

Abordaje nutricional en pacientes críticos diagnosticados de neumonía por COVID-19

RUBIO ALONSO L, MONTERO HERNÁNDEZ M, PÉREZ PONS JC, BELLÓ CRESPO M, SOLER COMPANYY E
Hospital Arnau de Vilanova-Llíria. Valencia (España)

Fecha de recepción: 21/05/2020 - Fecha de aceptación: 01/06/2020

RESUMEN

Objetivo: Evaluar las actuaciones nutricionales en pacientes con diagnóstico de neumonía COVID-19 en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y su ajuste a las guías de las sociedades Europea y Americana de Nutrición Clínica.

Metodología: Estudio retrospectivo observacional de 2 meses de duración en pacientes con diagnóstico de neumonía COVID-19 con ingreso en UCI. Se utilizaron los programas ICCA®, OrionClinic® y Kabisoft® para obtener las variables de los pacientes.

Resultados: Ingresaron 27 pacientes, de los cuales 20 precisaron soporte nutricional. Un 65% eran hombres y la media de edad fue $62 \pm 13,2$ años. Los requerimientos energéticos teóricos fueron entre 1.535-1.800 Kcal/día. Permanecieron $2,5 \pm 4,5$ días en planta previo a su estancia en UCI, que fue de $17 \pm 6,9$ días. Al término del estudio, el 15% de pacientes

fueron alta, el 35% seguían hospitalizados y el 50% fueron éxitos. La variación de los datos analíticos al ingreso y alta fue: proteínas +1,3 g/dl, albúmina +1,2 g/dl, linfocitos $+0,5 \cdot 10^3/\text{mm}^3$, PCR -114,5 mg/l y triglicéridos +19,4 mg/dl. Un 10% recibieron remdesivir y un 30% tocilizumab como tratamientos de segunda línea. Todos fueron intubados y tratados con propofol; el 75% requirió posición decúbito prono. Todos los pacientes requirieron nutrición enteral, siendo la fórmula hiperproteica-hipercalórica con fibra la más utilizada. Un 70% necesitó nutrición parenteral total, utilizándose formulaciones hiperproteicas-hipocalóricas de forma prioritaria y suplementadas con vitaminas y oligoelementos. **Conclusión:** Dentro del complicado manejo de este tipo de pacientes, las intervenciones nutricionales han sido necesarias en un 75% de ellos y la adherencia a las guías actuales se ha dado en todos los casos, con resultados favorables.

Palabras clave: **COVID-19, enfermedad crítica, soporte nutricional.**

Nutritional approach in critical patients diagnosed with pneumonia by COVID-19

SUMMARY

Purpose: Evaluate nutritional performance in patients with COVID-19 pneumonia admitted to the Intensive Care Unit (ICU). Adjustment done following the guidelines of the European and American societies for Clinical Nutrition. **Methodology:** Retrospective observational during 2 months study of some patients with pneumonia by COVID-19 in ICU. Informatic programs ICCA®, OrionClinic® and Kabisoft® were used to obtain variables of patients.

Results: 27 patients were admitted in

ICU, while 20 of them required nutritional support. There were 65% of men with average age about $62 \pm 13,2$. Their theoretical nutritional requirements were between 1,535-1,800 kcal/day. They stayed $2,5 \pm 4,5$ days in the hospital before their ICU admission. They were $17 \pm 6,9$ days on average in ICU. At the end of this study, 15% of patients were discharged, 35% were hospitalized, and 50% were dead. The variation of the analytical data at admission and discharge was: proteins +1.3 g/dl, albumin +1.2 g/dl, lymphocytes $+0,5 \cdot 10^3/\text{mm}^3$,

PCR -114.5 mg/l and triglycerides +19.4 mg/dl. 10% took remdesivir and 30% tocilizumab. All of them were intubated and treated with propofol and 75% required prone position. All of patients required enteral nutrition being the hyper-protein-hypercaloric with fiber formula the most used. 70% required central total parenteral nutrition being mostly hyper-protein-hypocaloric and supplemented with vitamins and trace elements.

Conclusion: Within the complicated management of this type of patients, nutritional interventions have been necessary in 75% of them and adherence to current guidelines has occurred in all cases, with favorable results.

Key words: **COVID-19, nutritional support, critically ill patients.**

INTRODUCCIÓN

La comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan comunicó, a finales de diciembre de 2019, 27 casos de neumonía de etiología desconocida, siendo 7 casos graves. El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas informaron que esos casos se asociaban a un nuevo virus de la familia *Coronaviridae* (SARS-CoV-2 o COVID-19). Los casos de neumonía por este virus cada vez eran más numerosos y se fueron extendiendo por diferentes países. Por este motivo, y frente a una situación de emergencia sanitaria, el 11 de marzo la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la pandemia mundial¹.

Con fecha de 28 de abril de 2020 se notificaron en España 210.773 casos confirmados con el test diagnóstico por PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa), 23.822 (11,3%) fallecidos y 102.548 (48,6%) curados. Los casos que precisaron ingreso en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) fueron 10.364 (4,9%), siendo 659 en la Comunidad Valenciana; cuarta Comunidad Autónoma con mayor número de ingresos en UCI, por detrás de Madrid, Cataluña y Andalucía². En nuestra Área Sanitaria (311.000 habitantes) ingresaron 27 pacientes en UCI³.

En el paciente crítico, aspectos multifactoriales son clave para su abordaje nutricional y sabemos que estancias prolongadas en la UCI se asocian con una mayor morbi-mortalidad⁴; siendo nuestro objetivo principal evitar la desnutrición y la reducción de masa y funcionalidad del músculo esquelético. Esto puede ocasionar pérdida en la calidad de vida de los pacientes, incluso durante tiempo después de su estancia en las UCI⁵. El manejo integral de estos pacientes es imprescindible para conseguir su recuperación.

Para unificar criterios de actuación a este nivel, las sociedades Europea (ESPEN)⁶ y Americana (ASPEN)⁷ de Nutrición Clínica han elaborado guías de manejo nutricional en pacientes con neumonía por COVID-19. Los principios clave que han desarrollado son:

Inicio del soporte nutricional

Se recomienda iniciar nutrición enteral (NE) en las primeras 24-48 horas de ingreso en UCI. La nutrición parenteral (NP) será una alternativa cuando el paciente no tolere NE o ésta sea insuficiente para alcanzar los requerimientos calóricos específicos en cada paciente.

Vía y método de administración

La primera opción para administrar la NE es por sonda nasogástrica (SNG). En caso de intolerancia, se empleará la vía postpilórica. Se prefiere la administración en infusión continua a la administración en bolus.

Fórmulas de NE, dosis y progresión hasta alcanzar objetivos

Iniciar NE hiperproteica-hipercalórica con fibra a dosis bajas (tróficas) e ir progresando hasta alcanzar dosis completas durante la primera semana (objetivo mínimo de 20 kcal/kg/día). En pacientes con intolerancia gastrointestinal, se debe suspender la NE y considerar el uso de NP; tras la ineffectividad de procinéticos.

Situación del paciente y tratamiento concomitante

Si el paciente presenta hipoxemia mantenida y es necesario colocarlo en posición de decúbito prono, no hay contraindicación en la administración de NE. Además, en estos pacientes suelen ser necesarias técnicas de ventilación mecánica y

sedación. Uno de los fármacos que se utilizan para ello es el propofol, cuyo contenido en lípidos debe considerarse a la hora de instaurar el soporte nutricional (SN).

A parte de las recomendaciones anteriormente descritas, hay que tener presente el protocolo de tratamiento farmacológico desarrollado a nivel nacional y local para la neumonía por COVID-19. La base del tratamiento para la infección vírica fue hidroxycloquina⁸ asociada a ritonavir/lopinavir⁹. Como segunda línea de tratamiento en pacientes con criterios de neumonía grave se utilizaron fármacos dirigidos en cada una de las fases de la enfermedad, que pueden influir en las decisiones a tomar durante el abordaje nutricional. Dos de los fármacos utilizados son interferón- β (IF- β 1b)¹⁰ y tocilizumab¹¹. Estos pueden ocasionar como reacción adversa trastornos del metabolismo y de la nutrición^{12,13}. Otro fármaco es remdesivir, actualmente en ensayo clínico y con escasos resultados publicados, por lo que sería conveniente evaluar sus efectos a nivel metabólico¹⁴.

Es clave analizar parámetros analíticos que se alteran en casos de infección, pudiendo influir en las actuaciones nutricionales. Uno de ellos es la proteína C reactiva (PCR) que se eleva de forma rápida durante el proceso inflamatorio asociado a diversas situaciones clínicas y que tiene un valor pronóstico clave en pacientes críticos¹⁵. Otro de los parámetros son los niveles de linfocitos, que disminuyen en procesos infecciosos y son un indicativo de gravedad de la neumonía por COVID-19¹⁶. Además son un marcador de estado nutricional, junto con niveles de proteínas y albúmina, formando parte de varias herramientas de cribado y seguimiento nutricional (CONUT)¹⁷.

El objetivo principal de este trabajo es evaluar las actuaciones a nivel nutricional llevadas a cabo en los pacientes ingresados en la UCI de nuestra Área de Salud con diagnóstico de neumonía por COVID-19 y determinar la adherencia a las recomendaciones específicas de las guías clínicas de las sociedades Europea (ESPEN) y Americana (ASPEN) de Nutrición Clínica publicadas en 2020.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo observacional llevado a cabo desde el 01 de marzo al 30 de abril de 2020 en nuestro Departamento de Salud.

Los programas informáticos utilizados para obtener los datos de pacientes fueron IntelliSpace Critical Care and Anesthesia (ICCA[®]), Kabisoft[®] y OrionClinic[®].

Las variables fueron:

- Criterios poblacionales: edad, género, peso y talla. A partir del peso y talla registrados se calcularon los requerimientos energéticos totales con la ecuación de Harris-Benedict; utilizando el factor de estrés de paciente crítico.

- Criterios de estancia hospitalaria: días desde el ingreso en el hospital hasta el ingreso en UCI, días de estancia en UCI, pacientes que continúan ingresados en UCI, los datos de alta, y los éxitos, al término del estudio.

- Criterios analíticos relacionados con el SN e infección por COVID-19 al ingreso y al alta/éxito: proteínas totales, albúmina, linfocitos, PCR y triglicéridos (TG).

- Criterios farmacológicos: tratamientos que pueden influir en el estado nutricional (IF- β 1b, remdesivir y tocilizumab).

- Criterios de gravedad: pacientes intubados, en posición decúbito prono y/o tratados con propofol y las kcal que aporta.

- Criterios de soporte nutrición enteral (NE): días de administración, características de la composición, uso de procinéticos y vía de administración de NE.

- Criterios de soporte nutricional parenteral (NP): días de administración, volumen de la nutrición y características de su composición (aportes calórico-proteicos y de macro/micronutrientes).

RESULTADOS

27 pacientes fueron ingresados en UCI con diagnóstico de neumonía COVID-19. De ellos 20 recibieron soporte nutricional, siendo seleccionados para el estudio.

La media de edad de los pacientes fue de 62 años (R: 23-79, DE: $\pm 13,2$), siendo 5 de ellos menores de 60 años. Un 65% eran hombres. En cuanto al peso y talla se obtuvo una media de 82 kg (R: 50-100, DE: $\pm 17,1$), 180 cm (R: 160-180, DE: $\pm 7,8$) y un IMC de 20,5 kg/m² (R: 22-37,1 DE: $\pm 16,8$). Los requerimientos energéticos calculados para los pacientes menores de 60 años fueron 1.800 kcal/día y 1.535 kcal/día para los mayores de 60 años.

Se obtuvo una media de 2,5 días (R: 0-19, DE: $\pm 4,5$) de hospitalización en planta previo al ingreso en UCI y una estancia en UCI de 17 días (R: 3-26, DE: $\pm 6,9$). Al término del estudio, el 15% de los pacientes fueron alta hospitalaria, el 35% permanecen ingresados en sala de hospitalización y el 50% fueron éxitus.

En cuanto a los criterios analíticos se obtuvieron los resultados que se muestran en la tabla 1.

Los tratamientos en segunda línea dirigidos para la infección por COVID-19 susceptibles de influir en el estado nutricional utilizados son: IF- $\beta 1b$ en el 40% de nuestros pacientes (pauta de 250 mcg/48 horas), remdesivir en el 10% (pauta de 200 mg/día el primer día seguido de 100 mg/día durante 9 días) y tocilizumab en un 30% (pautas de 400 mg dosis única u 800 mg seguidos de 400 mg a las 48 horas). En los pacientes tratados con remdesivir se produjo un aumento de TG de 120 mg/dl desde el ingreso en el hospital hasta el alta/éxitus y en los que recibieron tocilizumab de 154,5 mg/dl. Con el resto de tratamientos, el aumento de TG fue de 35 mg/dl.

Todos los pacientes fueron intubados durante su ingreso en UCI, para iniciar terapia de ventilación mecánica. El 75% de ellos requirió posición de decúbito prono debido a situaciones de hipoxemia mantenida.

El 100% de pacientes recibieron tratamiento con propofol en infusión continua como parte del tratamiento de sedación, con un aporte medio de 152 kcal/día (R: 43-290, DE: $\pm 83,4$).

Un 70% de pacientes precisaron NE + NP y un 30% exclusivamente NE.

El soporte con NE, se administró a todos los pacientes durante una media de 13 días (R: 4-30, DE: $\pm 6,4$) por SNG,

en infusión continua. En el 45% fue necesario el tratamiento con procinéticos para una mejor tolerancia de la nutrición.

La composición de las fórmulas que se emplearon fueron: en un 5% normocalórica-hiperproteica, en otro 5% normocalórica-normoproteica, en un 15% inmunonutrición hipercalórica (ácidos grasos $\omega-3$) y en un 75% hipercalórica-hiperproteica; siendo un 89% de estas fórmulas con fibra. Se observó una buena adherencia a las recomendaciones de las guías clínicas ESPEN y ASPEN descritas.

La NE aportó 1.045 kcal/día de media (R: 240-2270, DE: $\pm 269,3$), siguiendo directrices de las guías clínicas. En los pacientes con NP complementaria a la NE, esta última suponía un aporte medio de 933 kcal/día; mientras que la NE exclusiva supuso un aporte de 1.400 kcal/día.

El soporte con NP, se administró durante 7 días de media (R: 2-18, DE: $\pm 4,1$) por vía central en todos los pacientes, con aportes de 1.195 kcal/día (R: 750-1800, DE: $\pm 361,6$) y un volumen de 1.340 ml (R: 550-1900, DE: $\pm 404,3$).

En un 64% de los pacientes se inició NP por intolerancia a la NE. En este escenario, la NP exclusiva aportaba 1.500 kcal/día. En un 36% de los casos se inició NP complementaria aportando 814 kcal/día de media.

En todos los pacientes se administraron NP con una composición hiperproteica-hipocalórica con las siguientes cantidades de macronutrientes medios/día: 11,8 g de nitrógeno (73,8 g de proteínas), 135 g de glucosa y 45,5 g de lípidos. Todas las nutriciones se suplementaron con polivitaminas y oligoelementos. Estas características están en concordancia con las recomendaciones de las guías ESPEN y ASPEN descritas.

DISCUSIÓN

En nuestro Departamento de Salud el 14% de pacientes ingresados con neumonía por COVID-19 requirieron su ingreso en UCI; un porcentaje menor a la media de España en pacientes entre 60-69 años a fecha de 30 de abril, que era del 32,1%².

Con respecto a los resultados analíticos, ya conocemos que la linfopenia y el aumento de la PCR están estrechamente relacionados con la severidad de la infección por *Coronavirus*¹⁶. Esta característica se confirma en nuestra serie de pacientes, produciéndose una mejoría de la linfopenia y un descenso de los niveles de PCR, durante el proceso de resolución de la enfermedad.

Todos los pacientes fueron tratados con hidroxiloroquina (400 mg/12 horas día 1 seguidos de 200 mg/12 horas) y ritonavir/lopinavir (200 mg/12 horas). Aunque conocemos el efecto anorexígeno de la hidroxiloroquina y movilizador de grasas de ritonavir/lopinavir, no fue posible valorar diferencias que afectaran al estado nutricional de nuestra serie de pacientes.

Tabla 1. Valores analíticos medios en pacientes con neumonía por COVID-19 al ingreso, alta y éxitus en UCI

Media \pm DE	Rango referencia	Ingreso n=20	Alta n=10	Éxitus n=10
Proteínas (g/dl)	6,4-8,3	4,4 \pm 0,6	5,55 \pm 0,3	5,1 \pm 0,4
Albúmina (g/dl)	3,5-5,2	2,8 \pm 1,9	4,1 \pm 1,9	2,2 \pm 0,3
Linfocitos *10 ³ /mm ³	1,0-4,0	1,2 \pm 1,2	1,7 \pm 1	1,2 \pm 2,2
PCR (mg/l)	0,0-5,0	121 \pm 84,7	6,5 \pm 5,6	130 \pm 127,7
Triglicéridos (mg/dl)	0-199	186,6 \pm 123,7	206 \pm 120	266 \pm 156,7

Atendiendo a la evolución clínica, a 8 pacientes se les administró IF- β 1b pero no se apreciaron variaciones en los criterios analíticos seleccionados en este estudio. En los pacientes tratados con remdesivir, se ha detectado aumento en los niveles de triglicéridos. Los datos actuales de seguridad de este fármaco destacan hipotensión infusional y alteraciones gastrointestinales como efectos adversos más característicos; pero no hacen referencia a ningún tipo de alteraciones metabólicas¹⁸. Puesto que es un fármaco en fase de investigación clínica, son necesarios estudios más amplios para asociar el aumento de triglicéridos al tratamiento con remdesivir. En los casos tratados con tocilizumab también se han incrementado los niveles de triglicéridos durante el ingreso en UCI. Este es uno de los efectos adversos a nivel metabólico del fármaco, asociado a su mecanismo de acción inhibitorio de la interleuquina-6¹⁹.

Antes de iniciar SN hay que considerar que los pacientes críticos requieran pronación si presentan hipoxemia mantenida. Esto no supone ninguna contraindicación para el inicio de la NE, tal como se refleja en las guías clínicas, pero podría ocasionar una peor tolerancia. La pronación en nuestros pacientes coincide generalmente con una disminución de los aportes de NE e inicio de NP. Además, se deben tener en cuenta las calorías no nutricionales aportadas por la medicación empleada en pacientes críticos. El propofol es una fuente de aporte de este tipo de calorías, debido a la presencia de lípidos en su formulación²⁰. Por este motivo, se calcularon las kcal aportadas por el propofol en nuestra serie de pacientes con seguimiento de los niveles de TG a posteriori.

En cuanto al SN, uno de los puntos clave en las guías ASPEN y ESPEN es su inicio durante el primer/segundo día de ingreso en UCI. En consonancia, se introdujo la NE de forma precoz en el manejo de estos pacientes y la NP se inició en aquellos que presentaron intolerancia a la NE o para conseguir requerimientos óptimos.

La indicación de incrementar los aportes de proteínas (1,3 g/kg/día) como una prioridad en el SN en casos de neumonía por COVID-19²¹, se ha visto reflejada en nuestra serie de pacientes al administrarse nutriciones enterales y parenterales con una composición hiperproteica. Sin embargo, no se alcanzan los aportes recomendados de proteínas/kg/día, produciéndose en las analíticas un aumento de los niveles de proteínas totales tras el ingreso en la UCI, pero sin superar el límite inferior del rango de referencia.

La evidencia disponible indica que los aportes de energía deberían ser mayores que en pacientes no críticos. Para evitar casos de sobrealimentación o de desnutrición se recomiendan entre 20-30 kcal/kg/día²¹. En nuestra serie de pacientes se alcanzaron los requerimientos mínimos recomendados por las guías clínicas con la administración de nutrición mixta (NE+NP). Sin embargo esto no se consiguió en aquellos que se empleó NE o NP de forma exclusiva, debido a dos limitaciones: la intolerancia que ocasiona la NE cuando se administra a volúmenes elevados y la formulación de la NP con volúmenes reducidos para conseguir un balance neutro de fluidos, necesario en este tipo de pacientes.

Las directrices específicas sobre NE de las guías ESPEN y ASPEN indican como primera opción, considerar la administración por SNG en infusión continua para reducir la exposición del personal sanitario; y seleccionar fórmulas con fibra para una mejor tolerancia gastrointestinal. La pauta recomendada de administración se llevó a cabo en todos nues-

tros pacientes, al no presentar contraindicaciones; y la recomendación de emplear fórmulas con fibra se siguió en la mayoría de los casos.

Las recomendaciones concretas para la NP están enfocadas a la suplementación con polivitaminas y oligoelementos, ya que en los pacientes con neumonía por COVID-19 esto se ha relacionado con mejores resultados en el proceso infeccioso y mejor respuesta inmunológica²².

Tomando como referencia la evidencia disponible, hay que tener en cuenta las limitaciones de nuestro estudio. La principal es la de ser un estudio retrospectivo de un número reducido de pacientes. Creímos conveniente realizarlo, con el fin de contribuir a la obtención de resultados a todos los niveles de tratamiento de la enfermedad y establecer así recomendaciones específicas. Como esta patología está causada por un virus de etiología desconocida hasta ahora, ha sido necesario realizar actuaciones similares a las establecidas en enfermedades causadas por virus de la misma familia, como el SARS o el MERS. También consideramos clave tener la posibilidad de realizar un seguimiento a largo plazo de estos pacientes, para detectar posibles complicaciones y secuelas a nivel nutricional, entre otras.

CONCLUSIÓN

Atendiendo a los resultados obtenidos en el presente estudio parece confirmarse que la utilización de NE precoz de alta densidad calórico-proteica y la suplementación con NP para alcanzar objetivos energético-proteicos estimados es una opción efectiva.

Es altamente probable que en la mayoría de pacientes críticos con COVID-19 (>70%) requieran soporte nutricional, siendo este una parte del proceso integral del tratamiento de la enfermedad.

Las actuaciones nutricionales realizadas en la práctica coinciden con las guías específicas de ESPEN y ASPEN debiendo adaptarse a cada hospital la traslación de la experiencia.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Información científica-técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Actualización 17 de Abril 2020. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad [Internet]. [cited 2020 May 11]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/>.
2. Actualización nº 89. Enfermedad por coronavirus (COVID-19). 28.04.2020. Situación en España. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad. [Internet]. [cited 2020 May 11]. Available from: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCoV-China/documentos/Actualizacion_89_COVID-19.pdf.
3. Ámbito de actuación - Departamento de Salud Arnau de Vilanova-Llíria [Internet]. [cited 2020 May 12]. Available from: <http://arnau.san.gva.es/ambito-de-actuacion2>.
4. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *J Parenter Enter Nutr*. 2016 Feb 1;40(2):159-211.
5. Van Zanten ARH, De Waele E, Wischmeyer PE. Nutrition therapy and critical illness: Practical guidance for the icu, post-icu, and long-term convalescence phases. *Critical Care*. BioMed Central Ltd.; 2019. Vol 23.
6. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Krznaric Z, Nitzan D, et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. 2020 [cited 2020 May 11]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022>.

7. Martindale R, Mcclave Md -Professor SA. Nutrition Therapy in the Patient with COVID-19 Disease Requiring ICU Care [Internet]. [cited 2020 May 18]. Available from: <https://www.coronavirus.gov>.
8. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 9.
9. Kunz KM. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 May 5 [cited 2020 May 20];382(21):e68. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2008043>.
10. Hung IF-N, Lung K-C, Tso EY-K, Liu R, Chung TW-H, Chu M-Y, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* [Internet]. 2020 May 10 [cited 2020 May 21]. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620310424>.
11. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2020 May 19 [cited 2020 May 21];117(20):10970-5. Available from: <http://www.pnas.org/lookup/doi/10.1073/pnas.2005615117>.
12. Ficha técnica Betaferón 250 microgramos/ml, polvo y disolvente para solución inyectable. Agencia Europea del Medicamento (EMA) 2020.
13. Ficha técnica Roactemra 20mg/ml, concentrado para solución para perfusión [Internet]. [cited 2020 May 11]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/08492003/FT_08492003.html.
14. Fact Sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of remdesivir (GS-5734) [Internet]. [cited 2020 May 21]. Available from: www.clinicaltrials.gov.
15. Urquiza Ayala G, Arteaga Coarite R, Patricia Chacón Yucra D. Utilidad de los reactantes de fase aguda en el diagnóstico clínico. *Rev. Méd. La Paz* vol.25 no.2 La Paz 2019. Available from: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S1726-89582019000200013&script=sci_arttext.
16. Hou H, Zhang B, Huang H, Luo Y, Wu S, Tang G, et al. Using IL-2R/lymphocyte for predicting the clinical progression of patients with COVID-19. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2020 May 4 [cited 2020 May 11]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32365221>.
17. Ulibarri JI, González-Madroño A, de Villar GP, González P, González B, Mancha A, et al. CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. *Nutr Hosp* [Internet]. 2005 [cited 2020 May 12];20(1):38-45. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=309225534003>.
18. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 10. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007016>.
19. Hoffman E, Rahat MA, Feld J, Elias M, Rosner I, Kaly L, et al. Effects of Tocilizumab, an Anti-Interleukin-6 Receptor Antibody, on Serum Lipid and Adipokine Levels in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 Sep 18 [cited 2020 May 11];20(18):4633. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/18/4633>.
20. Bousie E, van Blokland D, Lammers HJW, van Zanten ARH. Relevance of non-nutritional calories in mechanically ventilated critically ill patients. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2020 May 11];70(12):1443-50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27623980>.
21. Romano L, Bilotta F, Dauri M, Macheda S, Pujia A, De Santis GL, et al. Short Report - Medical nutrition therapy for critically ill patients with COVID-19. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. [Internet]. 2020 [cited 2020 May 11];24(7):4035-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32329880>.
22. Harbige Laurence, Calder Philip, Marcos Ascensión, Dardenne Mireille, Perdigón Gabriela, Pérez-Cano Francisco, Savino Wilson, Slobodianik Nora, Solano Liseti VR. ISIN Position Statement on Nutrition, Immunity and COVID-19.