



Consideraciones nutricionales en pacientes hospitalizados con COVID-19: lo que el clínico debe saber

Nutritional considerations in hospitalized patients with COVID-19 infection: what the clinician should know.

Gabino Cervantes-Guevara,^{1,4} Enrique Cervantes-Pérez,^{3,4} Lorena A Cervantes-Pérez,⁵ Gabino Cervantes-Pérez,¹ Guillermo Alonso Cervantes-Cardona,⁶ Sol Ramírez-Ochoa,² Martha C Martínez-Soto Holguín,³ Josué Isaías Ruiz-Gallardo,⁸ Gabriela Silva-González,⁷ Felipe Rivas-Rivera,⁶ Miguel Robledo-Valdez³

Resumen

La actual pandemia de SARS-CoV-2 representa un riesgo potencial para los pacientes y para los sistemas de salud en todo el mundo. Los pacientes con comorbilidades, adultos mayores y desnutridos reportan mayor mortalidad entre la población general. Estos pacientes tienen más comúnmente riesgo de desnutrición, lo que representa mayor riesgo de morbilidad y mortalidad en sujetos con enfermedades agudas y crónicas. Además, están reportadas estancias intrahospitalarias prolongadas en pacientes con COVID-19 para su estabilización y éstas pueden empeorar directamente o incluso causar desnutrición, con pérdida de la función de la masa muscular y esquelética, lo que lleva a mala calidad de vida y morbilidad adicional. La prevención, diagnóstico y tratamiento de la desnutrición deben incluirse de manera rutinaria en el manejo de todos los pacientes con COVID-19. El propósito de esta revisión es resumir e identificar la evidencia actual en relación con el manejo nutricional. Asimismo, esta revisión se enfoca en los pacientes hospitalizados en áreas no críticas con comorbilidades y adultos mayores, que de manera independiente se asocian con desnutrición y, en consecuencia, tienen efecto negativo en la mortalidad.

PALABRAS CLAVE: SARS-CoV-2; terapia nutricional; desnutrición.

Abstract

The SARS-CoV-2 pandemic represents a potential threat to patients and healthcare systems worldwide. Patients with the worst outcomes and higher mortality are reported to include older adults, polymorbid individuals and malnourished people in general. These populations are all commonly associated with a high risk for malnutrition, representing a relevant risk factor for higher morbidity and mortality in patients with chronic and acute disease. In addition, prolonged hospital stays are reported to be required for COVID-19 patient stabilization, and longer acute setting stays may directly worsen or cause malnutrition, with severe loss of skeletal muscle mass and function, which may lead to poor quality of life and additional morbidity. The prevention, diagnosis and treatment of malnutrition should therefore be routinely included in the management of COVID-19 patients. The purpose of this review is to provide concise guidance for the nutritional management of COVID-19 patients based on the current literature. This review is focused on those in the non-ICU setting or with an older age and polymorbidity, which are independently associated with malnutrition and its negative impact on mortality.

KEYWORDS: SARS-CoV-2; Nutrition therapy; Malnutrition.

¹ Servicio de Gastroenterología.

² Servicio de Medicina Interna.

Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México.

³ Departamento de Nutriología Clínica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Dr. Salvador Zubirán, Ciudad de México, México.

⁴ Departamento de Bienestar y Desarrollo Sustentable, Centro Universitario del Norte, Universidad de Guadalajara, Colotlán, Jalisco, México.

⁵ Unidad de Trasplante de Medula Ósea, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México.

⁶ Departamento de Disciplinas Filosóficas, Metodológicas e Instrumentales.

⁷ Departamento de Odontología para la Preservación de la Salud. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.

⁸ Departamento de Nefrología, Hospital Regional Valentín Gómez Farías, ISSSTE, Zapopan, Jalisco, México.

Recibido: 10 de mayo 2020

Aceptado: 27 de mayo 2020

Correspondencia

Enrique Cervantes Pérez
enrique.cervantes@academico.udg.mx

Este artículo debe citarse como

Cervantes-Guevara G, Cervantes-Pérez E, Cervantes-Pérez LA, Cervantes-Pérez G y col. Consideraciones nutricionales en pacientes hospitalizados con COVID-19: lo que el clínico debe saber. Med Int Méx. 2020; 36 (4): 562-569.
<https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.4259>



ANTECEDENTES

Varios casos de neumonía comunitaria causada por un nuevo virus, llamado síndrome respiratorio agudo severo asociado con coronavirus tipo 2 (SARS-CoV-2), se reportaron inicialmente en Wuhan, China, a final del mes de diciembre de 2019. Desde entonces, se han reportado millones de casos en todo el mundo. Aunque se han hecho múltiples comparaciones con otras pandemias por coronavirus, el efecto de la actual pandemia se desconoce.

El propósito de esta revisión es resumir e identificar la evidencia actual acerca de la infección por SARS-CoV-2 y describir las intervenciones nutricionales posibles y potenciales en el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19 en áreas no críticas.

Los coronavirus se propagan principalmente por aves y mamíferos. Las variedades genéticas más amplias infectan murciélagos; sin embargo, dos subtipos afectan al ser humano: los alfa y beta-coronavirus. Entre los coronavirus tipo beta se incluyen el SARS-CoV, el síndrome respiratorio de Oriente Medio asociado con coronavirus (MERS-CoV) y la nueva variante de COVID-19, todos éstos son miembros de la familia *Coronaviridae* de la orden Nidovirales.

En la actualidad, no existe tratamiento avalado o vacuna alguna contra esta enfermedad. Debido a la ausencia de tratamiento específico, existe necesidad creciente de encontrar alternativas y soluciones potenciales para prevenir y controlar la infección y de esa manera, mejorar el pronóstico a corto y largo plazos.^{1,2}

DETECCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA DESNUTRICIÓN

Los adultos mayores, las personas con comorbilidades y los pacientes con enfermedades

agudas o crónicas tienen mayor riesgo de complicaciones y mortalidad por COVID-19. Debe identificarse de manera temprana el riesgo nutricional y la existencia de desnutrición en todos los pacientes. Las escalas NRS-2002 (*Nutrition Risk Screening-2002*) y MUST (*Malnutrition Universal Screening Tool*) se utilizan en pacientes hospitalizados o en enfermedades específicas para la evaluación del riesgo de nutricional. Otras herramientas son el *Mini-Nutritional Assessment* (MNA), la *Valoración Global Subjetiva* y la escala NUTRIC (*Nutrition Risk in Critically Ill*) para pacientes críticos.^{3,4}

Hace poco los criterios GLIM (*Global Leadership Initiative on Malnutrition*) proponen dos pasos para el diagnóstico de la desnutrición, identificando primero a los pacientes en riesgo mediante escalas de evaluación (MUST, NRS-2002) y posteriormente determinando el grado de severidad de la desnutrición.⁵ Debido a que los pacientes con riesgo de desnutrición tienen peor evolución clínica y mayor riesgo de mortalidad, estas consideraciones pueden ser válidas en pacientes hospitalizados con riesgo de infección por COVID-19.

El estado nutricional, la prevención y el tratamiento de la desnutrición constituyen la piedra angular para disminuir complicaciones en pacientes que pudieran infectarse en el futuro. Algunos síntomas gastrointestinales de SARS-CoV-2, que incluyen náusea, vómito y diarrea, pueden afectar la ingesta de alimentos y su absorción.^{6,7}

MACRONUTRIMENTOS-REQUERIMIENTOS ENERGÉTICOS

Con base en la pandemia de la gripe española de los años 1918-19 que afectó de manera aguda a 30% de la población mundial y ocasionó 40 millones de muertes y más recientemente la pandemia de influenza AH1N1 en 2009, todos

estos estudios demostraron que la severidad de la enfermedad dependía de factores virales y del huésped. Algunos de éstos incluyen respuestas inmunitarias celulares y humorales, aspectos genéticos y también nutricionales. Un reto actual no solo es el cuidado de los pacientes con desnutrición, además, los pacientes obesos son un grupo poblacional vulnerable debido al creciente número de obesos en todo el mundo, porque se han descrito algunas respuestas virales relacionadas con células CD8+ T en estos pacientes.⁸

La consejería nutricional en pacientes infectados por SARS-CoV-2 puede realizarse usando dispositivos electrónicos siempre y cuando sea posible para minimizar la exposición del personal de salud. Los pacientes con riesgo nutricional deben recibir apoyo nutricional lo antes posible, con especial atención en el aumento de la ingesta proteica a través de suplementos orales.⁸

En relación con el cálculo de requerimientos, debe considerarse el uso de calorimetría indirecta de ser posible. Algunas otras alternativas son las ecuaciones de predicción de energía. Para los pacientes mayores de 65 años con comorbilidades se recomiendan 27 kcal/kg/día, mientras que en los severamente desnutridos con comorbilidades deben considerarse hasta 30 kcal/kg/día. Es importante alcanzar una meta de 30 kcal/kg de manera gradual cuando sea posible, para de esta manera evitar el síndrome de realimentación.^{9,10}

Las necesidades proteicas se calculan en función de la edad, el estado nutricional, el nivel de actividad física, el estado de la enfermedad y la tolerancia. Los pacientes geriátricos deben recibir 1 g de proteína por kg de peso corporal/día y > 1 g por kg de peso corporal/día en pacientes con comorbilidades para prevenir la pérdida de peso corporal, la readmisión hospitalaria y reducir el riesgo de complica-

ciones.^{9,10} En sujetos sin síndrome de dificultad respiratoria aguda se recomienda una relación de calorías no proteicas (grasas y carbohidratos) de 30:70, respectivamente. Los pacientes que no están en riesgo de desnutrición deben mantener un consumo adecuado de proteínas (1.5 g/kg/día) y calorías no proteicas (25-30 kcal/kg/día).¹¹

MICRONUTRIMENTOS

Elementos traza

Los oligoelementos o elementos traza son fundamentales para el adecuado funcionamiento del organismo, siendo especialmente importantes en los estados de enfermedad. No hay recomendaciones específicas de cómo complementar oligoelementos durante infecciones asociadas con COVID-19; sin embargo, existe evidencia de los beneficios de estos minerales y su importancia en el adecuado funcionamiento del cuerpo que deben administrarse de manera complementaria en caso de deficiencia.¹²

Selenio

El selenio es un oligoelemento que interviene en las reacciones de oxidación-reducción de los mamíferos.¹³ El estado nutricional del hospedero juega un papel muy importante en las enfermedades infecciosas. La deficiencia nutricional repercute no solo en la respuesta inmunitaria, sino en el virus por sí mismo. La deficiencia de selenio causa estrés oxidativo en el hospedero y puede alterar el genoma viral haciendo que un virus levemente patogénico pueda actuar de manera sumamente virulenta.¹⁴ Esto se debe a que el selenio funciona como cofactor de un grupo de enzimas que junto con la vitamina E previenen la formación de radicales libres y el daño oxidativo de las células y los tejidos.¹⁵



Cinc

El cinc es un oligoelemento de la dieta que es importante para el mantenimiento y desarrollo del sistema inmunitario innato y adaptativo.¹⁶ La deficiencia de cinc resulta en disfunción de la inmunidad humoral y celular, incrementando la susceptibilidad a infecciones.¹⁷ Además, la combinación de cinc y peritona en concentraciones bajas inhibe la replicación del SARS-CoV.¹⁸ Por tanto, la complementación con cinc podría tener un efecto no solo en los síntomas relacionados con COVID-19, como la diarrea e infecciones de las vías respiratorias bajas, sino también en el virus mismo.

Hierro

El hierro es un elemento necesario para el huésped y para el patógeno. La deficiencia de hierro puede alterar la inmunidad del hospedero, mientras que la sobrecarga de hierro puede causar estrés oxidativo que da origen a mutaciones virales. Se ha reportado que la deficiencia de hierro es un factor de riesgo de infecciones agudas de las vías respiratorias recurrentes.¹⁹

Vitaminas

Los pacientes con deficiencias vitamínicas tienen mayor riesgo de complicaciones ventilatorias. Los pacientes con desnutrición deben ser complementados con vitaminas y minerales de manera suficiente y oportuna. Parte del tratamiento general de las infecciones virales son los suplementos de vitaminas para mejorar la respuesta al tratamiento.²⁰

Vitamina A

La mayor parte de las defensas del hospedero dependen de una cantidad adecuada de vitamina A y se ha reportado que la complementación con vitamina A reduce la morbilidad y mortalidad en

varias enfermedades infecciosas. Además, los complementos de vitamina A ofrecen protección contra complicaciones de otras enfermedades infecciosas potencialmente graves.^{21,22} El mecanismo por el que la vitamina A y los retinoides inhiben la replicación del virus del sarampión es mediante la regulación de elementos del sistema inmunitario innato en células quiescentes no infectadas, haciéndolas resistentes a la infección en la replicación viral subsecuente.²³ La vitamina A puede ser una opción prometedora para el tratamiento de la infección del nuevo coronavirus.

Vitaminas B

Cada subtipo de vitamina B tiene una función específica; la vitamina B₂ (riboflavina) juega un papel importante en el metabolismo energético de todas las células. Keil y colaboradores reportaron que la vitamina B₂ y la luz UV reduce de manera efectiva el título de MERS-CoV en productos humanos derivados del plasma.²⁴ La vitamina B₃ (niacina) inhibe de forma significativa la infiltración de neutrófilos en los pulmones, generando efectos antiinflamatorios potentes durante la lesión pulmonar inducida por ventilador, especialmente cuando se atribuye a *Staphylococcus aureus*.^{25,26} La vitamina B₆ (piridoxina) se utiliza en el metabolismo de las proteínas y participa en cerca de 100 reacciones tisulares. La disminución de las concentraciones de vitamina B puede debilitar las funciones del sistema inmunológico del hospedero en respuesta a las infecciones, por lo que deben ofrecerse complementos a los pacientes con infecciones virales para reforzar el sistema inmunológico.

Vitamina C

La vitamina C se reconoce como un antioxidante esencial y un cofactor enzimático en reacciones fisiológicas, como producción de hormonas, síntesis de colágeno, fortalecimiento del sistema inmunológico, también mejora la síntesis

de vasopresores, la función endovascular y las modificaciones epigenéticas inmunológicas.²⁷ La vitamina C también tiene efecto antihistamínico leve que otorga alivio de los síntomas gripales, como estornudos, rinorrea, congestión nasal y de senos paranasales.²⁸ El ser humano es incapaz de sintetizar vitamina C, por tanto, debe adquirirla en la dieta. Se ha explorado su uso terapéutico para prevenir hiperactivación inflamatoria en células linfoides y mieloides. Las altas dosis de vitamina C actúan como prooxidante para las células inmunes, pero como antioxidante en las células epiteliales pulmonares. Sin embargo, no hay evidencia que sugiera su administración de rutina.^{29,30} Recientemente se registró un nuevo ensayo en clinicaltrials.gov (identificador: NCT04264533) para investigar la infusión de vitamina C en el tratamiento de neumonía severa por COVID-19 en Wuhan, China. Éste es uno de los primeros ensayos controlados con distribución al azar en probar los efectos de la administración intravenosa de vitamina C en pacientes infectados con este virus. En este ensayo, los investigadores tratarán 140 pacientes contra un control placebo a dosis de 24 g/día durante 7 días. Se evaluarán los requerimientos de ventilación mecánica asistida, así como vasopresores, insuficiencia orgánica, días de estancia en la unidad de cuidados intensivos y mortalidad a 28 días.³¹

Vitamina D

Además de su papel en el mantenimiento de la integridad ósea, también estimula la maduración de numerosas células, incluidas las del sistema inmunológico.³² Varias revisiones han evaluado la forma en la que la vitamina D reduce el riesgo de infecciones microbianas y muerte, englobando estos mecanismos en tres categorías: barreras físicas, inmunidad celular innata e inmunidad adaptativa. La vitamina D ayuda a mantener estables las uniones y la adherencia celulares. Varios pacientes adultos sanos se han reportado

con concentraciones bajas de vitamina D, muchos de ellos al final del invierno, por lo que la vitamina D podría ser otra opción terapéutica para el tratamiento de este nuevo virus.³³

Vitamina E

La vitamina E es una vitamina liposoluble que juega un papel importante en la reducción del estrés oxidativo al unirse a radicales libres generando efecto antioxidante. Al ser un importante antioxidante, elimina los radicales peroxilo y termina la oxidación de ácidos grasos poliinsaturados (AGPs). La intervención nutricional con vitamina E a dosis complementarias ha demostrado que refuerza las respuestas inmunitarias celulares y humorales en varias especies animales.³⁴ Se ha reportado que la administración complementaria de vitamina E incrementa la proliferación de linfocitos, las concentraciones de inmunoglobulinas, las respuestas de anticuerpos, la actividad de las células *natural killer* (NK), así como la producción de interleucina 2 (IL-2).^{35,36}

En humanos, varios estudios han determinado los efectos de la vitamina E en la incidencia natural de enfermedades infecciosas. Además, múltiples estudios basados en evidencia proponen efectos inmunoestimuladores, lo que confiere resistencia mejorada contra infecciones. Sin embargo, la magnitud de estos efectos permanece incierta porque en algunos de estos estudios los efectos positivos solo se observaron en ciertos subgrupos. Un estudio reciente encontró menor incidencia de neumonía en los sujetos que consumían 50 mg/día de vitamina E por un periodo de seis años.³⁷

Ácidos grasos poliinsaturados

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga son importantes mediadores de la inflamación y del sistema inmunológico adaptativo.



Los omega-3 y omega-6 promueven respuestas antiinflamatorias y proinflamatorias. Son precursores de moléculas protectinas-resolvinas y prostaglandinas-leucotrienos, respectivamente. Se ha encontrado que la protectina D1, mediador lipídico derivado de ácidos grasos omega, puede atenuar la replicación viral de la influenza mediante la maquinaria de exportación del ARN. Los omega-3, incluida la protectina D1, podrían considerarse potencial intervención terapéutica contra el COVID-19.¹²

INMUNONUTRICIÓN Y COVID-19

Las células T, B, el sistema del complemento y los fagocitos componen el sistema inmunológico. Todos éstos son el sistema de defensa primario contra infecciones y cualquier debilitamiento podría ser nocivo para el huésped, la desnutrición es un elemento potencial para ese estado. También se sabe que los sistemas inmunológicos sanos son una vía de defensa contra infecciones virales.³⁸ Se ha publicado una gran cantidad de artículos que explican el papel de la nutrición en el sistema inmunológico y describen que el debilitamiento de las células T atribuido a disfunción del timo contribuye a la subsecuente reducción en la generación de células T nativas,³⁹ inflamación asociada con el envejecimiento y mal estado micronutritamental.^{40,41} Gombart y colaboradores identificaron potenciales relaciones sinérgicas de los micronutrientos para alcanzar necesidades complejas del sistema inmunológico, entre las que se incluyen las vitaminas A, D, C, E, B₆ y B₁₂, folatos, cobre, hierro, cinc y selenio; sin embargo, la evidencia más robusta viene de los estudios de vitamina C, D y cinc.⁴²

CONCLUSIONES

De acuerdo con el tratamiento previamente reportado contra SARS y MERS, algunas medidas generales incluyen intervenciones nutricionales que son muy importantes para incrementar

las respuestas inmunológicas del hospedero. Cada esfuerzo debe ir encaminado a evitar o limitar la infraalimentación en pacientes con COVID-19 y estas estrategias deben asegurar el adecuado soporte nutricional en pacientes hospitalizados, de tal forma que se logre reducir o prevenir las complicaciones en la población que padece desnutrición. Además, debido a la rápida propagación de COVID-19, los clínicos trabajan contra reloj para encontrar posibles y potenciales soluciones. Desafortunadamente, existe la necesidad de más ensayos debido a que gran parte del conocimiento actual se basa en estudios observacionales o estudios previos que se llevaron a cabo en poblaciones con otras enfermedades infecciosas.

Agradecimientos

Contribuciones de los autores. Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final de este artículo. La idea general fue desarrollada por ECP y GCG. Los puntos de vista clínicos fueron llevados a cabo por LCCP y GCP. Las perspectivas nutricionales se atribuyen a MMSH y GACC. AGO y CFO contribuyeron el diseño de esta revisión. El artículo fue redactado por ECP, MMSH y JIRG. El formato final fue editado por todos los autores.

REFERENCIAS

1. Banerjee A, Kulcsar K, Misra V, Frieman M, Mossman K. Bats and coronaviruses. *Viruses* 2019; 11: 41. doi: 10.3390/v11010041
2. Memish Z.A, Perlman S, Van Kerkhove MD, Zumla A. Middle East respiratory syndrome. *Lancet* 2020; 395: 1063-1077. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33221-0
3. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, Hooper L, Kiesswetter E, Maggio M, Raynaud-Simon A, Sieber CC, Sobotka L, van Asselt D, Wirth R, Bischoff SC. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr* 2019; 38: 10-47. doi: 10.1016/j.clnu.2018.05.024
4. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, Compher C, Correia I, Higashiguchi T, Holst M, Jensen GL, Malone A, Muscaritoli M, Nyulasi I, Pirlich M, Rothenberg E, Schindler K, Schneider SM, de van der

- Schueren MA, Sieber C, Valentini L, Yu JC, Van Gossum A, Singer P. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr* 2017; 36:49-64. doi: 10.1016/j.clnu.2016.09.004
5. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, Baptista G, Barazzoni R, Blaauw R, Coats A, Crivelli A, Evans DC, Gramlich L, Fuchs-Tarlovsky V, Keller H, Llido L, Malone A, Mogensen KM, Morley JE, Muscaritoli M, Nyulasi I, Pirlisch M, Pisrasert V, de van der Schueren MAE, Sitharm S, Singer P, Tappenden K, Velasco N, Waitzberg D, Yamwong P, Yu J, Van Gossum A, Compher C; 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. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.002
6. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology* 2020 Mar 03; [Epub ahead of print]. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.054
7. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
8. Short KR, Kedzierska K, van de Sandt CE. Back to the Future: Lessons learned from the 1918 influenza pandemic. *Front Cell Infect Microbiol* 2018 Oct 8; 8: 343. doi: 10.3389/fcimb.2018.00343
9. Gomes F, Schuetz P, Bounoure L, Austin P, Ballesteros-Pomar M, Cederholm T et al. ESPEN guideline on nutritional support for polymorbid internal medicine patients. *Clin Nutr* 2018; 37: 336e53. doi: 10.1016/j.clnu.2017.06.025
10. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, Hooper L et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr* 2019; 38: 10e47. doi: 10.1016/j.clnu.2018.05.024
11. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res* 2020; 7: 4. doi: 10.1186/s40779-020-0233-6
12. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol* 2020; 92: 479-490. doi.org/10.1002/jmv.25707
13. Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet* 2012; 379: 1256-1268. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61452-9
14. Guillain OM, Vindry C, Ohlmann T, Chavatte L. Selenium, seleno-proteins and viral infection. *Nutrients* 2019; 11: 2101. doi: 10.3390/nu11092101
15. Harthill M. Review: micronutrient selenium deficiency influences evolution of some viral infectious diseases. *Biol Trace Elem Res* 2011; 143: 1325-1336. doi: 10.1007/s12011-011-8977-1
16. Maares M, Haase H. Zinc and immunity: an essential interrelation. *Arch Biochem Biophys* 2016; 611: 58-65. doi: 10.1016/j.abb.2016.03.022
17. Awotiwon AA, Oduwole O, Sinha A, Okwundu CI. Zinc supplementation for the treatment of measles in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2017(6): CD011177. DOI: 10.1002/14651858.CD011177.pub3
18. te Velthuis AJW, van den Worm SHE, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. 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: e1001176. doi: 10.1371/journal.ppat.1001176
19. Jayaweera J, Reyes M, Joseph A. Childhood iron deficiency anemia leads to recurrent respiratory tract infections and gastroenteritis. *Sci Rep* 2019; 9: 12637. doi: 10.1038/s41598-019-49122-z
20. 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>
21. Kantoch M, Litwinska B, Szkoda M, Siennicka J. Importance of vitamin A deficiency in pathology and immunology of viral infections. *Roczniki Panstwowych Zakladow Higieny* 2002; 53: 385-392.
22. Semba RD. Vitamin A and immunity to viral, bacterial and protozoan infections. *Proc Nutr Soc* 1999; 58: 719-727. DOI: 10.1017/s0029665199000944 (Villamor E, Mbise R, Spiegelman D et al. Vitamin A supplements ameliorate the adverse effect of HIV-1, malaria, and diarrheal infections on child growth. *Pediatrics* 2002; 109: e6. doi: 10.1542/peds.109.1.e6
23. Trottier C, Colombo M, Mann KK, Miller WH Jr., Ward BJ. Retinoids inhibit measles virus through a type I IFN-dependent bystander effect. *FASEB J.* 2009; 23: 3203-3212. doi: 10.1096/fj.09-129288
24. Keil SD, Bowen R, Marschner S. Inactivation of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in plasma products using a riboflavin-based and ultraviolet light-based photochemical treatment. *Transfusion* 2016; 56: 2948-2952. doi: 10.1111/trf.13860
25. Kyme P, Thoenissen NH, Tseng CW et al. C/EBPepsilon mediates nicotinamide-enhanced clearance of *Staphylococcus aureus* in mice. *J Clin Invest* 2012; 122: 3316-3329. DOI: 10.1172/JCI62070
26. Jones HD, Yoo J, Crother TR et al. Nicotinamide exacerbates hypoxemia in ventilator-induced lung injury independent of neutrophil infiltration. *PLOS ONE* 2015; 10: e0123460. doi: 10.1371/journal.pone.0123460
27. Ngo B, Van Riper JM, Cantley LC et al. Targeting cancer vulnerabilities with high-dose vitamin C. *Nat Rev Cancer* 2019; 19: 271-282. doi: 10.1038/s41568-019-0135-7
28. Field CJ, Johnson IR, Schley PD. Nutrients and their role in host resistance to infection. *J Leukoc Biol* 2002; 71: 16-32.



29. Kashiouris MG, L'Heureux M, Cable CA, Fisher BJ, Leichtle SW, Fowler AA. The emerging role of vitamin C as a treatment for sepsis. *Nutrients* 2020; 12: 292. doi: 10.3390/nu12020292
30. Rosa SGV, Santos WC. Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. *Rev Panam Salud Publica* 2020; 44: e40. doi.org/10.26633/RPSP.2020.40
31. Carr AC. A new clinical trial to test high-dose vitamin C in patients with COVID-19. *Crit Care* 2020; 24:133. doi: 10.1186/s13054-020-02851-4
32. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med* 2002; 112: 659-662. DOI: 10.1016/s0002-9343(02)01091-4
33. Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M. Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. *Nutrients* 2020; 12: 1181. doi: 10.3390/nu12041181
34. Lee GY, Han SN. The role of vitamin E in immunity. *Nutrients* 2018; 10: 1614. doi: 10.3390/nu10111614
35. Moriguchi S, Kobayashi N, Kishino Y. High dietary intakes of vitamin E and cellular immune functions in rats. *J Nutr* 1990; 120: 1096-1102. doi: 10.1093/jn/120.9.1096
36. Sakai S, Moriguchi S. Long-term feeding of high vitamin E diet improves the decreased mitogen response of rat splenic lymphocytes with aging. *J Nutr Sci Vitaminol* 1997; 43: 113-122. DOI: 10.3177/jnsv.43.113
37. Hemilä H. Vitamin E administration may decrease the incidence of pneumonia in elderly males. *Clin Interv Aging* 2016; 11: 1379-1385. doi: 10.2147/CIA.S114515
38. Calder PC. Feeding the immune system. *Proc Nutr Soc* 2013;72:299-309. DOI: 10.1017/S0029665113001286
39. Berzins SP, Uldrich AP, Sutherland JS et al. Thymic regeneration: teaching an old immune system new tricks. *Trends Mol Med* 2002; 8: 469-76. doi: 10.1016/s1471-4914(02)02415-2
40. Franceschi C, Garagnani P, Parini P et al. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14: 576-90. doi: 10.1038/s41574-018-0059-4
41. Maggini S, Pierre A, Calder P. Immune function and micronutrient requirements change over the life course. *Nutrients* 2018; 10: 1531. doi: 10.3390/nu10101531
42. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A review of micronutrients and the immune System-Working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients* 2020; 12: 236. doi: 10.3390/nu12010236