

[r e v i s i ó n]

Soporte nutricional en el paciente con COVID-19

Pablo Jesús Remón Ruiz, Antonio Jesús Martínez Ortega, José Luis Pereira Cunill, María Pilar Serrano Aguayo, Diego Jesús Delcan, Pedro Pablo García Luna

Unidad de Nutrición. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario. Sevilla.

Palabras clave

COVID-19, nutrición, cribado nutricional, desnutrición, obesidad

>> RESUMEN

El COVID-19 es una enfermedad multisistémica, polisindrómica que se debe a la infección del nuevo coronavirus SARS-CoV-2. Su gran contagiosidad, la ausencia de un tratamiento efectivo, su carácter agudo y curso prolongado, la han convertido rápidamente en una pandemia de elevada agresividad en la que los cuidados de soporte han cobrado una elevada relevancia. En esta revisión analizamos la asociación de la obesidad y la desnutrición con el COVID-19 así como la capacidad de generar desnutrición de esta enfermedad. Estudiaremos la asociación de estas comorbilidades con una evolución negativa de la enfermedad. Además se explorarán las estrategias diagnósticas y algoritmos de tratamiento de desnutrición, adaptados no sólo a la enfermedad sino a la nueva relación médico-paciente que ha exigido la pandemia, propuestas por las distintas sociedades a nivel nacional e internacional, analizando la evidencia disponible en las distintas recomendaciones desarrolladas.

Nutr Clin Med 2020; XIV (1): 1-12

DOI: 10.7400/NCM.2020.14.1.5085

Key words

COVID-19, nutrition, nutritional screening, malnutrition, obesity

>> ABSTRACT

COVID19 is a multisystemic, polisindromic disease which is caused by a new coronavirus (SARS-CoV-2). Its great contagiousness, the absence of effective treatment, its acute nature and prolonged course, has quickly converted into a highly aggressive pandemic in which supportive care has become highly relevant. In this review we analyze the association of obesity and malnutrition with COVID-19 as well as its ability to generate malnutrition. We'll study the association of these comorbidities with a negative evolution of the disease. In addition, the diagnostic strategies and algorithms for malnutrition treatment proposed by the different societies (national and international ones) will be explored. This strategies has been adapted to the new medical-patient relationship that pandemic has demanded. We analyze the available evidence for the different recommendations developed.

Nutr Clin Med 2020; XIV (1): 1-12

DOI: 10.7400/NCM.2020.14.1.5085

Correspondencia

Pablo Jesús Remón Ruiz.
Email: pjremonruiz@gmail.com

>>INTRODUCCIÓN

El COVID-19 es una enfermedad multisistémica, polisindrómica que se debe a la infección del nuevo coronavirus SARS-CoV-2. Este nuevo coronavirus fue descubierto en China, en la provincia de Hubei a raíz del diagnóstico de un clúster de pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda infeccioso con un cuadro clínico que recordaba al producido por el SARS-CoV-1. Esta nueva enfermedad se extendió rápidamente por la zona provocando una rápidamente diseminación mayor a la ocasionada por el SARS-CoV-1 tanto a nivel local como rápidamente a escala mundial, llegando el número de contagios a principios de Junio a más de 6 000 000 de casos a nivel mundial y con más de 350 000 muertos¹.

Desde el inicio de la pandemia la tasa de infección (con supercontagiadores que en actividades como un ensayo de canto son capaces de producir una tasa de ataque del 86,7%)² y la mortalidad de ésta han sido ampliamente discutidas. Desde informes iniciales que estimaban una mortalidad del 1,5% en países fuera de China y del 3,6% en dicho país a análisis más profundos, que consideraban el largo período de convalecencia que suponía la enfermedad y la “mortalidad retrasada”, que llegaban a estimar una mortalidad de hasta el 20% en zonas como Wuhan, epicentro de la epidemia; con un 14% de los pacientes desarrollando una enfermedad severa y un 5% requiriendo de asistencia por unidades de cuidados intensivos (UCI)^{3,4}. A pesar de su elevada mortalidad, los determinantes clínicos de la misma han sido, además, una miríada de cuadros sindrómicos asociados a la misma. De esta manera, la investigación clínica se centró además, en estos cuadros paralelos a la enfermedad que afectan a la mayoría de sistemas de nuestro organismo. Los síntomas digestivos, neurológicos, cardiológicos y trombóticos han sido de especial relevancia en el tratamiento de los pacientes y en la capacidad de aplicar un soporte adecuado. Por otro lado, la respuesta inflamatoria, con expresión de la conocida “tormenta de citoquinas”, ha abierto la expectativa de distintas estrategias que limiten esta manifestación de elevada mortalidad^{5,6}.

La ausencia de tratamiento específico efectivo ha provocado que los principales esfuerzos del día a día de los clínicos se hayan puesto en mejorar la supervivencia de los pacientes a través de distintas

medidas de soporte hasta conseguir superar la enfermedad. De esta forma, la nutrición, el soporte hemodinámico y ventilatorio han sido materias de especial interés durante la pandemia, más teniendo en cuenta que la enfermedad ha determinado una estancia media prolongada en UCI (10 días de intubación y 14 en UCI entre pacientes supervivientes)⁷ y en Hospitalización (de 22-25 días)⁸.

Pero la pandemia no sólo ha afectado a aquellos pacientes que han sufrido la enfermedad, la principal característica diferenciadora de otras epidemias y de otros brotes infecciosos de nuevo descubrimiento ha sido las consecuencias sociales que han derivado de la misma. Cuarentenas forzadas, aislamiento social, toque de queda, cierre forzado temporal de negocios han sido características comunes de las medidas que distintos gobiernos han aplicado en sus países en relación al momento en el que sufrieron la epidemia, al número de casos afectos y al número de muertes^{9,10}. De esta forma, la respuesta de España, segundo país occidental en sufrir un brote severo después de Italia, ha sido la de establecer unas medidas estrictas de estado de alarma limitando la libertad de movimientos dentro del país y en las poblaciones así como realizando un cierre completo de fronteras¹¹. Hemos discutido ampliamente estos aspectos en una editorial en proceso de publicación en *Nutrición Hospitalaria* ya que todos estos factores influyen en un aumento del riesgo de malnutrición (obesidad y desnutrición) en nuestra población. Ambas caras de la moneda han sido la doble epidemia que es un gran determinante de la mortalidad en nuestro tiempo y es la epidemia que, de no lograr frenarse, a medio-largo plazo, va a tener los mayores efectos deletéreos en nuestra salud, siendo muy probablemente el mayor reto a medio plazo en cuanto a salud pública y nutrición^{12,13}.

Finalmente, las características de la pandemia no sólo han condicionado un nuevo escenario clínico, sino también una nueva forma de interacción médico-paciente. La elevada tasa de sanitarios contagiados ha recomendado una serie de medidas relacionadas con la autoprotección personal frente a la pandemia que ha condicionado la interacción directa médico-paciente. De esta forma, y en la misma línea con otras sociedades que han establecido recomendaciones específicas para atención a pacientes (como recomendaciones

para reanimación cardiopulmonar), la atención nutricional también se ha visto afectada. Se ha aconsejado medidas para evitar interacciones y reducirlas a lo necesario, y recomendaciones de protección en acciones como la colocación de sondaje nasogástrico. La aplicación de estas medidas en algunos casos ha hecho que protocolos puedan diferir discretamente con las guías de expertos disponibles hasta la fecha¹⁴.

Para hacer frente a esta epidemia, distintas sociedades dedicadas a la nutrición clínica (Sociedad Andaluza de Nutrición Clínica y Dietética, Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo, Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition and Metabolism, American Society of Parenteral and Enteral Nutrition) han publicado recomendaciones específicas para el soporte nutricional de los pacientes afectados de COVID-19. Dado que ha sido una enfermedad nueva que ha irrumpido en nuestro sistema sanitario, las recomendaciones emitidas son fundamentalmente recomendaciones basadas en la evidencia clínica obtenida de brotes epidémicos y situaciones clínicas similares previas¹⁵⁻¹⁹. De la misma manera, los grupos clínicos de distintos hospitales alrededor del mundo han aplicado con mayor o menor ayuda de sus sociedades científicas, protocolos adaptados a su realidad clínica. Nuestro equipo, en colaboración y auspiciado por la SANCYD ha publicado un tríptico de manejo nutricional rápido y consideraciones generales del paciente COVID-19 que está accesible online²⁰. Nuestro objetivo en este trabajo es reunir la evidencia actualmente disponible y hacer una revisión de las recomendaciones aplicadas.

>>OBESIDAD, DESNUTRICIÓN Y COVID-19

En el contexto de esta enfermedad completamente desconocida, rápidamente se comenzaron a realizar análisis retrospectivos basados en las primeras cohortes locales y nacionales de pacientes afectados por el COVID-19. Ya en estas series se comenzó a observar la importancia de la nutrición y la afectación pulmonar y la severidad de la enfermedad. De esta forma se ha ido observando, no sin discusiones sobre los distintos factores, que la edad, la obesidad y la diabetes son factores que están relacionados con una mala

evolución de la enfermedad en al menos algunas de sus fases de tratamiento². Pudiéndose asociarse a mayor tasa de hospitalización, de ingreso en UCI, intubación o tiempo de intubación y estancia en UCI^{21,22,23}. El análisis de cohortes regionales han mostrado que entre los pacientes hospitalizados, la obesidad puede incrementar el riesgo de mortalidad en más de un 300%²², siendo este aumento del riesgo mayor entre los pacientes más jóvenes²⁴.

Las razones de aumento de mortalidad en COVID-19 son múltiples y pueden ser explicadas de formas muy diversas. El tratamiento del COVID-19 severo el pacientes con obesidad y sobre todo en aquellos con obesidad mórbida (Índice de Masa Corporal > 40 kg/m²) es más complicado, al ser más compleja su intubación, su ventilación, la aplicación de estrategias terapéuticas asociados a cambios posturales (prono) o la movilización en general por el personal sanitario²⁵. Sin embargo, estas características circunstanciales de la atención del paciente con una obesidad severa no explican del todo el exceso de mortalidad en estos pacientes. Distintos autores han hipotetizado que este exceso de mortalidad puede estar asociado con una secreción anormal de citoquinas proinflamatorias (IL-6 o TNF-alfa)²⁶, una respuesta inmune inadecuada, un patrón respiratorio alterado²⁷, o la disfunción endotelial relacionada con la obesidad²⁸. La mayor parte de estas hipótesis parten de una situación proinflamatoria crónica previamente generada por el exceso de grasa que se exacerba y sirve de gatillo para el desarrollo de una peor afectación por COVID-19, otros autores sin embargo han hipotetizado que esta característica pudiera conferir cierta protección a estos pacientes en el desencadenamiento de la escalada inflamatoria. Sin embargo, la evidencia no avalaría esta última teoría²⁹.

Además de la obesidad, la otra cara de la moneda de la epidemia de malnutrición de nuestro siglo se ha hipotetizado como causante de peores resultados clínicos en el COVID-19. De esta forma, se ha propuesto que la desnutrición es responsable en parte del exceso de mortalidad en mayores de 65 años asociada a la mayor prevalencia de desnutrición en este grupo de pacientes (con hasta un 52,7% de desnutrición en este grupo de pacientes)³⁰. La desnutrición y la sarcopenia están ampliamente presentes en los pacientes ancianos (con estudios que establecen

niveles de desnutrición en hospitalizados de en torno al 18%)³¹, y de la misma manera se puede asociar la sarcopenia (concretamente la obesidad sarcopénica) con el aumento de mortalidad entre pacientes obesos, ya que la obesidad sarcopénica contribuye de forma considerable a la creación de un ambiente proinflamatorio, como diversos estudios han demostrado, con un aumento de IL-6, PCR o fibrinógeno^{32,33}. Actualmente a pesar de que son bien conocidos los efectos de la desnutrición y es razonablemente plausible su relación con morbilidad y mortalidad en el paciente COVID-19, no se han establecido otras asociaciones que las anteriormente reseñadas.

En cualquier caso, el abordaje nutricional del paciente COVID-19 es un elemento clave del tratamiento global de estos pacientes. Independientemente del estatus nutricional previo, el COVID-19 se caracteriza por presentar una serie de manifestaciones que contribuyen a desarrollar una desnutrición asociada con la enfermedad. Ya en el paciente con enfermedad leve, a la anorexia propia del estado de convalecencia se suman síntomas específicos de la enfermedad como la anosmia (presente en al menos 5,1% de los pacientes y con series con hasta un 19,4% de pacientes con afectación de los quimiorreceptores), la ageusia (5,6%) o la disfagia (90% de los paciente extubados)³⁴. Estos síntomas y concretamente la anosmia y la ageusia parecen estar relacionados con una afectación directa del SARS-CoV-2 a los receptores olfatorios y gustativos más que con la congestión nasal o síntomas de rinitis habituales en la anosmia producida por otros virus respiratorios³⁵. Por otro lado, además en el paciente con COVID-19 moderado o grave, se puede sumar un aumento de los requerimientos calóricos con un estado hipercatabólico y una pérdida rápida de la musculatura. Por último, la diarrea, las náuseas y los vómitos son síntomas habituales en estos pacientes, ello va a condicionar la forma y el modo de nutrición y puede complicar el mantenimiento del estado nutricional en estos pacientes³⁶.

>>CRIBADO NUTRICIONAL EN COVID-19

Hemos establecido que la evidencia demuestra que el paciente malnutrido con COVID-19 es un paciente que tiene un riesgo mayor de tener una

evolución desfavorable. Por otro lado, también hemos visto cómo la propia enfermedad puede generar desnutrición en un paciente a través de sus distintas manifestaciones fisiopatológicas. Por tanto, es indispensable que la valoración nutricional se incluya en la primera valoración de un paciente COVID-19, allí donde sea atendido (Atención Primaria, Urgencias hospitalarias, residencia comunitaria, consulta de especialidades médicas...). Todas las recomendaciones emitidas por las distintas sociedades parten de una recomendación generalizada de realización de un cribado nutricional sencillo para este tipo de pacientes. Dada la posibilidad de producirse una desnutrición durante el proceso de la enfermedad, los pacientes obesos también tienen que ser sometidos a este tipo de valoraciones¹⁶.

Inicialmente las recomendaciones de cribado nutricional partieron del trabajo publicado por Ying-Hui et al, en el que se estableció un cribado nutricional basado en el NRS-2002³⁷ para diferenciar entre aquellos pacientes que presentaban alto riesgo de desnutrición. Como acción consideraron la aplicación de una suplementación oral hiperproteica de forma precoz en aquellos pacientes seleccionados como de elevado riesgo.

En nuestro entorno y dado que la enfermedad pasó de ser una enfermedad eminentemente hospitalaria a ser una enfermedad comunitaria en la que la mayor parte de la atención sanitaria era realizada en atención primaria por especialistas en Medicina de Familia y Comunitaria se consideraron otros métodos de cribado para la detección de desnutrición en la comunidad. Dado que no existe actualmente evidencia al respecto, cualquier método de detección de desnutrición que haya sido validado en el entorno en el que trabajamos pudiera ser aplicado en estos casos. De forma generalizada, se recogen en la [tabla I](#) las recomendaciones de aplicación de los distintos cribados nutricionales³⁸. La ESPEN (European Society of Parenteral and Enteral Nutrition) ha establecido entre sus recomendaciones el NRS-2002 como cribado de elección en el paciente hospitalizado y el MUST en el paciente comunitario, sin embargo ello no excluye otros cribados (como la Valoración Subjetiva Global (VSG), los criterios GLIM, o el SNAQ) para su uso en la detección del paciente con alto riesgo de desnutrición. Además pueden ser usados otros cribados para poblaciones específicas de pacientes

TABLA I. CRIBADOS NUTRICIONALES³⁸

Entorno de aplicación	Tipo de cribado
Hospital	Nutritional Risk Screening 2002 (NRS2002) Malnutrition Screening tool (MST) Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) Short Nutritional Assessment Questionnaire (SNAQ) Glim criteria 2019 CONUT Mini Nutritional Assessment (MNA) (Ancianos)
Comunidad	Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) Glim criteria 2019 Short Nutritional Assessment Questionnaire (SNAQ) (Ancianos) Mini Nutritional Assessment (MNA) (Ancianos)
Paciente institucionalizado	Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) Short Nutritional Assessment Questionnaire (SNAQ) Mini Nutritional Assessment (MNA) GLIM criterio 2019

como el NUTRIC en pacientes admitidos en UCI, que además ha sido validado en pacientes admitidos en UCI que están sometidos a ventilación mecánica y se ha observado como predictor de estancia en UCI y mortalidad³⁹.

A pesar de que actualmente ningún cribado nutricional está específicamente validado para COVID-19, es nuestro deber dilucidar qué tipo de cribado nutricional puede aportar más información en nuestros pacientes. Para ello debemos tener en cuenta el nuevo escenario y la nueva relación médico-paciente que el COVID-19 ha forjado. En este contexto, hay información requerida en los distintos métodos de cribados que en ocasiones no podemos tener en este tipo de pacientes. Ejemplo de ello son los pacientes cuyo curso clínico y evolución ha sido seguido de forma remota a través de la Telemedicina. Datos clínicos de especial relevancia, como el peso, la talla o la evolución del peso pueden no estar disponibles en pacientes que están haciendo una cuarentena y aislamiento domiciliario y a los que además se les está aplicando un seguimiento remoto. En estos pacientes, en caso de no disponer de datos antro-

pométricos referidos, realizar una visita presencial bien por parte del paciente o bien por parte del equipo de sanitarios sólo para determinar estos datos puede ser un riesgo no adecuado en el contexto de un cuadro clínico de enfermedad leve y estable. Sin embargo, este cuadro leve y estable, puede también desembocar en una desnutrición asociada a la enfermedad que condicione la buena evolución de la misma, así como sus secuelas a largo plazo. En esta línea, herramientas de cribado y recomendaciones remotas están siendo desarrolladas⁴⁰, sin embargo en nuestra opinión cribados como SNAQ pueden también ser útiles en este contexto. Los factores que determinan el riesgo de desnutrición en este cribado están muy relacionados con el COVID-19 y dispone de elementos adaptados en caso de que no dispongamos de datos antropométricos (talla de ropa, cambios en la misma, medida de cinturón) que pueden ayudarnos a clasificar de forma eficaz a estos pacientes a distancia⁴¹. En datos aún en proceso de publicación, hemos observado que en una cohorte de seguimiento domiciliario telemático de pacientes con COVID-19 el SNAQ ha sido el método de cribado que se ha recogido de forma

más sencilla vía telemática y se ha correlacionado con probabilidad de reingreso frente a MUST y a criterios GLIM.

>> ACCESO NUTRICIONAL

La elección del acceso nutricional es indispensable en todos los pacientes afectados de COVID-19. Como hemos referido anteriormente, ni los pacientes que padecen formas leves de la enfermedad están libres de poder desarrollar síntomas que impliquen la utilización de nutrición enteral artificial o, en determinados casos, nutrición parenteral. Así síntomas como la disfagia pueden llevar a la necesidad de acceso enteral a través de sonda nasogástrica de forma temporal durante la enfermedad, en los pacientes extubados la disfagia puede llegar a ser síntoma hasta en el 90% de ellos³⁴, sin embargo en el resto de pacientes también podemos encontrarnos con distintas formas de disfagia, bien por la propia enfermedad o por comorbilidades previas del paciente que se han agravado en contexto de la enfermedad aguda (debido, por ejemplo, a la pérdida de masa muscular asociada a la enfermedad).

En todo caso, y de forma similar a otras situaciones en las que la nutrición oral se ve comprometida, la nutrición enteral siempre es preferible sobre la nutrición parenteral. La colocación de una sonda nasogástrica (con las debidas precauciones de protección individual ante la posibilidad de generación de aerosoles de la técnica) es una estrategia sencilla que requiere de poca experiencia y facilita el inicio de la nutrición en todas las fases del tratamiento del paciente COVID-19¹⁸. Por otro lado, en el paciente crítico que requiere de oxigenoterapia adicional o el paciente sometido a ventilación mecánica pueden existir distintas consideraciones en el uso de nutrición enteral o parenteral.

Previamente a la intubación, los pacientes que estén recibiendo oxigenoterapia a través de gafas nasales o a través de oxigenoterapia de alto flujo pueden recibir soporte nutricional a través de suplementos nutricionales orales (SON) o nutrición enteral mediante sonda nasogástrica o gastrostomía de alimentación. En estos casos hay que atender a las condiciones de seguridad y valorar la posibilidad de broncoaspiración, existen estudios que describen esta aproximación

como segura, sin embargo, es probable que de esta manera no se consigan alcanzar los requerimientos calóricos y proteicos objetivos en estos pacientes. En los pacientes sometidos a ventilación mecánica no invasiva (VMNI), el uso de SON puede ser adecuado para alcanzar los requerimientos, sin embargo, las sondas de alimentación pueden no serlo. La VMNI requiere de un completo sellado de la máscara, con lo que una sonda nasogástrica puede comprometer la efectividad de esta forma de ventilación¹⁶.

De esta forma tanto la nutrición enteral como la SON tienen su papel en la nutrición del paciente crítico. Además, en pacientes que reciben SON como soporte y no se alcance los requerimientos estimados, se recomienda el uso de nutrición enteral a través de sonda nasoenteral u ostomía de alimentación.

Durante el uso de VMNI, otras formas de ventilación o si existen otras condiciones clínicas que contraindican el uso de nutrición nasoenteral, el uso de nutrición parenteral periférica puede ser adecuado si se estima que estas condiciones puedan ser temporales y no ser prolongadas en el tiempo en un paciente de elevado riesgo nutricional¹⁶.

En el soporte ventilatorio de los pacientes intubados se ha observado que la técnica de ventilación en prono puede ser de utilidad en aquellos pacientes con SDRA refractarios a las medidas habituales. La nutrición prepilórica (nasogástrica, orogástrica o a través de gastrostomía) no está contraindicada en estos pacientes, sea cual sea su posición (decúbito o prono). La nutrición nasogástrica se ha reportado como segura en los pacientes en situación de prono. Es necesaria la evaluación continuada del riesgo de broncoaspiración, así como de los síntomas de intolerancia a nutrición enteral (distensión abdominal, náuseas, vómitos). En caso que se estime un mayor riesgo de broncoaspiración, se recomiendan acciones como la aplicación de la nutrición enteral a través de infusión continua, el uso de procinéticos o, en caso de estas acciones no ser suficientes, hacer uso de un acceso enteral postpilórico (a través de sondas de alimentación nasoyeyunales o de yeyunostomías de alimentación)¹⁸. En el caso de uso de procinéticos, es adecuada la monitorización del intervalo QT sobre todo en pacientes que están en tratamiento con otros fármacos que pueden producir alargamientos en el mismo (hidroxiclo-

roquina)⁴². En la tabla II se recogen las recomendaciones en función del riesgo de broncoaspiración en pacientes sometidos a nutrición enteral.

Finalmente, en los pacientes con COVID-19 leve, en seguimiento domiciliario, el uso de sonda nasointestinal es recomendada su uso en pacientes en los que su estado nutricional y los síntomas asociados (disfagia, anorexia) lo indiquen, o en aquellos pacientes cuyas comorbilidades lo condicionaran previo a la infección.

Como última consideración en cuanto al acceso enteral en estos pacientes, la mayoría de las sondas de alimentación utilizadas en clínica están compuestas de poliuretano, por sus características de tolerabilidad y durabilidad⁴³. Sin embargo, en los pacientes COVID-19, el uso de determinados fármacos contraindica el uso de sondas de este material. De forma experimental es frecuente que pacientes COVID-19 puedan ser tratados con la combinación de antivirales Ritonavir/Lopinavir. En pacientes en los que deba ser administrado de forma enteral, se requiere su uso en forma de solución que debido a sus excipientes no es recomendado su aplicación a través de sondas de poliuretano, por el contrario, sí puede utilizarse a través de sondas de polivinilo (PVC) o de silicona, recomendándose el uso del menor french que se requiera para la alimentación enteral, con objetivo de disminuir el riesgo de broncoaspiración.

>>REQUERIMIENTOS CALÓRICOS Y PROTEICOS

Los requerimientos calóricos, proteicos y el tiempo y forma de inicio y progresión del soporte nutricional han sido elementos ampliamente discutidos en base a la escasa evidencia disponible. Las recomendaciones de las distintas sociedades y grupos se fundamentan en la información y la experiencia que epidemias previas (SARS-CoV-1, Influenza H1N1) han vertido, así como los conocimientos en el soporte nutricional del paciente crítico y con insuficiencia respiratoria-

En cuanto a requerimientos calóricos, las recomendaciones iniciales se basan en el trabajo realizado por Jin et al que resumieron en forma de guía de manejo rápido las recomendaciones de manejo (entre ellas las nutricionales) de pacientes

TABLA II. PAUTAS RECOMENDADAS SEGÚN RIESGO DE BRONCOASPIRACIÓN

	Evaluar riesgo de aspiración
Bajo	Si tiene posición SUPINO: Cabezal de la cama a 45°
	Si tiene posición PRONO: Antitrendelemburg (cabezal a 10-25°)
Elevado	Uso de NE continúa con bomba de infusión Uso de procinéticos (vigilancia de QT, evitar eritromicina) Acceso postpilórico (sonda nasoyeyunal/ yeyunostomía)

con COVID-19. Se recomendaba un aporte calórico estimado de entre 25-30 kcal/kg/día y un aporte proteico de 1,5 g/kg/día¹⁵. Estas mismas recomendaciones fueron inicialmente recogidas por la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición en forma de infografía publicada en Español e Inglés, de la misma manera otros grupos de nutrición hospitalaria estructuraron sus protocolos en base a dichas recomendaciones¹⁹.

Sin embargo, las guías de nutrición en paciente COVID-19 publicadas por ESPEN y ASPEN especificaron más sus recomendaciones. De esta manera, en el paciente no grave, la ESPEN recomendó que las necesidades calóricas se estimasen si fuese posible a través de métodos de calorimetría indirecta, pero que, en caso de no estar disponibles, propuso una aproximación con fórmulas basadas en el peso, recomendando entre 27-20 kcal/kg/día en función de la edad y comorbilidades del paciente.

- 27 kcal/kg/día en pacientes mayores de 65 años con comorbilidades asociadas
- 30 kcal/kg/día en pacientes con comorbilidades, ancianos y desnutridos con comorbilidades asociadas. Recomiendan ajustar los requerimientos calóricos a la actividad física de los pacientes.

El alcance de los requerimientos en pacientes severamente desnutridos debe hacerse con cautela debido a la posibilidad de síndrome de renutrición. Se recomienda la monitorización de fósforo, magnesio y potasio en pacientes en riesgo de realizar síndrome de realimentación^{17,44}.

En pacientes críticos el inicio de la nutrición enteral se recomienda en las primeras 24-36 horas de ingreso en UCI o en las primeras 12 horas tras la intubación o el inicio de ventilación mecánica. El inicio de nutrición enteral precoz en estos pacientes ha demostrado mejorar su mortalidad, así reducir el riesgo de infecciones secundarias. Se recomienda evitar el inicio de nutrición enteral en aquellos pacientes con hipoxemia, hipercapnia o acidosis grave, inestabilidad hemodinámica o shock que requiera de ajuste y aumento de dosis de vasopresores o de combinación de los mismos. De la misma manera, en pacientes con síntomas de íleo en los que se sospeche intolerancia digestiva, se recomienda demorar el inicio de la nutrición enteral¹⁸.

En casos en que la nutrición parenteral sea requerida, en pacientes con elevado riesgo nutricional, se recomienda su aplicación tan pronto como sea posible. En pacientes bien nutridos y de bajo riesgo nutricional su inicio se podría demorar hasta 5-7 días¹⁸.

Con el objetivo de determinar los requerimientos calóricos en el paciente crítico con COVID-19 grave, se recomienda administrar nutrición hipocalórica, trófica, monitorizando la tolerancia y los posibles efectos adversos que pudieran presentarse para alcanzar entre el tercer día de inicio de nutrición y la primera semana unos requerimientos aproximados a 15-20 kcal/kg/día (70-80% de los requerimientos calóricos reales), utilizando peso ajustado. Como hemos referido previamente, los requerimientos calóricos pueden ser ajustados a través de calorimetría indirecta o VO₂ desde catéter en arteria pulmonar o VCO₂ derivado del ventilador^{16,18}.

De igual manera que ocurrió con los requerimientos calóricos, los requerimientos proteicos han sido ajustados a través de las distintas recomendaciones de expertos que han sido publicadas durante la epidemia. Sobre la recomendación inicial de 1,5 g/kg/día se ha avanzado a recomendaciones específicas para el paciente con COVID-19 leve/moderado y el paciente grave, crítico con necesidad de asistencia en UCI. En todo caso, es importante tener en cuenta a la hora de valorar los requerimientos proteicos que las proteínas plasmáticas no siempre reflejan el estado nutricional en el paciente agudo, sino que pueden reflejar situación inflamatoria, al ser

reactantes de fase aguda inversos. De esta forma se recomienda determinar los requerimientos proteicos de los pacientes atendidos a través de fórmulas de predicción, o en todo caso con fórmulas específicas como el balance nitrogenado⁴⁵. En todo caso, los niveles de albumina descendidos han sido relacionados con mayor probabilidad de muerte en pacientes con COVID-19¹⁴.

La ESPEN, en su recomendación de expertos recomienda el aporte de 1 g/kg/día de proteína en pacientes ancianos, ajustado siempre al estado nutricional y al grado de actividad física, recomendando ≥ 1 g/kg/día en el resto de pacientes¹⁶.

En pacientes de bajo riesgo nutricional se recomienda la aplicación de consejos dietéticos para enriquecer la dieta. En pacientes de elevado riesgo nutricional se recomienda el uso de SON hipercalórico e hiperproteico (aportando al menos 18 g de proteína por toma) repartido en 2-3 tomas al día¹⁵.

En pacientes críticos, las recomendaciones de ESPEN y ASPEN difieren discretamente, recomendando la primera un objetivo proteico de 1,3 g/kg/día y la segunda entre 1,2-2 g/kg/día. En el cálculo de requerimientos se recomienda usar peso ajustado, sobre todo en pacientes obesos y se determina que el objetivo proteico es un objetivo a alcanzar progresivamente a medida que el paciente tolere de forma adecuada la nutrición, tal y cómo se estableció anteriormente.

En la *tabla III* se puede observar un resumen de las recomendaciones aplicadas por las distintas sociedades

>> FÓRMULAS ENTERALES

De forma general, las recomendaciones elección de fórmula de nutrición enteral se estructuran en el uso de una fórmula estándar hiperproteica ($\geq 20\%$ kcal proteicas) polimérica e isosmótica. Sin embargo, en relación con la naturaleza de la enfermedad [6] o con las complicaciones en su tratamiento como la diarrea, han sido discutidas ampliamente el uso de distintas fórmulas específicas en el tratamiento de estos pacientes, sin embargo en muchos casos la falta de evidencia clínica y el coste asociado a algunas fórmulas hace que no pueda ser dada una recomendación

TABLA III. REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES SEGÚN DISTINTAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS				
	SEEN	SENPE	ASPEN	ESPEN
<i>Requerimientos calóricos</i>				
COVID Leve-mod	25-30 kcal/kg/día			27-30 kcal/kg/día
COVID Grave		Inicio 50% RE	15-20 kcal/kg/día	20 kcal/kg/día (≤70% RE)
<i>Requerimientos proteicos</i>				
COVID Leve-mod	1,5 g/kg/día			1 g/kg/día* ≥ 1 g/kg/día
COVID Grave		Inicio 0,8 g/kg/día	1,2-2 g/kg/día	1,3 g/kg/día
*Pacientes ancianos. RE: Requerimientos estimados. SEEN: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, SENPE: Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo, ASPEN: American Society of Parenteral and Enteral Nutrition, ESPEN: European Society of Parenteral and Enteral Nutrition and Metabolism.				

en ese sentido. En el paciente con COVID-19 leve o moderado, es posible aplicar las recomendaciones que determinen las guías específicas de las comorbilidades que padezca el paciente (Diabetes Mellitus, insuficiencia renal, por ejemplo).

En pacientes críticos en situación de estabilidad hemodinámica es adecuado considerar la adición de fibra soluble (FOS, inulina) bien como suplemento o incluida en la fórmula nutricional (10-20 g/día a lo largo del día). Este tipo de fibra se ha demostrado que tiene efectos beneficiosos en la absorción de nutrientes, la motilidad intestinal o las características de las heces. Además, la fibra prebiótica estimula el crecimiento de Bifidobacteria y Lactobacillus. Estas bacterias se han demostrado estar presente en menor proporción en muestras de heces de pacientes críticos en UCI con intolerancia digestiva⁴⁵. Distintos ensayos clínicos han mostrado como la fibra soluble es un elemento eficaz para tratar y prevenir la diarrea en pacientes críticos, observándose reducciones relativas del riesgo muy significativas (91,67% vs 46,15%)⁴⁶. En el caso de los pacientes con COVID-19, la diarrea puede estar asociada al tratamiento antiviral utilizado. La combinación de ritonavir/lopinavir se ha asociado con diarrea en más del 10% de los casos⁴⁷. Se ha observado una reducción de la diarrea asociada a estos fármacos con el uso de fibra soluble⁴⁸.

Dado que se está hipotetizando que el exceso de mortalidad asociado a COVID-19, así como parte

de la mortalidad asociada a obesidad, pueda estar en relación a una sobreproducción de marcadores inflamatorios que ocasionan una respuesta inflamatoria aberrante (tormenta de citoquinas) se ha discutido sobre la posibilidad de uso de fórmulas inmunomoduladoras en este tipo de pacientes. La evidencia de uso de fórmulas enriquecidas en omega-3 en pacientes con SDRA es muy escasa y no permite realizar una recomendación a favor o en contra. Aunque ensayos clínicos aleatorizados han demostrado evidencia de baja calidad a favor de su uso⁴⁹, la Biblioteca Cochrane concluyó en un metaanálisis que no se observaron diferencias en mortalidad por cualquier causa, y que dada la heterogeneidad de los estudios, tampoco podía concluir su beneficio en cuanto a reducción de estancia en UCI o mejoría ventilatoria⁵⁰. A la hora de recomendar el uso de fórmulas enriquecidas en omega-3 es muy relevante tener en cuenta la ratio omega-3/omega-6, por las características proinflamatorias de éste último⁴⁵.

Finalmente, otro tipo de fórmulas específicas que se han utilizado en el soporte nutricional del paciente COVID-19 han sido las fórmulas predigeridas o oligoméricas. Generalmente el uso de estas fórmulas se ha apoyado en la elevada prevalencia de diarrea de estos enfermos y en las dificultades de diagnóstico y tratamiento de este efecto adverso. En la situación de enfermedad aguda y de enfermo grave la diarrea puede deberse a una multitud de factores que interactúan entre sí. De

esta forma puede ser debida a la propia enfermedad (provocando una diarrea malabsortiva), a desnutrición, al uso de fármacos antivirales (lopinavir/ritonavir), al uso de antibióticos o a defectos en la flora intestinal y sobrecrecimiento bacteriano. Actualmente pese a que no hay disponibles tratamientos específicos, el uso de fibra soluble parece disminuir la aparición de este efecto adverso⁴⁸. Finalmente a pesar de la falta de evidencia, en pacientes en los que se sospeche un componente malabsortivo, el uso de fórmulas oligoméricas puede estar recomendado^{45,51}.

>>CONSIDERACIONES FINALES

El soporte nutricional en el paciente COVID-19 es una acción básica en el manejo clínico de estos pacientes. Tanto la obesidad como la desnutrición son factores decisivos en la evolución de

estos pacientes y la propia enfermedad, dada su naturaleza aguda y su curso prolongado, produce una desnutrición severa en gran parte de los pacientes afectados, incluso en aquellos con un curso clínico leve o moderado.

En este sentido, la aplicación de un algoritmo de diagnóstico y tratamiento nutricional se hace esencial. Este algoritmo debe iniciarse con la realización de un cribado nutricional que seleccione a los pacientes a riesgo de sufrir desnutrición. La identificación de los sujetos a riesgo es crítica y debe ser conocida y aplicada en todos los niveles asistenciales a los que el paciente COVID-19 puede acceder en el sistema sanitario. Además, deben establecerse las vías adecuadas para que, una vez identificado el paciente a riesgo, reciba el soporte nutricional más adecuado en relación con la evidencia publicada y los conocimientos actuales de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Coronavirus (COVID-19)-03 de junio 2020 | DSN. <https://www.dsn.gob.es/es/actualidad/sala-prensa/coronavirus-covid-19-03-junio-2020>. Accessed 3 Jun 2020.
2. Hamner L, Dubbel P, Capron I, et al. (2020). High SARS-CoV-2 Attack Rate Following Exposure at a Choir Practice-Skagit County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 69: 606-610. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6919e6>
3. Baud D, Qi X, Nielsen-Saines K, et al (2020) Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect Dis*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30195-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30195-X)
4. Team TNCPERE (2020). The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. *China CDC Wkly* 2: 113-122. <https://doi.org/10.46234/ccdcw2020.032>
5. Asadi-Pooya AA, Simani L (2020). Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci*. 413: 116832. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116832>
6. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, et al. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol* n/a: <https://doi.org/10.1002/art.41285>
7. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, et al. (2020). Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. *N Engl J Med*. 382: 2012-2022. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004500>
8. Liu X, Zhou H, Zhou Y, et al. (2020). Risk Factors Associated with Disease Severity and Length of Hospital Stay in COVID-19 Patients. *J Infect*. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.008>
9. Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review - Nussbaumer-Streit, B - 2020 | Cochrane Library. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013574/abstract>. Accessed 31 May 2020
10. Anderson RM, Heesterbeek H, Klinkenberg D, Hollingsworth TD (2020). How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? *The Lancet*. 395: 931-934. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30567-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30567-5)
11. Legido-Quigley H, Mateos-García JT, Campos VR, et al. (2020). The resilience of the Spanish health system against the COVID-19 pandemic. *Lancet Public Health*. 5: e251-e252. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30060-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30060-8)
12. Mattioli AV, Ballerini Puviani M, Nasi M, Farinetti A (2020). COVID-19 pandemic: the effects of quarantine on cardiovascular risk. *Eur J Clin Nutr*. 1-4. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0646-z>
13. Remón Ruiz P, Garcia Luna PP (2020). La infección por coronavirus SARS-CoV-2 y su relación con el estado nutricional [SARS-CoV-2 infection and its relation with the nutritional status] *Nutr Hosp*. DOI: 10.20960/nh.03184.

14. Laviano A, Koverech A, Zanetti M (2020). Nutrition support in the time of SARS-CoV-2. *Nutrition*. 74: 110834
15. Jin Y-H, Cai L, Cheng Z-S, et al (2020). A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*. 7: 4. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6>
16. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, et al. (2020) ESPEN. Expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr*. 39: 1631-1638. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022>
17. SEMICYUC, Grupo de trabajo de Metabolismo y Nutrición (2020) SENPE. Algoritmo de tratamiento nutricional COVID19. <https://senpe.com/images/SEMICYUC-GTMYN-ALGORITMO-TRATAMIENTO-NUTRICIONAL-COVID19.jpg>. Accessed 31 May 2020
18. Martindale R, Patel JJ (2020). Nutrition Therapy in the Patient with COVID-19 Disease Requiring ICU Care. 9.
19. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (2020) SEEN. Abordaje de la desnutrición relacionada con la enfermedad (DRE) n pacientes hospitalizados con COVID-19. https://www.seen.es/ModulGEX/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/923/260320_040233_1452207369.pdf Accessed 31 May 2020
20. Unidad de Nutrición Clínica y Dietética UGC Endocrinología y Nutrición HUVR (2020). SANCYD.com: Protocolo de manejo nutricional en COVID-19. <http://sancyd.com/wp-content/uploads/2020/04/Triptico-Nutricion-y-COVID-Revisado-FINAL-a-14-Abril-2020-HUVR.pdf>. Accessed 31 May 2020
21. Hur K, Price CPE, Gray EL, et al. (2020). Factors Associated With Intubation and Prolonged Intubation in Hospitalized Patients With COVID-19. *Otolaryngol-Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg* 194599820929640. <https://doi.org/10.1177/0194599820929640>
22. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, et al. (2020). Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism*. 108: 154262. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154262>
23. Berumen J, Schmulson M, Alegre J, et al. (2020). Risk of infection and hospitalization by Covid-19 in Mexico: a case-control study. medRxiv 2020.05.24.20104414. <https://doi.org/10.1101/2020.05.24.20104414>
24. Klang E, Kassim G, Soffer S, et al. (2020). Morbid Obesity as an Independent Risk Factor for COVID-19 Mortality in Hospitalized Patients Younger than 50. *Obes Silver Spring Md*. <https://doi.org/10.1002/oby.22913>
25. Ryan DH, Ravussin E, Heymsfield S (2020). COVID 19 and the Patient with Obesity – The Editors Speak Out. *Obes Silver Spring Md*. <https://doi.org/10.1002/oby.22808>
26. Coppack SW (2001) Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc*. 60: 349-356. <https://doi.org/10.1079/pns2001110>
27. Parameswaran K, Todd DC, Soth M (2006) Altered respiratory physiology in obesity. *Can Respir J*. 13: 203-210. <https://doi.org/10.1155/2006/834786>
28. Tibiriçá E, Lorenzo AD Increased severity of COVID-19 in people with obesity: are we overlooking plausible biological mechanisms? *Obesity n/a*: <https://doi.org/10.1002/oby.22887>
29. Bustamante AF (2013). Adipose-Lung Cell Crosstalk in the Obesity-ARDS Paradox. *J Pulm Respir Med*. 03: <https://doi.org/10.4172/2161-105X.1000144>
30. Li T, Zhang Y, Gong C, et al. (2020). Prevalence of malnutrition and analysis of related factors in elderly patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Eur J Clin Nutr*. 1-5. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0642-3>
31. O'Shea E, Trawley S, Manning E, et al. (2017). Malnutrition in Hospitalised Older Adults: A Multicentre Observational Study of Prevalence, Associations and Outcomes. *J Nutr Health Aging*. 21: 830-836. <https://doi.org/10.1007/s12603-016-0831-x>
32. Schrager MA, Metter EJ, Simonsick E, et al. (2007). Sarcopenic obesity and inflammation in the InCHIANTI study. *J Appl Physiol Bethesda Md*. 1985 102: 919-925. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00627.2006>
33. Batsis JA, Mackenzie TA, Jones JD, et al. (2016). Sarcopenia, sarcopenic obesity and inflammation: Results from the 1999-2004 National Health and Nutrition Examination Survey. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 35: 1472-1483. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.03.028>
34. Brugliera L, Spina A, Castellazzi P, et al. (2020). Nutritional management of COVID-19 patients in a rehabilitation unit. *Eur J Clin Nutr*. 1-4. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0664-x>
35. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G (2020). Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients. *The Laryngoscope*. <https://doi.org/10.1002/lary.28692>
36. D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrin-Biroulet L (2020). Diarrhea During COVID-19 Infection: Pathogenesis, Epidemiology, Prevention, and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.001>

37. Kondrup J (2003). ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. *Clin Nutr.* 22: 415-421. [https://doi.org/10.1016/S0261-5614\(03\)00098-0](https://doi.org/10.1016/S0261-5614(03)00098-0)
38. Tejera Perez C, Villar Taibo R, Martínez Olmos MA, Bellido Guerrero D (2017). Valoración nutricional. In: Dietoterapia, nutrición clínica y metabolismo, Tercera edición. Aula médica, Toledo.
39. Kalaiselvan MS, Renuka MK, Arunkumar AS (2017). Use of Nutrition Risk in Critically ill (NUTRIC) Score to Assess Nutritional Risk in Mechanically Ventilated Patients: A Prospective Observational Study. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med.* 21: 253-256. https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM_24_17
40. Krznarić Ž, Bender DV, Laviano A, et al. (2020). A simple remote nutritional screening tool and practical guidance for nutritional care in primary practice during the COVID-19 pandemic. *Clin Nutr.* <https://doi.org/10.1016/j.cnu.2020.05.006>
41. Wijnhoven HAH, Schilp J, van Bokhorst-de van der Schueren MAE, et al. (2012). Development and validation of criteria for determining undernutrition in community-dwelling older men and women: The Short Nutritional Assessment Questionnaire 65+. *Clin Nutr.* 31: 351-358. <https://doi.org/10.1016/j.cnu.2011.10.013>
42. Chorin E, Dai M, Shulman E, et al. (2020). The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. medRxiv 2020.04.02.20047050. <https://doi.org/10.1101/2020.04.02.20047050>
43. Sartori S, Trevisani L, Nielsen I, et al. (2003). Longevity of silicone and polyurethane catheters in long-term enteral feeding via percutaneous endoscopic gastrostomy. *Aliment Pharmacol Ther.* 17: 853-856. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01538.x>
44. Friedli N, Odermatt J, Reber E, et al. (2020). Refeeding syndrome: update and clinical advice for prevention, diagnosis and treatment. *Curr Opin Gastroenterol.* 36: 136-140. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000605>
45. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient - McClave - 2016 - *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* - Wiley Online Library. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1177/0148607115621863>. Accessed 31 May 2020
46. Spapen H, Diltoer M, Van Malderen C, et al. (2001). Soluble fiber reduces the incidence of diarrhea in septic patients receiving total enteral nutrition: a prospective, double-blind, randomized, and controlled trial. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 20: 301-305. <https://doi.org/10.1054/cnu.2001.0399>
47. Wegzyn CM, Fredrick LM, Stubbs RO, et al. (2012). Diarrhea associated with lopinavir/ritonavir-based therapy: results of a meta-analysis of 1469 HIV-1-infected participants. *J Int Assoc Physicians AIDS Care Chic Ill.* 2002 11: 252-259. <https://doi.org/10.1177/1545109712442984>
48. Heiser CR, Ernst JA, Barrett JT, French N, Schutz M, Dube MP (2004). Probiotics, Soluble Fiber, and L-Glutamine (GLN) Reduce Nelfinavir (NFV) or Lopinavir/Ritonavir (LPV/r)-related Diarrhea - <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/154510970400300403>. Accessed 31 May 2020.
49. Parish M, Valiyi F, Hamishehkar H, et al. (2014). The Effect of Omega-3 Fatty Acids on ARDS: A Randomized Double-Blind Study. *Adv Pharm Bull.* 4: 555-561. <https://doi.org/10.5681/apb.2014.082>
50. Dushianthan A, Cusack R, Burgess VA, et al. (2019). Immunonutrition for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012041.pub2>
51. Sanz-Paris A, Martínez-Trufero J, Lambea-Sorrosal J, et al. (2020). Clinical and Nutritional Effectiveness of a Nutritional Protocol with Oligomeric Enteral Nutrition in Patients with Oncology Treatment-Related Diarrhea. *Nutrients.* 12: 1534. <https://doi.org/10.3390/nu12051534>