

Servicio Sanitario Regional. Perugia. Umbria. Italia

LOS PARADIGMAS DE LA NUTRICIÓN CLÍNICA EN LOS CUIDADOS INTENSIVOS DE LOS PACIENTES CON COVID-19 [¶]

Francesco Ferrara¹, Antonio Vitiello¹.

RESUMEN

El paciente que resulta positivo a la Covid-19 está sujeto a una condición hiperinflamatoria que suele causar una lesión pulmonar, y con ello, el probable desarrollo de neumonía. Estas razones llevan a la hospitalización del enfermo en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Antes de resolver (y superar) la “tormenta de citoquinas” desencadenada por el virus SARS CoV-2 (y durante la cual se sobreexpresan interleucinas proinflamatorias como la IL-1 y la IL-6), este paciente será intubado y ventilado durante más de 48 horas. Es inmediato entonces que se requerirá una nutrición adecuada durante la estancia en la UCI para superar estas contingencias. La desnutrición puede conducir a un desgaste agudo de la masa muscular (DAMM), disminución de la masa corporal magra, y el empeoramiento del estado inflamatorio en curso. Además, el debilitamiento muscular, cuando es grave y/o no se corrige con las apropiadas intervenciones nutricionales y metabólicas, puede prolongar enormemente los tiempos de rehabilitación, alargar la hospitalización, aumentar los costos de salud, y reducir la tasa de rotación del parque institucional de camas, ya en crisis debido a la emergencia sanitaria causada por el coronavirus. El presente ensayo centra la atención en la importancia de la nutrición que se le debe proporcionar al enfermo con la Covid-19, en sinergia con los tratamientos farmacológicos que se empleen para reducir el número de las citoquinas proinflamatorias circulantes. Las distintas modalidades de intervención nutricional (sean oral, enteral y/o parenteral) deben conducirse siempre de acuerdo con la condición clínica y metabólica del paciente. Se ha renovado el interés en las distintas modalidades de la inmunonutrición para contener y paliar los estados hiperinflamatorios observados en la Covid 19, entre ellos, el uso de los dipéptidos de glutamina (Gln) y los ácidos grasos poliinsaturados ω 3. **Ferrara F, Vitiello A. Los paradigmas de la Nutrición clínica en los cuidados intensivos de los pacientes con Covid-19. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2020;30(1 Supl 2):S146-S159. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.**

Palabras clave: *Aminoácidos / Pérdida aguda de masa muscular / Citoquinas / Covid-19 / Glutamina / Hiperinflamación / Nutrición.*

[¶] Una versión abreviada en inglés ha sido publicada en: Ferrara F, De Rosa F, Vitiello A. The central role of clinical nutrition in Covid-19 patients during and after hospitalization in intensive care unit. SN Compr Clin Med 2020;2:1064-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00410-0>. Fecha de última visita: 30 de Junio del 2020.

¹ Farmacéutico. ² Médico farmacólogo. Máster en Farmacovigilancia.

INTRODUCCIÓN

Un coronavirus recientemente denominado como SARS CoV-2, e identificado por primera vez en China en Diciembre de 2019, ha dado lugar a un número sin precedentes de neumonías en muchos casos seguidas de la muerte.¹ La secuencia genómica del virus SARS CoV-2 guarda una homología del 79.5 % con la del SARS CoV que fue el responsable del Síndrome Agudo de Distrés Respiratorio del Sudeste Asiático a inicios de los 2000s.²⁻³

Como es habitual en estos casos, el virus se ha extendido rápidamente por todo el mundo.⁴ No es casualidad entonces que la Organización Mundial de la Salud (OMS) haya declarado el estado de pandemia.⁵ Por todas estas razones, la atención mundial se concentra hoy en día en la lucha contra el virus SARS Cov-2 y las enfermedades y complicaciones que provoca.⁶

Las evidencias experimentales acumuladas hasta el momento indican que, una vez que el virus entra al organismo, provoca un estado hiperinflamatorio agudo con una sobre-expresión de citoquinas proinflamatorias como la IL-1 y la IL-6.⁷ Ésta reconocida hoy como la “tormenta de citoquinas” desencadena una falla múltiple de órganos que tiene como dianas (entre otras) al pulmón, el riñón y el intestino delgado.⁸⁻⁹ Llega un momento en la infección viral en la que los mecanismos de defensa inmune del organismo son rebasados, lo que finalmente provoca la muerte del paciente. Luego, no es la infección viral la que mata al sujeto, sino la fuerte activación del sistema inmunológico que el virus provoca, con la consiguiente liberación de las citoquinas antes mencionados.¹⁰ Así pues, el paciente es hospitalizado en una unidad de cuidados intensivos (UCI), y apoyado mediante técnicas de soporte vital como la ventilación mecánica y la hemofiltración, en la esperanza de que pueda superar la famosa “tormenta” y pueda sobrevivir.¹¹

Las sociedades científicas mundiales, los profesionales de la salud, los médicos, los investigadores y los estudiosos están intensificando las investigaciones para encontrar una cura adecuada para combatir el virus, tanto para prevenir la infección como para tratar al paciente antes de que se complique y muera. Una vacuna sólo estará disponible dentro de varios meses.¹² En lo que ello ocurre, se están examinando muchos medicamentos con el propósito de controlar (y contener) la infección viral, pero sin gran éxito. Algunos trabajos experimentales son esperanzadores en cuanto a la capacidad de hipouricemiantes (como la colquicina)¹³ y antipalúdicos (como la hidroxiclороquina y la cloroquina),¹⁴ por separado o en combinación, para evitar | paliar exitosamente la sobreexpresión y liberación de citoquinas.

La reflexión espontánea entonces es la posibilidad de recurrir a la Nutrición clínica, y a través de ella, a las distintas modalidades de la Farmaconutrición para prevenir, apoyar y superar la fase infecciosa de la Covid-19 con mayor efectividad, incluso en sinergia con los tratamientos farmacológicos que se siguen actualmente.¹⁵ Esta idea se ve reforzada por el hecho de que la Nutrición clínica, y algunos de los compuestos empleados tradicionalmente para nutrir adecuadamente al paciente atendido en la UCI, también pudieran modular el sistema inmune para prevenir la infección viral, y mantener bajo control la respuesta inflamatoria antiviral, a la vez que causar una menor liberación de citoquinas.¹⁶ Algunos de estos compuestos empleados como nutrientes se corresponden con aminoácidos de cadena ramificada (AACR) conocidos como sustratos metabólicos del músculo esquelético,¹⁷ y aminoácidos básicos como la glutamina (Gln)¹⁸ y la arginina (Arg),¹⁹⁻²⁰ que son ávidamente consumidos por las células involucradas en la respuesta inmune a la vez que pueden modular aspectos clave de la inmunidad y la cicatrización. Si tales propiedades biológicas se sostuvieran en el caso de la Covid-19, se podría mitigar la liberación de las citoquinas proinflamatorias y reducir así la respuesta hiperinflamatoria subsiguiente, por un lado; y por el otro, favorecer la curación del enfermo, el pronto egreso, y la rápida recuperación, con los consiguientes ahorros monetarios.

Sobre el apoyo nutricional durante la hospitalización del paciente positivo a la Covid-19

La Covid-19 tiene graves consecuencias para la estructura y la función respiratoria, como la neumonía, la insuficiencia respiratoria, el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), la sepsis y el choque séptico, que en muchos casos conducen a la hospitalización de forma urgente en las UCIs. De todas estas complicaciones respiratorias, el SDRA representa una grave insuficiencia respiratoria con hipoxemia, edema alveolar y riesgo de disfunción multiorgánica que conlleve la ventilación mecánica invasiva.²¹ Es por eso que la Covid-19 se ha convertido en todo un desafío global para la salud.

Ha llamado la atención que los pacientes que han muerto a causa de la infección viral son en su mayoría adultos mayores, enfermos polimórbidos, inmunocomprometidos, ancianos frágiles, personas desnutridas, y obesos complicados metabólicamente.²²⁻²⁵ Se revela así que el eje que atraviesa a todas estas categorías es la nutrición. Por ello, se hace relevante la terapia nutricional en la Covid-19 como uno de los principios terapéuticos en esta afección, y por ello debería aplicarse como tratamiento de primera línea. Una nutrición adecuada no sólo proporcionará al cuerpo inmunidad contra las enfermedades infecto-contagiosas de todas las causas (incluida la Covid-19), sino que también será la principal garantía para promover la recuperación y la rehabilitación del enfermo infectado.

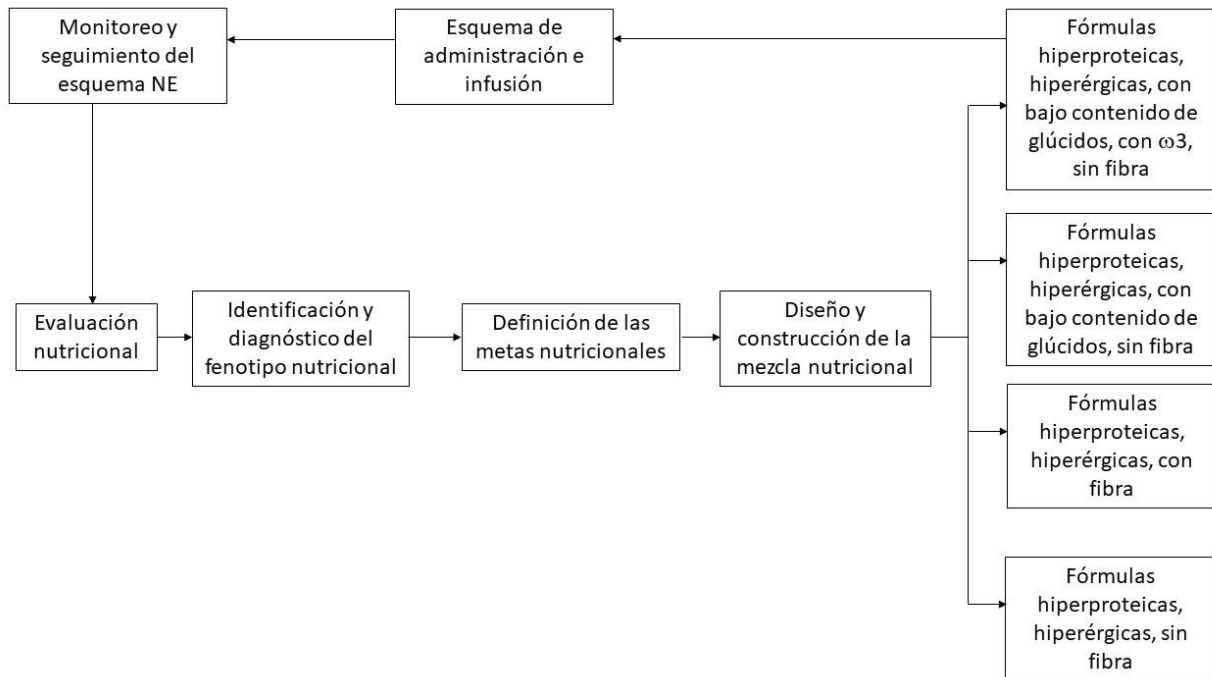
Sin embargo, las indicaciones hechas para la terapia nutricional en otras situaciones clínico-quirúrgicas deben ser adaptadas a la realidad concreta de la Covid-19.²⁶ Los nutricionistas deben definir la modalidad de nutrición artificial (NA) más apropiada (a la vez que costo-efectiva) a las distintas etapas de progresión de la infección viral. El plan nutricional, el método de administración, la ruta de infusión, y la fórmula nutricional deben adaptarse de forma dinámica y rápida según cambian las características clínico-metabólicas del paciente con Covid-19. La transición entre las distintas modalidades de la NA (sean éstas la suplementación oral, la nutrición enteral y/o la nutrición parenteral) debe ser suave y fluida. En todo momento se debe seguir como principio que la vía enteral (dentro de la cual se contempla también la oral) debe ser la preferida; que si la nutrición enteral (NE) puede satisfacer el 50 % (o más) de las metas-objetivo, se puede abandonar la nutrición parenteral (NP); y que cuando con la suplementación nutricional oral (SNO) se alcance el 50 % (o más) de la meta-objetivo, se puede entonces prescindir de la NE.

La vejez y las enfermedades crónicas están relacionadas con la fragilidad: una situación clínico-fisiopatológica que conduce a la disminución de la capacidad de respuesta funcional al entorno dentro del cual se desenvuelve el sujeto, así como a una resistencia reducida ante el estrés.²⁷ Así, en estas personas concurren pérdida de peso, desnutrición y hospitalización aguda. Si tales eventos no se intervienen oportunamente con un apoyo nutricional adecuado, empeorará una situación ya de por sí comprometida. Por consiguiente, todos los pacientes hospitalizados en el centro de salud (o en la UCI) durante más de 48 horas, independientemente del valor inicial del índice de masa corporal (IMC) y la edad, corren el riesgo de desnutrirse, y necesitan por lo tanto una nutrición adecuada y oportuna.²⁸

La propia hospitalización también agrava el estado nutricional del enfermo, e incrementar la probabilidad de desnutrirse.²⁹ El catabolismo proteico consustancial con la respuesta hiperinflamatoria desencadenada por el virus SARS Cov-2 se combina con la inmovilización del paciente y la prolongación de la estadía hospitalaria para inducir reducción (involuntaria) del peso corporal y la masa muscular esquelética; y todas estas condiciones culminan en la deplección aguda de la masa muscular (DAMM):³⁰ condición que, a su vez, deteriora aún más las funciones respiratoria y cardíaca, prolonga la hospitalización del paciente, y empeora el

pronóstico del mismo. Así, contrarrestar (e incluso prevenir) la desnutrición hospitalaria mediante la mejoría de la respuesta inmune del paciente a la infección viral a través de las terapias nutricionales significaría una menor tasa de complicaciones, una menor mortalidad, y una superior gestión sanitaria, contribuyendo también a aplacar la ya elevada carga de trabajo del personal de salud debido a la emergencia desatada por la pandemia.

Figura 1. Algoritmo para el apoyo nutricional enteral en el paciente con Covid-19. Las fórmulas hiperérgicas (léanse también “hipercalóricas”) entregarían 1.5 kcal/mL del producto. Las fórmulas hiperproteicas aportan el 20 % del contenido energético total como proteínas.



Fuente: Elaboración propia de los autores.

Dado el perfil epidemiológico de la Covid-19, es muy probable que el paciente arribe al ingreso mostrando un desmedro nutricional significativo. También se pueden reconocer estados deficitarios | carenciales de micronutrientes indispensables para el montaje de una respuesta inmune efectiva al ingreso hospitalario. La mayoría de los pacientes positivos a la Covid-19 presentan estados graves de inflamación.³¹ Tal estado inflamatorio causa anorexia, anosmia y ageusia, trastornos todos que culminan en una reducción drástica de las cantidades de alimentos que el paciente ingiere, lo que suele agravar el estado nutricional del mismo, y refuerza la DAMM y la insuficiencia respiratoria.

La terapia nutricional se facilita extraordinariamente si se establecen patrones de actuación ajustados a la dinámica hospitalaria y los estadios de progresión de la infección viral. De comprobarse desnutrición e ingresos dietéticos disminuidos en el paciente, se debe iniciar de inmediato un esquema de NA, de preferencia mediante la NE.³²⁻³³ Se deben hacer las previsiones para decidir si el esquema NE se administra por vía oral mediante la modalidad SNO, o, por el contrario, se hace necesario el pasaje de una sonda oro(naso)enteral.³³⁻³⁴

Las fórmulas enterales ricas en energía (y que aportarían 1.5 kcal por cada mL de la fórmula) deberían estar inmediatamente disponibles. El uso de fórmulas enterales energéticamente densas estaría más que justificado en los pacientes con Covid-19 en riesgo de desnutrirse y/o complicarse. También estaría justificada la infusión intravenosa de soluciones multivitamínicas y multiminerales en el momento del ingreso para la corrección de deficiencias | carencias preexistentes.

En un paciente críticamente enfermo y atendido en una UCI con insuficiencia respiratoria durante más de 48 horas, la terapia nutricional debe reconocerse como una prioridad.³⁵ Asimismo, la NP debe iniciarse si han transcurrido cuando más 3 días sin que se hayan satisfecho las metas anticipadas con la NE. La NP también estaría indicada si la condición respiratoria del paciente empeorara.

El contenido proteico (léase también nitrogenado) de las fórmulas enterales es otro elemento a discutir en la organización y conducción de los esquemas NE. Las fórmulas enterales están disponibles en preparaciones hiperproteicas y normoproteicas, en atención a la cuantía de la participación de las proteínas en la composición química y nutricional de las mismas.

Un aporte aumentado de proteínas podría tener varios beneficios en el paciente con Covid-19. En primer lugar, las fórmulas hiperproteicas ayudarían a mitigar el hipercatabolismo proteico causado por la infección viral.³⁶ En segundo lugar, un mayor aporte de proteínas también mejoraría la DAMM y con ello, la fuerza de contracción de los músculos respiratorios (entre ellos el diafragma). Se favorecería así la pronta recuperación del paciente, y un egreso más temprano.

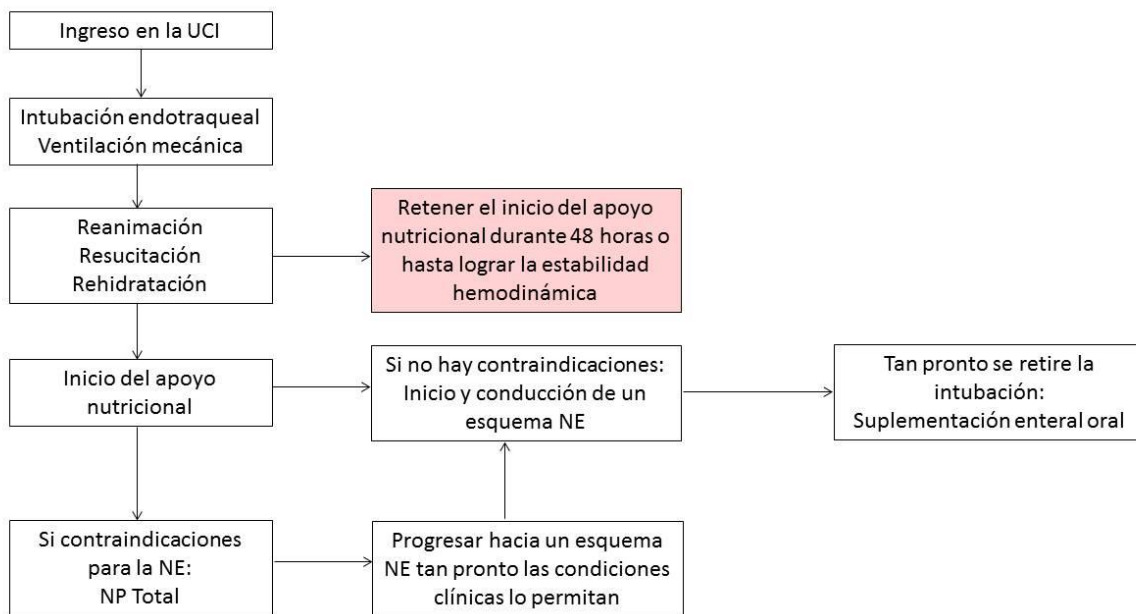
Sobre la suplementación con aminoácidos selectos en el tratamiento del estado hiperinflamatorio asociado a la Covid-19

La inflamación, el hipercatabolismo proteico y los estados alterados del metabolismo de los aminoácidos están íntimamente relacionados en la Covid, y afectan por igual a todos los músculos esqueléticos, incluidos los que participan en la respiración. De no enfrentarse satisfactoriamente, la DAMM podría colocar al enfermo en riesgo aumentado de discapacidad, fragilidad, reinfección viral, y reingreso. Por lo tanto, la atención se ha desplazado hoy en día desde el mero aporte de cantidades especificadas de proteínas hacia la entrega de soluciones de aminoácidos que puedan paliar los trastornos que la infección viral pueda causar en el metabolismo y utilización muscular del nitrógeno de origen dietético por su participación en la síntesis de proteínas requeridas para la contracción muscular y el “montaje” de una respuesta inmune óptima.³⁷ Además, algunos de los aminoácidos esenciales para la economía humana son también consumidos por los microorganismos infecciosos (como sería el caso del triptófano), contribuyendo así a la aparición y perpetuación de estados deficitarios | carenciales de los mismos.

Algunos aminoácidos podrían actuar como inmunonutrientes.³⁸ En algunos estudios experimentales se ha observado que el aporte de tales aminoácidos (como la Gln y la Arg) se traslada a la mejoría de indicadores metabólicos y nutricionales prefijados como el balance nitrogenado y la síntesis hepática de proteínas funcionales. Los inmunonutrientes pueden

promover la recuperación del paciente al inhibir la respuesta inflamatoria y regular la función inmune. En el caso de la Gln, ésta puede modular y preservar las funciones intestinal y alveolar: las dianas de la tormenta de citoquinas. Asimismo, la administración de Gln puede reducir considerablemente la producción y liberación a la sangre de las citoquinas proinflamatorias sin afectar otros indicadores de la economía.

Figura 2. Selección de las diferentes modalidades de la nutrición artificial según las características clínicas del enfermo con Coivid-19 durante la estancia en la UCI.



Fuente: Elaboración propia de los autores.

Las citoquinas proinflamatorias (como el $TNF\alpha$, la $IL-1\beta$ y la $IL-6$) y las citoquinas quimiotácticas ($CXCL-1$, $MCP-1$ e $ICAM-1$) inducen la apoptosis de las células alveolares en el pulmón infectado, a la vez que causan un estado inflamatorio grave. El uso de aminoácidos como inmunonutrientes contribuyó a reducir los niveles de alveolares $TNF\alpha$, $IL-1\beta$ e $IL-6$; disminuyó la expresión del ARNm de tales proteínas, y aminoró la inflamación.³⁹⁻⁴⁰ La $IL-6$ regula la acumulación de neutrófilos en el intersticio alveolar y, por lo tanto, contribuye al daño pulmonar. La administración de Arg y glicina (Gly) condujo a la reducción de la expresión génica de la $IL-6$ y el $CXCL-1$, lo que resultó en una menor acumulación de neutrófilos en el epitelio alveolar, demostrando así un efecto regulador en el pulmón. No obstante, los mecanismos moleculares que subyacen en este importante efecto modulador de la Gln, la Gly y la Arg están aún por ser aclarados.

Algunos resultados preliminares son alentadores en cuanto reportan que aminoácidos como los de cadena ramificada pueden aumentar significativamente la masa magra corporal en sujetos ancianos afectados por la DAMM.⁴¹⁻⁴² La desnutrición desencadenada por la infección viral provoca una rápida disminución de la masa magra, y puede culminar en DAMM: condición por demás frecuente en los ancianos polimórbidos y frágiles. De confirmarse tales resultados, se podría avanzar en la rehabilitación tanto de la musculatura respiratoria (lo que sería extraordinariamente útil en el destete del ventilador) como en el aseguramiento de la estación bípeda y la marcha.⁴²⁻⁴³

Glutamina

La Gln es uno de los aminoácidos más abundantes en el organismo humano, y está presente sobre todo en el tejido muscular (donde representa alrededor del 60 % del contenido aminoacídico del mismo).⁴⁴ La Gln está particularmente involucrada en una amplia variedad de procesos implicados en el mantenimiento de la homeostasis, como los procesos redox, el equilibrio ácido-base, y el metabolismo energético. La Gln se vuelve esencial en condiciones de máxima utilización celular.⁴⁵ La Gln se sintetiza a partir de la enzima glutamina sintetasa presente en el citosol (GSC) de muchos tejidos, pero es degradada por la glutaminasa mitocondrial (GAM) y utilizada en grandes cantidades por otros tejidos que no la sintetizan.

Una respuesta inflamatoria excesiva, el estrés oxidativo, comorbilidades presentes como la sarcopenia y la emaciación, y un estado hipercatabólico, podrían todos conducir a un agotamiento agudo de la Gln. La tercera parte de los pacientes hospitalizados puede mostrar valores séricos disminuidos del aminoácido.⁴⁴⁻⁴⁵ Luego, la suplementación con Gln podría tener un efecto positivo en el bienestar y la supervivencia del paciente críticamente enfermo, como lo sería el afectado por la Covid-19.⁴⁶

Las enfermedades respiratorias se asocian principalmente con un aumento de la producción tisular de Gln. A diferencia del músculo esquelético, que contiene cantidades importantes de Gln libre, el pulmón puede sintetizarla *de novo* a partir del ácido glutámico y el amoníaco por medio de la actividad de la enzima glutamina-sintetasa. La liberación de Gln en los pulmones estresados es la consecuencia de la liberación de glucocorticoides (entre otros mecanismos endocrinos), y se vuelve significativa debido a la perfusión pulmonar masiva.

Se cree que los efectos beneficiosos de la Gln en las enfermedades críticas dependen de una mejor expresión de las proteínas de choque térmico (HSP). En los pacientes en estado crítico, el aumento de la mortalidad suele deberse a una disminución de la Gln tisular, porque durante el estrés catabólico la tasa de consumo de Gln es mayor que las cantidades circulantes en el plasma y almacenadas en los músculos.⁴⁴⁻⁴⁵ La Gln puede proteger a los tejidos de la injuria mediante diversos mecanismos que recorren desde la atenuación de la activación de la NF- κ B, la regulación del equilibrio entre las citoquinas pro- y anti-inflamatorias, la reducción de la acumulación de neutrófilos, la mejoría de la integridad intestinal y la función del sistema inmune.⁴⁷

El efecto de la Gln parece depender de la vía de administración. Hasta este momento, parece ser que la administración parenteral de la Gln es la más eficaz terapéuticamente. Varios estudios han concluido en el pasado que la suplementación parenteral con Gln en dosis de hasta 0.5 g.kg⁻¹.24 horas⁻¹ puede beneficiar a los pacientes críticamente enfermos.^{44,48} Estos hallazgos entran en contradicción con los reportados en el estudio REDOXS,⁴⁹ que trató (infructuosamente) de demostrar un efecto útil de dosis suprafarmacológicas de Gln en pacientes sujetos a ventilación mecánica.

Lactoferrina

La lactoferrina es una glicoproteína pleiotrópica natural, altamente conservada, de 80 kDa de peso molecular, y compuesta por 703 residuos de aminoácidos. La lactoferrina se une al hierro, y es expresada y secretada por células con actividad endocrina. La lactoferrina se aisló por primera vez en la leche de vaca, y después en la leche materna. La lactoferrina se utiliza como aditivo nutricional. Administrada en dosis de entre 4.5 – 100.0 mg diarios, es segura y libre de efectos tóxicos. La lactoferrina está también disponible en formulaciones liposomales.

La lactoferrina presenta características inmunomoduladoras y antiinflamatorias que podrían modificar la respuesta del huésped frente a las infecciones microbianas de diversa causa,⁵⁰ por lo que sería útil si se asocia con otros medicamentos en los casos graves de la Covid-19. En efecto, la lactoferrina se puede encontrar en la mayoría de los fluidos corporales, y está dotada de propiedades antivirales *in vitro* contra una amplia gama de virus, incluidos el coronavirus (CoV) causante del SARS y naturalmente relacionado con el virus SARS CoV-2 identificado como el causante de la Covid-19.

La actividad antiviral de la lactoferrina fue demostrada por primera vez en ratones infectados. La proteína ataca tanto a los virus “desnudos” como los encapsulados, y también a los que contienen ADN y ARN, como el citomegalovirus (CMV), el virus del herpes simple, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el rotavirus, el virus de la poliomielitis, el virus sincitial respiratorio, los virus de las hepatitis B y C (VHC); el virus de la parainfluenza, el alfavirus, el hantavirus, el papilomavirus humano, el adenovirus, el enterovirus 71, el echovirus 6, el virus de la gripe A, y el virus de la encefalitis japonesa.

La capacidad de la lactoferrina para inhibir la entrada viral puede explicarse por la unión de la proteína con las moléculas existentes en la superficie de la célula como los proteoglicanos de heparán-sulfato (HSPG), y/o las propias partículas virales. Además de impedir la internalización del virus, la lactoferrina puede bloquear los mecanismos de replicación del virus una vez que ha entrado a la célula. Los niños con edades entre 0 – 10 años que son amamantados o alimentados con derivados lácteos que contienen esta molécula tienen un riesgo menor de contraer el virus SARS CoV-2, si bien esta tesis aguarda por ser validada. Además, la lactoferrina saturada de zinc podría utilizarse en la terapia antiinflamatoria contra el Covid-19.

Sobre la suplementación con ácidos grasos ω 3 en el tratamiento de las complicaciones de la Covid-19

La posibilidad de emplear algunos nutrientes con fines farmacéuticos se ha extendido a los ácidos grasos poliinsaturados de la serie ω 3. En efecto, el uso de los ácidos grasos ω 3 como moduladores de la respuesta inflamatoria se ha investigado arduamente en los últimos años.⁵¹ Como quiera que el SDRA se define como un proceso inflamatorio que causa un edema pronunciado del intersticio alveolar, y con ello, graves dificultades respiratorias que obligan a la hospitalización inmediata del paciente en una UCI, cualquier estrategia que contribuya a paliar la respuesta hiperinflamatoria (y el daño alveolar consecuente) estaría más que justificada. En este sentido, el empleo de los ácidos grasos ω 3 en el tratamiento del SDRA es una estrategia terapéutica que, asociada a otros tratamientos farmacológicos, serviría para superar la crítica disfunción respiratoria.⁵²

Las fórmulas enterales enriquecidas con ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido gamma-linolénico (GLA) han mostrado resultados prometedores cuando han mejorado el intercambio de gases y el *status* hemodinámico.⁵³ El mecanismo de acción antiinflamatorio de los ácidos grasos ω 3 todavía no está claro, pero parece ser que los ácidos omega-3 interfieren en la síntesis de eicosanoides pro-inflamatorios a nivel del complejo COX/LOX, y de esta manera, modular la respuesta inflamatoria causante del daño alveolar.

Los ácidos grasos ω 3 también están disponibles en formulaciones lipídicas para administración parenteral, y son toleradas por los pacientes. Los lípidos contentivos de ácidos omega-3 también han sido empleadas en situaciones de distrés pulmonar, pero siguen siendo necesarios más estudios para elucidar la funcionalidad y utilidad de tales soluciones en el tratamiento del SDRA.⁵⁴

El nitrógeno ureico urinario como indicador del hipercatabolismo proteico

Cualquier injuria (sea un trauma, quemaduras, choque, o incluso una infección) resulta en un hipermetabolismo y un catabolismo proteico para ayudar al organismo a contener la agresión sufrida. Sin embargo, si no es tratada adecuadamente, la injuria puede conducir a desnutrición importante del enfermo agredido. El objetivo de la Nutrición clínica en estos tiempos sería entonces anticipar y prevenir fenómenos como éstos para influir en la pronta recuperación clínica del paciente.

El hipermetabolismo desencadenado por la injuria, y la resistencia a la insulina que le acompaña, conducen a la proteólisis muscular, y el desvío de los esqueletos carbonados de los aminoácidos liberados hacia la gluconeogénesis hepática que sostenga una mayor producción de glucosa que será ávidamente consumida por los tejidos involucrados en la respuesta inflamatoria.⁵⁵⁻⁵⁶ Diariamente puede perderse hasta un kilogramo completo de masa magra (sobre todo proveniente del diafragma). El hipermetabolismo también se expresa por un aumento de la lipólisis y la producción de triglicéridos.

De resultados de todo lo anterior, se produce un aumento de la producción hepática de urea mediante la captación y disposición de los grupos amonio liberados durante la oxidación de los aminoácidos glucogénicos. La urea formada aparece poco después en la orina. Luego, la tasa de excreción urinaria del nitrógeno ureico estaría relacionada con la extensión e intensidad de la injuria sostenida y la respuesta inflamatoria desencadenada.⁵⁵⁻⁵⁶ La determinación de las pérdidas urinarias de nitrógeno se convierte así en un indicador muy útil del catabolismo proteico, y la capacidad subsiguiente del organismo para disponer efectivamente del nitrógeno aportado mediante los esquemas de NA.⁵⁵⁻⁵⁶

La determinación del nitrógeno ureico urinario debería incorporarse dentro del cálculo del balance nitrogenado diario y acumulado. El balance nitrogenado refleja las diferencias que ocurren entre el nitrógeno aportado con las proteínas infundidas la degradación de las proteínas corporales, y puede guiar a los equipos de trabajo en la toma de decisión sobre la suficiencia del apoyo nutricional. Se hace notar que la Gln es el aminoácido que más se pierde durante el catabolismo, por ser (junto con la alanina) un aminoácido glucogénico por excelencia. El contenido muscular de Gln puede reducirse hasta en un 50 % en condiciones de estrés metabólico. Luego, la constatación de un balance nitrogenado persistentemente negativo hablaría de un grave catabolismo proteico, y pérdidas fuertes de Gln:⁵⁷ otra razón adicional para la restauración nutricional de este aminoácido en los pacientes críticamente enfermos y/o afectados con SDRA.

CONCLUSIONES

Las sugerencias para una adecuada terapia nutricional basada en la evidencia que aquí se reportan son para pacientes con condiciones críticas de COVID-19 y deben ser incluidas en las terapias que salvan vidas. La suplementación de aminoácidos y lactoferrina siempre debe ir acompañada de terapias farmacológicas después de una hospitalización en la UCI y su importancia no puede pasarse por alto. Los fenómenos de malnutrición debilitan al paciente que ya se encuentra en malas condiciones y prolongan en gran medida los tiempos de recuperación y de recuperación. Además, el daño pulmonar causado por el oronavirus se debe a una sobreexpresión de moléculas proinflamatorias (citoquinas) que, según los datos de la literatura, se ha demostrado que se reduce por una integración adecuada de los aminoácidos. La terapia nutricional, junto con la farmacológica, ayuda sin duda al paciente covid positivos a superar primero la fase aguda de la enfermedad y a acortar los tiempos de recuperación.

SUMMARY

Covid-19 patient is subjected to a hyperinflammatory condition that ultimately causes lung injury, and hence, the likely development of pneumonia. These reasons lead to the patient's hospitalization in the intensive care unit (ICU). Before dealing with (and overcoming) the "cytokines storm" unleashed by the SARS CoV-2 virus (during which several pro-inflammatory interleukines such as IL-1 and IL-6 are overexpressed), this patient will be intubated and ventilated for more than 48 hours. It is then immediate adequate nutrition will be required during the ICU confinement in order to surmount these contingencies. Malnutrition might lead to the acute wasting of muscle mass (AWMM), diminishment of lean body mass, and worsening of the ongoing inflammatory status. Besides, muscle weakening, when is either severe and/or is not corrected with appropriate nutritional and metabolic interventions, might prolong rehabilitation times enormously, lengthen hospitalization, augment costs of health, and reduce the rotation rate of the hospital's dotation of beds, already in crisis due to the sanitary emergency caused by the coronavirus. The present essay focus its attention on the importance of the nutrition that should be provided to the Covid-19 patient, in synergy with the pharmaceutical treatments used to reduce the number of circulating proinflammatory cytokines. The existing modalities for nutritional intervention (whether oral, enteral and/or parenteral) should be always conducted in accordance with the patient's clinical and metabolic condition. Interest in the different modalities of immunonutrition for containing and ameriolating the hyperinflammatory states observed in Covid-19 has been renewed, among them, the use of Glutamine (Gln) dipeptides and $\omega 3$ poly-insaturated fatty acids. Ferrara F, Vitiello A. The paradigms of Clinical nutrition in the intensive care of Covid-19 patients. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2020;30(1 Supl 2):S146-S159. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: Aminoacids / Acute loss of muscle mass / Citokynes / Covid-19 / Glutamine / Hyperinflammation / Nutrition.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

Los autores, Francisco Ferrara y Antonio Vitiello, contribuyeron a partes iguales con la redacción del presente artículo. Los autores también quieren declarar que no tienen ningún conflicto de intereses en torno a los criterios expuestos en el texto, y que no recibieron ni fondos ni apelaron a fuentes de financiamiento para el completamiento de este trabajo. El documento no entra en conflicto con las legislaciones avanzadas en ética de la investigación científica. No se reclutaron pacientes para la realización del estudio reseñado en el texto, y tampoco existen datos sensibles que no puedan ser mostrados como tales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mo P, Xing Y, Xiao Y, Deng L, Zhao Q, Wang H; *et al.* Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020:ciaa270. Disponible en: <http://doi:10.1093/cid/ciaa270>. Fecha de última visita: 20 de Junio del 2020.
2. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P; *et al.* Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe* 2020;27(3):325-8. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.chom.2020.02.001>. Fecha de última visita: 20 de Junio del 2020.
3. Kandeel M, Ibrahim A, Fayez M, Al-Nazawi M. From SARS and MERS CoVs to SARS-CoV-2: Moving toward more biased codon usage in viral structural and nonstructural genes. *J Med Virol* 2020;92:660-6.
4. Spinelli A, Pellino G. COVID-19 pandemic: Perspectives on an unfolding crisis. *Brit J Surg* 2020;10.1002/bjs.11627. Disponible en: <http://doi:10.1002/bjs.11627>. Fecha de última visita: 20 de Junio del 2020.
5. Ali SA, Baloch M, Ahmed N, Ali AA, Iqbal A. The outbreak of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)- An emerging global health threat. *J Infect Public Health* 2020;13(4):644-6. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.jiph.2020.02.033>. Fecha de última visita: 20 de Junio del 2020.
6. Negahdaripour M. The battle against COVID-19: Where do we stand now? *Iran J Med Sci* 2020;45(2):81-2. Disponible en: <http://doi:10.30476/ijms.2020.46357>. Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2020.
7. Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine storms: Understanding COVID-19. *Immunity* 2020;53(1):19-25. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.immuni.2020.06.017>. Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2020.
8. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brügger MC; *et al.* Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy* 2020;75:1564-81.
9. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and multi-organ response. *Curr Probl Cardiol* 2020:100618. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.cpcardiol.2020.100618>. Fecha de última visita: 20 de Junio del 2020.
10. Lu L, Zhang H, Zhan M, Jiang J, Yin H, Dauphars DJ; *et al.* Preventing mortality in COVID-19 patients: Which cytokine to target in a raging storm? *Front Cell Dev Biol* 2020;8:677. Disponible en: <http://doi:10.3389/fcell.2020.00677>. Fecha de última visita: 20 de Junio del 2020.
11. Meng L, Qiu H, Wan L, Ai Y, Xue Z, Guo Q; *et al.* Intubation and ventilation amid the COVID-19 outbreak: Wuhan's experience. *Anesthesiol* 2020;132:1317-32.
12. Le TT, Andreadakis Z, Kumar A, Roman RG, Tollefsen S, Saville M, Mayhew S. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov* 2020;19:305-6.
13. Parra Medina R, Sarmiento Monroy JC, Rojas Villarraga A, Garavito E, Montealegre Gómez G, Gómez López A. Colchicine as a possible therapeutic option in COVID-19 infection. *Clin Rheumatol* 2020;39:2485-6.
14. Spinelli FR, Ceccarelli F, Di Franco M, Conti F. To consider or not antimalarials as a prophylactic intervention in the SARS-CoV-2 (Covid-19) pandemic. *Ann Rheum Dis* 2020;79:666-7.

15. François LM, Nagessa WB, Victor BM, Moleka M, Carvalho ISTD. Coronavirus and nutrition: An approach for boosting immune system- A review. *Eur J Nutr Food Safet* 2020;12(9):72-86. Disponible en: <https://doi.org/10.9734/ejnfs/2020/v12i930285>. Fecha de última visita: 26 de Junio del 2020.
16. Pimentel RFW, das Mercedes MC, da Silva DAR, de Souza MC, da Fonseca Cerqueira MMB, de Figueiredo PCM; *et al.* The role of oral supplementation with immunonutrients in the inflammatory response in patients with COVID-19. *Res Soc Dev* 2020;9:e126997115-e126997115. Disponible en: <https://www.rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/7115>. Fecha de última visita: 26 de Junio del 2020.
17. Nie C, He T, Zhang W, Zhang G, Ma X. Branched chain amino acids: Beyond nutrition metabolism. *Int J Mol Sci* 2018;19(4):954-954. Disponible en: <http://doi:10.3390/ijms19040954>. Fecha de última visita: 26 de Junio del 2020.
18. Cengiz M, Uysal BB, Ikitimur H, Ozcan E, Islamoğlu MS, Aktepe E; *et al.* Effect of oral L-glutamine supplementation on Covid-19 treatment. *Clin Nutr Exp* 2020;33:24-31.
19. Morris Jr SM. Arginine: Master and commander in innate immune responses. *Sci Signal* 2010;3(135):pe27-pe27. Disponible en: <http://doi:10.1126/scisignal.3135pe27>. Fecha de última visita: 26 de Junio del 2020.
20. Rozga M, Cheng FW, Moloney L, Handu D. Effects of micronutrients or conditional amino acids on COVID-19-related outcomes: An evidence analysis center scoping review. *J Acad Nutr Diet* 2020:2020. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.jand.2020.05.015>. Fecha de última visita: 26 de Junio del 2020.
21. Calabrese F, Pezzuto F, Fortarezza F, Hofman P, Kern I, Panizo A; *et al.* Pulmonary pathology and COVID-19: Lessons from autopsy. The experience of european pulmonary pathologists. *Virchows Arch* 2020;477(3):359-72. Disponible en: <http://doi:10.1007/s00428-020-02886-6>. Fecha de última visita: 26 de Junio del 2020.
22. Jordan RE, Adab P, Cheng KK. Covid-19: Risk factors for severe disease and death. *BMJ* 2020;368:m1198. Disponible en: <http://doi:10.1136/bmj.m1198>. Fecha de última visita: 26 de Junio del 2020.
23. Iaccarino G, Grassi G, Borghi C, Ferri C, Salvetti M, Volpe M. Age and multimorbidity predict death among COVID-19 patients: Results of the SARS-RAS Study of the Italian Society of Hypertension. *Hypertension* 2020;76:366-72.
24. Dietz W, Santos-Burgoa C. Obesity and its implications for COVID-19 mortality. *Obesity* 2020;28:1005-1005. Disponible en: <http://doi:10.1002/oby.22818>. Fecha de última visita: 20 de Junio del 2020.
25. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, Karamanis D, Ognibene J, Arora S; *et al.* Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism* 2020;108:154262. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.metabol.2020.154262>. Fecha de última visita: 20 de Junio del 2020.
26. Naja F, Hamadeh R. Nutrition amid the COVID-19 pandemic: A multi-level framework for action. *Eur J Clin Nutr* 2020:1-5. Disponible en: <http://doi:10.1038/s41430-020-0634-3>. Fecha de última visita: 20 de Junio del 2020.
27. Hewitt J, Carter B, Vilches-Moraga A, Quinn TJ, Braude P, Verduri A; *et al.* The effect of frailty on survival in patients with COVID-19 (COPE): A multicentre, European, observational cohort study. *The Lancet Public Health* 2020;5(8):e444-e451. Disponible en: [http://doi:10.1016/S2468-2667\(20\)30146-8](http://doi:10.1016/S2468-2667(20)30146-8). Fecha de última visita: 20 de Junio del 2020.

28. Badosa EL, Tahull MB, Casas NV, Sangrador GE, Méndez CF, Meseguer IH; *et al.* Hospital malnutrition screening at admission: Malnutrition increases mortality and length of stay. *Nutrición Hospitalaria [España]* 2017;34:907-13.
29. Agarwal E, Ferguson M, Banks M, Batterham M, Bauer J, Capra S, Isenring E. Malnutrition and poor food intake are associated with prolonged hospital stay, frequent readmissions, and greater in-hospital mortality: Results from the Nutrition Care Day Survey 2010. *Clin Nutr* 2013;32:737-45.
30. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P; *et al.* Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA* 2013;310:1591-600.
31. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LF. The trinity of COVID-19: Immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020:1-12. Disponible en: <http://doi:10.1038/s41577-020-0311-8>. Fecha de última visita: 28 de Junio del 2020.
32. Romano L, Bilotta F, Dauri M, Macheda S, Pujia A, De Santis GL; *et al.* Medical nutrition therapy for critically ill patients with COVID-19 [Short Report]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24(7):4035-9. Disponible en: http://doi:10.26355/eurrev_202004_20874. Fecha de última visita: 28 de Junio del 2020.
33. Thibault R, Seguin P, Tamion P, Pichard C, Singer P. Nutrition of the COVID-19 patient in the intensive care unit (ICU): A practical guidance. *Crit Care* 2020;24:447-447. Disponible en: <http://doi:10.1186/s13054-020-03159-z>. Fecha de última visita: 27 de Junio del 2020.
34. Laviano A, Koverech A, Zanetti M. Nutrition support in the time of SARS-CoV-2 (COVID-19). *Nutrition* 2020;74:110834. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.nut.2020.110834>. Fecha de última visita: 28 de Junio del 2020.
35. Caccialanza R, Laviano A, Lobascio F, Montagna E, Bruno R, Ludovisi S; *et al.* Early nutritional supplementation in non-critically ill patients hospitalized for the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): Rationale and feasibility of a shared pragmatic protocol. *Nutrition* 2020;74:110835. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.nut.2020.110835>. Fecha de última visita: 28 de Junio del 2020.
36. Martindale R, Patel JJ, Taylor B, Arabi YM, Warren M, McClave SA. Nutrition therapy in critically ill patients with Coronavirus Disease (COVID-19). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2020:10.1002/jpen.1930. Disponible en: <http://doi:10.1002/jpen.1930>. Fecha de última visita: 28 de Junio del 2020.
37. Alvarez W, Mobarhan S. Finding a place for immunonutrition. *Nutr Rev* 2003;61(6 Pt 1):214-8. Disponible en: <http://doi:10.1301/nr.2003.jun.214-8>. Fecha de última visita: 29 de Marzo del 2020.
38. Grimm H, Kraus A. Immunonutrition- Supplementary amino acids and fatty acids ameliorate immune deficiency in critically ill patients. *Langenbeck's Arch Surg* 2001;386:369-76.
39. Xu J, Yunshi Z, Li R. Immunonutrition in surgical patients. *Curr Drug Target* 2009;10:771-7.
40. Khorana J, Rerkasem K, Apichartpiyakul C, Sakonwasun C, Watcharasakslip W, Waniyapong T, Norasethtada T, Jittawatanarak K. Immunonutrition and cytokine response in patients with head injury. *J Med Assoc Thai* 2009;92(2):188-94.
41. Eley HL, Russell ST, Tisdale MJ. Effect of branched-chain amino acids on muscle atrophy in cancer cachexia. *Biochem J* 2007;407:113-20.
42. Holeček M. Relation between glutamine, branched-chain amino acids, and protein metabolism. *Nutrition* 2002;18:130-3.
43. Solerte SB, Gazzaruso C, Bonacasa R, Rondanelli M, Zamboni M, Basso C; *et al.* Nutritional supplements with oral amino acid mixtures increases whole-body lean mass and insulin sensitivity in elderly subjects with sarcopenia. *Am J Cardiol* 2008;101(11 Suppl):S69-S77.

44. Matos Adames A, Santana Porbén S. Sobre los usos, aplicaciones y beneficios de las soluciones parenterales de glutamina. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2019;29:450-86.
45. Oliveira GP, Dias CM, Pelosi P, Rocco PR. Understanding the mechanisms of glutamine action in critically ill patients. *An Acad Bras Cienc* 2010;82(2):417-30. Disponible en: <http://doi:10.1590/s0001-37652010000200018>. Fecha de última visita: 26 de Marzo del 2020.
46. Cengiz M, Uysal BB, Ikitimur H, Ozcan E, Islamoğlu MS, Aktepe E; *et al.* Effect of oral L-Glutamine supplementation on Covid-19 treatment. *Clin Nutr Exp* 2020;33:24-31.
47. Oliveira GP, De Abreu MG, Pelosi P, Rocco PR. Exogenous glutamine in respiratory diseases: Myth or reality? *Nutrients* 2016;8(2):76-76. Disponible en: <http://doi:10.3390/nu8020076>. Fecha de última visita: 28 de Marzo del 2020.
48. McRae MP. Therapeutic benefits of glutamine: An umbrella review of meta-analyses. *Biomed Rep* 2017;6:576-84. Disponible en: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/br.2017.885>. Fecha de última visita: 16 de Febrero del 2020.
49. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M; *et al.*; for the Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med* 2013;368:1489-97.
50. Cox AJ, Watts AM, Zhang P, Williams LT, Cripps AW, West NP. Effects of short-term supplementation with bovine lactoferrin and/or immunoglobulins on body mass and metabolic measures: A randomised controlled trial. *Int J Food Sci Nutr* 2017;68(2):219-26. Disponible en: <http://doi:10.1080/09637486.2016.1224230>. Fecha de última visita: 28 de Marzo del 2020.
51. Matos Adames A. Sobre el lugar y la efectividad de los ácidos grasos ω 3 en la Nutrición artificial. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2019;29:167-90.
52. García de Acilu M, Leal S, Caralt B, Roca O, Sabater J, Masclans JR. The role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A clinical review. *Biomed Res Int* 2015;2015:653750. Disponible en: <http://doi:101155/2015/653750>. Fecha de última visita: 28 de Marzo del 2020.
53. Szabó Z, Marosvölgyi T, Szabó É, Bai P, Figler M, Verzár Z. The potential beneficial effect of EPA and DHA supplementation managing cytokine storm in Coronavirus Disease. *Front Physiol* 2020;11:752-752. Disponible en: <http://doi:10.3389/fphys.2020.00752>. Fecha de última visita: 29 de Junio del 2020.
54. Pradelli L, Mayer K, Klek S, Omar Alsaleh AJ, Clark RA, Rosenthal MD; *et al.* ω -3 fatty-acid enriched parenteral nutrition in hospitalized patients: Systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 2020;44:44-57.
55. Martinuzzi ALN, Alcántara S, Corbal A, Di Leo ME, Guillot A, Palaoro A; *et al.* Nitrógeno ureico urinario como indicador del metabolismo proteico en el paciente crítico. *Rev Cubana Aliment Nutr* 2011;21:224-35.
56. Beretta L, Rocchetti S, Braga M. What's new in emergencies, trauma, and shock? Nitrogen balance in critical patients on enteral nutrition. *J Emerg Trauma Shock* 2010;3:105-8.
57. Rennie MJ, MacLennan PA, Hundal HS, Weryk B, Smith K, Taylor PM; *et al.* Skeletal muscle glutamine transport, intramuscular glutamine concentration, and muscle protein turnover. *Metabolism* 1989;38:47-51.