



Federación Panamericana e Ibérica de Medicina Crítica y Terapia Intensiva – FEPIMCTI

RECOMENDACIONES PARA LA TERAPIA NUTRICIONAL DE PACIENTES CRÍTICOS CON COVID-19

COMITÉ DE NUTRICIÓN DE LA FEPIMCTI

Dr. Alfredo A. Matos A. FCCM

Cirugía General - Medicina Crítica
Jefe de UCI Cirugía Complejo
Hospitalario DR AAM -Panamá
Consejo de FEPIMCTI
ExPresidente de FELANPE

Dr Víctor Sánchez Nava

Director del Comité de Nutrición
Medicina Interna - Medicina Crítica
Jefe del Servicio de Medicina Crítica
Director Académico Tecnológico de
Monterrey –Expresidente del COMMEC

Dr. Agamenon Quintero

Medicina Crítica - Cuidados Intensivos
Jefe de Medicina Crítica
IMAT Oncomedica
Montería – Colombia
VicePresidente de FEPIMCTI

Dr. José Vergara

Medicina Interna - Medicina Crítica
Jefe de UCI – Hospital Guasmo Sur
Director Carrera Medicina Crítica
Universidad Espiritu Santo
Guayaquil -Ecuador Consejo FEPIMCTI

Mgter. Carolina Méndez

Nutricionista – Dietista
Mgter en Epidemiología Clínica
Docente de Cátedra Asistencial
Pontificia Universidad Javeriana
Bogotá – Colombia

Lic Kirenia Petterson

Nutricionista
Dietista
Cuidados Intensivos
Complejo Hospitalario DR AAM
Ciudad de Panamá

Dr. Juan Carlos Castillo

Medicina Interna
Nutrición Clínica
ExPresidente de FELANPE
Hospital Regional de Morelia
Morelia – México

Dr. Max Arroyo

Medicina Interna – Medicina Crítica
Jefe de UCI Clínica Santa Sofía
Profesor Facultad de Medicina
Universidad Central de Venezuela
Caracas - Venezuela



Federación Latinoamericana de
Enfermería en Cuidados Intensivos



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 evaluado toda la literatura disponible al momento, algunas relacionadas exclusivamente al COVID-19 y otras, tomando en cuenta que hay poca literatura específica, han sido extrapoladas del manejo diario de los pacientes graves y con ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome). Hemos consultado las Guías ASPEN 2016 y 2020, Guías ESPEN 2019 y 2020 y muchas otras publicaciones. Hemos podido consensuar una lista de recomendaciones nutricionales que puedan servir de orientación nutricional a los intensivistas que están manejando estos pacientes graves.

INTRODUCCIÓN

El 31 de diciembre de 2019, China informó casos de enfermedades respiratorias en humanos que aparece 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 83,000 infectados, Italia más de 209,000, España más de 213,000 y Estados Unidos más de 1.1 millón de infectados. Con total mundial de más de 240,000 muertes al 01 de mayo de 2020. La mayoría han muerto en Cuidados Intensivos

De esta cifra tan exorbitante, la óptima terapia nutricional juega un papel crucial durante el desarrollo de la enfermedad. Maruyama et al.⁵ Estudiaron 1,345 pacientes con influenza encontrando que la malnutrición es un factor pronóstico de mayores complicaciones y de mayor mortalidad. Reyes et al⁶ observa los predictores de mortalidad por influenza en análisis multivariados como son: el tipo de virus (OR: 7.1 CI:4.55-8.77), malnutrición (OR: 25.0 CI:18.56-33.13), infección adquirida en el hospital (OR: 12.2 CI:10.11-14.88), insuficiencia respiratoria (OR: 125.8 CI:101.12-138.11), infiltrado pulmonar en la Rx tórax (OR: 6.0 CI:3.21-9.06).

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 eficiente⁷, 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-3,⁸ 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 zinc y las vitaminas liposolubles (sobre todo la A, D y E)⁹; 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 ésta función inmunológica depende de la presencia de nutrientes en el lumen intestinal. El GALT es un órgano linfoide secundario, que se encarga de procesar aquellos antígenos que interaccionan con la mucosa intestinal y de diseminar la respuesta inmunitaria.

EVALUACION 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 2020¹⁰ recomiendan utilizar el MUST¹¹ o el NRS-2002¹². Es importante recordar el último consenso avalado por las más importantes sociedades de nutrición clínica del mundo, que son los criterios de GLIM (Global Leadership Initiative on Malnutrition)¹³ utilizando criterios fenotípicos y etiológicos. Ver Tabla 1 Para considerar al paciente malnutrido debe presentar, al menos, un criterio fenotípico y un criterio etiológico.

Tabla 1 CRITERIOS GLIM
Global Leadership Initiative on Malnutrition
Malnutrición: al menos un criterio fenotípico y uno etiológico

CRITERIOS FENOTIPIICOS			CRITERIOS ETIOLOGICOS	
Pérdida de peso involuntaria	Índice de Masa Corporal IMC	Reducción de la masa muscular	Reducción de la ingesta o asimilación de alimentos	Inflamación
>5% en los últimos 6 meses o >10% en más de 6 meses	< 20 en < 70 años o < 22 en > 70 años	Reducción de la masa corporal por técnicas validadas de composición corporal	≤ 50% > 1 semana o ≤ 100% > 2 semanas o cualquier condición gastrointestinal crónica que altere la asimilación de alimentos	Lesión o Inflamación aguda Patología crónica inflamatoria

Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, et al., GLIM Core Leadership Committee, GLIM Working Group. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - a consensus report from the global clinical nutrition community. Clin Nutr 2019;38:1-9

En vista de que este coronavirus es altamente contagioso, no deber ser obligatorio que la 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 (EPP) adecuado: mascarilla N-95, pantalla facial, mameluco o jumper, doble guantes y protector de calzado. En ausencia de una evaluación nutricional estos pacientes críticos con COVID-19 deben iniciar Terapia Nutricional < 48 horas 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.

NUTRICION ENTERAL (NE)

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 cuidados con la tos y difusión de aerosoles que se pueden generar^{14,15}. 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 considerara VRG (Volumen Residual Gástrico) alto >500cc y requiere detener la NE y esperar, aunque no hay consenso en esta cifra. Es preferible iniciar procinéticos de forma rutinaria.¹⁶

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-10 empeore 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 $PaO_2/FIO_2 < 150$ con $FIO_2 > 50\%$.¹⁷

No existe evidencia que indique que nutrición enteral durante la posición prono aumento 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.^{18,19}

Se recomienda que en posición prono el paciente tenga una elevación del tórax entre 10-25° (posición de Trendelenburg inversa)¹⁴

NUTRICION PARENTERAL (NP)

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 (NPP) en la población que no alcanza el objetivo proteico energético por nutrición oral o enteral¹⁰.

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 ventilación mecánica no invasiva (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 nutrición enteral (NE) que puede generar inanición del paciente, especialmente en las primeras 48 horas de estadía en la UCI y un mayor riesgo de malnutrición y complicaciones relacionadas. Por lo tanto, la NPP puede considerarse en estas condiciones¹⁰.

La isquemia intestinal es rara en estado de shock, y los experimentos clínicos informan una incidencia general del 0,3%. Una probable ventaja de la NP temprana evitará las preocupaciones por la isquemia intestinal y reducirá la transmisión de aerosoles de gotitas al personal de salud al evitar los procedimientos involucrados en la colocación de la sonda enteral¹⁴.

En los pacientes de la UCI que no toleran la dosis completa de NE durante la primera semana, el inicio de NP debe considerarse caso por caso. NP no debe iniciarse hasta que se hayan intentado todas las estrategias para maximizar la tolerancia NE¹⁰.

La NE debe mantenerse y la NP debe considerarse fuertemente en pacientes con intolerancia gastrointestinal que se manifiesta por dolor abdominal inexplicable, náuseas, diarrea, distensión abdominal significativa, asas dilatadas de intestino delgado y grueso con niveles de aire / líquido, neumatosis intestinal o aumento del drenaje nasogástrico¹⁴

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 farmacéutico 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 antiinflamatorios²⁰.

Una mejor comprensión de los beneficios observados ha sido recientemente apoyada por el descubrimiento y explicación de las moléculas de proresolución 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 tejidos²¹.

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 inmunológica²².

Las Guías ESPEN 2019 en Terapia Intensiva recomiendan¹⁶:

- 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 hipermetabolismo²³.

CALORIAS

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 25-30Kcal/Kg/día. Lo ideal es usar la Calorimetría Indirecta a través de un equipo validado por ESPEN (COSMED Q-NRG) según el estudio ICALIC^{10,24}. Garantizándose previamente que el personal cuente con Equipo de Protección Personal (EPP) adecuado y menor riesgo de contaminación y posteriormente esterilidad del equipo. ESPEN 2020¹⁰ 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 ASPEN¹⁴ recomiendan iniciar con 15-20Kcal/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-19²⁵ también recomiendan iniciar con 15-20Kcal/Kg/día durante los primeros 4 días en UCI y después progresar a 25Kcal/Kg/día.

PROTEINAS

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 2020¹⁰ 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. Pacientes graves recomiendan 1.3g/Kg/día¹⁰

Las Guías ASPEN¹⁴ recomiendan el uso de fórmulas hiperproteicas para alcanzar una meta de 1.2-2.0 g/kg/día. Las Guías Brasileñas²⁵, y Guías Españolas²⁶ 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 al aporte de proteínas en estos pacientes críticos, ya existe suficiente literatura publicada^{27,28,29,30} 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 “formulas renales” tienen doble densidad calórica y en su composición presentan mayor proporción de grasas; usar esta fórmulas, sólo para lograr un mayor aporte proteico, sin considerar que se ofrece igualmente un alto contenido de grasas y carbohidratos 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: 2.5g/k/día.¹⁵

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 neutrófilos.³¹⁻³³ 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 tisulares.³⁴ 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 está involucrada en numerosas funciones celulares, entre ellas el mantenimiento del equilibrio ácido-básico, la actividad antioxidante, y la síntesis de macromoléculas indispensables en la homeostasis como los neurotransmisores y los ácidos nucleicos.³⁵ La Glutamina participa en los mecanismos de preservación de la función metabólica tisular en estados de estrés, sostiene la producción de ATP después de la sepsis y la injuria, provee a las subpoblaciones celulares en rápido crecimiento y proliferación de átomos de carbono y nitrógeno, y ayuda a atenuar la resistencia a la insulina. La Glutamina

protege también a las células y los tejidos de la injuria y la agresión a través de la expresión aumentada de las proteínas HSP (Heat-Shock-Proteins), la atenuación de la disfunción de la barrera intestinal, y la disminución de la apoptosis.³⁶

Glutamina inhibe la expresión del Factor Nuclear kappaBeta(NF-kB) una molécula capaz de activar la expresión de cerca de 100 genes proinflamatorios^{37,38}

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 publicaciones^{39,40,41,42} 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 0.2-0.4g/Kg/día, o cuando se utilice el Dipéptido Ala-Glut es de 0.3-0.6g/Kg/día.⁴¹

Es preciso recordar que aquellos pacientes críticos que hagan falla renal o falla hepática está contraindicado el uso de Glutamina basado principalmente en el estudio REDOXs⁴³. Excepto si están en hemodiálisis, sí se puede suplementar glutamina enteral o parenteral según la indicación. Recordar que en el estudio REDOXs se le dio Glutamina parenteral y enteral a pacientes con contraindicaciones de recibirla: estado de shock, falla renal, falla hepática, dosis muy altas. Eran pacientes muy graves que mantenían criterios de exclusión para cualquier estudio de nutrición clínica.

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 ON(óxido nítrico). 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).⁴⁴ 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 patógenos.⁴⁵

La gran mayoría de los estudios que han medido la concentración de arginina en pacientes sépticos han encontrado muy bajos niveles de ella⁴⁶, justificando su aporte extra: incluyendo a los pacientes sépticos como parte de las patologías dentro del “Síndromes con Deficiencia

de Arginina”, donde además de los pacientes sépticos, se encuentran patologías como el cáncer, trauma, cirugía, anemia hemolítica, etc.

La producción de arginina en todo el cuerpo y la síntesis de ON fueron similares en pacientes con sepsis, shock séptico y controles sanos⁴⁷, a pesar del aumento de la proteólisis en la sepsis. El paciente séptico tiene activada la arginasa, menores niveles de citrulina (precursor de arginina), menores niveles de ON⁴⁸, inclusive se administró arginina intravenoso, en dosis progresivas, en pacientes en shock séptico⁴⁹ y no hubo ningún cambio hemodinámico nocivo en la FC, PA, PAM, PCWP, RVS.

Las Guías ASPEN 2016 contraindican el uso de arginina en sepsis. Pero su punto de corte fue el 31 de Dic 2013, es decir al salir en Feb 2016 ya tenían 3 años de atraso, además no incluyen muchos estudios posteriores a favor de arginina en sepsis. Si al administrar estos farmaconutrientes (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 así⁵⁰:

-Oxido Nítrico inhibe la replicación viral del SARS CoV al frenar la palmitilación de la proteína S⁵¹

-Oxido Nítrico inhibe la replicación viral y la síntesis de RNA

-La vía de las Toll Like Receptor se activa y favorece la síntesis de óxido nítrico sintetasa, la cual actúa sobre el sustrato arginasa para producir más óxido nítrico⁵²

El genoma del virus de la actual epidemia (virus SARS-CoV-1) tiene más del 70% de similitud con el SARS-CoV. Por consiguiente, podemos inferir que el óxido nítrico derivado de mayor aporte de Arginina tendrá un papel fundamental en la Terapia Nutricional con los pacientes graves con COVID-19.⁵³

Estos pacientes graves con COVID-19 pueden perpetuarse en Cuidados Intensivos convirtiéndose en pacientes críticos crónicos (> 21 días en UCI)⁵⁴ los cuales tienen una amplia diseminación de células mieloides supresoras las cuales expresan altos niveles de Arginasa,⁵⁵ 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^{45,56} 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.

CARBOHIDRATOS

La glucosa continúa siendo el principal sustrato calórico en el paciente crítico. Una perfusión de glucosa a 4 mg/kg/min sólo 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 carbohidratos representan el 50% de los requerimientos energéticos totales, aunque este porcentaje puede variar en dependencia de factores individuales y de la gravedad de la agresión.²⁶ Como consecuencia de su aporte y del estrés metabólico se produce hiperglucemia, que se ha asociado con peores resultados clínicos⁵⁴. por ello se han realizado múltiples estudios y metaanálisis^{59,60}, 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 180mg/dl estarían relacionados con peores resultados clínicos, sobre todo en complicaciones infecciosas, y el intento de mantener valores inferiores a 140mg/dl se asociaría con una mayor incidencia de hipoglucemias graves.

Las formulas nutricionales con alto contenido calórico (> 1.5kcal / 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 gastrointestinal.⁶¹

Con respecto la proporción de fórmulas de carbohidratos a grasas ESPEN recomienda una proporción de energía de grasas y carbohidratos entre 30:70 (sujetos sin deficiencia respiratoria) a 50:50 (pacientes ventilados).¹⁰

Las formulas isocaloricas/isoproteicas y/o específicas para pacientes diabéticos no responden a los requerimientos proteicos de un paciente hipercatabólico. La hiperglucemia ocurre por la resistencia periférica a la insulina debido a la respuesta inflamatoria por la gran cantidad de citoquinas circulando. Usar fórmulas para restringir el aporte de carbohidratos no afecta esta respuesta inflamatoria.

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^{62,63}. En comparación con los carbohidratos, 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 – 1.5g/Kg/día²⁶

Existe sobrada evidencia del efecto antiinflamatorio de los ácidos grasos omega-3 en ARDS y otras patologías inflamatorias^{64,65,66,67}, para recomendarlos a pacientes con COVID-19, sobre todo a los pacientes críticos^{10,14}

Hoy se le presta atención a las resolvinas.⁶⁸ Las resolvinas son productos de la transformación enzimática de los ácidos grasos ω 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 inflamatoria local 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 lesión⁶⁹

En virtud de las propiedades antiinflamatorias de los ácidos grasos poliinsaturados ω 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 mecánica.⁷⁰

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 2-3g/día.^{16,71,72,73}

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 virales⁷⁴. Esta noción ha sido confirmado en una reciente revisión de Lei Zhang y Yunhui Liu⁷⁵ quien propuso que además de las vitaminas A y D también las vitaminas B, vitamina C, ácidos grasos poliinsaturados omega-3, así como selenio, el zinc 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 un amplia gama de efectos sobre la salud del cuerpo puede regular las vías de señalización de los TLR (Toll Like Receptors)⁷⁶

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 intacta.⁷⁷ 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. Sólo 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 patógenos.⁷⁸ 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 influenciar 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.

El betacaroteno como precursor de la vitamina A es importante para impedir el desarrollo de enfermedades autoinmunes. El mecanismo por el cual la vitamina A y los retinoides inhiben la replicación del sarampión es un elemento de regulación positiva de la respuesta inmune innata en células espectadoras no infectadas, haciéndolas refractarias a productivas infección durante rondas posteriores de replicación viral.

Por lo tanto, la vitamina A podría ser una opción prometedora para el tratamiento de este nuevo coronavirus y la prevención de infección pulmonar

Especialmente importante en este caso es la combinación con la vitamina D, ya que las vitaminas A y D actúan colaborando estrechamente y sólo juntas forman un equipo fuerte. Aunque la ingesta de vitamina A sea suficiente, ésta no tendrá el efecto deseado si existe una carencia de vitamina D. Si el aporte de una de las dos vitaminas es deficiente, la otra no actuará de forma óptima. 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 graves.⁷⁹

Una administración insuficiente de vitaminas puede acarrear consecuencias negativas para el sistema inmunitario. Por ejemplo, la carencia de vitamina B1 se ha asociado a un mayor riesgo de padecer infecciones parasitarias. En el caso de una deficiencia de vitamina B6, se ha observado in vitro una merma de la inmunidad celular en personas sanas de edad avanzada. Este efecto adverso se consiguió retraer con una administración suficiente de vitamina B6⁸⁰

VITAMINA C

El ácido ascórbico,⁸¹ Se trata de una vitamina esencial, que no puede ser sintetizada por el ser humano, tiene numerosas propiedades biológicas comprobadas (antiinflamatorias, antioxidantes, inmunoestimulantes, antivirales)^{82,83} 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 corticosteroides.⁸⁴ 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-κB mediante la inhibición de la fosforilación inducida por el factor de necrosis tumoral α (TNFα) de la quinasa kappa-B inhibitoria (quinasa IκB)

La vitamina C también es compatible con las funciones inmunes y protege contra la infección causada por un coronavirus⁸⁵. Atherton et al⁸⁶ informaron que la vitamina C aumentó la resistencia de cultivos de órganos traqueales de embriones de pollo a la infección por coronavirus aviar.

Tres ensayos controlados en humanos había informado que había una incidencia significativamente menor de neumonía en grupos suplementados con vitamina C, lo que sugiere que la vitamina C podría prevenir la susceptibilidad a infecciones del tracto respiratorio inferior bajo ciertas condiciones.⁸⁷ El COVID-19 había sido reportado a causar infección del tracto respiratorio inferior, por lo que la vitamina C podría ser una de las opciones efectivas para el tratamiento de COVID-19.

Si bien se desconoce la dosis óptima de ácido ascórbico, se sugiere 3 g IV cada 6 horas. Cabe señalar que en presencia de hierro libre (liberado de la ferritina), el ácido ascórbico puede tener efectos prooxidantes. Por lo tanto, la PCR y Ferritina deben ser monitoreadas de cerca; en aquellos pacientes que aumentan la Ferritina y la PCR, se debe considerar reducir la dosis a 1.5 g cada 6 horas.⁸⁸

Megadosis de vitamina C sobresaturan el suero con oxalato y puede provocar la deposición de tejido y la cristalización en el riñón y formar cálculos renales. Tiamina activa la glioxilato aminotransferasa la cual reduce al glioxilato a CO₂ y no a oxalato evitando la formación de cálculos renales.

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.^{89,90}

Antes de que aparecieran los antibióticos, se trataba a los pacientes de tuberculosis con aceite de hígado de bacalao y rayos UV. Los motivos por los cuales esta terapia funcionaba

se descubre muchos años después. Hoy en día se sabe que estos “tratamientos” aportan gran cantidad de vitamina D, que a su vez facilita la formación de catelicidina, una sustancia antimicrobiana producida por el propio cuerpo y que actúa contra las bacterias de la tuberculosis. Se han demostrado que los pacientes de tuberculosis presentan unos niveles bajos de vitamina D.^{91,92}

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. Sólo cuando pasan de ser células normales del sistema inmunitario a convertirse en células asesinas son capaces de eliminar a los invasores.⁹³ Por lo tanto, la carencia de vitamina D parece estar asociada a un mayor riesgo de padecer infecciones del aparato respiratorio superior.⁹⁴

Se consideran valores séricos bajos < 20ng/ml. Las dosis recomendadas son de 2,000 a 4,000 UI/día.

VITAMINA E

El término vitamina E da nombre a un grupo de 8 vitaminas liposolubles, de las cuales el alfa-tocoferol es la más importante debido a su gran importancia para el hombre. La vitamina E pertenece a los antioxidantes, que pueden proteger contra los radicales libres. Esta vitamina lleva a cabo su función más importante en las membranas celulares, donde protege las paredes celulares de las moléculas dañinas y propensas a la reacción que también se originan en el transcurso de la resistencia inmunitaria que ofrece el propio cuerpo.⁹⁵

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 inmunitario.⁹⁶

El sistema inmunitario de las personas mayores se va debilitando. Una muestra de ello es que las células T, que son importantes para la función de defensa, se debilitan. Varios estudios han mostrado que la vitamina E podría mejorar la función de las células T en personas de edad avanzada. Además, algunos estudios apuntan a que una administración suficiente de vitamina E puede reducir las infecciones de las vías respiratorias superiores y los resfriados. Pero también la vitamina E desarrolla mejor sus fuerzas en equipo, ya que sólo puede desplegar sus efectos en interacción con la vitamina C.

Se debe administrar Vit E: 15-20mg/día

TIAMINA (B1)

Pirofosfato de tiamina (TPP), la forma activa de la tiamina, está envuelto en varias funciones enzimáticas asociadas con el metabolismo de los carbohidratos, aminoácidos de cadena ramificada, y los ácidos grasos. La tiamina (vitamina B1) es un cofactor esencial para la piruvato deshidrogenasa (PDH) y alfa-cetoglutarato, sin los cuales la glucosa no puede entrar en el ciclo de Krebs⁹⁷. La función de la PDH inadecuada detiene el metabolismo aerobio mitocondrial, forzando la producción de energía a proceder a través del metabolismo anaeróbico. Este trastorno metabólico puede conducir a acidosis refractaria, colapso cardiovascular y potencialmente muerte. 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 mortalidad⁹⁸. 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 sitio⁹⁹. Por lo tanto, es probable que la deficiencia de tiamina agrave la lesión mitocondrial oxidativa y el fallo bioenergético causado por el agotamiento de la vitamina C.

La dosis recomendada es de 200mg 2-3 veces/día.

ZINC

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. Incremento de zinc 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 zinc disminuyen la respuesta inmune, el mecanismo exacto por el que el zinc regula esta respuesta no está muy claro.¹⁰⁰

Aumentando la concentración de Zinc intracelular se puede deteriorar la replicación de una variedad de virus de RNA.¹⁰¹ Además, el zinc inhibe la replicación del coronavirus del SARS (SARS-CoV). Por lo tanto, suplemento de zinc puede tener efecto no solo en los síntomas relacionados con COVID-19 como diarrea e infección del tracto respiratorio inferior, pero también en COVID-19.

Un reporte reciente sugiere que el zinc controla el cambio regulatorio de la respuesta inmune, o sea, que ante los estímulos antigénicos es uno de los elementos que decide la conducta que debe tomar el sistema inmunológico¹⁰² producir anticuerpos y elementos efectoros del componente humoral bajo los influjos de citocinas liberadas por la célula cooperadora TH2; o llevar la respuesta al polo contrario dominado por las citocinas que se liberan por la TH1 que determinan una respuesta celular. Se plantea, además, la hipótesis de que los niveles de zinc y cobre intracelulares son inversamente proporcionales a las posibilidades de replicación intracelular del VIH y de la mayoría de los parásitos de vida intracelular como *Mycobacterium*

leprae, *Schistosoma*, *Leishmania*, etc. Se conoce que el zinc es protector de la apoptosis o muerte celular programada, una suerte de suicidio en masa que ocurre en los procesos de maduración y desarrollo de las células inmunocompetentes, sobre todo los linfocitos T. El zinc (Zn ++) inhibe la ARN polimerasa dependiente de ARN viral (replicasa). La cloroquina y la hidroxiclороquina son potentes ionóforos de Zn que aumentan las concentraciones intracelulares de Zn. La recomendación diaria es de 75-100mg/día.

SELENIO

El selenio es un oligoelemento esencial para los cambios redox en los mamíferos.¹⁰³ El estado nutricional del huésped juega un papel muy importante en la defensa contra enfermedades infecciosas.¹⁰⁴ La deficiencia nutricional impacta no solo la respuesta inmune sino también al virus en sí. La 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 oxidativo.¹⁰⁵

La Deficiencia en selenio también induce no solo el deterioro del sistema inmunitario del huésped, sino también mutación de las variantes benignas de los virus de ARN a la virulencia¹⁰⁶ Beck et al¹⁰⁷ habían informado que la deficiencia de selenio no solo podía aumentar la patología de una infección por el virus de la influenza pero también impulsar cambios en el genoma del virus coxsackie, permitiendo un virus avirulento para adquirir virulencia debido a la mutación genética.¹⁰⁸ Es porque ese selenio podría ayudar a un grupo de enzimas que, en conjunto con vitamina E, trabaja para prevenir la formación de radicales libres y prevenir el daño oxidativo a las células y tejidos¹⁰⁹.

Por lo tanto, la suplementación selenio podría ser una opción efectiva para el tratamiento de este nuevo virus de COVID - 19. La dosis recomendada es 100ug/día.

MELATONINA Y QUERCETINA

Sobre la Melatonina es una neurohormona se produce en la glándula pineal controlador del ciclo diario del sueño y se conoce que tiene acciones tanto antioxidantes como antiinflamatorias,¹⁰⁹ Y su producción se reduce o anula a partir de los 30-40años, lo que reduce la capacidad de defensa ante agresiones por gérmenes. Se ha postulado que un aporte de 1-2mg/noche en profilaxis y 6-12mg/noche en tratamiento del COVID-19.

También se ha postulado a la Quercetina,¹⁰⁹ siendo el flavonoide más abundante en la dieta humana (ejm cebolla roja) con potentes propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. La quercetina es un potente refuerzo inmunológico y antiviral de amplio espectro. También, puede inhibir la liberación de citoquinas proinflamatorias, lo que puede ser beneficioso contra el COVID-19.

ECMO

La oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) es una estrategia de atención de apoyo para oxigenar y ventilar a pacientes con SDRA grave con hipoxemia y / o hipercapnia refractaria, cuando la posición prono no logra revertir la hipoxemia severa.¹¹⁰ Aún no hay datos disponible para apoyo nutricional durante ECMO en la enfermedad COVID-19. Una de las principales barreras para NE durante ECMO es la percepción de que los pacientes con ECMO corren el riesgo de vaciamiento gástrico tardío e isquemia intestinal.

Los datos de observación temprana de Ridley et¹¹¹ al encontraron isquemia intestinal en el 4.5% de 107 pacientes en ECMO que reciben NE. Otros datos de observación muestran la seguridad y la tolerabilidad de suministro de NE gástrico durante ECMO.¹¹² Extrapolación de datos de observación del H1N1 pandemia, la mayoría de los pacientes toleraron NE temprana dentro de las 24 horas de iniciar ECMO. En el más grande estudio observacional de NE durante la ECMO venoarterial (VA), Ohbe et al¹¹³ encontraron que NE temprana, en comparación con la NE retrasada, se asoció con una mejora en la mortalidad a los 28 días y cero incidencia de isquemia intestinal. Por lo tanto, recomendamos comenzar la dosis baja temprana (trófica) NE en aquellos en ECMO con monitoreo cercano para EFI y avance lento hacia la meta durante la primera semana de enfermedad crítica.

DISFAGIA

Se considera que más del 60% de los pacientes críticos que han estado en ventilación mecánica, después de intubación endotraqueal prolongada y traqueostomía desarrollan disfagia persistente que les impide alimentarse adecuadamente por vía oral. Deben ser evaluados por fonoaudiología para descartar riesgo de broncoaspiración, de lo contrario deberán nutrirse por sonda naso u oroenteral.

El trastorno de deglución posterior a la extubación podría prolongarse por hasta 21 días principalmente en ancianos y después de una intubación prolongada^{114,115}, lo que hace que esta complicación sea particularmente relevante para pacientes con COVID-19. Hasta el 24% de los pacientes mayores fueron reportados ser alimentado por sonda tres semanas después de la extubación¹¹⁶ La presencia de disfagia grave posterior a la extubación se asoció con desenlace fatal, incluida neumonía, reintubación y mortalidad hospitalaria.

En estos casos se puede implementar nutrición mixta (NE + NP).

EJERCICIO FISICO 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).^{117,118} La gran

mayoría de los pacientes críticos sedados en ventilador mecánico presentan los siguientes cambios:

- A las 4 horas: deterioro muscular
- A las 8 horas: contracturas musculares
- A las 48 horas: 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^{119,120}. 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 están son recomendaciones para COVID-19 que ameritan manejo en Cuidados Intensivos por su condición de gravedad. Las Tablas 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 que se encuentre el paciente según ESPEN¹⁰.

Tabla 2
RECOMENDACIONES GENERALES DE TERAPIA NUTRICIONAL
PARA PACIENTES GRAVES COVID-19

RECOMENDACIONES	MICRONUTRICNTES
<ul style="list-style-type: none"> -Evaluación Nutricional MUST, NRS-2002 – Calorimetría Indirecta -Iniciar < 48 horas de UCI -Nutrición Enteral -Parenteral: contraindicada la NE o no se tolera la NE 	<ul style="list-style-type: none"> -Vitamina A: 700-900ug/día -Tiamina(B1): 200mg 2/día -Ribloflavina(B2): 50ug/día -Niacina (B3): 16mg/día -Acido Pantoténico (B5): 5mg/día -Piridoxina (B6): 1.3mg/día -Biotina (B7): 250ug/día -Cianocobalamina (B12): 50ug/día
MACRONUTRIENTES	
<ul style="list-style-type: none"> -Calorías:10-15Kcal/Kg/día (1-4 días) 25-30Kcal/Kg/día (> 4 días) -Proteínas: 1.5 – 2.0 g/Kg/día Glutamina: 0.3-0.5g/Kg/día Arginina: 15-20g/día -Carbohidratos: 3-5 g/Kg/día Glucemia < 180mg/dl Lípidos: 0.5-1.5g/Kg/día Omega-3 (EPA-DHA): 2-3g/día 	<ul style="list-style-type: none"> -Vitamina C: 2g IV c/6-8h -Vitamina D: 2000-4000 UI/día -Vitamina E: 15-20mg/día -Zinc: 75-100mg/día -Selenio: 100ug/día -Ejercicio físico temprano -Evaluar por disfagia

Tabla 3
MANEJO NUTRICIONAL SEGÚN LA FASE EN QUE ESTE EL PACIENTE

SITIO:	SALA	UCI	UCI	SALA
TERAPIA CON OXIGENO O VENTILACION MECANICA	-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 ORGANICA	Neumonía bilateral	ARDS Shock probable	ARDS SFOM	Progresiva recuperación
TERAPIA NUTRICIONAL	tamizaje nutricional -FSN -Enteral o Parenteral	Calorimetría Definir metas Nutricionales CHON: mínimo 1.5g/Kg/día	-Nutrición Enteral o Parenteral Prono Asegurar proteínas -Ejercicio físico	-Evaluar disfagia Si esta presente continuar con sonda enteral o Parenteral -Ejercicio físico

CONCLUSIONES

Esta pandemia de Coronavirus ha tomado por sorpresa a todos los sistemas de salud del planeta, las cifras de contagios y muertes continua 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 a 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, Zinc, Selenio) para fortalecer el sistema inmunológico.

Igualmente la importancia de que los pacientes pueda realizar ejercicio físico temprano, una vez este 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 están enfrentando a estos pacientes graves cada día.

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.* Feb 2020;382(9):872-874.
- 2-Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* Feb 2020;382:727–733.
- 3-Corman VM, Landt O, Kaiser M, Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveillance* Jan 2020;25(3):20000045.
- 4-Bouadma L. Lescure FX, Lucet JC et al. Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. *Intensive Care Med* Apr 2020;46(4):579-582.
- 5-Maruyama T, Fujisawa T, Suga S et al. Outcomes and Prognostic Features of Patients With Influenza Requiring Hospitalization and Receiving Early Antiviral Therapy A Prospective Multicenter Cohort Study. *Chest* 2016;149(2):526-534.
- 6-Reyes L, Arvelo W, Estevez A, Gray J, Moir JC, Gordillo B, et al. Population based surveillance for 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus in Guatemala, 2009. *Influenza Other Respir. Viruses* 2010;4:129-140.
- 7-Sanz A, Celaya S, Gracia P, Gracia ML, Albero R. et al. Inmunonutrición. *Endocrinol Nutr.* 2004; 51(4):202-17
- 8-Calder PC, Kew S. The immune system: a target for functional foods? *Br J Nutr* 2002; 88 (suppl.2): S165-76.
- 9-Vilamor E, Fawzi WW: Effects of vitamin A supplementation on immune responses and correlation with nutritional outcome. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:446-464.
- 10-Barazzoni R et al., ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection, *Clinical Nutrition*, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022>
- 11-Elia M. et al. Malnutrition Advisory Group(MAG). MAG Guidelines for detection and Management of Malnutrition. British Association for Parenteral and Enteral Nutrition, 2000,Redditch,UK
- 12-Kondrup J, Rasmussen H.H, Hamberg O, Stanga Z. Nutritional Risk Screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 2003; 22: 321–336
- 13-Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, et al., GLIM Core Leadership Committee, GLIM Working Group. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - a consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr* 2019;38:1-9
- 14-Martindale R, Patel JJ, Taylor B. et al. Nutrition Therapy in the Patient with COVID-19 Disease Requiring ICU Care Updated April 1, 2020 www.nutriticoncare.com
<https://www.sccm.org/getattachment/Disaster/Nutrition-Therapy-COVID-19-SCCM-ASPEN.pdf?lang=en-US>
- 15-McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM et al. Society of Critical Care Medicine; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. 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 Feb;40(2):159-211.
- 16-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 Feb;38(1):48-79.
- 17-Taccone P, Pesenti A, Latini R, Polli F, Vagginelli F, Mietto C, et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acuterespiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302(18):1977—84.

- 18-Linn DD, Beckett RD, Foellinger K. et al. Administration of enteral nutrition to adult patients in the prone position. *Intensive Crit Care Nur* 2015;31:38-43.
- 19-Reignier J, Dimet J, Martin-Lefevre L, Bontemps F 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(2):210-216.
- 20-Alexander JW, Supp DM. Role of arginine and omega-3 fatty acids in wound healing and infection. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2014;3(11):682-90.
- 21-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(2):151-154.
- 22-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
- 23-Berg A, Rooyackers O, Norberg A, Wernerman J. Elimination kinetics of L-alanyl-L-glutamine in ICU patients. *Amino Acids* 2005 Nov;29(3):221-228.
- 24-Oshima T, Ragussa M, Graf S, Dupertuis YM et al. Methods to validate the accuracy of an indirect calorimeter in the in-vitro setting. *Clin Nutr ESPEN* 2017;22:71-75
- 25-Campos Fuganti L, Alves PB, Duprat G, Costa CR et al. BRASPEN's Nutritional Statement for Coping with COVID-19 in Hospitalized Patients. *BRASPEN J* 2020; 35(1):3-5
- 26-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.
- 27-Patel JJ, McClain CJ, Sarav M, Hamilton-Reeves J et al. Protein Requirements for Critically Ill Patients With Renal and Liver Failure *Nutr Clin Pract.* 2017 Apr;32(suppl 1):101S-111S.
- 28-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(2):217-224.
- 29- Sabatino A, Theilla M, Hellerman 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).
- 30-Hurt RT, McClave SA, Martindale R. et al. Summary Points and Consensus Recommendations From the International Protein Summit *Nutr Clin Pract.* 2017 Apr;32(suppl 1):142S-151S.
- 31-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(6):316-324
- 32-Wells, S. M., Kew, S., Yaqoob, P., Wallace, F. A., & Calder, P. C. (1999). Dietary glutamine enhances cytokine production by murine macrophages. *Nutrition*, 15(11-12), 881-884.
- 33-Calder, P. C., & Yaqoob, P. (1999). Glutamine and the immune system. *Amino acids*, 17(3), 227-241.
- 34-García-de-Lorenzo, A., Zarazaga, A., García-Luna, P. et al. Clinical evidence for enteral nutritional support with glutamine: A systematic review. *Nutrition* 2003;19(9):805-811.
- 35-Wernerman, J. (2008). Clinical use of glutamine supplementation. *The Journal of nutrition*, 138(10), 2040S-2044S.

- 36-Ziegler TR, Ogden LG, Singleton KD et al. Parenteral glutamine increases serum heat shock protein 70 in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2005;31(8):1079-86.
- 37-Chen, G., Shi, J., Qi, M. et al. Glutamine decreases intestinal nuclear factor kappa B activity and pro-inflammatory cytokine expression after traumatic brain injury in rats. *Inflammation Research*, 2008;57(2), 57-64.
- 38-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(6):583-589.
- 39-Vincent JL Metabolic support in sepsis and multiple organ failure: more questions than answers ... [Crit Care Med](#). 2007 Sep;35(9 Suppl):S436-40.
- 40-Sewify K et al. Glutamine in Critically ill Patients – When and How? *J Nutr Diet Prac* 2018;2(2):1-4
- 41-Singer P, Berger MM, Van der Berghe G. et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive care *Clin Nutr* 2009; 28 (2009) 387–400
- 42-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
- 43-Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critical patients. Additional files. *N Engl J Med* 2013;368: 1489-1497.
- 44- Burgos Peláez R, Escudero E, García JM, García de Lorenzo A. Farmaconutrición en el paciente grave. *Nutr Hosp* 2015;32(2):478-488.
- 45-Luiking YC, Poeze M, Ramsay G et al The Role of Arginine in Infection and Sepsis *JPEN* 2005;29:S70-S74.
- 46- Davis JS, Anstey NM. In plasma arginine concentration decreased in patients with sepsis ? A systematic review and meta-analysis [Crit Care Med](#). 2011 Feb;39(2):380-5
- 47- [Kao CC](#), [Bandi V](#), [Guntupalli KK](#), et al. Arginine, citrulline and nitric oxide metabolism in sepsis. *Clin Sci* 2009 Jun 2;117(1):23-30
- 48-Luiking, YC, Poeze, M, Ramsay, G and Deutz, NE. Reduced citrulline production in sepsis is related to diminished de novo arginine and nitric oxide production. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 89, 142–152
- 49-Luiking YC, Poeze M, Deutz NE. Arginine infusion in patients with septic shock increases nitric oxide production without haemodynamic instability *Clin Sci* 2015;128:57-67.
- 50-Akerstrom S, Mousavi-Jazi, Klingström J, Leijon M et al. Nitric Oxide Inhibits the Replication Cycle of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *J Virol* Feb 2005;79(3):1966-1969
- 51-Akerstrom S, Gunalan V, Tat Keng C, Tan YJ et al. Dual effect of nitric oxide on SARS-CoV replication: Viral RNA production and palmitoylation of the S protein are affected. *Virology* 2009;(1)395:1-9
- 52-Abdul-Cader MS, Amarasinghe A, Abdul-Careem MF et al Activation of toll-like receptor signaling pathways leading to nitric oxide-mediated antiviral responses. *Arch Virol* 2016;161(8):2075-2086
- 53-Morita M, Hayashi T, Ochiai M, Maeda M et al. Oral supplementation with a combination of L-citrulline and L-arginine rapidly increases plasma L-arginine concentration and enhances NO Bioavailability. *Biochem Bio Res Comm* 2014;454:53-57
- 54-Moore FA, Phillips S, McClain C, Patel JJ et al Nutrition Support for Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome *Nutr Clin Prac* 2017;32(suppl 1):121S-127S

- 55-Mira JC, Brakenridge SC, Moldawer LL. et al Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome Crit Care Clin 2017;33:245–258
- 56-Popovic PJ, Seh HJ, Ochoa JB. Arginine and Immunity J Nutr 2007;137:1681S-1686S
- 57- Bronte V, Zanovello P. Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. Nature Rev Immunol. 2005;5:641–54.
- 58-Van den Berghe G, Wouters p, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med. 2001;345:1359-67.
- 59-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.
60. 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.
- 61- Bear D, Terblanche E. Critical Care Specialist Group Guidance on management of nutrition and dietetic services during the COVID-19 pandemic. 23rd March 2020. Accessed at: <https://www.bda.uk.com/resource/critical-care-dietetics-guidance-covid-19.html>
- 62-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.
- 63-Grau t, Ruiz de Adana JC, Zubillaga S, Fuerte 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.
- 64-Calder PC. n-3 fatty acids, inflammation, and immunity- Relevance to postsurgical and critically ill patients. Lipids 2004; 39:1147-61
- 65-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.
- 66-Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids 2015;1851:469-484.
- 67-Mayer K, Schaefer MB, Seeger W. Fish oil in the critically ill: From experimental to clinical data. Curr Op Clin Nutr Metab Care 2006;9:140-148.
- 64-Serhan CN, Hong S, Gronert K, Colgan SP, Devchand PR, Mirick G, Moussignac RL. Resolvins: A family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. J Exp Med 2002;196:1025-1037.
- 68-Nathan C, Tracey KJ, Coussens LM, Werb Z, Libby P, Benoit C; et al. Points of control in inflammation. Nature 2002; 420:846-52.
- 69-Pontes-Arruda A. Using parenteral fish oil to modulate inflammatory response. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2010;34: 344–5.
- 70-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.
- 71- 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.
- 72- 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.
- 73-Matos AA. Sobre el lugar y la efectividad de los ácidos grasos omega-3 en la nutrición artificial *Rev Cub Ali Nutr* 2019;29:167-190.
- 74-Semba RD, Tang AM. Micronutrients and the pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Br J Nutr* 1999;81:181-189.
- 75-Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systematic review. *J Med Virol* 2020;92:479-490.
- 76-Faghfour AM, Zarrin R, Maleki V, Payahoo L. et al. A comprehensive mechanistic review insight into the effects of micronutrients on toll-like receptors functions. *Pharmacol Res* 2020;152:104619
- 77-Kim CH. Roles of retinoic acid in induction of immunity and immune tolerance. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2008; 8(4):289–94.
- 78-Moro J. R. et al. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol*. 2008; 8(9):685–98.
- 79-Wintergerst E.S. et al. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann. Nutr. Metab*. 2007; 51(4): 301–323.
- 80-Krishna S. et al. Thiamine deficiency and malaria in adults from Southeast Asia. *Lancet*. 1999; 353(9152):546–9.
- 81-Marik PE Hydrocortisone, Ascorbic Acid and Thiamine (HAT Therapy) for the Treatment of Sepsis. *Focus on Ascorbic Acid Nutrients* 2018, 10, 1762
- 82-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 Jan 1;46(1):78-87
- 83-Teng J, Pourmand A, Mazer-Amirshahi M. Vitamin C: The next step in sepsis management? *J Crit Care*. 2018 Feb;43:230-234
- 84-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 Jun;151(6):1229-1238
- 85-Hemila H. Vitamin C and SARS coronavirus. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52:1049-1050.
- 86-Atherton JG, Kratzing CC, Fisher A. The effect of ascorbic acid on infection chick-embryo ciliated tracheal organ cultures by coronavirus. *Arch Virol*. 1978;56:195-199.
- 87-Hemila H. Vitamin C intake and susceptibility to pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16:836-837.
- 88-Langlois PL, Manzanares W, Adjikari NJ, Lamontagne F et al. Vitamin C Administration to the Critically Ill: A Systematic Review and Meta-Analysis *JPEN* 2019;43:335-346
- 89-Urashima M. et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in school children. *Am J Clin Nutr*. 2010; 91(5):1255–60.
- 90-Bartley J. Vitamin D, innate immunity and upper respiratory tract infection. *J Laryngol Otol*. 2010; 124(5):465–9.
- 91-Ginde A. A. et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2009; 169(4):384–90.
- 92-Bikle D. D. Vitamin D and the immune system: role in protection against bacterial infection. *Current Opinion in*

Nephrology and Hypertension. 2008; 17(4):348–52.

93-Adams J. S. and Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*. 2008; 4(2):80–90.

94-Langlois PL, D'Aragon F, Manzanares W. Vitamin D in the ICU: More sun for critically ill adult patients? *Nutrition* 2019;173-178

95-Weber S. U. et al. Low serum alpha-tocopherol and selenium are associated with accelerated apoptosis in severe sepsis. *Biofactors*. 2008; 33 (2):107–119.

96-Meydani S. N. et al. Vitamin E and respiratory tract infections in elderly nursing home residents. *JAMA*. 2004, 292, 828–836.

97-Holmber MJ, Moskowitz A, Patel PV et al. Thiamine in septic shock patients with alcohol use disorders: An observational pilot study *J. Crit Care* 2018;43:61-64

98-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 Feb;44(2):360-7

99-Gibson, G.E.; Zhang, H. Interactions of oxidative stress with thiamine homeostasis promote neurodegeneration. *Neurochem. Int*. 2002, 40, 493–504

100-Prasad AS. Effects of zinc deficiency on Th1 and Th2 cytokine shifts. *J Infect Dis*. 2000 Sep;182 Suppl 1:S62-S68.

101-te Velthuis AJW, van den Worm SHE et al. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLOS Pathog*. 2010;6(11):e1001176.

102-Maares M , Haase H. Zinc and immunity: an essential interrelation. *Arch Biochem Biophys*. 2016 1 de diciembre; 611: 58-65

103-Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet*. 2012;379: 1256-1268.

104-Beck MA, Matthews CC. Micronutrients and host resistance to viral infection. *Proc Nutr Soc*. 2000;59:581-585.

105-Guillin OM, Vindry C, Ohlmann T, Chavatte L. Selenium, selenoproteins and viral infection. *Nutrients*. 2019;11:2101

106-Harthill M. Review: micronutrient selenium deficiency influences evolution of some viral infectious diseases. *Biol Trace Elem Res*. 2011; 143:1325-1336.

107-Beck MA, Nelson HK, Shi Q, et al. Selenium deficiency increases the pathology of an influenza virus infection. *FASEB J*. 2001;15: 1481-1483

108-Beck MA, Shi Q, Morris VC, Levander OA. Rapid genomic evolution of a non-virulent coxsackievirus B3 in selenium-deficient mice results in selection of identical virulent isolates. *Nat Med*. 1995;1:433-436.

109-Marik P, Varon J et al UMMC/EVMS CRITICAL CARE COVID-19 MANAGEMENT PROTOCOL ingreso 07 Abril 2020: https://www.evms.edu/covid-19/medical_information_resources/#covidcare

110-Hardin CC, Hibbert K. ECMO for severe acute respiratory distress syndrome. *N England J Med* 2018;379(11):1092-3.

- 111-Ridley EJ, Davies AR, Robins EJ, Lukas G, Bailey MJ, Fraser JF. Nutrition therapy in adult patients receiving extracorporeal membrane oxygenation: a prospective, multicentre, observational study. *Critical Care and Resuscitation*. 2015 Sep;17(3):183-9.
- 112-Bear DE, Smith E, Barrett NA. Nutrition support in adult patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Nutr Clin Pract*. 2018 Dec;33(6):738-746 .
- 113-Ohbe H, Jo T, Yamana H, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Early enteral nutrition for cardiogenic or obstructive shock requiring venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: a nationwide inpatient database study. *Intensive Care Medicine*. 2018 Aug;44(8):1258-1265 .
- 114-Peterson SJ, Tsai AA, Scala CM. Adequacy of oral intake in critically ill patients 1 week after extubation. *J Am Diet Assoc* 2010;110:427-433.
- 115-Skoretz SA, Flowers HL, Martino R. The incidence of dysphagia following endotracheal intubation: a systematic review. *Chest* 2010;137:665e73.
- 116-Macht M, Wimbish T, Clark B, Benson AB, Burnham EL, William A, et al. Postextubation dysphagia is persistent and associated
- 117- 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; 35:139-145.
- 118-Inoue S, Hatakeyama J, Kondo Y, et al. Postintensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute Med Surg* 2019;6:233-246.
- 119-Landi F, Camprubi-Robles M, Bear DE. et al. Muscle loss: the new malnutrition challenge in clinical practice. *Clin Nutr* 2019;38:2113-2120.
- 120-Jones C, Eddleston J, McCairn A, et al. Improving rehabilitation after critical illness through outpatient physiotherapy classes and essential amino acid supplement: a randomized controlled trial. *J Crit Care* 2015;30:901-907.