, et al. Body composition on low dose chest CT is a significant predictor of poor clinical outcome in COVID-19 disease-A multicenter feasibility study. *Eur J Radiol* 2020;132:109274.
- (34) Christensen RA, Sturrock SL, Arneja J, Brooks JD. Measures of Adiposity and Risk of Testing Positive for SARS-CoV-2 in the UK Biobank Study. *Journal of Obesity* 2021;2021.
- (35) Freuer D, Linseisen J, Meisinger C. Impact of body composition on COVID-19 susceptibility and severity: a two-sample multivariable Mendelian randomization study. *Metab Clin Exp* 2021:154732.
- (36) Christensen RA, Sturrock SL, Arneja J, Brooks JD. Measures of Adiposity and Risk of Testing Positive for SARS-CoV-2 in the UK Biobank Study. *Journal of Obesity* 2021;2021.
- (37) Watanabe M, Caruso D, Tuccinardi D, Risi R, Zerunian M, Polici M, et al. Visceral fat shows the strongest association with the need of intensive care in patients with COVID-19. *Metab Clin Exp* 2020;111:154319.
- (38) Petersen A, Bressemer K, Albrecht J, Thieß H, Vahldiek J, Hamm B, et al. The role of visceral adiposity in the severity of COVID-19: highlights from a unicenter cross-sectional pilot study in Germany. *Metab Clin Exp* 2020;110:154317.
- (39) Kottlors J, Zopfs D, Fervers P, Bremm J, Abdullayev N, Maintz D, et al. Body composition on low dose chest CT is a significant predictor of poor clinical outcome in COVID-19 disease-A multicenter feasibility study. *Eur J Radiol* 2020;132:109274.
- (40) van Zelst CM, Janssen ML, Pouw N, Birnie E, Castro Cabezas M, Braunstahl GJ. Analyses of abdominal adiposity and metabolic syndrome as risk factors for respiratory distress in COVID-19. *BMJ Open Respir Res* 2020 Dec;7(1):10.1136/bmjresp-2020-000792.

- (41) Cava E, Carbone S. Coronavirus disease 2019 pandemic and alterations of body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2021 May 1;24(3):229-235.
- (42) Rebello CJ, Kirwan JP, Greenway FL. Obesity, the most common comorbidity in SARS-CoV-2: is leptin the link? *Int J Obes* 2020:1-8.
- (43) Huber BC, Steffen J, Schlichtiger J, Brunner S. Altered nutrition behavior during COVID-19 pandemic lockdown in young adults. *Eur J Nutr* 2020:1-10.
- (44) Im JH, Je YS, Baek J, Chung M, Kwon HY, Lee J. Nutritional status of patients with COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases* 2020;100:390-393.
- (45) Greene MW, Roberts AP, Frugé AD. Negative association between Mediterranean Diet adherence and COVID-19 cases and related deaths in Spain and 25 OECD countries: an Ecological Study. *Frontiers in Nutrition* 2021;8:74.
- (46) Richardson DP, Lovegrove JA. Nutritional status of micronutrients as a possible and modifiable risk factor for COVID-19: a UK perspective. *Br J Nutr* 2021;125(6):678-684.
- (47) Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator. *Nutrients* 2018;10(11):1656.
- (48) Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2020:1-9.
- (49) Galmés S, Serra F, Palou A. Current state of evidence: influence of nutritional and nutrigenetic factors on immunity in the COVID-19 pandemic framework. *Nutrients* 2020;12(9):2738.
- (50) Richardson DP, Lovegrove JA. Nutritional status of micronutrients as a possible and modifiable risk factor for COVID-19: a UK perspective. *Br J Nutr* 2021;125(6):678-684.
- (51) Im JH, Je YS, Baek J, Chung M, Kwon HY, Lee J. Nutritional status of patients with COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases* 2020;100:390-393.
- (52) Saeed F, Nadeem M, Ahmed RS, Tahir Nadeem M, Arshad MS, Ullah A. Studying the impact of nutritional immunology underlying the modulation of immune responses by nutritional compounds—a review. *Food Agric Immunol* 2016;27(2):205-229.
- (53) Patterson T, Isales CM, Fulzele S. Low level of vitamin C and dysregulation of vitamin C transporter might be involved in the severity of COVID-19 Infection. *Aging and disease* 2021;12(1):14.
- (54) Carr AC. Vitamin C in pneumonia and sepsis. In: Chen Q, Vissers M, editors. *Vitamin C: new biochemical and functional insights. Oxidative stress and disease.*: Taylor & Francis; 2020. p. 115-135.
- (55) Arvinte C, Singh M, Marik PE. Serum levels of vitamin C and vitamin D in a cohort of critically ill COVID-19 patients of a north American community

- hospital intensive care unit in May 2020: A pilot study. *Medicine in drug discovery* 2020;8:100064.
- (56) Galmés S, Serra F, Palou A. Current state of evidence: influence of nutritional and nutrigenetic factors on immunity in the COVID-19 pandemic framework. *Nutrients* 2020;12(9):2738.
- (57) Agoro R, Taleb M, Quesniaux VF, Mura C. Cell iron status influences macrophage polarization. *PloS one* 2018;13(5):e0196921.
- (58) Mikkelsen K, Stojanovska L, Prakash M, Apostolopoulos V. The effects of vitamin B on the immune/cytokine network and their involvement in depression. *Maturitas* 2017;96:58-71.
- (59) Haraj NE, El Aziz S, Chadli A, Dafir A, Mjabber A, Aissaoui O, et al. Nutritional status assessment in patients with Covid-19 after discharge from the intensive care unit. *Clinical Nutrition ESPEN* 2021;41:423-428.
- (60) Abate SM, Chekole YA, Estifanos MB, Abate KH, Kabtyimer RH. Prevalence and Outcomes of Malnutrition among Hospitalized COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Nutrition ESPEN* 2021.
- (61) Anker MS, Landmesser U, von Haehling S, Butler J, Coats AJ, Anker SD. Weight loss, malnutrition, and cachexia in COVID-19: facts and numbers 2021.
- (62) Van Aerde N, Van den Berghe G, Wilmer A, Gosselink R, Hermans G. Intensive care unit acquired muscle weakness in COVID-19 patients. *Intensive Care Med* 2020;46(11):2083-2085.
- (63) Gröber U, Holick MF. The coronavirus disease (COVID-19)–A supportive approach with selected micronutrients. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 2021.
- (64) Yang P, Lin M, Liu Y, Lee C, Chang N. Effect of nutritional intervention programs on nutritional status and readmission rate in malnourished older adults with pneumonia: a randomized control trial. *International journal of environmental research and public health* 2019;16(23):4758.
- (65) Sahebnasagh A, Saghafi F, Avan R, Khoshi A, Khataminia M, Safdari M, et al. The prophylaxis and treatment potential of supplements for COVID-19. *Eur J Pharmacol* 2020;887:173530.
- (66) Jayawardena R, Sooriyaarachchi P, Chourdakis M, Jeewandara C, Ranasinghe P. Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2020;14(4):367-382.
- (67) Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2020:1-9.
- (68) Mercola J, Grant WB, Wagner CL. Evidence regarding vitamin D and risk of COVID-19 and its severity. *Nutrients* 2020;12(11):3361.
- (69) Shah K, Saxena D. Vitamin D supplementation, COVID-19 & Disease Severity: A meta-analysis. *QJM* 2021 Jan 24.

- (70) Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *Journal of infection and public health* 2020.
- (71) Hamulka J, Jeruszka-Bielak M, Górnicka M, Drywień ME, Zielinska-Pukos MA. Dietary Supplements during COVID-19 Outbreak. Results of Google Trends Analysis Supported by PLifeCOVID-19 Online Studies. *Nutrients* 2021;13(1):54.
- (72) Lordan R. Notable Developments for Vitamin D Amid the COVID-19 Pandemic, but Caution Warranted Overall: A Narrative Review. *Nutrients* 2021;13(3):740.
- (73) Vyas N, Kurian SJ, Bagchi D, Manu MK, Saravu K, Unnikrishnan MK, et al. Vitamin D in prevention and treatment of COVID-19: current perspective and future prospects. *J Am Coll Nutr* 2020:1-14.
- (74) Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012;95(6):1357-1364.
- (75) Jain SK, Parsanathan R. Can vitamin D and L-cysteine co-supplementation reduce 25 (OH)-vitamin D deficiency and the mortality associated with COVID-19 in African Americans? *J Am Coll Nutr* 2020;39(8):694-699.
- (76) Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S, Cherng BPZ, Teh YE, Thien SY, et al. A cohort study to evaluate the effect of combination Vitamin D, Magnesium and Vitamin B12 (DMB) on progression to severe outcome in older COVID-19 patients. *medRxiv* 2020.
- (77) Chakhtoura M, Napoli N, El Hajj Fuleihan G. Commentary: Myths and facts on vitamin D amidst the COVID-19 pandemic. *Metabolism* 2020 Aug;109:154276.
- (78) Griffin G, Hewison M, Hopkin J, Kenny R, Quinton R, Rhodes J, et al. Vitamin D and COVID-19: evidence and recommendations for supplementation. *Royal Society Open Science* 2020;7(12):201912.
- (79) Nikniaz L, Akbarzadeh MA, Hosseini H, Hosseini M. The impact of vitamin D supplementation on mortality rate and clinical outcomes of COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *medRxiv* 2021.
- (80) Holford P, Carr AC, Jovic TH, Ali SR, Whitaker IS, Marik PE, et al. Vitamin C—An Adjunctive Therapy for Respiratory Infection, Sepsis and COVID-19. *Nutrients* 2020;12(12):3760.
- (81) Hiedra R, Lo KB, Elbashabsheh M, Gul F, Wright RM, Albano J, et al. The use of IV vitamin C for patients with COVID-19: a case series. *Expert Review of Anti-infective Therapy* 2020;18(12):1259-1261.
- (82) Gao D, Xu M, Wang G, Lv J, Ma X, Guo Y, et al. The efficiency and safety of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Aging* 2021;13.

- (83) Li R, Wu K, Li Y, Liang X, Lai KP, Chen J. Integrative pharmacological mechanism of vitamin C combined with glycyrrhizic acid against COVID-19: findings of bioinformatics analyses. *Briefings in bioinformatics* 2020.
- (84) Colunga Biancatelli, Ruben Manuel Luciano, Berrill M, Catravas JD, Marik PE. Quercetin and vitamin C: an experimental, synergistic therapy for the prevention and treatment of SARS-CoV-2 related disease (COVID-19). *Frontiers in immunology* 2020;11:1451.
- (85) Chaudhary SMD, Wright RM, Patarroyo-Aponte G. Role of vitamin C in critically ill patients with COVID-19: is it effective? *Acute and Critical Care* 2020;35(4):307-208.
- (86) JamaliMoghadamSiahkali S, Zarezade B, Koolaji S, SeyedAlinaghi S, Zendeheel A, Tabarestani M, et al. Safety and effectiveness of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a randomized open-label clinical trial. *Eur J Med Res* 2021;26(1):1-9.
- (87) 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: The COVID A to Z Randomized Clinical Trial. *JAMA network open* 2021;4(2):e210369-e210369.
- (88) Zhou J, Ma Y, Liu Y, Xiang Y, Tao C, Yu H, et al. A Correlation Analysis Between the Nutritional Status and Prognosis of COVID-19 Patients. *J Nutr Health Aging* 2021;25(1):84-93.
- (89) Haraj NE, El Aziz S, Chadli A, Dafir A, Mjabber A, Aissaoui O, et al. Nutritional status assessment in patients with Covid-19 after discharge from the intensive care unit. *Clinical Nutrition ESPEN* 2021;41:423-428.
- (90) Wang R, DeGruttola V, Lei Q, Mayer KH, Redline S, Hazra A, et al. The vitamin D for COVID-19 (VIVID) trial: A pragmatic cluster-randomized design. *Contemporary clinical trials* 2021;100:106176.
- (91) Galmés S, Serra F, Palou A. Current state of evidence: influence of nutritional and nutrigenetic factors on immunity in the COVID-19 pandemic framework. *Nutrients* 2020;12(9):2738.
- (92) Formisano E, Di Maio P, Ivaldi C, Sferrazzo E, Arieta L, Bongiovanni S, et al. Nutritional therapy for patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Practical protocol from a single center highly affected by an outbreak of the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *Nutrition* 2021;82:111048.
- (93) Popkin BM, Du S, Green WD, Beck MA, Algaith T, Herbst CH, et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obesity Reviews* 2020;21(11):e13128.
- (94) de Morais CM. Nutritional Therapy in COVID-19 Management. *Kompass Nutrition & Dietetics* 2021:1-3.

- (95) Romano L, Bilotta F, Dauri M, Macheda S, Pujia A, De Santis G, et al. Short Report-Medical nutrition therapy for critically ill patients with COVID-19. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24(7):4035-4039.
- (96) Pecora F, Persico F, Argentiero A, Neglia C, Esposito S. The role of micronutrients in support of the immune response against viral infections. *Nutrients* 2020;12(10):3198.
- (97) Gorji A, Ghadiri MK. The potential roles of micronutrient deficiency and immune system dysfunction in COVID-19 pandemic. *Nutrition* 2020:111047.
- (98) Junaid K, Ejaz H, Abdalla AE, Abosalif KO, Ullah MI, Yasmeen H, et al. Effective immune functions of micronutrients against Sars-Cov-2. *Nutrients* 2020;12(10):2992.
- (99) Richardson DP, Lovegrove JA. Nutritional status of micronutrients as a possible and modifiable risk factor for COVID-19: a UK perspective. *Br J Nutr* 2021;125(6):678-684.
- (100) Xing Y, Zhao B, Yin L, Guo M, Shi H, Zhu Z, et al. Vitamin C supplementation is necessary for patients with coronavirus disease: An ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry finding. *J Pharm Biomed Anal* 2021;196:113927.
- (101) Fernández-Quintela A, Milton-Laskibar I, Trepiana J, Gómez-Zorita S, Kajarabille N, Léniz A, et al. Key aspects in nutritional management of COVID-19 patients. *Journal of clinical medicine* 2020;9(8):2589.
- (102) Laviano A, Zanetti M. Nutrition support in the time of SARS-CoV-2 (COVID-19). *Nutrition* 2020 Jun;74:110834.
- (103) Tsamakis K, Triantafyllis AS, Tsiptsios D, Spartalis E, Mueller C, Tsamakis C, et al. COVID-19 related stress exacerbates common physical and mental pathologies and affects treatment. *Experimental and therapeutic medicine* 2020;20(1):159-162.
- (104) Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nature Reviews Immunology* 2020;20(6):355-362.
- (105) Lange KW, Nakamura Y. Movement and nutrition in COVID-19. *Movement and Nutrition in Health and Disease* 2020;4.
- (106) Clemente-Suárez VJ, Navarro-Jiménez E, Jimenez M, Hormeño-Holgado A, Martinez-Gonzalez MB, Benitez-Agudelo JC, et al. Impact of COVID-19 pandemic in public mental health: an extensive narrative review. *Sustainability* 2021;13(6):3221.
- (107) Kumar KH, Baruah M. Nutritional endocrine disorders. *Journal of Medical Nutrition and Nutraceuticals* 2012;1(1):5.
- (108) Monneret C. What is an endocrine disruptor? *Comptes rendus biologies* 2017;340(9-10):403-405.

- (109) Plunk EC, Richards SM. Epigenetic Modifications due to Environment, Ageing, Nutrition, and Endocrine Disrupting Chemicals and Their Effects on the Endocrine System. *International Journal of Endocrinology* 2020;2020.
- (110) Abdel-Moneim A, Hosni A. Insights into the possible impact of COVID-19 on the endocrine system. *Arch Physiol Biochem* 2021:1-9.
- (111) Chowdhury MA, Hossain N, Kashem MA, Shahid MA, Alam A. Immune response in COVID-19: A review. *Journal of Infection and Public Health* 2020.
- (112) Calder PC. Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ Nutr Prev Health* 2020 May 20;3(1):74-92.
- (113) Yoshii K, Hosomi K, Sawane K, Kunisawa J. Metabolism of dietary and microbial vitamin B family in the regulation of host immunity. *Frontiers in nutrition* 2019;6:48.
- (114) Cerullo G, Negro M, Parimbelli M, Pecoraro M, Perna S, Liguori G, et al. The Long History of Vitamin C: From Prevention of the Common Cold to Potential Aid in the Treatment of COVID-19. *Frontiers in immunology* 2020;11:2636.
- (115) Ng TB, Cheung RCF, Wong JH, Wang Y, Ip DTM, Wan DCC, et al. Antiviral activities of whey proteins. *Appl Microbiol Biotechnol* 2015;99(17):6997-7008.
- (116) Chowdhury MA, Hossain N, Kashem MA, Shahid MA, Alam A. Immune response in COVID-19: A review. *Journal of Infection and Public Health* 2020.
- (117) Muscogiuri G, Barrea L, Savastano S, Colao A. Nutritional recommendations for CoVID-19 quarantine. *Eur J Clin Nutr* 2020;74(6):850-851.
- (118) Uversky VN, Elrashdy F, Aljadawi A, Ali SM, Khan RH, Redwan EM. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection reaches the human nervous system: How? *J Neurosci Res* 2021;99(3):750-777.
- (119) Campos-Bedolla P, Walter FR, Veszelka S, Deli MA. Role of the blood–brain barrier in the nutrition of the central nervous system. *Arch Med Res* 2014;45(8):610-638.
- (120) Virmani A, Pinto L, Binienda Z, Ali S. Food, nutrigenomics, and neurodegeneration—neuroprotection by what you eat! *Mol Neurobiol* 2013;48(2):353-362.
- (121) Campos-Bedolla P, Walter FR, Veszelka S, Deli MA. Role of the blood–brain barrier in the nutrition of the central nervous system. *Arch Med Res* 2014;45(8):610-638.
- (122) Flint HJ. The impact of nutrition on the human microbiome. *Nutr Rev* 2012;70(suppl\_1):S10-S13.
- (123) Vighi G, Marcucci F, Sensi L, Di Cara G, Frati F. Allergy and the gastrointestinal system. *Clinical & Experimental Immunology* 2008;153:3-6.
- (124) Zhang T, Cui X, Zhao X, Wang J, Zheng J, Zheng G, et al. Detectable SARS-CoV-2 viral RNA in feces of three children during recovery period of COVID-19 pneumonia. *J Med Virol* 2020;92(7):909-914.

- (125) Zuo T, Zhang F, Lui GC, Yeoh YK, Li AY, Zhan H, et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology* 2020;159(3):944-955. e8.
- (126) Geva-Zatorsky N, Sefik E, Kua L, Pasmán L, Tan TG, Ortiz-Lopez A, et al. Mining the human gut microbiota for immunomodulatory organisms. *Cell* 2017;168(5):928-943. e11.
- (127) Walton GE, Gibson GR, Hunter KA. Mechanisms linking the human gut microbiome to prophylactic and treatment strategies for COVID-19. *Br J Nutr* 2020:1-9.
- (128) Gu S, Chen Y, Wu Z, Chen Y, Gao H, Lv L, et al. Alterations of the gut microbiota in patients with coronavirus disease 2019 or H1N1 influenza. *Clinical Infectious Diseases* 2020;71(10):2669-2678.
- (129) Yeoh YK, Zuo T, Lui GC, Zhang F, Liu Q, Li AY, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut* 2021 Apr;70(4):698-706.
- (130) Zuo T, Zhang F, Lui GC, Yeoh YK, Li AY, Zhan H, et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology* 2020;159(3):944-955. e8.
- (131) Villapol S. Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome. *Translational Research* 2020.
- (132) Cerdá B, Pérez M, Pérez-Santiago JD, Tornero-Aguilera JF, González-Soltero R, Larrosa M. Gut microbiota modification: another piece in the puzzle of the benefits of physical exercise in health? *Frontiers in physiology* 2016;7:51.
- (133) Xu Z, Knight R. Dietary effects on human gut microbiome diversity. *Br J Nutr* 2015;113(S1):S1-S5.
- (134) Flint HJ. The impact of nutrition on the human microbiome. *Nutr Rev* 2012;70(suppl\_1):S10-S13.
- (135) Tartof SY, Qian L, Hong V, Wei R, Nadjafi RF, Fischer H, et al. Obesity and mortality among patients diagnosed with COVID-19: results from an integrated health care organization. *Ann Intern Med* 2020;173(10):773-781.
- (136) Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet* 2020;395(10229):1054-1062.
- (137) Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA* 2009;301(19):2024-2035.
- (138) Shiroma EJ, Lee I. Physical activity and cardiovascular health: lessons learned from epidemiological studies across age, gender, and race/ethnicity. *Circulation* 2010;122(7):743-752.
- (139) McElvaney OJ, McEvoy NL, McElvaney OF, Carroll TP, Murphy MP, Dunlea DM, et al. Characterization of the inflammatory response to severe COVID-19

- illness. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2020;202(6):812-821.
- (140) Rodríguez-Llamazares S, Aguirre-Pérez T, Thiri6n-Romero II, P6rez-Padilla JR. How silent is hypoxemia in COVID-19? *NCT Neumología y Cirugía de T6rax* 2020;79(2):69-70.
- (141) Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, Solis-Navarro L, Burgos F, Puppo H, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology* 2020.
- (142) South AM, Tomlinson L, Edmonston D, Hiremath S, Sparks MA. Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. *Nature Reviews Nephrology* 2020;16(6):305-307.
- (143) Aggio D, Papachristou E, Papacosta O, Lennon LT, Ash S, Whincup PH, et al. Association between 20-year trajectories of Nonoccupational physical activity from midlife to old age and biomarkers of cardiovascular disease: a 20-year longitudinal study of British men. *Am J Epidemiol* 2018;187(11):2315-2323.
- (144) Moreira JB, Wohlwend M, Wisl6ff U. Exercise and cardiac health: physiological and molecular insights. *Nature Metabolism* 2020;2(9):829-839.
- (145) Nieman DC, Wentz LM. The compelling link between physical activity and the body's defense system. *Journal of sport and health science* 2019;8(3):201-217.
- (146) South AM, Tomlinson L, Edmonston D, Hiremath S, Sparks MA. Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. *Nature Reviews Nephrology* 2020;16(6):305-307.
- (147) Diabetes TL. COVID-19: underlying metabolic health in the spotlight. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology* 2020.
- (148) Cheval B, Sieber S, Maltagliati S, Millet GP, Formánek T, Chalabaev A, et al. Muscle strength is associated with COVID-19 hospitalization in adults 50 years of age and older. *MedRxiv* 2021.
- (149) Laukkanen JA, Voutilainen A, Kurl S, Araujo CGS, Jae SY, Kunutsor SK. Handgrip strength is inversely associated with fatal cardiovascular and all-cause mortality events. *Ann Med* 2020;52(3-4):109-119.
- (150) Okazaki T, Ebihara S, Mori T, Izumi S, Ebihara T. Association between sarcopenia and pneumonia in older people. *Geriatrics & gerontology international* 2020;20(1):7-13.
- (151) Wang P, Li Y, Wang Q. Sarcopenia: an underlying treatment target during the COVID-19 pandemic. *Nutrition* 2021;84:111104.
- (152) Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet* 2020;395(10229):1054-1062.
- (153) Zbinden-Foncea H, Francaux M, Deldicque L, Hawley JA. Does high cardiorespiratory fitness confer some protection against proinflammatory responses after infection by SARS-CoV-2? *Obesity* 2020;28(8):1378-1381.

- (154) Maximal exercise capacity is inversely related to hospitalization secondary to coronavirus disease 2019. *Mayo Clinic Proceedings*; 2020.
- (155) Nieman DC, Wentz LM. The compelling link between physical activity and the body's defense system. *Journal of sport and health science* 2019;8(3):201-217.
- (156) Salgado-Aranda R, Pérez-Castellano N, Núñez-Gil I, Orozco AJ, Torres-Esquivel N, Flores-Soler J, et al. Influence of Baseline Physical Activity as a Modifying Factor on COVID-19 Mortality: A Single-Center, Retrospective Study. *Infectious Diseases and Therapy* 2021:1-14.
- (157) Yates T, Razieh C, Zaccardi F, Rowlands AV, Seidu S, Davies MJ, et al. Obesity, walking pace and risk of severe COVID-19 and mortality: analysis of UK Biobank. *Int J Obes* 2021:1-5.
- (158) Burtscher J, Millet GP, Burtscher M. Low cardiorespiratory and mitochondrial fitness as risk factors in viral infections: implications for COVID-19. *Br J Sports Med* 2020 Nov 24.
- (159) Silberman DM, Wald MR, Genaro AM. Acute and chronic stress exert opposing effects on antibody responses associated with changes in stress hormone regulation of T-lymphocyte reactivity. *J Neuroimmunol* 2003;144(1-2):53-60.
- (160) Edwards KM, Burns VE, Allen LM, McPhee JS, Bosch JA, Carroll D, et al. Eccentric exercise as an adjuvant to influenza vaccination in humans. *Brain Behav Immun* 2007;21(2):209-217.
- (161) Edwards KM, Burns VE, Reynolds T, Carroll D, Drayson M, Ring C. Acute stress exposure prior to influenza vaccination enhances antibody response in women. *Brain Behav Immun* 2006;20(2):159-168.
- (162) Valenzuela PL, Simpson RJ, Castillo-García A, Lucia A. Physical activity: a coadjuvant treatment to COVID-19 vaccination? *Brain Behav Immun* 2021.
- (163) McGrath R, Carson P, Jurivich D. It Is Important to Examine Physical Functioning and Inflammatory Responses During Post-Hospitalization COVID-19 Recovery. *The Journal of Frailty & Aging* 2021:1-2.

## ANEXOS