

28/10/2020

Informe GTM¹ sobre la Práctica y la Investigación en Nutrición en Tiempos de la COVID-19

1. Introducción

En fecha 23 de octubre de 2020, la pandemia de COVID-19 ha infectado a más de 41 millones y se ha cobrado la vida de más de 1,1 millones de personas en 235 países (<https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>). Específicamente, en España, estas cifras son de unos 1.090.000 infectados y aproximadamente 34.521 fallecidos, poniéndonos en la posición número 5 a nivel mundial en el número de afectados (<https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>). Además, las defunciones por todas las causas en exceso en la población española durante el periodo del 13 marzo a 14 octubre fueron de 43.735, o un 19% de exceso. (https://momo.isciii.es/public/momo/dashboard/momo_dashboard.html)

Si bien las estrategias de contención y tratamiento se han centrado principalmente en el distanciamiento social y la higiene, a la espera de las vacunas, la pandemia también ha puesto de manifiesto graves vulnerabilidades subyacentes en las personas infectadas por el coronavirus, SARS-CoV-2. Estos factores de vulnerabilidad incluyen edad avanzada, obesidad [y sus comorbilidades, diabetes y enfermedades cardíacas crónicas], hipoxia, inflamación e inmunodeficiencias (para información más concreta en personas mayores ver: “Informe del GTM sobre el impacto de la COVID-19 en las personas mayores, con especial énfasis en las que viven en residencias.” https://www.ciencia.gob.es/stfls/MICINN/Ministerio/FICHEROS/Informe_residencias_GDT_MinisterioCyl.pdf) Así mismo, informes iniciales sobre la COVID-19 en los Estados Unidos revelaron disparidades étnicas, raciales y socioeconómicas como factores para que algunos sectores de la población se vean afectados de manera desproporcionada por la COVID-19. Lo que el público, los investigadores y la sanidad han pasado por alto en gran medida es cómo una nutrición inapropiada se entremezcla con esta multiplicidad de síntomas y disparidades de afectación de la COVID-19.

La actual pandemia de COVID-19 ha cambiado las reglas del juego en el área de la nutrición, que durante las últimas décadas y como resultado de “otras pandemias” (obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares) ha centrado principalmente su atención en las enfermedades crónicas no transmisibles. Por primera vez en la historia de la nutrición moderna, el centro de atención está dirigido al vínculo entre la nutrición y una enfermedad transmisible. Comprender cómo ocurre esto no es simple y requiere que los investigadores en nutrición miren más allá de las deficiencias de vitaminas y minerales y el equilibrio energético. Hoy, debemos examinar la

¹ El Grupo de Trabajo Multidisciplinar (GTM) asesora y apoya al Ministerio de Ciencia e Innovación en materias científicas relacionadas con el COVID-19 y sus consecuencias futuras. El [GTM](#) está compuesto por: José M. Ordovás (Presidente), Mariano Esteban, Rocío García-Retamero, Beatriz González López-Valcárcel, Alfonso Gordaliza, Marco Inzitari, Pedro Jordano, Itziar de Lecuona, Laura M. Lechuga (Vicepresidenta), Ramón López de Mántaras, José Molero, Agustín Portela, Diego Puga, José Javier Ramasco, Francisco Sánchez-Madrid y Alfonso Valencia. Enric Banda actúa como observador, y María Sol Serrano Alonso como secretaria. Todos los componentes del GTM colaboran de forma desinteresada con el Ministerio de Ciencia e Innovación.



interseccionalidad de la nutrición y la salud como un sistema complejo. En este sistema, miles de componentes interconectados e interdependientes de la célula se colocan en el borde de un "espacio de decisión" listo para inclinarse hacia las modalidades de salud o enfermedad, dependiendo de la calidad y cantidad de la ingesta nutricional. Por lo tanto, se requieren enfoques más combinatorios, computacionales y de trabajo en equipo.

En este documento se revisan las bases de la relación entre la nutrición y el sistema inmunitario, los factores y hábitos nutricionales asociados con un sistema inmunitario activo para la prevención de la COVID-19 y la mejora de las comorbilidades (ej. obesidad, diabetes) conducentes a una peor prognosis. Así mismo, se sugieren vías de investigación nutricional que llevarían a una mejor prevención de lo que queda de esta pandemia y otras futuras, así como una mejor recuperación de aquellos afectados.

2. Alimentación e inmunidad

Está demostrado que la nutrición es fundamental para la salud. En el caso específico del sistema inmunitario, una dieta equilibrada contribuye a la funcionalidad de los linfocitos B y T para lograr una inmunidad óptima para reducir el riesgo de enfermedades infecciosas y de sus efectos. Las células B o linfocitos B han sido descritas en informes previos del GTM (ej. https://www.ciencia.gob.es/stfls/MICINN/Ministerio/FICHEROS/GTM_Reapertura_Escolar.pdf). Brevemente, los linfocitos B son responsables de la inmunidad humoral. Su función principal es la defensa del huésped contra gérmenes por medio de la secreción de anticuerpos que reconocen las moléculas antigénicas de los patógenos. Los linfocitos T, una vez activados tras la presentación de un antígeno, son los responsables de la inmunidad celular destruyendo células infectadas o activando macrófagos, linfocitos B u otros linfocitos T mediante citocinas y otras proteínas co-estimuladoras que se encuentran en su membrana celular.

En el caso de la COVID-19, la nutrición equilibrada contribuiría a reducir la infección y la progresión de la enfermedad y a mejorar la recuperación durante el curso de la enfermedad por la relación entre nutrientes y efectos inmunes [Ver tabla apéndice 1]. Por lo tanto, es fundamental que la comunidad científica tenga en cuenta y comunique apropiadamente el papel crucial de la nutrición para mantener la salud y reducir el riesgo de enfermedades. Sería deseable que los profesionales de la salud apoyen una nutrición adecuada y, específicamente, aquella necesaria para proteger a las personas de grupos de alto riesgo, como son los ancianos. Muchas personas de edad avanzada sufren de mala nutrición debido a una ingesta marginal de vitaminas, minerales y aminoácidos esenciales necesarios para un sistema inmunológico robusto. Esta situación se ve agravada por la disminución de la absorción gastrointestinal de micronutrientes y macronutrientes que ocurre con la edad avanzada.

El papel de la nutrición en las infecciones virales se ha demostrado a través de décadas de investigación. Por ejemplo, las vitaminas liposolubles A, D, E y minerales específicos desempeñan un papel importante en la fisiología del sistema inmunológico. La vitamina A (mediante su metabolito ácido retinoico) y la D (y sus derivados) desempeñan un papel muy importante en guiar la circulación de los linfocitos efectores y memoria que se activan en los tejidos linfoides asociados a mucosa del tracto digestivo y de la piel, respectivamente. Ello es esencial para que



dichos linfocitos puedan ejercer una función más eficiente en aquellos órganos barrera donde pueden acceder los patógenos. Como resultado de estos mecanismos, la vitamina A mejora las respuestas a las vacunas y aumenta la inmunidad celular y humoral, y la vitamina D apoya la respuesta inmunitaria innata a la gripe. Un estado bajo de vitamina D se asocia con un mayor riesgo de infecciones del tracto respiratorio superior e inferior. Por lo tanto, el estado de vitamina D parece jugar un papel en la inmunidad antiviral y, dependiendo del nivel de vitamina D, la inmunidad podría verse comprometida, especialmente en los ancianos. Se sabe que la deficiencia de vitamina E afecta tanto a la inmunidad humoral como a la celular. Además, las vitaminas liposolubles desempeñan un papel en el crecimiento de los tejidos. La vitamina C también puede apoyar la protección inmunológica antiviral.

Los minerales que apoyan las funciones inmunológicas incluyen Zinc (Zn), Cobre (Cu) y Magnesio (Mg). La deficiencia de Zn se asocia con una mayor susceptibilidad a infecciones, incluidas las virales, y el Selenio tiene efectos múltiples y sinérgicos que van desde propiedades antioxidantes hasta antiinflamatorias. El Cu apoya la diferenciación de las células inmunes, mientras que el Mg influye en la síntesis de inmunoglobulinas como la inmunoglobulina M.

Además de las importantes funciones que desempeñan las vitaminas y los minerales en la función inmunitaria, los ácidos grasos esenciales también tienen efectos moduladores sobre la inmunidad y los procesos inflamatorios. Los ácidos grasos esenciales y los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPI) sirven como sustrato para las oxilipinas (OxL, compuestos derivados de ácidos grasos, sobre todo de ácido linoleico y ácido linolénico) y los endocannabinoides (eCB, moléculas lipídicas de expresión ubicua que contienen cadenas largas de ácidos grasos poliinsaturados, amidas, ésteres y éteres) producidos por células inmunocompetentes que apoyan las funciones inmunitarias y modulan la inflamación. Una dieta equilibrada debe incluir ácidos grasos esenciales adecuados y AGPI para OxL y eCB que modulan el sistema inmunológico y controlan la inflamación.

La regulación de los niveles de aminoácidos y de sus vías de catabolismo son un mecanismo de control de la respuesta inmune. La degradación de los aminoácidos genera importantes intermediarios metabólicos que controlan las respuestas de varios tipos celulares del sistema inmunitario, incluyendo los linfocitos T. La glutamina, por ejemplo, es un aminoácido que en su degradación constituye una fuente de nitrógeno importante para la generación de energía y la síntesis de nucleótidos. La presencia de niveles adecuados de glutamina es importante para la activación y proliferación de las células T y la defensa antiviral. Igualmente, la deficiencia de leucina previene la diferenciación y activación de células inmunes, que median la respuesta antiviral. También, es de destacar la importancia del control de los niveles del triptófano en los pacientes con enfermedades agudas. La deficiencia de triptófano afecta la generación de respuestas efectoras de linfocitos T, y disminuye la respuesta de secreción de citoquinas proinflamatorias. Además, el catabolismo del triptófano genera quinurenina que funciona como un mecanismo de control para prevenir la exacerbación de la respuesta inflamatoria y el daño en los tejidos. Otra vía alternativa de degradación del triptófano es la síntesis de la serotonina, un importante neurotransmisor que controla la respuesta del sistema nervioso a diferentes niveles, y cuya deficiencia está asociada a cuadros de depresión .

Desafortunadamente, cuando una persona se encuentra afectada gravemente por la COVID-19, los beneficios de las intervenciones basadas en la nutrición pueden hacer poco para mitigar o revertir el curso de la enfermedad. Sin embargo, una nutrición y un apoyo nutricional adecuados pueden ayudar a mejorar las respuestas inmunitarias y ayudar a los procesos inflamatorios.

3. La Nutrición en el contexto de la COVID-19

La pandemia de COVID-19 brinda a los investigadores y educadores en nutrición nuevas oportunidades para informar al público, en particular a los que pertenecen a grupos de alto riesgo, sobre los posibles beneficios de una buena nutrición y hábitos alimentarios saludables para salvar vidas. Todavía tenemos tiempo y debemos plantearnos el usarlo para preparar debidamente a nuestro sistema inmunológico para las próximas olas y, a más largo plazo, para próximas pandemias infecciosas. Proporcionar una buena nutrición, proteínas y calorías adecuadas, y probablemente suplementos de vitaminas y minerales, solo puede ayudar a robustecer el sistema inmunológico y la salud en general.

Mientras que los virólogos, epidemiólogos y médicos se han situado en el foco de la atención pública durante la pandemia de COVID-19, se ha prestado poca atención a la nutrición y su investigación en estos esfuerzos interdisciplinarios. Sin embargo, la realidad es que la investigación en nutrición tiene mucho que contribuir a la campaña anti-COVID-19, incluso si la conexión no es obvia, compleja y difícil de comprender para el público en general y los legisladores. Con más investigación dedicada a entender cómo los alimentos y suplementos apoyan el sistema inmunológico e impactan en la flora intestinal microbiana y contribuyen a reducir la inflamación crónica, el público en general y los profesionales de la salud podrían utilizar el poder de la buena nutrición para prevenir, así como para apoyar nutricionalmente a aquellos afectados y hospitalizados a consecuencia de la COVID-19. Es importante mencionar que una buena nutrición además de contribuir a la salud física general también influye sobre la salud mental, que redundando en beneficios adicionales como el autocuidado y la actividad física.

A este respecto, el impacto del confinamiento de la COVID-19 sobre los hábitos nutricionales de los españoles ha sido examinado en dos estudios y mientras que uno de ellos sugiere que la población ha evolucionado hacia hábitos más saludables, el otro concluye que el confinamiento COVID-19 ha resultado en una mayor ingesta energética y una menor calidad nutricional, así como mayores impactos ambientales comparado con los patrones de alimentación anteriores a la COVID-19. Esto puede ser debido a diferencias metodológicas, incluyendo las poblaciones estudiadas. Por lo tanto se necesitan investigaciones de mayor envergadura para analizar la evolución de los patrones de alimentación durante y después del confinamiento que informen acerca de los efectos sobre la salud y como afrontar mejor posibles confinamientos en el futuro.

La Academia de Nutrición y Dietética y el Consejo General de Colegios Oficiales de Dietistas-Nutricionistas han publicado una serie de **recomendaciones** de alimentación y nutrición para la población española ante la crisis sanitaria de la COVID-19

<https://www.academianutricionydietetica.org/noticia.php?id=113>

Estas recomendaciones, resumidas a continuación, se dirigen a toda la población española y en particular a las personas afectadas de COVID-19 con sintomatología leve y/o asintomáticas.

1. Mantener una buena hidratación. La recomendación de ingesta de líquidos es primordial y se debe garantizar el consumo de agua, especialmente en persona mayores, prefiriendo siempre el agua como fuente de hidratación.
2. Tomar al menos 5 raciones entre frutas y hortalizas al día. Garantizar un consumo de al menos 3 raciones de frutas al día y 2 de hortalizas es un objetivo a cumplir para toda la población y, por supuesto, también para personas con COVID-19 con sintomatología leve en el domicilio.
3. Elegir el consumo de productos integrales y legumbres. Se recomienda elegir cereales integrales procedentes de grano entero (pan integral, pasta integral, arroz integral) y legumbres guisadas o estofadas, tratando de cocinar estos alimentos con verduras.
4. Elegir productos lácteos (leche y leches fermentadas/yogur) preferentemente bajos en grasa. Actualmente existe controversia sobre si se debe o no recomendar productos lácteos desnatados. Los autores del informe mantuvieron la recomendación de lácteos desnatados para los adultos. Cuando se habla de la recomendación del consumo de leches fermentadas como el yogur, kefir, etc., se hace referencia sólo al tipo natural, no el resto de las variedades saborizadas, aromatizadas, con frutas, etc., pues contienen una cantidad importante de azúcar añadido. No existen pruebas científicas rigurosas de que el consumo de lácteos fermentados ayude de alguna forma en las defensas y a prevenir o disminuir el riesgo de infección.
5. Consumo moderado de otros alimentos de origen animal. El consumo de carnes (3-4 veces a la semana, pero máximo 1 vez a la semana carne roja - ternera, cordero o cerdo), pescados (2-3 veces a la semana), huevos (3-4 veces a la semana), y quesos debe realizarse en el marco de una alimentación saludable, eligiendo de forma preferente carnes de aves (pollo, pavo, etc.), conejo y las magras de otros animales como el cerdo, y evitando el consumo de embutidos, fiambres y carnes grasas de cualquier animal.
6. Elegir el consumo de frutos secos, semillas y aceite de oliva. El aceite de oliva virgen extra es la grasa de aderezo y cocinado por excelencia en la dieta mediterránea española. Los frutos secos (almendras, nueces, etc.) y semillas (girasol, calabaza, etc.) también son una excelente opción siempre que sea naturales o tostados evitando los frutos secos fritos, endulzados y salados.
7. Evitar los alimentos precocinados y la comida rápida. El consumo de alimentos precocinados (croquetas, pizzas, lasañas, canelones, etc.) y la comida rápida (pizzas, hamburguesas, etc.) no está recomendado en general en una alimentación saludable, y en particular para los más pequeños. Debido a su elevada densidad energética (por su elevado contenido en grasas y/o azúcares), su consumo no está recomendado en general, y por lo tanto tampoco en períodos de aislamiento o cuarentena domiciliaria, debido a que pueden aumentar el riesgo de padecer sobrepeso u obesidad y otras patologías asociadas. La disminución de ejercicio físico y las conductas sedentarias durante el confinamiento, unidas a una dieta insana, podrían aumentar el riesgo de padecer enfermedades crónicas.



En general, estas recomendaciones están alineadas con una dieta mediterránea tradicional, y de ahí la importancia de mantener esa cultura gastronómica que ha caracterizado la alimentación de nuestro país y que hemos ido perdiendo en tiempos recientes.

Las recomendaciones de la Academia no incluyen el uso de suplementos y probióticos. Otras sociedades Internacionales se han manifestado en relación con su consumo. Así, la posición de la Asociación Brasileña de Nutrición Clínica (ABRAN) (<https://abran.org.br/2020/05/01/posicionamento-da-associacao-brasileira-de-nutrologia-abran-a-respeito-de-micronutrientes-e-probioticos-na-infeccao-por-covid-19/>) sobre micronutrientes y probióticos en la infección por COVID-19 indica que la suplementación con vitaminas, minerales y probióticos no trata ni previene la infección por COVID-19, pero puede optimizar la respuesta inmunitaria, actuando como tratamiento complementario.

1. Para las personas con riesgo de infecciones virales respiratorias, pueden estar indicadas dosis altas de vitamina C (hasta 2 g / día) por vía oral;
2. En grupos de riesgo o con escasa exposición solar, vitamina D entre 2000 y se pueden indicar 4000 UI / d por vía oral;
3. La ingesta máxima de zinc no debe exceder los 40 mg / d;
4. Las dosis más altas de selenio (200 lg) pueden actuar como terapia complementaria en el tratamiento de infecciones, pero no pueden usarse durante un período de tiempo prolongado.

Similarmente, el European Food Information Council (<https://www.eufic.org/en/food-safety/article/foodand-coronavirus-covid-19-what-you-need-to-know>) manifiesta que los suplementos se pueden usar para agregar nutrientes a la dieta en personas que tienen dificultades específicas para cumplir con los requisitos dietéticos. A este respecto, es posible que las dietas vegetarianas y veganas pueden ser bajas en nutrientes como vitaminas (B12 y D), minerales (Zn, Cu, Fe y Se), y los ácidos grasos de cadena larga n-3 DHA y EPA que se encuentran principalmente en el pescado azul y aceite de hígado de bacalao.

4. Las nuevas tecnologías en la investigación nutricional (posición española)

Los beneficios de la investigación en nutrición y salud se han demostrado profusamente a lo largo de la historia. Sin embargo, durante las últimas dos décadas, la revolución "ómica" y el análisis de "Big Data" han creado nuevas oportunidades para la investigación nutricional y también para reducir la distancia entre los compuestos bioactivos derivados de la dieta (por ejemplo, vitaminas, minerales, moléculas de señalización no nutritivas) y productos farmacéuticos.

A este respecto, es importante destacar el hecho de que no conocemos todavía el 99% de los compuestos que integran lo que comemos, que hemos denominado recientemente como la "materia oscura" de los alimentos. El potencial de poner luz en esa oscuridad es inmenso para la salud en general, pero específicamente lo es para la situación actual en la que nos encontramos. Por ejemplo, en estos momentos se pueden predecir *in silico* estructuras químicas con propiedades antibióticas utilizando conjuntos de datos químicos que incluyen mas de 100 millones de entidades químicas. Por lo tanto, el uso en nutrición de tecnologías como análisis de



Big Data, “deep learning” o inteligencia artificial podrían resultar útiles para descubrir nuevos compuestos nutricionales/terapéuticos presentes en los alimentos. A este respecto, consorcios como la Food Biomarker Alliance (<https://foodmetabolome.org>) o la “Periodic Table of Foods” (<https://foodperiodictable.org>), están construyendo grandes bases de datos de compuestos derivados de la dieta que podrían usarse como andamios para identificar qué alimentos contienen compuestos similares a los deducidos *in silico* y así demostrar con base científica su uso en las medicinas tradicionales o abrir nuevos usos para miles de alimentos, basados en la evidencia.

El mensaje fundamental para el campo de la nutrición es que los nuevos avances en los análisis de los datos, la señalización celular y la nutrimentometría deberían permitir que el área de la nutrición se repositone para lo que queda de la pandemia actual y las próximas por venir. Al incorporar estas herramientas y enfoques interdisciplinarios, la investigación en nutrición puede incorporarse activamente al frente en la batalla contra las infecciones virales como la COVID-19.

5. Líneas de investigación nutricional recomendadas:

1. Investigar cómo los cambios sociales, de comportamiento (confinamiento, cierre escuelas, limitaciones a comer fuera de casa, cambios en la actividad física, etc.) y económicos relacionados con la COVID-19 han afectado y afectarán a la nutrición de los españoles y su relación con múltiples aspectos de la salud presente y futura. Esta investigación debe abordar también la relación entre desigualdades y el impacto de la COVID-19 debido al costo y accesibilidad a dieta sanas.
2. Nuevos métodos de captura de información nutricional de la población española con evolución hacia técnicas objetivas (ej. biomarcadores, sensores, fotografía) en lugar de los técnicas subjetivas tradicionales basadas en cuestionarios. Esto es especialmente importante en las personas mayores.
3. Estudios dedicados a la investigación de la inmunonutrición que tengan en cuenta el papel de los macronutrientes, micronutrientes (ej. Vitamina D), y compuestos bioactivos, en la modulación del sistema inmunológico, tanto en entornos clínicos, como sobre la población general. El énfasis debe estar en estudios que demuestren causalidad (estudios clínicos de intervención) y que profundicen en los mecanismos mediante el uso de tecnologías ómicas.
4. La expresión de la enfermedad varía enormemente entre individuos, desde la falta de síntomas hasta la muerte. Por lo tanto, es esencial el investigar los factores (ej. genéticos, ambientales, sociales) que definen esa variabilidad interpersonal y desarrollar una nutrición personalizada o de precisión para la prevención, el apoyo nutricional de las personas afectadas y la recuperación de los afectados por la COVID-19, para paliar los efectos a largo plazo.
5. Investigaciones acerca de una caracterización más profunda y completa de los principios bioactivos de los alimentos tradicionales en el país utilizando técnicas ómicas, big data, inteligencia artificial y machine learning, con especial énfasis en aquellos representados en la dieta mediterránea y en la cultura tradicional de nuestras regiones.

6. Conclusiones

1. Está demostrado que la nutrición es fundamental para la salud. En el caso específico del sistema inmunitario, una dieta equilibrada contribuye a una inmunidad óptima para reducir el riesgo de enfermedades infecciosas y de sus efectos.
2. En el caso de la COVID-19, la nutrición equilibrada contribuiría a reducir la infección y la progresión de la enfermedad, a mejorar la recuperación durante el curso de la enfermedad y a la disminución de las consecuencias negativas de la COVID-19 a largo plazo.
3. Las recomendaciones nutricionales para los tiempos de la pandemia COVID-19 son similares a la dieta mediterránea, cuyo mantenimiento en las dietas habituales de los españoles se ha reiterado repetidamente.
4. Es esencial que la investigación nutricional evolucione hacia diseños experimentales sólido con la implementación de nuevas tecnologías ómicas y de computación.

7. Lecturas adicionales

- NUTRICIÓN CLÍNICA, OBESIDAD Y DIABETES EN ÉPOCA DE COVID-19 <http://www.aulamedica.es/nutricionclinicamedicina/pdf/5084.pdf>
- Recomendaciones de alimentación y nutrición para la población española ante la crisis sanitaria del COVID-19. <https://academianutricionydietetica.org/NOTICIAS/alimentacioncoronavirus.pdf>
- Cambios en los hábitos alimentarios durante el periodo de confinamiento por la pandemia COVID-19 en España. http://www.renc.es/imagenes/auxiliar/files/RENC_2020_2_0X_Cambios_habitos_alimentarios_estilos_vida_confinamiento_Covid-19%281%29.pdf
- Butler MJ, Barrientos RM. The impact of nutrition on COVID-19 susceptibility and long-term consequences. *Brain Behav Immun.* 2020 Jul; 87: 53-54. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.040. Epub 2020 Apr 18. PMID: 32311498; PMCID: PMC7165103.
- 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 Apr 23;12(4):1181. doi: 10.3390/nu12041181. PMID: 32340216; PMCID: PMC7230749.
- Junaid K, Ejaz H, Abdalla AE, Abosalif KOA, Ullah MI, Yasmeen H, Younas S, Hamam SSM, Rehman A. Effective Immune Functions of Micronutrients against SARS-CoV-2. *Nutrients.* 2020 Sep 29;12(10):E2992. doi: 10.3390/nu12102992. PMID: 33003648.
- Galmés S, Serra F, Palou A. Current State of Evidence: Influence of Nutritional and Nutrigenetic Factors on Immunity in the COVID-19 Pandemic Framework. *Nutrients.* 2020 Sep 8;12(9):E2738. doi: 10.3390/nu12092738. PMID: 32911778.
- Halamka J, Cerrato P, Perlman A. Redesigning COVID 19 Care with Network Medicine and Machine Learning: A review. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2020 Oct 5. doi:

10.1016/j.mayocpiqo.2020.09.008. Epub ahead of print. PMID: 33043272; PMCID: PMC7534825.

- Jagers GK, Watkins BA, Rodriguez RL. COVID-19: repositioning nutrition research for the next pandemic. *Nutr. Res.* 2020 Sep;81:1-6. doi: 10.1016/j.nutres.2020.07.005. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32795724; PMCID: PMC7375285.
- Wang K, Hoshino Y, Dowdell K, Bosch-Marce M, Myers TG, Sarmiento M, Pesnicak L, Krause PR, Cohen JI. Glutamine supplementation suppresses herpes simplex virus reactivation. *J Clin Invest.* 2017 Jun 30;127(7):2626-2630. doi: 10.1172/JCI88990. Epub 2017 Jun 5. PMID: 28581445; PMCID: PMC5490748.
- Sinclair LV, Rolf J, Emslie E, Shi YB, Taylor PM, Cantrell DA. Control of amino-acid transport by antigen receptors coordinates the metabolic reprogramming essential for T cell differentiation. *Nat Immunol.* 2013 May;14(5):500-8. doi: 10.1038/ni.2556. Epub 2013 Mar 24. Erratum in: *Nat Immunol.* 2014 Jan;15(1):109. PMID: 23525088; PMCID: PMC3672957.
- Zelante T, Iannitti RG, Cunha C, De Luca A, Giovannini G, Pieraccini G, Zecchi R, D'Angelo C, Massi-Benedetti C, Fallarino F, Carvalho A, Puccetti P, Romani L. Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22. *Immunity.* 2013 Aug 22;39(2):372-85. doi: 10.1016/j.immuni.2013.08.003. PMID: 23973224.
- Munn DH, Sharma MD, Baban B, Harding HP, Zhang Y, Ron D, Mellor AL. GCN2 kinase in T cells mediates proliferative arrest and anergy induction in response to indoleamine 2,3-dioxygenase. *Immunity.* 2005 May;22(5):633-42. doi: 10.1016/j.immuni.2005.03.013. PMID: 15894280.
- Jenkins TA, Nguyen JC, Polglaze KE, Bertrand PP. Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis. *Nutrients.* 2016 Jan 20;8(1):56. doi: 10.3390/nu8010056. PMID: 26805875; PMCID: PMC4728667.
- Carmen Pérez-Rodrigo, Marta Gianzo Citores, Gotzone Hervás Bárbara, Fátima Ruiz Litago1, Luis Casis Sáenz, Javier Aranceta-Bartrina y el Grupo Colaborativo de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC). Cambios en los hábitos alimentarios durante el periodo de confinamiento por la pandemia COVID-19 en España. *Rev Esp Nutr Comunitaria* 2020; 26(2).
- Batlle-Bayer L, Aldaco R, Bala A, Puig R, Laso J, Margallo M, Vázquez-Rowe I, Antó JM, Fullana-I-Palmer P. Environmental and nutritional impacts of dietary changes in Spain during the COVID-19 lockdown. *Sci Total Environ.* 2020 Aug 1;748:141410. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.141410. Epub ahead of print. PMID: 32798877; PMCID: PMC7395635.

Apéndice 1

Ejemplos de nutrientes y fitoquímicos con potencial impacto preventivo o terapéutico sobre los factores de riesgo asociados con el COVID-19		
Nutriente/ fitoquímico	Factor de riesgo	Vía metabólica asociada /biomarcador
Ácidos grasos poli-insaturados omega-3	Inflamación y desregulación inmunológica	ECS, NF-κB, TNF-α, MCP-1
EPA	Enfermedad cardiovascular	PI3K/Akt, MAPK/ERK
DHA	Obesidad	ECS, PI3K/Akt, MAPK/ERK, AMPK
	Diabetes	ECS, PI3K/Akt, MAPK/ERK, GLUT4
	Inflamación / enfermedad respiratoria	TLR-4, GPR120, 7nAChR
	Neurodegeneración /neuroinflamación	ECS, COX-2, 15-LOX
	Inflamación y desregulación inmunológica	NOX, NF-κB, Erk, Akt, TNF-α
fitoquímicos	Inflamación y desregulación inmunológica	NOX, NF-κB, Erk, Akt, TNF-α
[-] Epicatequina	Enfermedad cardiovascular	TGF-β1/smad3, NOX, eNOS
Resveratrol	Diabetes	NOX, NF-κB, JNK1/2
Curcumina	Inflamación / enfermedad respiratoria	PI3K/AKT/HIF-1α, MAPK/ERK/HIF-1α
EGCG	Neurodegeneración /neuroinflamación	TLR-4/NF-κB, PI3K/Akt
Vitaminas	Sistema inmunológico deteriorado, inflamación	Proliferación y maduración celular, IL-6, TNF-α, NF-κB, COX-1
Vitamina A	Inflamación / enfermedad respiratoria	Mejora las respuestas a las vacunas, y respuestas inmunes humorales y celulares
Vitamina D	Infecciones del tracto respiratorio, inmunidad antiviral comprometida	VDR, hCap-18/LL-37
Vitamina E	Su deficiencia afecta las respuestas inmunes	Funciones antioxidantes, control de radicales libres
Vitamina C	Desarrollo deficiente del sistema inmunológico	Función antioxidante de apoyo, potencial de protección inmunológica antiviral
B-12 / Folate	Neurodegeneración /neuroinflamación	TNF-α, IL-6, Hcy
Zinc	Inmunidad antiviral	NF-κB, Debido a la participación del zinc en varias funciones inmunes, la deficiencia de zinc resulta en: Actividad reducida de células inmunes como fagocitosis alterada. Disminución de las funciones críticas de los neutrófilos. Función de las células asesinas naturales debilitadas. Reducción del número y activación de linfocitos. Disminución de la producción de anticuerpos. Secreción de citocinas de células T auxiliares desequilibrada con disminución de la producción de IFNγ. Aumento de la atrofia tímica y el consiguiente riesgo de infección.
Hierro	Necesario para el funcionamiento del sistema inmunitario	Regula la producción de citocinas. Mejora la fagocitosis Aumenta la proliferación de células T. Mejora la función de las células T citotóxicas
Selenio	El riesgo de infecciones virales es modificado por el estado nutricional de selenio.	Múltiples mecanismos celulares y virales que involucran al Se y las selenoproteínas podrían influir en la patogenicidad viral, la gravedad y duración de los síntomas respiratorios, la recuperación y las tasas de muerte por COVID-19
Cobre	Necesario para el funcionamiento del sistema inmunitario	Ayuda a la fagocitosis de neutrófilos. Aumenta la producción de IL-2 Aumenta la proliferación de células T Aumenta la producción de anticuerpos Mejora la inmunidad celular activando citocinas y quimiocinas.

ECS, sistema endocannabinoide; EPA, ácido eicosapentaenoico; DHA, ácido docosahexaenoico; EGCG, galato de epigallocatequina.