

CASOS CLÍNICOS EN
MICRONUTRICIÓN

Recuperación tras larga
hospitalización en UCI
y remisión de las graves
secuelas post COVID-19
en un varón de mediana
edad mediante la **Medicina
Micronutricional**



Recuperación tras larga hospitalización en UCI y remisión de las graves secuelas post COVID-19 en un varón de mediana edad mediante la Medicina Micronutricional

Caso clínico recogido por el Dr. Francisco Cardona.
Médico especialista en Neumología y Cardiología. Experto en Medicina Micronutricional.

ABSTRACT

CONTEXTO

La COVID-19, causante de la actual pandemia mundial, se caracteriza por un síndrome respiratorio agudo severo producido por un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) altamente contagioso. El cuadro clínico varía desde el paciente asintomático hasta el fallo cardiorrespiratorio, pasando por síntomas leves e inespecíficos como malestar general, fiebre y tos seca. Posibles comorbilidades y/o factores que agravan la enfermedad continúan aún en estudio. Las consecuencias de esta patología son heterogéneas en función de su gravedad y tratamientos hospitalarios. Aún no se dispone de un tratamiento específico recomendado, pero la Medicina Micronutricional ya consta en algunos protocolos hospitalarios.

PACIENTE

Varón de 57 años sin hábitos tabáquicos con estilo de vida saludable y Síndrome de Gilbert. Ingresa por infección por SARS-CoV-2 con neumonía bilateral, fibrosis pulmonar y miopatía severa. Estancia en UCI de 3,5 meses, con 101 días de ventilación mecánica. Actualmente requiere de silla de ruedas con disnea a mínimos esfuerzos, fatiga extrema, intensa opre-

sión torácica y atrofia muscular, entre otros hallazgos. Al alta, sólo se le prescribe rehabilitación neuromuscular.

INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA

FARMACOLÓGICA: Desprescripción de inhaladores.

MICRONUTRICIONAL: Alimentación PAC (sin lácteos y trigo y alimentos que los contengan y baja en carbohidratos).
La Micronutrición Básica y La Micronutrición Específica.

RESULTADOS

Tras el abordaje con la Medicina Micronutricional recibe el alta de rehabilitación neuromuscular y los problemas respiratorios y de fatiga muscular se resuelven, tolerando incluso la marcha por escaleras. Ha recuperado su calidad de vida. Tan solo refiere cierta inestabilidad.

CONCLUSIONES

Los síntomas persistentes respiratorios y musculares graves de la COVID-19, responden de manera muy significativa a la Medicina Micronutricional individualizada.

INTRODUCCIÓN

DEFINICIÓN, PREVALENCIA E INCIDENCIA

A finales de 2019, se notifica por primera vez en Wuhan (China) una nueva enfermedad infecciosa denominada COVID-19 causada por el coronavirus SARS-CoV-2. En marzo de 2020 la OMS declaró la pandemia mundial, de manera que hasta la fecha (marzo 2021) existe un total de 98.2 millones de casos confirmados y 2.1 millones de muertes en todo el mundo⁽¹⁾.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son muy diversas, y por lo tanto también sus secuelas⁽²⁾. La COVID-19 puede cursar asintomática o producir neumonía grave, lesión de múltiples órganos y ser letal. Un metaanálisis publicado recientemente establece que el pronóstico se ve afectado por factores de riesgo y comorbilidades previas como la hipertensión, diabetes, EPOC, enfermedad cardiovascular y cerebrovascular⁽³⁻⁵⁾.

En estadios iniciales y durante el periodo de incubación de la enfermedad, predominan los síntomas leves e inespecíficos, como malestar general, fiebre y tos seca. En fases posteriores, algunos pacientes experimentan un empeoramiento de los síntomas pulmonares hasta desarrollar neumonía de tipo viral con inflamación localizada en el órgano. Así, pueden darse casos de hipoxia que requerirán hospitalización. En la fase más grave de la enfermedad, puede manifestarse un síndrome de hiperinflamación sistémica extrapulmonar, cuyos síntomas incluyen shock, vasoplejía, insuficiencia respiratoria e incluso colapso cardiopulmonar. Estos pacientes requieren ingreso en la UCI y respiración asistida, lo cual aumenta la cantidad, gravedad y el tipo de secuelas, tales como la disfagia y el daño en la mucosa respiratoria⁽⁶⁾. La fatiga constituye también un síntoma frecuentemente reportado tanto al inicio de la enfermedad⁽⁷⁾ como de manera persistente en pacientes recuperados tras la fase aguda, independientemente de la gravedad de la infección⁽⁸⁾.

CAUSAS

Existe evidencia de que SARS-CoV-2 se transmite de persona a persona por diferentes vías, siendo la principal mediante el contacto y la inhalación de las gotas y aerosoles respiratorios emitidos por un enfermo hasta las vías respiratorias superiores e inferiores de una persona susceptible. También se puede producir el contagio por contacto indirecto a través de las manos u objetos contaminados de las secreciones respiratorias del enfermo, con las mucosas de las vías respiratorias y la conjuntiva del susceptible⁽⁹⁾.

SARS-CoV-2 interacciona con el sistema renina-angiotensina-aldosterona, con el sistema inmunitario y con la coagulación y el sistema microvascular. El virus penetra en la célula a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) utilizando la proteasa celular TMPRSS2⁽¹⁰⁾. Además, el estrés celular asociado a la sobreproducción viral en el retículo endoplasmático desemboca en apoptosis⁽¹¹⁾. En segundo lugar, el virus activa el sistema inmune innato generando una respuesta excesiva que podría estar relacionada con una mayor lesión pulmonar y peor evolución clínica⁽¹²⁻¹⁴⁾. Por último, la tormenta de citoquinas ocasiona daño del sistema microvascular, activando el sistema de coagulación e inhibiendo la fibrinólisis. La coagulación intravascular diseminada (CID) conduce a trastornos generalizados de la microcirculación que contribuyen a la situación de fallo multiorgánico⁽¹⁵⁾.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico en etapas iniciales o asintomáticas debe realizarse mediante una prueba rápida de detección de antígeno vírico o una PCR en exudado nasofaríngeo⁽¹⁶⁾. En esta fase, puede detectarse linfopenia o neutrofilia mediante un hemograma completo⁽⁶⁾. En pacientes con criterios de ingreso en UCI/grandes inmunodeprimidos, se recomienda realizar PCR preferentemente de muestra del tracto respiratorio inferior, si es accesible⁽¹⁶⁾. Otro método ampliamente usado es el análisis serológico de inmunoglobulinas G (IgG) y M (IgM) contra SARS-CoV-2^(6,17), con una sensibilidad creciente durante el curso de la infección hasta más del 90% a la segunda semana tras el inicio de los síntomas. Las IgM son detectables 5 días tras la infección, con niveles más elevados durante la segunda y tercera semana de la enfermedad, mientras que la detección de IgG ocurre aproximadamente después de 14 días desde el inicio de los síntomas⁽¹⁷⁾.

Las técnicas de imagen también se utilizan ya que se pueden observar infiltrados bilaterales u opacidades vitrales de base mediante radiografías de tórax o tomografías computarizadas^(6,17), pudiendo evolucionar rápidamente en las primeras dos semanas después del inicio de los síntomas⁽¹⁷⁾. Por último, se aprecian marcadores de inflamación sistémica elevados cuando la infección se ha extendido y los síntomas son graves⁽⁶⁾.

TRATAMIENTOS ACTUALES

Actualmente, no existe suficiente evidencia robusta para recomendar un tratamiento específico en pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19. Recientemente se han comercializado en nuestro país tres vacunas autorizadas⁽¹⁸⁻²⁰⁾ por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

A nivel global, el tratamiento en etapas iniciales o de formas leves de la enfermedad consiste en el abordaje de los síntomas. Cuando la enfermedad progresa, el uso de corticosteroides es útil en caso de hipoxia y consecuente uso de ventilación mecánica. En el caso de probarse como tratamiento eficaz, remdesivir podría reducir la duración de los síntomas, minimizar el contagio y prevenir la progresión de la enfermedad. Es en los estadios más graves de la enfermedad cuando se sugiere el uso de agentes inmunomoduladores para reducir la inflamación sistémica antes de que ocurra una disfunción multiorgánica⁽⁶⁾.

La AEMPS recomienda de manera temporal una serie de tratamientos específicos frente al SARS-CoV-2 sujetos a condiciones especiales de acceso hospitalario y, sobre todo, para pacientes graves: cloroquina/hidroxicloroquina, remdesivir, lopinavir/ritonavir, interferón Beta-1B e Interferón Alfa-2B, entre otros^(21,22). Además, la prescripción de antibióticos debe priorizarse en las neumonías que requieran ingreso o si se sospecha coinfección o sobreinfección bacteriana, aunque no se recomienda como tratamiento de inicio. En los casos leves o moderados, el tratamiento es sintomático. Por último, se recomienda considerar los corticoides solamente de manera individualizada^(22,23).

El estado micronutricional de los pacientes con COVID-19 requiere especial atención ya que resulta esencial para el correcto funcionamiento fisiológico del organismo, incluyendo los procesos enzimáticos y vías de señalización. La morbi-mortalidad de esta patología puede incrementarse si existe déficit de ciertos micronutrientes que podría afectar a la función inmunológica y aumentar la susceptibilidad a enfermedades infecciosas^(24,25). En base a esto se han empezado a incluir diversos micronutrientes en protocolos hospitalarios y extrahospitalarios en pacientes críticos, en casos de síntomas leves y también como tratamiento profiláctico (vitamina C, D, A, complejo B, magnesio, zinc, selenio, N-acetilcisteína,...)^(26,27).

PERFIL Y ANTECEDENTES DEL PACIENTE

Sexo y edad	Varón de 57 años
Dieta, estilo de vida y toxicidad	Vida saludable. Actividad deportiva habitual. Ninguna toxicidad detectada.
Antecedentes patológicos personales	Enfermedad de Gilbert. Epicondilitis. Diverticulosis de colon con ingreso en 2018. Estreñimiento crónico. Litiasis renal no obstructiva. Colectomía.
Antecedentes patológicos familiares de interés	Nada destacable.
Síntomas y enfermedad actual	El paciente acude a la consulta en silla de ruedas por patología post-COVID, presentando disnea a mínimos esfuerzos, fatiga extrema, intensa opresión torácica, atrofia muscular, pérdida de gusto y olfato, ruidos en el pecho, insomnio persistente que le incapacitan para cualquier actividad.
Intervenciones pasadas y resultado	<p>El paciente hace 4 meses ingresa por infección por SARS-CoV-2. Clínica de 1 semana de evolución con presencia de tos y fiebre < 38°C, con saturación de O₂ del 98%.</p> <p>Tratamiento: Azitromicina + ceftriaxona + diazepam + hidroxicloroquina y ritonavir-lopinavir según protocolo, con escasa respuesta clínica y posterior ingreso en UCI durante 3 meses y medio.</p> <p>RxTx y PCR confirman neumonía bilateral por COVID-19 y fibrosis pulmonar.</p> <p>Procedimientos: 101 días de ventilación mecánica. Traqueostomía. Broncofibroscopia. 11 drenajes pleurales. Cirugía pleural izquierda con abrasión. Tratamiento con CPAP. Hemodiafiltración. V-V durante un mes. VAC en úlcera sacra. Miopatía severa.</p> <p>Fármacos durante el ingreso: Metilprednisolona, tocilizumab, dexametasona, meropenem, linezolid, amikacina, caspofungina, trimetropim sulfametoxazol, levofloxacino, ertapenem y ampicilina.</p> <p>El paciente recibe el alta hospitalaria el 07/08/20, sin tratamiento farmacológico, con controles médicos frecuentes y rehabilitación neuromuscular. Acude a la primera visita en consulta el 01/09/20.</p>
Hallazgos clínicos de interés	<p>ECG: extrasistolia; TA-100/60; Sat O₂: 99%; IMC: 20,2; PC: 77 cm. Glucemia 102 mg/dl*; Ferritina: 3008 ng/mL*; Espirometría: FVC: 35% y FEV1: 44%.</p> <p>Rx de tórax: aspecto fibrosis pulmonar.</p>

ECG: electrocardiograma; TA: tensión arterial; Sat O₂: saturación de oxígeno; IMC: índice de masa corporal; PC: perímetro de cintura; FVC: del inglés, Capacidad Vital Forzada; FEV1: del inglés, Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo; Valores de referencia: Glucemia: <100mg/dl; Ferritina : 20-400 ng/ml.

DIAGNÓSTICO

El paciente presenta síntomas persistentes post-COVID que le incapacitan para cualquier actividad. Se le diagnostica atrofia muscular, disnea, fatiga extrema, intensa opresión torácica, anosmia e hipogeusia, ruidos en el pecho e insomnio.

INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA

Terapia farmacológica: ninguna, se suprimen los inhaladores.

Terapia micronutricional según la siguiente pauta:

- **Alimentación PAC** (Proteínas y grasas-Antioxidantes-Carbohidratos)
Sin lácteos, trigo y alimentos que los contengan, y reduciendo carbohidratos.
- **La Micronutrición Básica:**
CN Base 2-0-1 + Omega Base 2-0-2 + Amino Base 1-0-1.
- **La Micronutrición Específica:**
Inmuno Respir 3-3-3 + CN2 2-0-0.
- **Micronutrientes específicos:**
Carnitina 3100 mg (L-carnitina + Acetil L-carnitina).

SEGUIMIENTO

PRIMERA VISITA CONTROL (MES Y MEDIO TRAS LA INTERVENCIÓN MICRONUTRICIONAL; MEDIADOS DE OCTUBRE 2020):

El paciente acude a la consulta sin silla de ruedas y camina cada vez mejor. Refiere una mejoría clínica muy relevante en la disnea en pocos días, así como una mejora relevante en su fatiga muscular, hasta permitirle una vida casi normal. Refiere un incremento progresivo de la fuerza muscular de brazos y piernas. Refiere sensación de inestabilidad.

Análisis realizados	Resultados
TA	105/60 mmHg
Sat O ₂	97%
IMC	21,5
PC	82 cm
Espirometría	FVC: 43% y FEV1: 56%
Vitamina D	23,8 ng/ml*
Ferritina	1987 ng/ml*

* Valores de referencia: vitamina D: 30-100 ng/ml; ferritina: 20-40 ng/ml.

TA: tensión arterial; Sat O₂: saturación de oxígeno; IMC: índice de masa corporal; PC: perímetro de cintura; FVC: del inglés, capacidad vital forzada; FEV1: del inglés, Volumen Espiratorio Forzado el primer segundo.

Terapia micronutricional:

Se siguen las mismas pautas.

- **Alimentación PAC** (Proteínas y grasas-Antioxidantes-Carbohidratos)
Se siguen las mismas pautas.
- **La Micronutrición Básica:**
Se siguen las mismas pautas.
- **La Micronutrición Específica:**
Se continúa con la misma pauta.
- **Micronutrientes específicos:**
Vitamina D3 4000 UI/día, vitamina K1 (700 µg/día) + vitamina K2 (150 µg/día) + pregnenolona 50 mg/día.

SEGUNDA VISITA CONTROL (4 MESES TRAS LA PRIMERA INTERVENCIÓN MICRONUTRICIONAL; ENERO DE 2021):

El paciente recibe el alta en rehabilitación neuromuscular. Camina cada vez mejor, sube bien las escaleras y su estado general es muy bueno, realizando prácticamente una vida normal. Persiste cierta inestabilidad. Refiere dormir 7 horas al día.

Análisis realizados	Resultados
TA	110/65 mmHg
Sat O ₂	99%
IMC	22,8
PC	83 cm
Espirometría	FVC: 81% y FEV1: 89%
Vitamina D	38,20 ng/ml*

*Valores de referencia: vitamina D: 30-100 ng/ml

Abreviaturas: TA: tensión arterial; Sat O₂: saturación de oxígeno; IMC: índice de masa corporal; PC: perímetro de cintura; FVC: del inglés, Capacidad Vital Forzada; FEV1: del inglés, Volumen Espiratorio Forzado el primer segundo.

Terapia micronutricional:

Se siguen las mismas pautas.

DISCUSIÓN

Se trata de un caso clínico de un varón con síntomas persistentes tras padecer la COVID-19 que acude a la consulta con **atrofia muscular grave incapacitante y disnea tras mínimos esfuerzos con fatiga extrema e intensa opresión torácica**. Presenta también otras secuelas relacionadas como **pérdida de gusto y olfato, ruidos respiratorios e insomnio persistentes** que le incapacitan para cualquier actividad. El paciente, únicamente gracias a la **Medicina Micronutricional**, muestra en pocos días una **mejoría clínica muy relevante**. Dichos beneficios tienen lugar de manera especial en la disnea y fatiga muscular, experimentando un incremento progresivo de la fuerza muscular mejorando su estado general de forma notable. Desde el punto de vista del paciente, éste ha experimentado una **gran mejoría en su calidad de vida** gracias a los micronutrientes y sin necesidad de tratamiento farmacológico. El pronóstico que había recibido en los centros donde había sido tratado previamente no era muy favorable pero ahora se encuentra ante un escenario muy distinto.

La presencia de **síntomas persistentes** tras la COVID-19 plantean un desafío a los pacientes, personal sanitario y profesionales de la salud⁽²⁾. Por ello resulta imprescindible un **abordaje multidisciplinar** de esta población más allá de la fase aguda de la infección, con independencia de la gravedad de los síntomas o de si el paciente ha requerido hospitalización.

En esta infección es frecuente observar **secuelas neuromusculares, disnea y fatiga**, entre otras⁽²⁸⁾. Estudios previos sugieren que los coronavirus acceden al SNC a través de dos vías: la hematógica y la transneuronal⁽²⁹⁾. Se ha demostrado que las proteínas motoras (i.e., dineína y quinesinas) que se mueven a lo largo de los microtúbulos están implicadas en el transporte retrógrado o anterógrado de virus (i.e., adenovi-

rus y virus α -herpes) a través de las terminaciones nerviosas sensoriales o motoras. Los centros del tronco del encéfalo para los sistemas respiratorio y cardiovascular son objetivos potenciales del SARS-CoV-2 y la muerte de las células neuronales en ellos podría ser responsable de la causa principal de paro respiratorio/cardiovascular⁽³⁰⁾. De este modo, la **anosmia e hipogeusia** son frecuentes en pacientes con COVID-19⁽³¹⁾. La inclusión del zinc y el ácido R-lipoico han demostrado ser efectivos para recuperar el gusto y el olfato⁽³²⁾.

La fibrosis pulmonar del paciente, junto con las secuelas neuropsiquiátricas, se consideran de las secuelas persistentes, tras una infección aguda por COVID-19. La disregulación inmunológica que ocasiona la conocida tormenta de citoquinas y la capacidad neuroinvasora del virus son las principales causas. Concretamente, las lesiones graves en el endotelio pulmonar y trombosis difusa con microangiopatía se observaron en un estudio post mortem de tejido pulmonar periférico⁽³³⁾.

Puesto que la recuperación tras enfermedades críticas y de larga estancia hospitalaria se ve comprometida por deficiencias macro y micronutricionales, se recomienda que de forma sistemática se garanticen al menos ingestas dietéticas de referencia de micronutrientes y un aporte adecuado de proteínas. Pero para una mayor recuperación, concretamente se recomiendan aportes extras de micronutrientes esenciales como tiamina, vitamina D, vitamina B12, folato, zinc, carnitina y aminoácidos (35). La **malnutrición micronutricional** es considerada como el **"hambre oculto"** y es frecuente tanto en población que a priori consideraríamos sana y que "come bien", como en población con patologías o con estancias largas hospitalarias. Es claro pues, que en el

caso que nos ocupa, la rápida recuperación tras la infección por COVID-19 se ha producido por la implementación de la **Medicina Micronutricional**.

En este sentido, un estudio que determinó el estado micronutricional en pacientes con COVID-19 concluyó que las deficiencias más prevalentes fueron de vitamina D y selenio y que esto puede acentuar la infección. La deficiencia en selenio se ha relacionado en pacientes con HIV con una baja citotoxicidad de las células natural killer (NK), por lo que la deficiencia en selenio debería ser considerada en casos graves de COVID-19⁽³⁴⁾. La vitamina D, por su parte, es vital para la protección del tracto respiratorio preservando las uniones estrechas, eliminando virus con cubierta, induciendo las catelicidinas y defensinas y contrarrestando la desregulación del sistema renina-angiotensina⁽³⁵⁾. Además, reduce el riesgo de la tormenta de citoquinas disminuyendo la producción de citoquinas proinflamatorias⁽³⁶⁾.

En periodos de inmunosupresión o de baja ingesta proteica, como los periodos de larga estancia hospitalaria, se produce un incremento de la demanda de la síntesis de ácidos nucleicos y de los micronutrientes relacionados con su metabolismo. En estos casos, la síntesis endógena no es suficiente y es necesario un **aporte exógeno**. La alimentación durante las estancias hospitalarias, no siempre es adecuada a las necesidades reales del paciente para una nutrición óptima y no de supervivencia. La ausencia de nucleótidos como **citidina y uridina**, afecta directamente a la respuesta inmunitaria con pérdida de la integridad y función de la mucosa, mal funcionamiento de los linfocitos T, menor actividad de las células NK, menor producción de IL-2 y menor resistencia a patógenos⁽⁵⁹⁾.

Igualmente, en la infección por SARS-CoV-2 existe una asociación entre la gravedad de la infección y la disfunción de las células T, células NK y linfopenia. El multinutriente **CN Base, aparte de contener vitamina D, aporta varios micronutrientes que han demostrado ser indispensables en la actividad del sistema inmunitario** como la vitamina C, E, A, grupo B y varios minerales que mejoran la actividad de las células NK y de los linfocitos⁽³⁶⁾. Además, la vitamina C aumenta el nivel de oxigenación en pacientes infectados por COVID-19⁽³⁷⁾ y el zinc inhibe la polimerasa dependiente de ARN del virus SARS-CoV-2. Algunas guías internacionales para el manejo de la COVID-19 han desarrollado recomendaciones micronutricionales específicas en estos individuos tales como la vitamina A, C, D, E, folato y zinc⁽³⁶⁾.

En el contexto de la COVID-19, no hay que olvidar **el grupo de vitaminas B** con un papel relevante en la enfermedad⁽³⁷⁾. Aparte de la actividad ya conocida para una respuesta inmunitaria eficiente⁽³²⁾, la **tiamina** ayuda a una correcta respuesta inmune frente a la infección por COVID-19 y como inhibidor de la anhidrasa carbónica, que en etapas iniciales de la enfermedad, puede limitar la hipoxia y reducir las hospitalizaciones. La **niacina** como precursor de NAD⁺, liberado durante la inflamación, posee efectos inmunomoduladores ya que disminuye los niveles de IL-1b, IL-6 y TNF- α , limitando la tormenta de citoquinas inflamatoria. La **vitamina B6** o piridoxal-5-fosfato en su forma activa, regula al alza la **IL-10**, una citoquina con poder antiinflamatorio⁽³⁴⁾. Por su parte, **la vitamina B9** previene la unión del SARS-Cov-2 a través de la espícula previniendo la entrada del virus y la expansión del mismo. La **metilcobalamina, la forma activa de la vitamina B12**, reduce el daño orgánico causado por la COVID-19⁽³⁷⁾.

En el paciente, la atrofia muscular limita de forma extrema su calidad de vida. De hecho, la infección grave por este coronavirus se ha relacionado con **sarcopenia** grave⁽³⁸⁾. El estado inflamatorio a largo plazo de la COVID-19 causa niveles altos de **TNF- α** , que junto con **IL-6** son predictivos de gravedad de la COVID-19 e **inhiben la regeneración muscular**⁽³⁹⁾. El abordaje micronutricional para hacer frente a la inflamación se realiza con la Alimentación PAC y la suplementación con **Omega Base**, que aporta los ácidos grasos clave **ácido alfa-linolénico (ALA)**, **ácido docosahexaenoico (DHA)**, ácido γ -linolénico (GLA) para favorecer el equilibrio de las rutas biosintéticas de los eicosanoides y controlar y resolver la inflamación. Los ácidos grasos omega-3 han demostrado **disminuir los niveles de marcadores inflamatorios** como la **proteína C reactiva (PCR)**, **IL-6 y TNF- α** ⁽⁴⁰⁾.

La **nutrición** juega un papel crucial en la síntesis de **proteínas musculares**. El **mTOR es una proteína específica sumamente importante en los procesos anabólicos de nuestro cuerpo**, encargada de la renovación diaria de proteínas así como del desarrollo del tejido muscular y el aumento de la actividad metabólica. Se estimula en presencia de determinados micronutrientes como el aminoácido **leucina**⁽⁴¹⁾. **El conjunto micronutricional de aminoácidos libres como la leucina, isoleucina y valina, nucleótidos, colina y mioinositol presentes en Amino Base**, modulan de forma indirecta el **estado inflamatorio del músculo**, sobre todo en trastornos catabólicos o sepsis. Además, pueden **regular el recambio de las células musculares** para compensar el efecto anticatabólico de los estímulos inflamatorios⁽⁴²⁾. Igualmente, la inclusión de los ácidos grasos omega 3 y del zinc han resultado vitales para la recuperación muscular. Existen estudios que han demostrado que la **suplementación con omega-3 activa el mTOR**, mientras que suplementación con **zinc** se ha relacionado con una **mejora de la sarcopenia** debido a su efecto antiinflamatorio y antioxidante⁽⁴³⁾. La **vitamina D**, además, interviene en la **activación de la síntesis de proteínas musculares y regula la función mitocondrial** incrementando la fosforilación oxidativa en el músculo esquelético⁽⁴⁵⁾. El **magnesio**, necesario para la **síntesis proteica y de ATP, y el selenio**, cuyo déficit se relaciona con miopatía, son **micronutrientes eficaces** tanto en la **prevención** como en el **tratamiento de la sarcopenia**⁽⁴⁴⁾. El músculo cardíaco así como el funcionamiento mitocondrial⁽⁵⁶⁾ se ve afectado también por la infección producida por el SARS-CoV-2. El aporte de **L-carnitina** tiene como objetivo principal mejorar ambos^(57,58).

Otro de los marcadores típicos en pacientes con COVID-19 es la **hiperferritinemia**, que se ha asociado con mayor gravedad y mortalidad⁽⁴⁶⁾. Además, la **ferroptosis** contribuye de forma significativa al daño tisular. Por otro lado, los niveles de **glutathion** están intrínsecamente relacionados con la desregulación del metabolismo del hierro. Esto, junto con **bajos niveles de glutathion reducido (GSH)** y una **baja actividad de la glutamina-cisteína ligasa (GCL, enzima limitante de la síntesis de glutathion** y que resulta inhibida en situaciones de hiperglucemia) y de la **glutathion sintetasa (GS)**, aumenta las **especies reactivas del oxígeno** y la **muerte celular**⁽⁴⁷⁾.

Viendo el alto estrés oxidativo e inflamación del paciente, se le administró micronutrientes específicos presentes en **Inmuno Respir y CN2** para incrementar aún más la capacidad antioxidante-antiinflamatoria del organismo y revertir la toxicidad farmacológica. Existen evidencias que afirman que niveles bajos de GSH podría ser una de las principales causas de la respuesta inflamatoria excesiva en casos de síntomas

severos por COVID-19, por lo que el incremento del GSH es una estrategia para reducir el número de casos sintomáticos⁽⁴⁸⁾. La suplementación oral con aminoácidos, como la **glicina** y la **N-acetilcisteína**, junto al **ácido R-lipoico** ejercen un efecto positivo en la homeostasis de GSH. Asimismo, resulta relevante considerar el rol de otros micronutrientes (**vitamina E, vitamina B6, vitamina C y magnesio**) los cuales mejoran los niveles de GSH gracias a la optimización de los sistemas antioxidantes celulares y la regeneración de éste⁽⁴⁹⁾.

El **daño hepático** se observa en la COVID-19 con independencia de una afectación hepática previa⁽⁵³⁾. En el caso de nuestro paciente, el daño hepático como consecuencia del virus se añade al **síndrome de Gilbert** que es una enfermedad genética que altera el metabolismo de la bilirrubina (**hiperbilirrubinemia**) y produce una deficiente glucuronización. La conjugación con ácido glucurónico (fase II hepática) es responsable del metabolismo de los estrógenos y de gran cantidad de xenobióticos y fármacos, por ello, las personas con este síndrome pueden acumular sustancias tóxicas⁽⁵⁰⁾. En particular, lopanivir/ritonavir aumentan la biotransformación de aquellos fármacos metabolizados por el citocromo P450⁽⁵¹⁾, por lo que **la polimedicación en estos individuos podría empeorar su evolución clínica** por acumulación de los metabolitos intermediarios altamente reactivos. Aunque la bilirrubina posee un efecto protector antioxidante, en el contexto de la COVID-19, los niveles altos en suero de bilirrubina total y de bilirrubina conjugada se han asociado a una mayor gravedad de la enfermedad⁽⁵²⁾. El aporte de micronutrientes como la N-acetilcisteína y el ácido R-lipoico, mejoran la función hepática y el exceso de estrés oxidativo^(54,55).

El **tromboembolismo** y la **trombosis microvascular** generalizada son también manifestaciones frecuentes en los pacientes con COVID-19^(60,61). Entre las causas posibles se encuentra una deficiencia severa en **vitamina K**, la cual participa en la activación de los factores de coagulación hepáticos y las proteínas anticoagulantes C y S. La suplementación con **vitaminas K1 y K2**, junto con **vitamina D**, mejora la salud cardiovascular⁽⁶²⁾. La vitamina K1 junto con la K2 cubre el metabolismo implicado de biotransformación de K1 y K2^(63,64).

Según la evidencia existente acerca del virus SARS-CoV-1, posibles mecanismos del SARS-CoV-2 sobre el funcionamiento adrenal y tiroideo conllevan síntomas como la fatiga e hipocortisolismo^(65,66). El empleo de **pregnenolona**, precursor de corticosteroides, resulta útil en el manejo de tanto el hipercortisolismo como el hipocortisolismo, ambos consecuencia de la disfunción del eje hipotálamo-hipofisario adrenal. Conviene recordar que la **vitamina C**, la **niacina**, el **ácido pantoténico** y el **ácido fólico** resultan fundamentales para mantener unos **niveles adecuados de cortisol** en el organismo⁽⁶⁷⁾.

En conclusión, este caso clínico recoge los **enormes beneficios de los micronutrientes básicos y específicos sobre la atrofia muscular, disnea y fatiga**, síntomas recurrentes en la **COVID persistente** que afectan en gran medida a la calidad de vida. Se recomienda la **valoración multidisciplinar e inclusión de la Medicina Micronutricional** para restablecer con éxito las **funciones metabólicas primordiales** del organismo que han podido ser dañadas por el **virus** o por el **tratamiento** recibido durante la enfermedad emergente.

REFERENCIAS

1. World Health Organization (WHO). Weekly epidemiological update - 27 January 2021. 2021. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-27-january-2021> (accessed February 15, 2021).
2. CDC C for DC and P. Late Sequelae of COVID-19 | CDC 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/late-sequelae.html> (accessed February 16, 2021).
3. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19. *Aging (Albany NY)* 2020;12:6049–57.
4. Kang Z, Luo S, Gui Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Obesity is a potential risk factor contributing to clinical manifestations of COVID-19. *Int J Obes* 2020;44:2479–85. doi:10.1038/s41366-020-00677-2.
5. Kassir R. Risk of COVID-19 for patients with obesity. *Obes Rev* 2020;21:e13034. doi:10.1111/obr.13034.
6. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *J Hear Lung Transplant* 2020;39:405–7. doi:10.1016/j.healun.2020.03.012.
7. Wang S, Chen Z, Lin Y, Lin L, Lin Q, Fang S, et al. Clinical characteristics of 199 discharged patients with COVID-19 in Fujian Province: A multicenter retrospective study between January 22nd and February 27th, 2020. *PLoS One* 2020;15:e0242307. doi:10.1371/journal.pone.0242307.
8. Townsend L, Dyer AH, Jones K, Dunne J, Kiersey R, Gaffney F, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. Short title: Fatigue following SARS-CoV-2 infection. *MedRxiv* 1101:2020.07.29.20164293. doi:10.1101/2020.07.29.20164293.
9. Ministerio de Sanidad SS e I. INFORMACIÓN CIENTÍFICA-TÉCNICA Enfermedad por coronavirus, COVID-19. 2020.
10. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020;181:271-280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
11. Boopathi S, Poma AB, Kolandaivel P. Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. *J Biomol Struct Dyn* 2020;0:1–10. doi:10.1080/07391102.2020.1758788.
12. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033–4. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
13. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:727–32. doi:10.1080/22221751.2020.1746199.
14. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol* 2020;92:424–32. doi:10.1002/jmv.25685.
15. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002;420:885–91. doi:10.1038/nature01326.
16. Ministerio de Sanidad SS e I. ESTRATEGIA DE DETECCIÓN PRECOZ, VIGILANCIA Y CONTROL DE COVID-19 Actualizado a 18 de diciembre de 2020 Este documento ha sido aprobado por la Ponencia de Alertas y Planes de Preparación y Respuesta y por la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterri. 2020.
17. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - J Am Med Assoc* 2020;324:782–93. doi:10.1001/jama.2020.12839.
18. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. FICHA TECNICA COMIRNATY CONCENTRADO PARA DISPERSION INYECTABLE n.d. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201528001/FT_1201528001.html (accessed February 16, 2021).
19. Sanitarios AE del M y P. FICHA TECNICA COVID-19 VACCINE MODERNA, DISPERSION INYECTABLE n.d. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201507001/FT_1201507001.html (accessed February 16, 2021).
20. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. FICHA TECNICA COVID-19 VACCINE AZTRAZENECA SUSPENSION INYECTABLE n.d. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211529001/FT_1211529001.html (accessed February 16, 2021).
21. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2 2020.
22. Gobierno de España M de S. Documento técnico - Manejo clínico del COVID-19: atención hospitalaria 2020.
23. Gobierno de España M de S. Documento técnico - Manejo en atención primaria y domiciliaria del COVID-19 2020.
24. Gasmi A, Tippairote T, Mujawdiya PK, Peana M, Menzel A, Dadar M, et al. Micronutrients as immunomodulatory tools for COVID-19 management. *Clin Immunol* 2020;220. doi:10.1016/j.clim.2020.108545.
25. Gorji A, Khaleghi Ghadiri M. Potential roles of micronutrient deficiency and immune system dysfunction in the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Nutrition* 2021;82:111047. doi:10.1016/j.nut.2020.111047.
26. Marik P. EVMS Critical Care COVID-19 Management Protocol - MATH+ Hospital Treatment Protocol for COVID-19. Norfolk (VA): 2020.
27. Marik P. EVMS Critical Care COVID-19 Management Protocol. Norfolk (VA): 2020.
28. Amenta EM, Spallone A, Rodriguez-Barradas MC, El Sahly HM, Atmar RL, Kulkarni PA. Postacute COVID-19: An Overview and Approach to Classification. *Open Forum Infect Dis* 2020;7. doi:10.1093/ofid/ofaa509.
29. Ezpeleta D, García Azorín D. Manual COVID-19 para el neurólogo general. 2020.
30. Keyhanian K, Umeton RP, Mohit B, Davoudi V, Hajighasemi F, Ghasemi M. SARS-CoV-2 and nervous system: From pathogenesis to clinical manifestation. *J Neuroimmunol* 2021;350:577436. doi:10.1016/j.jneuroim.2020.577436.
31. Izquierdo-Dominguez A, Rojas-Lechuga MJ, Mullol J, Albidí I. Olfactory dysfunction in the covid-19 outbreak. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020;30:317–26. doi:10.18176/jiaci.0567.
32. Gooding AJ, Packer CD, Pensiero AL. Zinc Deficiency-induced Hypogeusia in a Patient with Refractory Iron-deficiency Anemia: A Case Report. *Cureus* 2019;11. doi:10.7759/cureus.6365.
33. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020;20:1135–40. doi:10.1016/S1473-3099(20)30434-5.
34. Im JH, Je YS, Baek J, Chung M-H, Yoon Kwon H, Lee J-S. Nutritional status of patients with COVID-19 2020. doi:10.1016/j.jiid.2020.08.018.
35. Holdoway A. Nutritional management of patients during and after COVID-19 illness. *Br J Community Nurs* 2020;25:S6–10. doi:10.12968/bjcn.2020.25.Sup8.S6.
36. Abdallah M, Elarab HE, Raslan E, Saber L, Daoud E, Saber M. Role of micronutrients in the management of coronavirus disease 2019. *New Microbes New Infect* 2020;38:100782. doi:10.1016/j.nmni.2020.100782.
37. Shakoór H, Feehan J, Mikkelsen K, Al Dhaheri AS, Ali HI, Platat C, et al. Be well: A potential role for vitamin B in COVID-19. *Maturitas* 2021;144:108–11. doi:10.1016/j.maturitas.2020.08.007.
38. Welch C, Greig C, Masud T, Wilson D, Jackson TA. COVID-19 and acute sarcopenia. *Aging Dis* 2020;11:1345–51. doi:10.14336/AD.2020.1014.
39. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med* 2020;26:1636–43. doi:10.1038/s41591-020-1051-9.

40. Li K, Huang T, Zheng J, Wu K, Li D. Effect of marine-derived n-3 polyunsaturated fatty acids on C-reactive protein, interleukin 6 and tumor necrosis factor α : A meta-analysis. *PLoS One* 2014;9. doi:10.1371/journal.pone.0088103.
41. Owens DJ. Nutritional support to counteract muscle atrophy. *Adv. Exp. Med. Biol.*, vol. 1088, Springer New York LLC; 2018, p. 483–95. doi:10.1007/978-981-13-1435-3_22.
42. Nicastró H, Da Luz CR, Chaves DFS, Bechara LRG, Voltarelli VA, Rogero MME, et al. Does branched-chain amino acids supplementation modulate skeletal muscle remodeling through inflammation modulation? Possible mechanisms of action. *J Nutr Metab* 2012;2012. doi:10.1155/2012/136937.
43. Valenzuela PL, Morales JS, Emanuele E, Pareja-Galeano H, Lucia A. Supplements with purported effects on muscle mass and strength. *Eur J Nutr* 2019;58:2983–3008. doi:10.1007/s00394-018-1882-z.
44. van Dronkelaar C, van Velzen A, Abdelrazek M, van der Steen A, Weijs PJM, Tieland M. Minerals and Sarcopenia; The Role of Calcium, Iron, Magnesium, Phosphorus, Potassium, Selenium, Sodium, and Zinc on Muscle Mass, Muscle Strength, and Physical Performance in Older Adults: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc* 2018;19:6-11.e3. doi:10.1016/j.jamda.2017.05.026.
45. Uchitomi R, Oyabu M, Kamei Y. Vitamin D and Sarcopenia: Potential of Vitamin D Supplementation in Sarcopenia Prevention and Treatment. *Nutrients* 2020;12:3189. doi:10.3390/nu12103189.
46. Vargas-Vargas M, Cortés-Rojó C. Ferritin levels and COVID-19. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal* 2020;44. doi:10.26633/RPSP.2020.72.
47. Guloyan V, Oganessian B, Baghdasaryan N, Yeh C, Singh M, Guilford F, et al. Glutathione supplementation as an adjunctive therapy in COVID-19. *Antioxidants* 2020;9:1–22. doi:10.3390/antiox9100914.
48. Silvagno F, Vernone A, Pescarmona GP. The role of glutathione in protecting against the severe inflammatory response triggered by covid-19. *Antioxidants* 2020;9:1–16. doi:10.3390/antiox9070624.
49. Gould RL, Pzadro R. Impact of supplementary amino acids, micronutrients, and overall diet on glutathione homeostasis. *Nutrients* 2019;11. doi:10.3390/nu11051056.
50. Thogulva Chandrasekar V, John S. Gilbert Syndrome. *StatPearls Publishing*; 2020.
51. Párraga LP, Martínez-López I, Bosch PV, Latorre FP, Sánchez OD. Recommendations for drug dosing in patients with chronic liver disease. *Rev Esp Enfermedades Dig* 2012;104:165–84. doi:10.4321/s1130-01082012000400002.
52. Liu Z, Li J, Long W, Zeng W, Gao R, Zeng G, et al. Bilirubin Levels as Potential Indicators of Disease Severity in Coronavirus Disease Patients: A Retrospective Cohort Study. *Front Med* 2020;7:598870. doi:10.3389/fmed.2020.598870.
53. Wong YJ, Tan M, Zheng Q, Li JW, Kumar R, Fock KM, et al. A systematic review and meta-analysis of the COVID-19 associated liver injury. *Ann Hepatol* 2020;19:627–34. doi:10.1016/j.aohep.2020.08.064.
54. Aldini G, Altomare A, Baron G, Vistoli G, Carini M, Borsani L, et al. N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why. *Free Radic Res* 2018;52:751–62. doi:10.1080/10715762.2018.1468564.
55. Tibullo D, Li Volti G, Giallongo C, Grasso S, Tomassoni D, Anfuso CD, et al. Biochemical and clinical relevance of alpha lipoic acid: antioxidant and anti-inflammatory activity, molecular pathways and therapeutic potential. *Inflamm Res* 2017;66:947–59. doi:10.1007/s00011-017-1079-6.
56. Basu-Ray I, Soos MP. Cardiac Manifestations of Coronavirus (COVID-19). *StatPearls Publishing*; 2020.
57. Sharma S, Black SM. Carnitine homeostasis, mitochondrial function and cardiovascular disease. *Drug Discov Today Dis Mech* 2009;6:e31–9. doi:10.1016/j.ddmec.2009.02.001.
58. Fakhrolmobasheri, Mohammad Fakhrolmobasheri, Mohammad Khanahmad, Hossein Kahlani, Mohammad Javad Shiravi, Amir Abbas Shahrokh, Seyedeh Ghazal Zeinalian M. L-Carnitine can extinguish the COVID19 fire: A review on molecular aspects n.d. https://covid-19.openaire.eu/search/publication?articleId=od_____2659:a1f498491e141c-4bb32ef812c338f83d (accessed February 17, 2021).
59. Hess JR, Greenberg NA. The role of nucleotides in the immune and gastrointestinal systems: Potential clinical applications. *Nutr Clin Pract* 2012;27:281–94. doi:10.1177/0884533611434933.
60. Janssen R, Visser MPJ, Dofferhoff ASM, Vermeer C, Janssens W, Walk J. Vitamin K metabolism as the potential missing link between lung damage and thromboembolism in Covid-19. *Br J Nutr* 2020;1–25. doi:10.1017/S0007114520003979.
61. Goddek S. Vitamin D3 and K2 and their potential contribution to reducing the COVID-19 mortality rate 2020. doi:10.1016/j.ijid.2020.07.080.
62. Schwalfenberg GK. Vitamins K1 and K2: The Emerging Group of Vitamins Required for Human Health. *J Nutr Metab* 2017;2017. doi:10.1155/2017/6254836.
63. Akbulut AC, Pavlic A, Petsophonsakul P, Halder M, Maresz K, Kramann R, et al. Vitamin K2 needs an RDI separate from vitamin K1. *Nutrients* 2020;12:1–13. doi:10.3390/nu12061852.
64. Reumann S. Biosynthesis of vitamin K1 (phylloquinone) by plant peroxisomes and its integration into signaling molecule synthesis pathways. *Subcell Biochem* 2013;69:213–29. doi:10.1007/978-94-007-6889-5_12.
65. Shekhar S, Wurth R, Kamilaris CDC, Eisenhofer G, Barrera FJ, Hajdenberg M, et al. Endocrine Conditions and COVID-19. *Horm Metab Res* 2020;52:471–84. doi:10.1055/a-1172-1352.
66. Somasundaram NP, Ranathunga I, Ratnasamy V, Wijewickrama PSA, Dissanayake HA, Yogendranathan N, et al. The impact of SARS-Cov-2 virus infection on the endocrine system. *J Endocr Soc* 2020;4. doi:10.1210/jendso/bvaa082.
67. Williams TG, Edwards L. The Stress Response System Chronic Stress and the HPA Axis: Clinical Assessment and Therapeutic Considerations. n.d.

AVISO LEGAL

La información que proporciona LCN es información científica resultado de un trabajo de investigación previa y recogida de datos, pero en ningún caso estos resultados se presentan como promesa terapéutica, sino que, junto a una alimentación equilibrada, son coadyuvantes en la evolución favorable de procesos patológicos concretos, y en ningún caso pretenden sustituir el diagnóstico médico, acciones de los medicamentos, ni contradecir su eficacia basada en la evidencia.



www.laboratoriolcn.com
C. París 184, 2º-2ª · Barcelona · 93 414 51 66