

Terapia nutricional en el paciente crítico con COVID-19. Una revisión

Eduardo Moreira^{*,†,‡}, Estela Olano^{*,§}, William Manzanares^{¶,*,**}

Resumen

Introducción: el distrés respiratorio agudo y la falla multiorgánica que determinan admisión en una unidad de cuidados intensivos (UCI) son una causa importante de morbimortalidad en pacientes con COVID-19. Los pacientes con peores resultados clínicos –incluido una menor sobrevida en UCI– son aquellos con múltiples comorbilidades, grados variables de inmunocompromiso, adultos mayores e individuos con desnutrición previa o secundaria a la enfermedad crítica. El impacto nutricional de la enfermedad crítica sobre el músculo estriado esquelético puede exacerbarse en algunos pacientes críticamente enfermos, los infectados por SARS-CoV-2 que requieren admisión a UCI.

Objetivo: proporcionar una orientación práctica de utilidad para los clínicos basados en la evidencia clínica actualizada y considerando ciertas características claves distintivas de la infección grave por SARS-CoV-2.

Método: se realizó una revisión exhaustiva de la literatura científica publicada hasta abril de 2020 en idiomas español e inglés.

Conclusiones: la pandemia de COVID-19 determina un desafío sin precedentes en la UCI, dado que no existen al momento medidas preventivas demostradas para evitar la evolución a la enfermedad crítica y los tratamientos curativos disponibles en esta fase de la enfermedad carecen de evidencia clínica de calidad que los sustenten. En este escenario complejo es probable que las medidas que contribuyan a potenciar el sistema inmunitario y las terapias de sostén en la UCI (incluido el soporte nutricional) sean armas sustanciales contra las infecciones graves por SARS-CoV-2; sin embargo, son necesarios más estudios en el entorno de la UCI para realizar recomendaciones específicas.

Palabras clave: Cuidados críticos
Coronavirus
Unidades de cuidados intensivos
Apoyo nutricional
COVID-19
Infecciones por coronavirus

Key words: Critical care
Coronavirus
Intensive care units
Nutritional support
COVID-19
Coronavirus infections

* Centro de Tratamiento Intensivo, Hospital Maciel, ASSE.

† Unidad de Cuidados Intensivos de CASMER-FEPREMI.

‡ Unidad de Cuidados Intensivos de COMTA-FEPREMI.

§ Departamento de Medicina Intensiva y Unidad de Nutrición Especial del CASMU-IAMPP.

¶ Centro de Tratamiento Intensivo, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina. Universidad de la República.

** Unidad de Medicina Intensiva de Adultos de MUCAM.

Eduardo Moreira y Estela Olano declaran que no poseen conflicto de intereses relacionados con la elaboración de este trabajo, mientras que William Manzanares declara que recibió honorarios como asesor del laboratorio Bioerix.

Correspondencia: Dr. Eduardo Moreira. Correo electrónico: dreduardo.moreira@gmail.com

Recibido: 4/6/20

Aprobado: 7/9/20

Introducción

La enfermedad causada por el nuevo coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) es una neumonía viral que presentó un brote inusual en la provincia de Wuhan, China, en diciembre de 2019. La aparición del SARS-CoV-2 ha sido marcada como la tercera introducción de un coronavirus altamente patógeno después del coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y del coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) en el siglo XXI. La aparición y desarrollo de la enfermedad COVID-19 dependen de la interacción virus-sistema inmune, habiéndose reconocido como responsables de la severidad del cuadro clínico factores virales, tales como el tipo de virus, carga, título y viabilidad viral. Por su parte, los factores del sistema inmunitario del individuo incluyen la genética (sistema HLA), edad, sexo, mecanismos de regulación neuroendocrina-inmune y, finalmente, el estado nutricional⁽¹⁾.

Metodología

El objetivo de la presente revisión es establecer una serie de conclusiones basadas en la evidencia actual sobre el metabolismo y la terapia nutricional en el paciente crítico, y en particular en el paciente crítico con Covid-19, para desarrollar una estrategia nutricional con sustento en la evidencia clínica más reciente. Se realizó una revisión sistemática de tipo cualitativo y crítico de la literatura médica actualizada. Con búsqueda bibliográfica en revistas de las principales sociedades científicas relacionadas en diferentes bases de datos: Medline, Scopus, Cochrane Central, EMBASE, con el objetivo de identificar principalmente ensayos clínicos aleatorios, revisiones sistemáticas y metaanálisis, estudios observacionales y guías de práctica clínica que hayan sido publicadas hasta abril de 2020. En la búsqueda se incluyeron artículos en idioma inglés y español y las palabras claves fueron las siguientes: *ARDS, coronavirus, Covid-19, critical care, critically ill, ICU, intensive care, intensive care unit, metabolism, nutrition, nutritional support, nutrition therapy, paciente crítico, SARS-CoV2*. Los datos resumidos se analizaron junto con las recomendaciones existentes para intervenciones nutricionales en UCI publicadas por ESPEN y ASPEN y revisadas en perspectiva de la pandemia de COVID-19.

Desarrollo y discusión

Las consideraciones actuales de terapia nutricional (TN) en UCI para pacientes con COVID-19 emplean recomendaciones indirectas basadas en poblaciones similares de pacientes críticos; por ejemplo, en condiciones como el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), la sepsis o la lesión renal aguda, mientras se esperan los resultados de estudios clínicos que proporcionen mayor evidencia en este grupo específico de pacientes críticos.

Aspectos clínicos de los pacientes críticos con COVID-19 y terapia nutricional

La falla respiratoria aguda y la disfunción multiorgánica (DMO) representan las dos causas más importantes de admisión de pacientes críticos con COVID-19 a UCI. En tal sentido, Wang y colaboradores⁽²⁾ identificaron que el 20% de los pacientes estudiados presentaron un SDRA, y el 9% presentó shock. Por su parte, 71% de los pacientes ingresados a UCI requirieron asistencia respiratoria mecánica, y de éstos, el 28% requirió ventilación en decúbito prono según los datos reportados por Bhatraju y colaboradores⁽³⁾ en Estados Unidos; asimismo, la tasa de letalidad de 50% reportada en esta serie es similar a la indicada para pacientes críticos en hospitales chinos. En particular, es importante destacar que dentro de los factores pronósticos en estos pacientes adultos se destacan: adultos mayores, comorbilidades previas (diabetes mellitus, obesidad, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular o respiratoria crónica) y la malnutrición crónica. La edad avanzada y la presencia de comorbilidades se asocian a malnutrición con grados variables de sarcopenia, factores que son independientes del índice de masa corporal (IMC)⁽⁴⁾. Por otro lado, un IMC aumentado parece estar relacionado con un mal pronóstico, lo cual avala un posible rol de la obesidad sarcopénica en el pronóstico de estos pacientes con COVID-19⁽⁵⁾. Por otra parte, bajos niveles de prealbúmina sérica predicen la progresión de la falla respiratoria inicial al SDRA de acuerdo a lo demostrado por Wu y colaboradores⁽⁶⁾. Un hecho significativo es el impacto nutricional de la enfermedad crítica sobre el músculo estriado esquelético, el cual está dado por la movilidad reducida, inflamación sistémica, los fenómenos de hipermetabolismo e hipercatabolismo, así como por un aporte inadecuado de nutrientes. Es importante destacar que dichos fenómenos pueden verse exacerbados en los pacientes infectados graves por SARS-CoV-2^(7,8).

Momento de inicio de la terapia nutricional en pacientes con COVID-19 en la UCI

En el paciente crítico la TN, y en particular la nutrición enteral (NE), debe ser iniciada en forma precoz o temprana (24-36 horas de la admisión o dentro de las primeras 12 horas posteriores a la IOT y conexión a la ventilación mecánica). En efecto, la NE temprana es una estrategia que ha demostrado mejorar la supervivencia, reduciendo la incidencia de complicaciones infecciosas⁽⁹⁾.

Terapia nutricional en pacientes con COVID-19 e inestabilidad hemodinámica

Los pacientes críticos y en particular aquellos con disfunción hemodinámica exhiben una mayor incidencia de disfunción gastrointestinal aguda. En este contexto,

en los estados de shock, se genera un desequilibrio en la relación suministro/demanda de oxígeno a nivel intestinal, con el consiguiente riesgo de isquemia intestinal no oclusiva cuya incidencia varía entre 0,3% y 8,5%, con una mortalidad que oscila entre 46% y 100%⁽¹⁰⁾. El uso de vasopresores *per se* no contraindica el inicio de la NE. Sin embargo, es importante destacar que los fármacos vasoactivos tienen efectos sistémicos que conllevan un riesgo aumentado de intolerancia digestiva. Con respecto a la dosis del fármaco vasoactivo, los estudios han encontrado diferentes resultados; sin embargo, es posible concluir que el uso de dosis bajas y estables de vasopresores se asocian con mejores resultados y mejor tolerancia intestinal, considerándose que una dosis de noradrenalina inferior a 0,14 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ se asocia a una mejor tolerancia de la NE⁽¹¹⁾. Por su parte, un gran estudio observacional que incluyó a 5.969 pacientes comparó los resultados entre NE precoz versus tardía en pacientes ventilados con shock que requieren dosis bajas (<0,1 $\text{mg}/\text{kg}/\text{min}$), medias (0,1-0,3 $\text{mg}/\text{kg}/\text{min}$) o altas (>0,3 $\text{mg}/\text{kg}/\text{min}$) de noradrenalina. La tasa de mortalidad a los 28 días fue significativamente menor en el grupo de NE precoz versus tardía, que recibió dosis bajas de noradrenalina (OR, 2,9%; IC95%, 4,5%-1,3%), y en el grupo de dosis media de noradrenalina (OR 6,8%; IC95%, 9,6%-4,0%). Por su parte, en el grupo de dosis altas de noradrenalina la mortalidad a los 28 días no difirió de modo significativo entre los grupos (OR 1,4%; IC95%, 7,4%-4,7%)⁽¹¹⁾.

En la actualidad persiste la controversia sobre la prescripción de la NE en presencia de inestabilidad hemodinámica y sostén vasopresor. En este sentido, ha sido establecido que en pacientes hipotensos (PAM <50 mmHg), así como en aquellos en los cuales se inicia la infusión de catecolaminas, o en quienes se requieren dosis crecientes de vasopresores con el objetivo de mantener la estabilidad hemodinámica, no debe iniciarse o debe procederse a la suspensión inmediata de la NE, continuando con la monitorización hemodinámica y de la tolerancia gastrointestinal⁽¹¹⁾. En 2018, en el NUTRIREA-II, Reignier y colaboradores, en pacientes con shock, observaron un mayor riesgo de isquemia esplácnica e intolerancia gastrointestinal inducida por la NE “forzada”⁽¹²⁾. Sin embargo, en un reciente análisis *post hoc* del NUTRIREA-II se identificaron valores más altos de citrulina después de tres días de NE, lo cual es traducción de una mayor masa de enterocitos funcionantes. Estos hallazgos permiten afirmar que la NE es beneficiosa para la mucosa intestinal incluso en aquellos pacientes con shock o algún grado de disfunción hemodinámica⁽¹³⁾.

El inicio de una NE trófica o (10-20 ml/h) con progresión gradual es la mejor estrategia basada en volumen para este tipo de pacientes. Esta estrategia requiere

de un estrecho monitoreo clínico, pesquizando la aparición de signos de alarma de isquemia intestinal (dolor y distensión abdominal, hipertensión abdominal, hipotensión arterial con aumento del requerimiento del sostén vasopresor) y lactatemia en ascenso, son indicadores posibles de isquemia intestinal. La NE debe ser discontinuada frente al deterioro de la condición hemodinámica, reevaluando la perfusión del tracto intestinal⁽¹⁴⁾.

Terapia nutricional en función del nivel de sostén respiratorio en el paciente con COVID-19

La neumonía grave y la sepsis Covid-19 deben considerarse como un criterio o factor de riesgo para desnutrición. Desde el punto de vista práctico, es adecuado que la estrategia de TN en estos pacientes considere la fase de la enfermedad y el tipo de soporte respiratorio indicado para cada paciente individual. En tal sentido, es necesario integrar la TN al tratamiento global de la enfermedad, incluso desde las primeras etapas previo a la admisión a UCI.

Pacientes sin ventilación mecánica invasiva

Con respecto a la TN en pacientes en ventilación mecánica no invasiva (VNI), Terzi y colaboradores observaron que el 60% de los pacientes sufrieron hambre durante los primeros dos días de tratamiento, en tanto que 2,6% recibió NE⁽¹⁵⁾. Recibieron nutrición oral menos del 50% de los pacientes con VNI. Con frecuencia en los pacientes con SDRA y VNI los requerimientos proteico-calóricos son insatisfechos y estos pacientes se mantienen en balance nitrogenado (BN) negativo⁽¹⁶⁾. El trabajo respiratorio representa una gran parte del gasto energético (hasta 25%), habiéndose demostrado que el balance calórico negativo puede coadyuvar al deterioro respiratorio⁽¹⁷⁾. Por su parte, los efectos de la NE temprana en aquellos pacientes que requieren VNI no han sido ampliamente investigados. Sin embargo, es posible afirmar que la indicación de NE se asocia a algunas complicaciones cuando el paciente requiere VNI, sobre todo en aquellos en los que esta modalidad ventilatoria se prolonga. En tal sentido, Kogo y colaboradores observaron que más del 50% de los pacientes fueron incapaces de mantener la vía oral y en ellos la tasa de complicaciones fue mayor (53% [32/60] frente a 32% [15/47], $p = 0,03$), así como los tiempos de ventilación mecánica (16 [7-43] versus 8 [5-20] días, $p = 0,02$) en favor de aquellos pacientes que recibieron NE⁽¹⁸⁾. La NE minimiza la aparición de complicaciones infecciosas en comparación con la NE tardía y la NP temprana⁽¹⁹⁾. Por su parte, es posible afirmar que cuanto más profundo sea el déficit nutricional preexistente, peores serán los resultados y, por tanto, los pacientes con des-

nutrición previa deben ser alimentados sin demora para evitar la peoría de su estado general⁽²⁰⁾.

Cuando se considera el riesgo-beneficio, los pacientes previamente desnutridos se benefician de la TN iniciada dentro de las primeras 24-48 horas de la admisión, en tanto que el inicio de la TN puede retrasarse en aquellos pacientes con buen estado nutricional previo^(7,8).

Es posible considerar la NP periférica (NPP) en aquellos pacientes malnutridos previos en los que la colocación de una sonda nasogástrica (SNG) resulte en fugas de aire o dilatación gástrica que dificulta la función diafragmática, o pueda comprometer la efectividad de la VNI o la bioseguridad al aumentar el riesgo de aerosolización. Si bien este problema puede evitarse con máscaras de VNI especiales con un puerto para SNG, éstas no siempre se encuentran disponibles en nuestras unidades. Pocos estudios han descrito la implementación de la TN cuando se utiliza la técnica oxigenación de alto flujo (OAF). Existe evidencia limitada que indica que la ingesta de calorías y proteínas puede permanecer inadecuada para prevenir o tratar la malnutrición en pacientes que requieren esta técnica⁽²¹⁾. Por otro lado, en un estudio reciente la administración de OAF permitió la alimentación oral completa en la totalidad de los pacientes incluidos⁽²²⁾.

Pacientes con COVID-19 en ventilación mecánica invasiva

Fase aguda de la enfermedad crítica (etapa de reanimación inicial)

Requerimientos proteicos: el aporte de proteínas y en particular de proteína de alto valor biológico rica en aminoácidos esenciales tiene como objetivo optimizar la síntesis de proteínas musculares para atenuar el desgaste muscular y estimular el proceso de restitución muscular. La pérdida proteica muscular aumenta cuatro veces durante las primeras 24 horas de la enfermedad crítica, pudiendo reducirse la masa muscular esquelética a razón de 1 kg/día por hipercatabolismo durante los primeros diez días de la enfermedad crítica⁽²³⁾. Sin embargo, el aporte proteico óptimo durante la enfermedad crítica es un tema de debate y la relación riesgo/beneficio del aporte proteico durante las diferentes fases de la disfunción orgánica están poco estudiados. Diversos estudios observacionales han demostrado que la provisión de más proteínas en comparación con una menor ingesta proteica en la UCI se asocia a mejores resultados con mayor sobrevida, aunque los datos existentes en pacientes sépticos son escasos⁽²⁴⁾.

Van den Berghe y colaboradores, en un análisis secundario del estudio PEPANIC, han definido que el inicio muy temprano de proteínas puede asociarse con re-

sultados adversos, posiblemente secundarios a la inhibición de la autofagia⁽²⁵⁾. Recientemente, el estudio PRO-CASEPT ha sugerido que los efectos del aporte proteico son variables en los pacientes con sepsis en relación con otros pacientes críticos no sépticos⁽²⁶⁾. En estado crítico, la administración de proteína debe ser prioridad y sobre la base de la información limitada y no hacer daño, se puede recomendar la progresión gradual hasta alcanzar el objetivo de proteínas mayor a 1,3 g/kg/día⁽²⁷⁾.

En pacientes obesos, el cálculo de 1,3 g/kg/día se debe hacer con peso ajustado. Se calcula el peso corporal ajustado como peso corporal ideal + (peso corporal actual - peso corporal ideal) * 0,33⁽²⁸⁾. En la actualidad, el estudio EFFORT (NCT03160547), hasta el momento el ensayo clínico más grande, tiene como objetivo resolver la controversia entre las dosis altas (>2,2 g/kg/d) y bajas de proteínas.

Considerando la importancia de preservar la masa y la función del músculo estriado esquelético, actualmente se considera la actividad física controlada como un complemento de implementación precoz en los pacientes críticos con vistas a mejorar los efectos beneficiosos de la TN^(7,8).

Requerimientos calóricos y progresión del aporte enteral. La producción de energía endógena en la enfermedad crítica temprana (primeras 72 horas) no puede ser abolida por la TN; por tanto, se recomienda un aumento progresivo durante esta fase con el objetivo de prevenir la sobrealimentación⁽²⁹⁾. Weijs y colaboradores y el grupo liderado por Singer en Israel han descrito una relación en forma de U entre el aporte energético y la mortalidad a los 60 días, concluyendo que un 70%-80% del gasto energético medido por calorimetría indirecta es óptimo, en tanto que un aporte superior o inferior están asociados con una mayor mortalidad⁽³⁰⁾. Sin embargo, cuando se interpretaron los resultados del estudio PERMIT⁽³¹⁾ sobre *underfeeding* permisivo versus nutrición eucalórica o la nutrición hipercalórica versus eucalórica (1,5 kcal/mL vs 1,0 kcal/mL) en el estudio TARGET⁽³²⁾, no existieron diferencias en los *outcomes* clínicos evaluados con una ingesta calórica baja, normal o alta durante la fase precoz de la enfermedad crítica.

En la tabla 1 se muestran las recomendaciones actuales sobre requerimiento energético y macronutrientes en pacientes críticos aplicables a pacientes con COVID-19.

Este enfoque se basa en la optimización de la NE como primer paso. Sin embargo, resulta difícil cumplir con los objetivos de proteínas sin generar sobrealimentación. La mayoría de las fórmulas enterales tienen un bajo porcentaje de proteínas en relación con las calorías totales, no siendo posible obtener ingestas superio-

Tabla 1. Recomendaciones actuales sobre requerimiento energético y macronutrientes en pacientes críticos con COVID-19^(7,8).

Nutriente	Dosis diaria sugerida	
	ASPEN	ESPEN
Proteínas	1,2 a 2,0 kg peso actual/día En pacientes obesos: 2,0-2,5 g/kg peso ideal/día o 1,3 g/kg Aporte diario < 20%-25% del aporte calórico total con la siguiente sugerencia de progresión: • Días 1-2: <0,8 g/kg/día • Días 3-5: 0,8-1,2 g/kg/día y • Después del día 5: > 1,2 g/kg/día Dosis > 2,2 a 2,5 g/kg/d no mejoran balance nitrogenado	1,3 g/kg peso actual/día En pacientes obesos: 1,3 g/kg peso ajustado/día
Hidratos de carbono	Se sugiere no superar 1.400-1.500 kcal/día como hidratos de carbono El aporte no debe exceder 5,0 mg/kg/min, manteniendo glucemia 140-180 mg/dl con insulina i/v (en ausencia de diabetes mellitus)	
Lípidos	1,0-1,5 g/kg/día < 30% de las calorías no proteicas Los lípidos intravenosos (incluidas las fuentes de lípidos no nutricionales) no deben exceder 1,5 g /kg/día (de elección: 1 g/kg/día) En NPT, asegurar aporte de emulsiones lipídicas de alternativa (ahorradoras de soja)	
Medido por calorimetría indirecta	Estimado por ecuaciones predictivas	
Requerimiento energético	Fase temprana (primeras 72 h): No exceder el 70% del requerimiento medido Después del día 3: 80-85% del requerimiento medido	Primera semana en UCI: Nutrición hipocalórica (< 70% de los requerimientos estimados) Día 5-7: próximo al 100% del requerimiento estimado

Peso ajustado = peso ideal + 20%-25% de diferencia entre el peso real e ideal (peso real - peso ideal).
Peso ideal: para hombres: $0,9 \times (\text{altura en cm} - 100)$; para las mujeres: $0,9 \times (\text{altura en cm} - 106)$.
(Sugerido en las pautas ESPEN, no hay una sugerencia específica para calcular el peso ideal en las pautas ASPEN).

res a 1,0-1,2 g/kg/día⁽³³⁾. Otras formas de mejorar la ingesta proteica es mediante el uso de suplementos proteicos por vía enteral o recurrir al empleo de soluciones de aminoácidos por vía parenteral.

En la figura 1 se propone una estrategia nutricional dirigida a minimizar el riesgo de *overfeeding* y *underfeeding* en pacientes críticos.

Estrategias para maximizar la nutrición enteral. Momento de inicio de la nutrición parenteral.

En aquellos pacientes críticos que no toleran la dosis completa de NE durante la primera semana de UCI, el inicio de la nutrición parenteral (NP) suplementaria debe considerarse de manera individual. La NP no se debe iniciar hasta que no se hayan agotado todas las estrategias tendientes a maximizar la tolerancia de la NE. Desde el inicio de la NE se recomienda el empleo de agentes proquinéticos, en especial metoclopramida 5-10 mg i/v c/8 h, pudiendo recurrirse al empleo de mosapride o cisapride por vía enteral (los cuales están contraindicados en presencia de QT largo corregido o del uso concomi-

tante de hidroxycloroquina por el COVID-19). Los macrólidos i/v, en particular eritromicina a una dosis inferior a 500 mg/d, es una opción actualmente no disponible en nuestro medio.

La vía enteral es con frecuencia gástrica mediante el emplazamiento de una SNG, aunque debido a la alta frecuencia de disfunción gastrointestinal con gastroparesia y riesgo de aspiración, el acceso yeyunal es a veces una opción para considerar. El inicio temprano de la NP suplementaria (NPS), antes de los días 3-7, no se recomienda en base a los resultados del metaanálisis propuesto por Bost y colaboradores⁽³⁴⁾. Sin embargo, en los pacientes COVID-19, el umbral para iniciar la NPS podría ser más bajo debido a la necesidad de disminuir la exposición del personal al reducir los cuidados de enfermería necesarios para mantener y monitorizar la NE.

Fase posreanimación

Una vez lograda la estabilización con una reanimación exitosa, es necesario incrementar el aporte de proteínas (1,3-2,2 g/kg/d) y calorías (25-30 kcal/kg peso/día) con

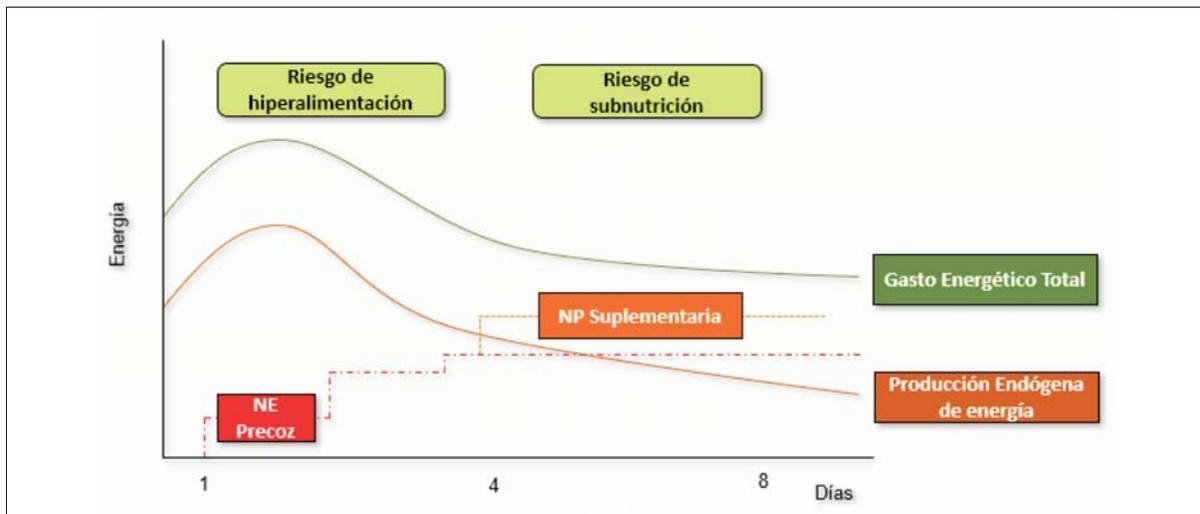


Figura 1. Estrategia nutricional óptima con el objetivo de minimizar el riesgo de *overfeeding* y *underfeeding* en pacientes críticos. NE: nutrición enteral; NP: nutrición parenteral.

el objetivo de minimizar la pérdida adicional de masa magra y promover la recuperación funcional⁽³⁵⁾.

Terapia nutricional en pacientes críticos con COVID-19 en posición prono

La severidad de la falla respiratoria en los pacientes con COVID-19 puede requerir la adopción de ventilación en decúbito prono (DP). Dichos pacientes podrían presentar un mayor riesgo de intolerancia a la NE gástrica, aunque la NE en DP es factible y segura; por otra parte, es probable que su implementación en la práctica diaria sea dificultosa particularmente para profesionales sin experiencia específica en nutrición clínica que se desempeñarán en un entorno difícil y de riesgo⁽³⁶⁾. En relación con la NE yeyunal en estos pacientes, y con el objetivo de minimizar la exposición potencial al virus, el uso de NE yeyunal en pacientes con COVID-19 debe limitarse a casos excepcionales de intolerancia grave a la NE gástrica.

En la figura 2 se observan los puntos clave de la TN en UCI en función de la fase de la enfermedad por SARS-CoV-2 en UCI.

Estrategias fármaco-nutricionales para optimizar la inmunidad en las infecciones virales

Diferentes micronutrientes (vitaminas y elementos traza) tienen un reconocido efecto inmunomodulador siendo esenciales para la inmunidad celular y humoral⁽³⁷⁾. Así, es posible encontrar una conexión entre la deficiencia de algunos micronutrientes, en particular selenio, y la patogenicidad de algunos ARNvirus, como son los coronavirus⁽³⁸⁾. En tal sentido, la deficiencia de este micronutriente se ha asociado a una modificación en el ge-

noma viral y por ende en el fenotipo, por lo cual podría ser capaz de modificar la virulencia del virus. Se necesita una mayor comprensión del vínculo entre la nutrición y el SARS-CoV-2, ya que la aptitud del patógeno también puede depender de los recursos disponibles del huésped⁽³⁹⁾.

Por otra parte, en los pacientes críticos la deficiencia absoluta, o al menos los bajos niveles séricos, son frecuentes debido a la fuga capilar característica de la inflamación sistémica, por lo que debe asegurarse la repleción de éstos⁽⁴⁰⁾.

En la tabla 2 se presenta una breve descripción de los nutrientes específicos y de los micronutrientes más comúnmente estudiados en el momento actual.

El estudio LEEP-COVID de la Duke University Medical Center, Estados Unidos, evaluará los cambios metabólicos y nutricionales en pacientes críticos con COVID-19 con la finalidad de comprender, guiar y optimizar la terapia nutricional en estos pacientes (NCT04350073).

Puntos clave

- La TN en pacientes críticos con Covid-19 debe iniciarse en forma precoz.
- Los pacientes con sepsis por COVID-19 y shock séptico no presentan contraindicación para iniciar una NE trófica, con la excepción de que las dosis de vasopresores se encuentren en aumento, presenten elementos de disoxia tisular o disfunción gastrointestinal aguda con intolerancia a la NE. El inicio de una NE trófica o (10-20 ml/h) con progresión gradual es la mejor estrategia basada en volumen para este tipo de pacientes.

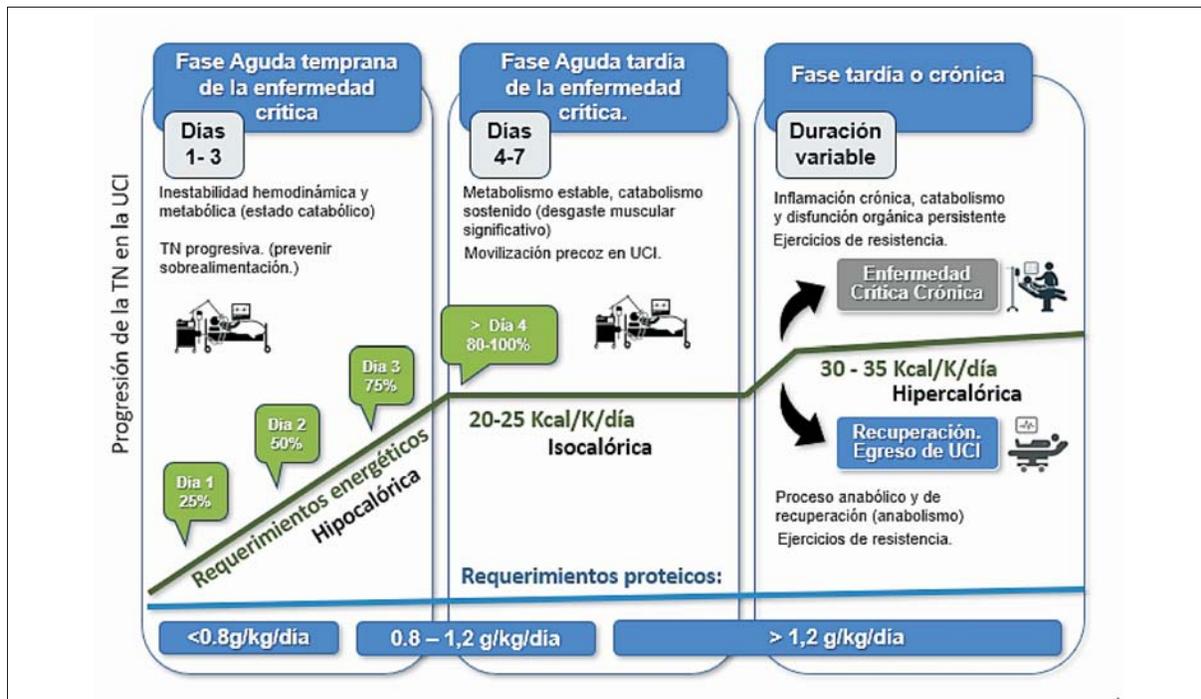


Figura 2. Enfoque práctico para proporcionar terapia nutricional durante las fases de enfermedad crítica por COVID-19 (etapa hiperinflamatoria).

- En pacientes críticos con COVID-19 que no se encuentren en VM invasiva, y en quienes no se alcanza el objetivo nutricional con la vía oral, la primera opción a considerar es el aporte de suplementos nutricionales orales (SNO); posteriormente, en caso de que la vía oral no sea posible o la misma sea insuficiente, debe recurrirse a la NE gástrica emplazando una SNG. Es factible considerar la NP periférica en pacientes con COVID-19 en VNI.
- Cuando no se dispone de calorimetría indirecta y se recurre a ecuaciones predictoras, o a la regla del pulgar, y el paciente se encuentra estable hemodinámicamente se puede estimar 15-20 kcal/kg/día como dosis de inicio.
- La sobrealimentación temprana debe ser evitada. La ingesta calórica temprana agresiva conduce a más episodios de hiperglucemia de estrés y a un mayor requerimiento de insulina.
- Como el déficit calórico acumulativo y prolongado debe prevenirse, tolerar un déficit limitado (20%-30% en la primera semana de la UCI) parece ser beneficioso.
- Debe incrementarse el aporte a 50%-70% en el día 3.
- Después del día 3 se deben hacer incrementos progresivos para alcanzar el 80%-100% de los requerimientos estimados entre los días 5 y 7.
- La nutrición hipocalórica o eucalórica no confieren beneficios clínicos cuando la ingesta de proteínas es reducida.
- En estado crítico la administración de proteína debe ser prioridad, la progresión gradual hasta alcanzar el objetivo de proteínas mayor a 1,3 g/kg/día debe ser considerada.
- La NE en pacientes con COVID-19 en decúbito prono es factible y segura.
- Es necesario asegurar un adecuado aporte de vitaminas y elementos traza siguiendo una estrategia de repleción y eventualmente de farmaconutrición.

Conclusiones

La pandemia de COVID-19 determina un desafío sin precedentes en la UCI dado que no existen medidas preventivas demostradas para evitar la evolución a la enfermedad crítica y los tratamientos curativos disponibles en esta fase de la enfermedad carecen de evidencia clínica de calidad que los sustenten actualmente. En este escenario complejo, es probable que las medidas que contribuyan a mantener un sistema inmunitario saludable y las terapias de sostén en la UCI (incluida la TN) sean armas esenciales contra las infecciones graves por SARS-CoV-2.

Tabla 2. Consideraciones actuales sobre nutrientes específicos y micronutrientes aplicables al paciente crítico con COVID-19^(7,8).

Nutriente	Dosis diaria sugerida	Comentarios
Glutamina (GLN)	No recomendado	<ul style="list-style-type: none"> No se deben administrar suplementos de GLN enteral⁽⁴²⁾. La administración de glutamina no tiene ningún beneficio e incluso puede ser perjudicial en pacientes sépticos. En pacientes inestables, particularmente en aquellos con disfunción hepática y renal, contraindicación absoluta para aportar dipéptidos de ALA-GLN por vía intravenosa⁽⁴³⁾.
Omega-3 (Ω -3)	Enteral: dosis variable: 1,7-5,3 g/L Parenteral: 0,1-0,2 g/kg /día	<ul style="list-style-type: none"> Fórmulas enterales ricas en Ω -3 (EPA+DHA asociados al ácido gamma-linolénico GLA y antioxidantes) ha demostrado mejorar <i>outcomes</i> clínicos (índice PAFI, mortalidad, tiempos de ventilación mecánica y estancia en UCI) en el ARDS; sin embargo, su uso rutinario no ha sido recomendado. Posible efecto beneficioso en COVID-19 (?). El aporte de EPA + DHA en bolos enterales está contraindicado. En NPT se debe considerar el aporte de emulsiones lipídicas de alternativa ricas en aceite de pescado, lo cual podría estar asociado a una disminución de las infecciones⁽⁴⁴⁾.
Arginina (ARG)	Enteral: 3,5-7 g/L	<ul style="list-style-type: none"> Aminoácido condicionalmente esencial con un rol clave en la inmunidad celular (linfocitos T). Sepsis: estado de deficiencia de arginina⁽⁴⁵⁾. Niveles de ARG son regulados por las <i>myeloid derived suppressor cells</i> (MDSC) que expresan actividad arginasa. MDSC aumentan por la tormenta de citoquinas (?). Posible beneficio con reposición de ARG en COVID-19.
Selenio (Se)	Enteral repleción: 70-100 μ g día para optimizar actividad GPx Parenteral no definida	<ul style="list-style-type: none"> La suplementación con dosis altas de Se (selenito de sodio o ácido selenioso) i/v no ha demostrado beneficios en la sepsis/shock séptico⁽⁴⁶⁾. Farmaconutrición parenteral (monoterapia o estrategia combinada en cócteles antioxidantes) no se recomienda en la sepsis. Potencial efecto antioxidante e inmunomodulador en pacientes con COVID-19 (¿efecto anti-ARN virus?).
Vitamina C	Dosis de repleción: 6 g/d En sepsis: 6-12 g/d por una semana (?)	<ul style="list-style-type: none"> Vitamina hidrosoluble con reconocido efecto antioxidante, en particular a nivel endotelial. Cofactor en la síntesis endógena de catecolaminas y vasopresina. Su eventual uso en pacientes críticos con COVID-19 debería ser por períodos cortos, no mayores a una semana^(47,48).
Vitamina D	Repleción: 600-800 UI/d Deficiencia: Vit. D3: 100.000 UI (dosis única)	<ul style="list-style-type: none"> Deficiencia severa en la sepsis (< 19-12 ng/mL) es predictor de mortalidad en sepsis. Vitamina de farmacocinética no definida en el paciente crítico. Uso por vía oral, enteral o parenteral (intravenosa o intramuscular). No existe una recomendación definitiva de suplementación⁽⁴⁹⁾.

Las dosis de antioxidantes superiores a diez veces el DRI no deben usarse en entornos clínicos sin deficiencia severa comprobada.
ALA-GLN: alanina gluramina; GPx: seleno-proteína glutatión peroxidasa; DHA: ácido docosaenoico; EPA: ácido eicosapentaenoico; UI: unidades internacionales.

Summary

Introduction: acute respiratory distress syndrome and multiple organ dysfunction, which determine admission to the ICU, are a significant cause of morbimortality in patients with COVID-19. The patients with the worst clinical outcome, including a shorter survival in the ICU, are those with multiple comorbidities, different immunocompromised states, older adults and individuals with a history of malnutrition or suffering from malnutrition secondary to a critical illness. The nutritional impact of the critical illness on the striated appearance of skeletal muscle fibers may be exacerbated in some critically ill patients who are infected with SARS-CoV-2 and need to be admitted to the ICU.

Objective: this article aims to provide useful practical guidelines for clinicians based on updated clinical evidence and considering a few key characteristics that are specific to severe infection caused by SARS-Cov-2.

Method: we conducted a thorough review of the scientific literature published until April 2020 in English and Spanish.

Conclusions: the COVID-19 pandemic causes an unprecedented challenge in the ICU since up until today, no preventive measures have been proved successful to avoid evolution to critical illness and the therapies available for this stage of the disease are supported by quality clinical evidence. Within this complex framework we may trust that the measures that contribute to strengthening the immune system and ICU life-support therapies (including nutritional therapy) constitute essential tools to fight against severe infections caused by SARS-Cov-2. However, further studies are needed in the ICU scenario for specific recommendations to be made.

Resumo

Introdução: o desconforto respiratório agudo e a falência de múltiplos órgãos que determinam a admissão na UTI são causas importantes de morbimortalidade em pacientes com COVID-19. Os pacientes com os piores resultados clínicos, incluindo menor sobrevida na UTI, são aqueles com múltiplas comorbidades, graus variáveis de imunocomprometimento, idosos e indivíduos com desnutrição prévia ou secundária à doença crítica. O impacto nutricional da doença crítica no músculo esquelético pode ser exacerbado em alguns pacientes graves infectados com SARS-CoV-2 que requerem intervenção na UTI.

Objetivos: o objetivo deste artigo é fornecer orientação prática útil para os médicos baseada em evidências clínicas atualizadas e considerando certas característi-

cas específicas principais da infecção grave por SARS-Cov-2.

Métodos: foi realizada uma revisão exaustiva da literatura científica publicada até abril de 2020 em espanhol e inglês.

Conclusões: a pandemia de COVID-19 determina um desafio sem precedentes na UTI, visto que atualmente não existem medidas preventivas comprovadas para prevenir a progressão a doença crítica e os tratamentos curativos disponíveis nesta fase da doença carecem de evidências clínicas de qualidade que os sustentem. Nesse cenário complexo, medidas que contribuem para estimular o sistema imunológico e terapias de suporte na UTI (incluindo suporte nutricional) são provavelmente armas substanciais contra infecções graves por SARS-Cov-2; no entanto, são necessários mais estudos em ambiente de UTI para fazer recomendações específicas.

Bibliografia

1. **Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S.** Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal* 2020; 10(2):102-8. doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.001.
2. **Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al.** Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323(11):1061-9. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
3. **Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al.** Covid-19 in critically ill patients in the Seattle Region - Case Series. *N Engl J Med* 2020; 382(21):2012-22. doi: 10.1056/NEJMoa2004500.
4. **Bouadma L, Lescure FX, Lucet JC, Yazdanpanah Y, Timsit JF.** Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. *Intensive Care Med* 2020; 46(4):579-82. doi: 10.1007/s00134-020-05967-x.
5. **Peng YD, Meng K, Guan HQ, Leng L, Zhu RR, Wang BY.** Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2020; 48(6):450-5.
6. **Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S.** Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus Disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 180(7):934-43.
7. **Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP.** ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2019; 38:48-79.
8. **Martindale R, Patel JJ, Taylor B, Warren M, McClave SA; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; Society of Critical Care Medicine.** Nutrition therapy in the patient with COVID-19 disease requiring ICU Care (Updated April 1, 2020). 2020:8p.

9. **McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al; Society of Critical Care Medicine; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition.** Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40(2):159-211.
10. **Merchan C, Altshuler D, Aberle C, Papadopoulos J, Schwartz D.** Tolerability of enteral nutrition in mechanically ventilated patients with septic shock who require vasopressors. *J Intensive Care Med* 2017; 32(9):540-6. doi: 10.1177/0885066616656799.
11. **Ohbe H, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H.** Differences in effect of early enteral nutrition on mortality among ventilated adults with shock requiring low-, medium-, and high-dose noradrenaline: a propensity-matched analysis. *Clin Nutr* 2020; 39(2):460-7. doi: 10.1016/j.clnu.2019.02.020.
12. **Rokyta R Jr, Matejovik M, Krouzecký A, Novak I.** Enteral nutrition and hepatosplanchnic region in critically ill patients - friends or foes? *Physiol Res* 2003; 52(1):31-7.
13. **Reignier J, Boisramé-Helms J, Brisard L, Lascarrou JB, Ait Hssain A, Anguel N, et al; NUTRIREA-2 Trial Investigators; Clinical Research in Intensive Care and Sepsis (CRICS) group.** Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2). *Lancet* 2018; 391(10116):133-43.
14. **Piton G, Le Gouge A, Brulé N, Cypriani B, Lacherade JC, Nseir S, et al.** Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med* 2019; 45(7):948-56.
15. **Patel JJ, Rice T, Heyland DK.** Safety and outcomes of early enteral nutrition in circulatory shock. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2020; 44(5):779-84. doi: 10.1002/jpen.1793.
16. **Terzi N, Darmon M, Reignier J, Ruckly S, Garrouste-Orgeas M, Lautrette A, et al; OUTCOMEREA study group.** Initial nutritional management during non invasive ventilation and outcomes: a retrospective cohort study. *Crit Care* 2017; 21:293. doi: 10.1186/s13054-017-1867-y.
17. **Reeves A, White H, Sosnowski K, Tran K, Jones M, Palmer M.** Energy and protein intakes of hospitalized patients with acute respiratory failure receiving non-invasive ventilation. *Clin Nutr* 2014; 33:1068-73.
18. **Singer P, Rattanachaiwong S.** To eat or to breathe? The answer is both! Nutritional management during noninvasive ventilation. *Crit Care* 2018; 22(1):27. doi: 10.1186/s13054-018-1947-7.
19. **Kogo M, Nagata K, Morimoto T, Ito J, Sato Y, Teraoka S, et al.** Enteral nutrition is a risk factor for airway complications in subjects undergoing noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Respir Care* 2017; 62: 459-67.
20. **Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W, Berger MM, Casaer MP, Deane AM, et al.** Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med* 2017; 43:380-98.
21. **Lew CCH, Yandell R, Fraser RJL, Chua AP, Chong FF, Miller M.** Association between malnutrition and clinical outcomes in the intensive care unit: a systemic review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2017; 41(5):744-58.
22. **Bendavid I, Singer P, Theilla M, Themessl-Huber M, Sulz I, Mouhieddine M, et al.** NutritionDay ICU: a 7 year worldwide prevalence study of nutrition practice in intensive care. *Clin Nutr* 2017; 36:1122-9.
23. **Leder SB, Siner JM, Bizzaro MJ, McGinley BM, Lefton-Greif MA.** Oral alimentionation in neonatal and adult populations requiring high-flow oxygen via nasal cannula. *Dysphagia* 2016; 31:154-9.
24. **Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, et al.** Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA* 2013; 310(15):1591-600.
25. **Compher C, Chittams J, Sammarco T, Nicolo M, Heyland DK.** Greater protein and energy intake may be associated with improved mortality in higher risk critically ill patients: a multicenter, multinational observational study. *Crit Care Med* 2017; 45:156-63.
26. **Vanhorebeek I, Verbruggen S, Casaer MP, Gunst J, Wouters PJ, Hanot J, et al.** Effect of early supplemental parenteral nutrition in the paediatric ICU: a preplanned observational study of post-randomisation treatments in the PEPaNIC trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5(6):475-83.
27. **de Koning MLY, Koekkoek WACK, Kars JCNH, van Zanten ARH.** Association of PROtein and CALoric Intake and Clinical Outcomes in Adult SEPTic and Non-Septic ICU Patients on Prolonged Mechanical Ventilation: the PROCASEPT Retrospective Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2019; 44(3):434-43.
28. **Koekkoek WAC, van Zanten ARH.** Primum non nocere in early nutrition therapy during critical illness: balancing the pros and cons of early very high protein administration. *Clin Nutr* 2019; 38(4):1963-4.
29. **Schetz M, De Jong A, Deane AM, Druml W, Hemelaar P, Pelosi P, et al.** Obesity in the critically ill: a narrative review. *Intensive Care Med* 2019; 45(6):757-69.
30. **Fraipont V, Preiser JC.** Energy estimation and measurement in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013; 37(6):705-13.
31. **Weijs PJ, Looijaard WG, Beishuizen A, Girbes AR, Oudemans-van Straaten HM.** Early high protein intake is associated with low mortality and energy overfeeding with high mortality in non-septic mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care* 2014; 18(6):701.
32. **Arabi YM, Aldawood AS, Haddad SH, Al-Dorzi HM, Tamim HM, Jones G, et al.** PermiT Trial Group Permissive underfeeding or standard enteral feeding in critically ill adults. *N Engl J Med* 2015; 372(25):2398-2408.
33. **Chapman M, Peake SL, Bellomo R, Davies A, Deane A, Horowitz M, et al.** TARGET Investigators, for the ANZICS Clinical Trials Group. Energy-dense versus routine enteral

- nutrition in the critically ill. *N Engl J Med* 2018; 379(19): 1823-34.
34. **van Zanten ARH, Petit L, De Waele J, Kieft H, de Wilde J, van Horsen P, et al.** Very high intact-protein formula successfully provides protein intake according to nutritional recommendations in overweight critically ill patients: a double-blind randomized trial. *Crit Care* 2018; 22(1):156.
 35. **Bost RB, Tjan DH, van Zanten AR.** Timing of (supplemental) parenteral nutrition in critically ill patients: a systematic review. *Ann Intensive Care* 2014; 4:31.
 36. **Wei X, Day AG, Ouellette-Kuntz H, Heyland DK.** The Association between nutritional adequacy and long-term outcomes in critically ill patients requiring prolonged mechanical ventilation: a multicenter cohort study. *Crit Care Med* 2015; 43(8):1569-79.
 37. **Saez de la Fuente I, Saez de la Fuente J, Quintana Estelles MD, Garcia Gigorro R, Terceros Almanza LJ, Sanchez Izquierdo JA.** Enteral nutrition in patients receiving mechanical ventilation in a prone position. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40:250-5.
 38. **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(1):236. doi: 10.3390/nu12010236.
 39. **Levander OA, Beck MA.** Selenium and viral virulence. *Brit Med Bull* 1999; 55:528-33.
 40. **Guillin OM, Vindry C, Ohlmann T, Chavatte L.** Selenium, selenoproteins and viral infection. *Nutrients* 2019; 11(9):2101. doi: 10.3390/nu11092101.
 41. **Zhang L, Liu Y.** Potential interventions for novel coronavirus in China: a systematic review. *J Med Virol* 2020; 92(5):479-90. doi: 10.1002/jmv.25707.
 42. **van Zanten AR, Sztark F, Kaisers UX, Zielmann S, Felbinger TW, Sablotzki AR, et al.** High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU: a randomized clinical trial. *Jama* 2014; 312:514-24.
 43. **Heyland DK, Elke G, Cook D, Berger MM, Wischmeyer PE, Albert M, et al.** Glutamine and antioxidants in the critically ill patient: a post hoc analysis of a large-scale randomized trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015; 39:401-9.
 44. **Lu C, Sharma S, McIntyre L, Rhodes A, Evans L, Almenawer S, et al.** Omega-3 supplementation in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Intensive Care* 2017; 7:58.
 45. **Blaauw R, Osland E, Sriram K, Allard JP, Ball P, Chan LN, et al.** Parenteral provision of micronutrients to adult patients: an expert consensus paper. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2019; 43 (Suppl 1):S5-S23. doi: 10.1002/jpen.1525.
 46. **Manzanares W, Lemieux M, Elke G, Langlois PL, Bloos F, Heyland DK.** High-dose intravenous selenium does not improve clinical outcomes in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2016; 20:356.
 47. **Zhang M, Jativa DF.** Vitamin C supplementation in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Med* 2018; 6:205031211880761.
 48. **Fowler AA, Truitt JD, Hite RD, Morris PE, DeWilde C, Priday A, et al.** Effect of vitamin c infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: the CITRIS-ALI randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 322:1261-70.
 49. **Langlois PL, Szwec C, D’Aragon F, Heyland DK, Manzanares W.** Vitamin D supplementation in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2018; 37(4):1238-46. doi: 10.1016/j.clnu.2017.05.006.

Eduardo Moreira, <https://orcid.org/0000-0002-2522-3230>
 Estela Olano, <https://orcid.org/0000-0002-8101-8979>
 William Manzanares, <https://orcid.org/0000-0002-6060-0329>