

Nutrición y ejercicio físico, una considerable propuesta de ayuda no farmacológica ante el COVID-19

Nutrition and exercise, a considerable proposal for non-pharmacological help against COVID-19

*Manuel Alexis Ramos Espinoza, **José Jairo Narrea Vargas, ***Antonio Castillo-Paredes

*Universidad Privada del Norte (Perú), **Universidad Privada Norbert Wiener (Perú), ***Universidad de Las Américas (Chile)

Resumen: La enfermedad por coronavirus 2019 es una enfermedad infecciosa que se identificó por primera vez en la ciudad de Wuhan en China. Hasta la fecha, la obesidad sarcopénica y la desnutrición proteica-energética mantienen una estrecha asociación con la aparición de formas graves de COVID-19, por lo que la presente revisión se centra en la importancia de una alimentación y ejercicio físico adecuados con el objetivo de disminuir la severidad de las infecciones por COVID-19 y de qué forma estos confluyen para complementar tratamientos médicos. Un exceso de grasa corporal y la aparición de desnutrición, nos mantienen más vulnerables a contraer la enfermedad por coronavirus; una pandemia de gran magnitud que, para distintas organizaciones internacionales de salud, se encuentra vinculada a dos tópicos centrales: La nutrición y el ejercicio físico. El desarrollo y aplicación de nuevas intervenciones nutricionales y de ejercicio es requerida con urgencia con el objetivo de no solo reducir la obesidad, desnutrición y sarcopenia adquiridos durante la pandemia de la enfermedad por coronavirus sino también para brotes virales que posiblemente puedan acontecer a futuro.

Palabras clave: COVID-19, Nutrición, Ejercicio físico; ayuda no farmacológica.

Abstract: Coronavirus disease 2019 is an infectious disease that was first identified in the city of Wuhan in China. To date, obesity and protein-energy malnutrition maintain a close association with the appearance of severe forms of COVID-19, so this review focuses on the importance of adequate nutrition and physical exercise to reduce the severity of COVID-19 infections and how they come together to complement medical treatments. An excess of body fat and the appearance of malnutrition, keep us more vulnerable to contracting the coronavirus disease; a pandemic of great magnitude that, for different international health organizations, is linked to two central topics: nutrition and physical exercise. The development and application of new nutritional and exercise interventions is urgently required with the aim of not only reducing obesity, malnutrition and sarcopenia acquired during the coronavirus disease pandemic but also for viral outbreaks that may possibly occur in the future.

Key words: COVID-19; Nutrition; Exercise; non-pharmacological help.

Introducción

El coronavirus (COVID-19) es una enfermedad infecciosa que se identificó por primera vez en la ciudad de Wuhan en China a finales del año 2019 notificándose como casos de neumonía (Zhu et al., 2020) y declarada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud el 11 de marzo del año 2020 (WHO, 2020). Esta enfermedad causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) se transmite por contagio de una persona infectada a otra sana por medio de partículas de las vías respiratorias (CDC, 2021) y debido a su gran capacidad de propagación se

extendió a gran escala en la población mundial cobrando la vida de millones de personas. Es por ello que la aparición de esta pandemia ha puesto en acción los sistemas de salud a nivel mundial, presentándose como un reto hacia los pacientes y profesionales de la salud al momento implementar estrategias que conduzcan a mejorar los resultados clínicos de las personas infectadas (Liu, Gayle, Wilder-Smith, & Rocklöv, 2020).

La infección por coronavirus es responsable del desarrollo de síndromes respiratorios agudos, conocidos como SARS. En la fase temprana ocurre la replicación del virus que da como resultado un daño tisular, más adelante, las células huésped infectadas desencadenan una respuesta inmunitaria por medio del reclutamiento de linfocitos T, monocitos y neutrófilos que a su vez expresan citocinas con acción pro-inflamatoria (Cascella, Rajnik, Aleem, Dulebohn & Di Napoli, 2022). En casos graves de la enfermedad, una alteración en el correcto

funcionamiento del sistema inmune desencadena la producción de una «tormenta de citocinas», descrita en la literatura como la producción excesiva descontrolada de mediadores inflamatorios como IL-6, TNF- α , IL-1 β y MCP-1, factores que provocan una respuesta inflamatoria sistémica y local y que son responsables de complicaciones como la trombosis pulmonar, problemas cardíacos, sepsis y lesiones renales observadas en estos pacientes (Ragab, Salah, Taeimah, Khattab & Salem, 2020). Estas sustancias son secretadas por células del sistema inmunológico que se encuentran infiltradas dentro del tejido adiposo en pacientes con obesidad (De Amicis et al., 2021). Es por esta razón, que la obesidad, conocida como la acumulación excesiva de grasa corporal, la cual puede ser perjudicial para la salud (OMS, 2020a), es considerada como una problemática que se extiende y asocia estrechamente con un alto riesgo de infección por COVID-19.

La obesidad es capaz de convertirse en una enfermedad crónica que perjudica el correcto funcionamiento metabólico de distintos sistemas en el organismo, incluyendo el sistema inmunológico (Allison et al., 2008), y en el caso de pacientes con COVID-19 puede llevarlos a complejos escenarios de hospitalización con oxigenoterapia intensiva, estancias prolongadas, y lamentablemente pudiéndoles causar la muerte (Aghili et al., 2021; Kalligeros et al., 2020; Moriconi et al., 2020). Los pacientes con obesidad tienen niveles más altos de proteína C-reactiva (PCR) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), valores anormalmente incrementados en la gravedad por COVID-19 (Moriconi et al., 2020). El estado de lipotoxicidad y lipoinflamación generado por el exceso de grasa corporal, especialmente la acumulación de grasa a nivel visceral identificada por una elevada circunferencia de la zona abdominal, contribuye al origen de las comorbilidades asociadas por COVID-19. Es por esta razón que una persona con obesidad que suele presentar muchas enfermedades preexistentes tales como diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad coronaria puede también tener un mayor riesgo de muerte asociado con el COVID-19 (Wu et al., 2020). Muchas de estas comorbilidades ya mencionadas donde se presentan alteraciones en el perfil lipídico, resistencia a la insulina, tensión arterial elevada, estrés oxidativo, disfunción endotelial e inflamación crónica de bajo grado tienen un peor pronóstico de la gravedad por la enfermedad por coronavirus 2019 (Atkins et al., 2020).

Por otra parte, la desnutrición proteica-energética se asocia con la aparición de formas graves de COVID-

19 valorados por el Índice Pronóstico Nutricional (IPN), conocida por ser una herramienta que evalúa el estado inmunológico-nutricional de forma rápida y sencilla (Hu et al., 2021). Un criterio a considerar para el diagnóstico de desnutrición asociado a una insuficiente ingesta calórica en pacientes infectados gravemente por COVID-19 es, si presenta actualmente un índice de masa corporal reducido con una pérdida mayor a 5 % del peso corporal en el último mes y/o mayor a 10 % en los seis meses anteriores (Allard et al., 2020). La desnutrición manifestada en pacientes ingresados a UCI (Unidad de Cuidados Intensivos) es causada por el catabolismo proteico principalmente en el tejido muscular, cuando se presenta inmovilización física y, un desequilibrio entre la ingesta y las necesidades energéticas (Singer et al., 2019), lo que es capaz de agudizar el problema en la población adulto mayor, ya que son más susceptibles a una menor respuesta inmunológica, presencia de múltiples morbilidades y reducción significativa del apetito (Barazzoni et al., 2020). Está claro que la desnutrición y el COVID-19 se retroalimentan mutuamente, donde las propias complicaciones de la enfermedad (disnea, anosmia, hipogeusia, dolor de garganta) pueden producir un deterioro en el estado nutricional (caquexia, sarcopenia); y, por otra parte, la deficiencia de nutrientes, valores alterados de albúmina, recuento de linfocitos y otros marcadores de desnutrición pueden empeorar la situación clínica por COVID-19 (Mentella, Scaldaferrri, Gasbarrini & Miggiano, 2021).

En base a lo anteriormente descrito, el presente artículo tiene por objetivo establecer una propuesta no farmacológica a través de la nutrición y del ejercicio físico para ser considerados como tratamientos no farmacológicos complementarios al soporte médico, ante la severidad de contraer COVID-19 y en su prevención.

Contexto

El presente trabajo, tiene por objetivo establecer una propuesta no farmacológica complementaria a través de la nutrición y el ejercicio físico ante personas con obesidad, sarcopenia y/o desnutrición que tienen un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad a causa de la enfermedad por coronavirus. En particular a estar más expuestos a un peor pronóstico por COVID-19, enfermedad declarada como una pandemia de gran magnitud, que, para distintas organizaciones internacionales de salud, como la OMS, se encuentra vinculada a dos tópicos centrales: La nutrición y el ejercicio físico (De

Amicis et al., 2021; OMS, 2020a). De esta manera, permitirá orientar al profesional a establecer criterios tangibles al momento de transferir los beneficios de una buena nutrición y la práctica regular de ejercicio físico durante la prevención, tratamiento y rehabilitación de las personas.

Nutrición y COVID-19

En la actualidad no existe una dieta específica o alimento milagroso eficaz para prevenir o tratar a personas infectadas con COVID-19, pero existen indicios a respecto sobre patrones de alimentación que cuentan con los nutrientes apropiados para mantener una adecuada composición corporal y un sistema inmunológico óptimo, a fin de disminuir potencialmente las complicaciones del COVID-19 grave como la inflamación, la sepsis y la trombosis. Las dietas poco saludables y que no proveen los nutrientes en las cantidades necesarias no garantizan el mantenimiento de una buena salud al afectar de manera sistémica la composición corporal y sistema inmune. Diversos autores recomiendan un enfoque de alimentación mediterránea ya que comprende grupos de alimentos con potencial antiinflamatorio, antioxidante, antitrombótico y antiviral; como el aceite de oliva, ingesta moderada de pescados, nueces, cereales integrales, lácteos, frutas y vegetales, son algunos que se encuentran dentro de este régimen de alimentación con interesantes efectos fisiológicos coadyuvantes contra el COVID-19 y sus factores de riesgo (Ling & Zabetakis, 2021; Angelidi, Kokkinos, Katechaki, Ros & Mantzoros, 2021; Ferro et al., 2021; Vitale, Magone, Galatola & Magrone, 2021; Academia Española de Nutrición y Dietética, 2020; Detopoulou et al., 2021; Perez-Araluce et al., 2021; D’Innocenzo, Biagi & Lanari, 2019; Esposito et al., 2004; Papadaki, Nolen-Doerr & Mantzoros, 2020).

Además de la dieta mediterránea, la dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) y la dieta basada en plantas proponen alimentos con un contenido en nutrientes interesante que pueden servir para prevenir y aliviar los efectos negativos de la infección por coronavirus en pacientes diabéticos y con riesgo de enfermedades cardiovasculares adquiridas al ejercer efectos inmunomoduladores y reducir los niveles de marcadores inflamatorios (PCR, IL-6, IL-7, IL-18) (Esposito et al., 2004; Sakhaei et al., 2018; Soltani, Shirani, Chitsazi & Salehi Abargouei, 2016; Storz, 2021). El manejo de un conveniente balance inflamatorio entre nutrientes antiinflamatorios (ácidos grasos poliinsaturados omega-

3, vitaminas, minerales y polifenoles) y proinflamatorios (azúcares, almidones refinados, grasas trans) es uno de los mecanismos más interesantes con relación a estos tipos de dieta (Maiorino, Bellastella, Longo, Caruso & Esposito, 2020).

En la actualidad, existe información escasa que sugiere que las comorbilidades exhibidas en los sujetos que presentan la enfermedad por coronavirus pueden ser prevenidas y tratadas a través de la implementación de un régimen de alimentación mediterráneo (Ling et al., 2021; Angelidi et al., 2021; Ferro et al., 2021; Vitale et al., 2021; Perez-Araluce et al., 2021). Enfatizando que hasta el momento no hay datos concluyentes que afirmen de forma robusta que llevar a cabo un protocolo mediterráneo pueda prevenir específicamente los niveles de infección y/o reducir la gravedad de la enfermedad por coronavirus.

También es importante aclarar que si bien es cierto la dieta mediterránea incluye un moderado consumo de vino dentro de su patrón alimentario, su contenido en resveratrol llama mucho la atención ya que por sus efectos pseudo-beneficiosos observados en estudios *in vitro* y en modelos animales es reconocido por todo el público, sin embargo, los estudios controlados a nivel clínico son escasos. Es por ello que muchos organismos e instituciones de salud internacionales no incluyen el consumo de vino dentro de sus recomendaciones nutricionales brindadas hacia la población. De la misma forma, durante el confinamiento puede verse incrementada de manera indiscriminada la ingesta de bebidas alcohólicas, lo que puede conducir a respuestas inmunes deficientes, además aumentar significativamente el riesgo de padecer síndrome de dificultad respiratoria (Simou, Leonardi-Bee & Britton, 2018). De hecho, los perjuicios a la salud humana de un consumo elevado de alcohol el cual se encuentra también contenido en el vino y la cerveza, pueden superar a los beneficios otorgados por un nutriente aislado, por lo tanto, lo más idóneo es reducir de modo inequívoco la ingesta de alcohol ya que este cuenta con un nulo valor nutricional (FAO, 2020), y su excesivo consumo está vinculado con alteraciones en biomarcadores de riesgo cardiovascular, enfermedades respiratorias, problemas hepáticos, dificultades sociales, salud mental y riesgo de muerte por todas las causas (Chiva-Blanch & Badimon, 2020; Iranpour & Nakhaee, 2019).

Calorías

Un adecuado aporte de calorías de buena calidad y

proteína puede ayudar a prevenir la obesidad sarcopénica (aumento de la masa grasa y disminución de la masa muscular), la cual se presenta a causa de la inactividad física constante, produciendo una disminución de la síntesis proteica muscular en sujetos ancianos y en personas que padecen obesidad, este descenso en la cantidad de masa y funcionalidad musculo-esquelética es preocupante ya que se encuentra asociado estrechamente al apropiado funcionamiento del sistema inmunológico (Trouwborst et al., 2018).

La ingesta calórica y la absorción de alimentos se puede ver afectada por los propios síntomas de vómitos, diarrea, náuseas, estreñimiento, hipogeusia, anosmia y disfagia, presentes ante la infección del virus SARS-CoV-2 que afecta al huésped. Implementar una dieta hipocalórica e hiperproteica en personas con exceso de peso y/o de grasa corporal preservando la mayor cantidad de masa magra posible, y de igual importancia, un consumo elevado necesario de calorías aplicado de manera progresiva a través de alimentos y/o suplementos nutricionales en personas con un índice de masa corporal y una masa muscular disminuidos, son estrategias a considerar para evitar los riesgos descritos previamente.

El consumo de alimentos procesados y en particular los ultra-procesados como la comida rápida deberá reducirse o idealmente eliminarse, su contenido elevado en sodio, colesterol, grasas trans, grasas saturadas y azúcar no los convierten en opciones apropiadas para mantener una correcta salud, además que también suelen poseer una dosis elevada de calorías de bajo valor nutricional que conduce a estados de sobrepeso y obesidad (Academia Española de Nutrición y Dietética, 2020; ASBRAN, 2020a; FAO, 2020).

Proteínas

Dado que la actividad física y la práctica de ejercicio físico se vieron afectados producto de las medidas de aislamiento, distanciamiento social y confinamiento aplicados por los gobiernos alrededor del mundo; la dosis, la fuente, y el «*timing*» de la ingesta de proteínas para prevenir y atenuar la pérdida sobre el tejido muscular y apoyar a la producción de anticuerpos y células del sistema inmunológico se convierten en consideraciones de especial importancia (Witard, Wardle, Macnaughton, Hodgson & Tipton, 2016). Estrategias de nutrición y de ejercicio adecuadas son necesarias para conservar o recuperar el tejido muscular perdido por inactividad y desuso, no solo en masa sino más bien en funcionalidad,

ya que este tejido al igual que el tejido adiposo, es capaz de secretar una variedad de factores y moléculas que regulan la respuesta inmunológica e inflamatoria (Lee & Jun, 2019).

Los efectos a nivel del organismo que tiene la proteína proveniente de la dieta en un proceso de pérdida de peso y de grasa corporal son interesantes ya que este macronutriente ejerce un mayor efecto termogénico de los alimentos, un aumento de la síntesis proteica e interviene en los mecanismos de hambre y saciedad al aumentar factores anorexígenos (Pesta & Samuel, 2014). La cantidad de proteína dietaria a excepción de personas que puedan presentar patologías con complicaciones especialmente renales y hepáticas deberá consistir en aproximadamente un 25 – 30 % de las calorías totales o dosis mayores a 1.2 g/kg/día (Barazzoni et al., 2020).

Carbohidratos

La ingesta de alimentos con alto contenido en azúcares simples, almidones y carbohidratos refinados puede contribuir a un aumento de peso y empeorar los niveles de glucosa sanguínea. Recordemos que metabólicamente, la confluencia entre la obesidad patológica y la diabetes mellitus («Diabesidad») están tan estrechamente relacionadas que, en conjunto, conllevan a una inflamación sistémica crónica mediante la secreción de factores proinflamatorios. Los alimentos de alto índice glucémico pueden inducir la secreción de factores proinflamatorios (PCR, TNF- α , IL-6) (Bulló et al., 2013; Liu et al., 2002). En sujetos que cursan con problemas de resistencia a la insulina la evidencia apoya la idea de brindar una dieta baja en carbohidratos (Astrup & Hjorth, 2017), la reducción en la ingesta de este macronutriente puede ofrecer beneficios sobre la terapia nutricional en pacientes con obesidad y diabetes tipo 2 (Hall & Chung, 2018) en comparación con dietas bajas en grasas, además de modular marcadores de riesgo cardiovascular (van Zuuren, Fedorowicz, Kuijpers & Pijl, 2018). De hecho, la dieta mediterránea ayuda a tener un mejor manejo de los parámetros glucémicos al reducir los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) en personas con diabetes mellitus tipo 2 (Esposito, Maiorino, Bellastella, Panagiotakos & Giugliano, 2017). Entre tanto, a las personas pre-diabéticas que incluyen en su dieta alimentos ricos en fibra, cereales integrales y carbohidratos de bajo índice glucémico siguiendo una dieta hipocalórica les va mucho mejor en relación a la reducción del peso corporal (Hjorth et al., 2017).

Desde la aparición de esta pandemia ha resurgido el interés acerca del eje intestino-pulmón, que básicamente consiste en que la microbiota intestinal puede ejercer un efecto protector en enfermedades respiratorias reduciendo la infección y mejorando los cuadros clínicos en humanos (Calder, 2020; King et al., 2014; Liu, Hu, Du, Zhou & Pei, 2013; Vouloumanou, Makris, Karageorgopoulos & Falagas, 2009). La fibra dietaria se encuentra relacionada con un menor riesgo de enfermedades respiratorias (Park et al., 2011), su consumo también se asocia con la mejora en la microbiota intestinal aumentando su diversidad al promover la presencia de bacterias relacionadas con la salud (*bifidobacterium* y *lactobacillus*) y en la reducción de marcadores inflamatorios (IL-6, TNF- α -R2) (Iddir et al., 2020; Ma et al., 2008). La ingesta de cereales integrales tiene la facultad de reducir los niveles de PCR-hs, IL-6 y TNF- α (Gaskins et al., 2010; Ma et al., 2008); además de fomentar un aumento de los ácidos grasos de cadena corta (Iddir et al., 2020).

Grasas

En cuanto a los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 que incluyen el ácido α -linolénico (ALA), el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) que junto a sus productos (prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos) otorgan un beneficio en la regulación de la inflamación al ser mediadores pro-resolución (Calder, 2017; Gutiérrez, Svahn & Johansson, 2019). Los ácidos grasos encontrados en fuentes de origen animal como pescados y mariscos como representantes y en las fuentes de origen vegetal como las nueces, semillas o aceite de lino, podrían modular el ambiente inflamatorio que genera el COVID-19, especialmente con estos últimos. Sin embargo, la evidencia científica sobre este tema es insuficiente, no existen hasta el momento ensayos clínicos aleatorizados acerca de la suplementación con PUFA n-3 en la que determinen si realmente puede ofrecer efectos inmunomoduladores significativos resaltantes en pacientes con COVID-19.

Además, se sabe que el consumo asociado a la calidad del tipo de grasa de la dieta es capaz de modular la composición de la membrana lipídica a nivel celular (Andersson, Nälsén, Tengblad & Vessby, 2002), por lo que la ingesta de grasa insaturada podría cumplir un rol preventivo mostrando algún tipo de resistencia ante la entrada del virus. El consumo de alimentos con alto contenido en grasas saturadas deberá disminuirse por ser un agente con gran potencial proinflamatorio y que

incrementa el riesgo de enfermedades cardiovasculares (Frigolet & Gutiérrez-Aguilar, 2017), por lo que se recomienda reducir en lo máximo posible la ingesta de carnes rojas para limitar el contenido de colesterol y de grasas no saludables provenientes de estos alimentos (ASN, 2020) o elegir carnes blancas y lácteos (leche y leches fermentadas/yogur) preferentemente con bajo contenido en grasa (Academia Española de Nutrición y Dietética, 2020).

Probióticos

Los probióticos son microorganismos vivos no patógenos (*bifidobacterium* y *lactobacillus*) que alteran la microbiota intestinal y cuando son ingeridos ofrecen una protección inmunológica en el huésped humano, estas bacterias exógenas pueden ser encontradas en alimentos como los lácteos fermentados, el kéfir, el tempeh y la kombucha. En humanos puede ser considerado un agente antiviral ofreciendo beneficios contra infecciones virales respiratorias y pueden contrarrestar la tormenta de citocinas (Singh & Rao, 2021). Dado que el tracto gastrointestinal puede verse comprometido por la inflamación de la mucosa, el uso de estos alimentos funcionales resulta interesante ya que puede modular la respuesta de mediadores inflamatorios contra el virus (Moscatelli et al., 2020). Se puede considerar la administración de probióticos en personas infectadas que presentan diarrea (ABRAN, 2020b), sin embargo, el manejo de probióticos debe evaluarse rigurosamente en la infección por COVID-19 siendo requerida una amplia y detallada investigación en el campo médico en cuanto su implementación ya que la selección/combinación de especies bacterianas y respuesta de la microbiota puede ser distinta entre la población con respecto a su edad, hábitos alimentarios y genética (Singh & Rao, 2021; ASBRAN, 2020b).

Hidratación

La propia sintomatología que se hace evidente en personas infectadas por coronavirus como fiebre, vómitos, diarreas y disnea produce un aumento en la pérdida de líquidos corporales. El mantenimiento de una adecuada hidratación ayuda a regular la temperatura, eliminar toxinas, mantener una buena función renal y digestiva, entre otras. El consumo de 30 ml/kg/día de agua o 8 – 10 tazas de agua durante el día, además de consumir en promedio 5 porciones de frutas y verduras con alto contenido de la misma evitando las bebidas con

azúcar, sal y gasificadas son recomendaciones básicas para mantener un balance de agua corporal adecuado (FAO, 2020; WHO, 2021).

Micronutrientes / Compuestos bioactivos

El descubrimiento de distintos efectos ventajosos a la salud de los micronutrientes y compuestos bioactivos por medio de la alimentación los convierten en sustancias de sumo interés al complementar los tratamientos médicos estándar. Algunos nutrientes, antioxidantes y fitoquímicos que se encuentran en protocolos de alimentación saludables (mediterráneo, DASH, basada en plantas) pueden inducir un efecto antitrombótico y antiinflamatorio al regular los niveles de PAF (Platelet-Activating factor o Factor Activador Plaquetario), el cual es un potente mediador de estos procesos en el COVID-19 (Detopoulou et al., 2021). La ingesta de frutas, verduras frescas, productos integrales, soja, nueces pueden ayudar a mantener la competencia inmunológica por su contenido en vitaminas, minerales y compuestos bioactivos.

Existen muchos nutrientes contenidos en los alimentos como el hierro, cobre, magnesio, selenio, riboflavina, niacina, piridoxina, folatos, vitamina B12, vitamina A, vitamina E, omega-3, resveratrol, sulforafano, tirosol, curcumina, compuestos fenólicos, antocianinas, flavonoides, luteolina, carotenoides, quercetina, lignanos, nicotianamina, anserina, carnosina, taurina, creatina, 4-hidroxiprolina, galato de epigallocatequina, cafeína, ciclótidos vegetales, equinácea púrpura, ginseng y propóleo; dichas sustancias cumplen en mayor o menor medida con los beneficios anteriormente descritos y que podrían servir nutricionalmente como terapia preventiva y de tratamiento para reducir la gravedad de la enfermedad por COVID-19 (Akhtar et al., 2021; Alkhatib, 2020; Calder, 2020; Detopoulou et al., 2021; Feehan, de Courten, Apostolopoulos & de Courten, 2021; Keflie & Biesalski, 2020; Tsoupras, Lordan & Zebatakis, 2020).

A continuación, detallaremos de manera sintetizada los compuestos nutricionales que cuentan con un mayor respaldo científico relacionado con un óptimo sistema inmunológico frente a la enfermedad por coronavirus 2019: la vitamina C, la vitamina D, el zinc y los fitoquímicos.

Vitamina C

La vitamina C o ácido ascórbico es una vitamina

hidrosoluble que los humanos no pueden sintetizar, se puede encontrar en diversas frutas y verduras, principalmente en naranjas, fresas, brócoli, mangos, pimientos rojos y limones; este nutriente tiene importantes funciones en el cuerpo humano, como intervenir en procesos inmunológicos y ser un potente antioxidante capaz de reducir la generación de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno (Iddir et al., 2020). La sobreproducción de radicales libres, iones de oxígeno y peróxidos genera una hiperactivación de reacciones oxidativas en el organismo conduciendo a una respuesta inflamatoria mediada por el factor nuclear $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$); aquí mismo, esta vitamina puede interactuar positivamente contrarrestando el deterioro celular y la inflamación (Carr & Maggini, 2017). Además, se ha observado que la suplementación con vitamina C puede reducir la tormenta de citocinas producidas durante el COVID-19 (Boretti & Banik, 2020) al disminuir niveles de citocinas proinflamatorias y aumentar las citocinas antiinflamatorias en el organismo (Carr & Maggini, 2017).

El vínculo que puede existir entre el ácido ascórbico y la enfermedad por coronavirus consiste en que la deficiencia de vitamina C se asocia con una mayor susceptibilidad a infecciones del tracto respiratorio y neumonía (Milani, Macchi & Guz-Mark, 2021). Contrariamente, existe una revisión de Cochrane donde evalúan el impacto de la suplementación de vitamina C en pacientes con neumonía donde señalan que por el momento no hay estudios que sean de mayor calidad que demuestren sus efectos beneficiosos tanto en la prevención como en el tratamiento de la neumonía (Padhani et al., 2020).

En pacientes con Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) asociada al SARS-Cov-2 se determinó que más del 90 % de ellos tienen los niveles de vitamina C casi indetectables (Chiscano-Camón, Ruiz-Rodriguez, Ruiz-Sanmartin, Roca & Ferrer, 2020). Contrario a esto, en un estudio observacional con diseño retrospectivo realizado en población estadounidense no observaron un beneficio de la suplementación de vitamina C en la mortalidad en pacientes graves infectados con COVID-19 (Capone et al., 2020). Así mismo, en un ensayo controlado aleatorio realizado en Irán (JamaliMoghadamSiahkali et al., 2021) y en un estudio piloto hecho en China (Zhang et al., 2021) la evidencia no es concisa, el efecto en la mortalidad no es significativo en los grupos administrados con vitamina C con respecto al grupo control, sin embargo, se ven mejoras sutiles en los niveles de oxígeno y en los valores séricos de IL-6.

Por el momento no contamos con suficientes ensayos clínicos aleatorizados y meta-análisis de buena calidad referidos a la suplementación con vitamina C en pacientes con COVID-19, es por ello que hay estudios en curso para tratar de aclarar sus efectos. Se requiere de una amplia investigación con respecto a la administración de vitamina C en el que diferentes situaciones clínicas de la enfermedad por coronavirus sean abordadas (Milani et al., 2021).

Vitamina D

La vitamina D tiene importantes funciones en la mediación del sistema inmune frente a una infección (Bikle, 2009). Una revisión sistemática y metaanálisis de 27 estudios publicados observó que una disminución en la concentración de vitamina D aumentó los casos de hospitalización y mortalidad por COVID-19, especialmente en personas longevas (Pereira, Dantas, Galvão, de Almeida & da Mota, 2020).

Los alimentos ricos en vitamina D se encuentran en el hígado de bacalao, el salmón, el atún, la caballa, las sardinas y yema de huevo, sin embargo, hay que aclarar que cubrir las dosis diarias recomendadas de vitamina D por medio de la alimentación puede resultar complicado, es ahí donde debemos considerar incluir alimentos fortificados con vitamina D y/o hacer el esfuerzo de exponer la mayor superficie corporal a la luz solar durante 10 a 30 minutos aproximadamente 3 veces por semana para aumentar la producción endógena de vitamina D₃, siendo oportuno aclarar que la exposición a luz solar depende del clima, la tonalidad de la piel, la edad, el área demográfica, la cantidad de grasa corporal, el uso de bloqueador solar, el horario del día, la sensibilidad de la piel y entre otros trastornos vinculados con la absorción de las grasas dietarias (Nair & Maseeh, 2012).

La revisión de Grant et al. (2020) justifica de manera extensa la suplementación con vitamina D en la reducción del riesgo de infecciones y muertes por COVID-19. A pesar de esto, la suplementación con vitamina D podría ser considerada en pacientes infectados por COVID-19 siempre y cuando se encuentren con un insuficiencia o deficiencia a nivel sérico de 25(OH) vitamina D producto de un bajo consumo de alimentos ricos en vitamina D y/o baja exposición solar. No obstante, por la escasa evidencia, muchos autores no apoyan la idea de que la suplementación con vitamina D pueda reducir la gravedad de la enfermedad o que pueda constituir un tratamiento preventivo dietético (Pereira et

al., 2020). Hasta la fecha se discute el beneficio que podría ejercer la suplementación de vitamina D en pacientes con COVID-19 y se sugiere mayores y mejores estudios para conocer su potencial profiláctico y terapéutico en pacientes infectados por SARS-CoV-2 donde se proporcione la suficiente evidencia para recomendar su uso rutinario.

Zinc

El zinc es un oligoelemento que interviene en el funcionamiento del sistema inmune innato y adaptativo. Las semillas de calabaza, nueces, aves, frijoles y lentejas son algunos alimentos donde podemos encontrar una cantidad adecuada de zinc (ASBRAN, 2020b). De hecho, el zinc exhibe propiedades antivirales e inmunoregulatoras que podrían tener importancia en infecciones respiratorias agudas (Skalny et al., 2020), los niveles de zinc son más bajos en pacientes con COVID-19 en el momento de la hospitalización a comparación de pacientes sanos (Jothimani et al., 2020). Existen algunos reportes de caso en pacientes con COVID-19 mostrando resultados positivos al incluir pastillas de sales de zinc (Finzi, 2020; Sattar et al., 2020), la suplementación con zinc podría otorgar efectos beneficiosos para perfeccionar nuestro sistema inmune y combatir la enfermedad, es por ello que algunos autores recomiendan su uso basándose en sus efectos potenciales en la inmunidad sobre ensayos clínicos previos realizados en personas con enfermedades virales (Joachimiak, 2021; Skalny et al., 2020).

Por el contrario, un reciente ensayo clínico demostró que la administración de gluconato de zinc en altas dosis con ácido ascórbico no otorgaba beneficios significativamente relevantes tanto en el número de muertes como en la reducción de la sintomatología (Thomas et al., 2021). En un estudio observacional tampoco encontraron una relación entre la suplementación con zinc y la supervivencia en pacientes hospitalizados infectados con COVID-19 (Yao et al., 2021). Además, en un estudio con diseño retrospectivo realizado en población asiática y europea, los autores demostraron que, aunque hay una correlación positiva entre la prevalencia de deficiencia de zinc con el número de casos por COVID-19, si lo comparamos con el número de muertes esta correlación no es significativa en la población asiática, y curiosamente, en la población europea con respecto a ambas variables (casos y muertes) la correlación es negativa (Ali et al., 2021).

Queda por conocer realmente si la suplementación

con zinc pueda ofrecer un beneficio relevante en esta enfermedad y llegar a incluirlo de manera inmediata y obligatoria dentro de una terapia médica nutricional. Al haber muchas lagunas de conocimiento respecto a este tema, se requiere mayor investigación para descifrar si la suplementación con zinc pueda reducir la gravedad por COVID-19.

Fitoquímicos

La ingesta de fitoquímicos como los polifenoles contenidos en frutas y verduras puede también ejercer efectos antitrombóticos, antioxidantes y antiinflamatorios al interactuar con distintos factores a nivel molecular, como por ejemplo el factor nuclear kappa β (NF- κ β) que es capaz de expresar un gran número de genes implicados en la inflamación promoviendo una salud óptima (Del Rio et al., 2013; Mozaffarian & Wu, 2018). Además, el consumo de frutos secos y nueces por su contenido en polifenoles tienen propiedades saludables que disminuyen el riesgo de enfermedades cardiometabólicas (Alasalvar, Salvadó & Ros, 2020). En investigaciones realizadas en modelos in vitro, se ha observado que los polifenoles pueden cuidar y proteger la salud de la microbiota intestinal, lo que podría en cierta forma reducir los problemas asociados a nivel gastrointestinal que produce el COVID-19 (Williamson, 2017).

El consumo de polifenoles y muchos otros fitoquímicos encontrados en diversos alimentos manifiestan efectos antivirales que solo han sido observados en laboratorio en muchos de ellos, en humanos la evidencia es muy limitada ya que no hay ensayos controlados de buena calidad que comprueben sus efectos antivirales.

Ejercicio físico y COVID-19

Es cierto que, durante la pandemia, los gobiernos implementan medidas de contención como cuarentenas, aislamiento y distanciamiento social, con el fin de frenar la propagación del virus. Sin embargo, el cierre masivo de centros de entrenamiento, gimnasios y parques ha empujado a la gente a tener conductas sedentarias y una reducción del nivel de actividad física, además de la práctica de ejercicio físico programado. En un estudio retrospectivo observacional en 48.440 pacientes se observó que la actividad física se asoció con una reducción de las probabilidades de hospitalización, ingreso en unidad de cuidados intensivos y fallecimientos

entre los pacientes con COVID-19 frente aquellos que estaban constantemente inactivos (Sallis et al., 2021).

El hecho de estar confinados por muchos meses ha llevado a la población a permanecer sentados/acostados viendo la televisión, estudiando y/o trabajando en la computadora y/o teléfono móvil durante largas horas al día, conduciendo a una reducción de la masa muscular, aumento de grasa corporal y disminución de la funcionalidad muscular expresada en fuerza. Es importante recalcar la necesidad de contar con un buen estado muscular y cardiorrespiratorio para mejorar la respuesta inmune frente al COVID-19, ya que justamente son los sistemas corporales que inicialmente se dañan en el contagio por el coronavirus (Figura 1).

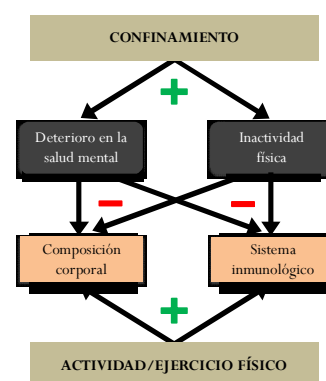


Figura 1. Efectos del confinamiento sobre el nivel de actividad física y práctica de ejercicio físico. Fuente. Elaboración propia

Las recomendaciones brindadas por la OMS con respecto a la realización de actividad física en cuarentena son de 150 minutos de actividad física de intensidad moderada o 75 minutos de actividad física de intensidad vigorosa por semana o una combinación de estas dos modalidades (OMS, 2020b). Mantener un nivel de actividad física bajo y la reducción de práctica de ejercicio físico no le brinda a nuestro organismo la suficiente estimulación mecánica para producir adaptaciones neuronales, musculares y cardiorrespiratorias que puedan contrarrestar los efectos negativos de la infección por COVID-19. Incluso la interrupción repentina de la actividad física regular puede conducir rápidamente a problemas negativos a nivel metabólico afectando la salud inmunitaria, la función muscular y ósea, la capacidad respiratoria y la composición corporal (Booth, Roberts, Thyfault, Rueggsegger & Toedebusch, 2017).

Sobre las adaptaciones generadas por la práctica de ejercicio, actualmente se reconoce al ejercicio físico como pilar esencial y una de las mejores herramientas terapéuticas que tenemos para reducir el riesgo de contraer innumerables enfermedades, mejorar la respuesta inmune y enfrentar las comorbilidades como la dia-

betes, enfermedades pulmonares, obesidad y trastornos cardiometabólicos que nos hacen más vulnerables a la enfermedad del COVID-19 (Warburton & Bredin, 2017).

Beneficios del ejercicio físico sobre el sistema inmunológico

El ejercicio físico ha presentado respuestas agudas que podrían inducir una respuesta más potente de anticuerpos mediada por la redistribución de linfocitos efectuada por una mayor liberación de catecolaminas que sean capaces de conducir una mejor expresión de miocinas (IL-6, IL-7 y IL-15), incrementar el recuento de leucocitos (Jamurtas et al., 2018), aumentar la actividad citotóxica de células *natural killer* (NK), estimular la actividad fagocítica de neutrófilos, mejorar la capacidad proliferativa de células T, disminuir los niveles de producción de citocinas proinflamatorias (Simpson et al., 2012), ampliar la capacidad antiinflamatoria (Barry et al., 2018), mejorar los tejidos linfoides y periféricos, mejorar la respuesta hemodinámica y controlar el estrés psicológico (Simpson, Kunz, Agha & Graff, 2015); además que reciente evidencia en adultos mayores ha presentado que la práctica extendida de ejercicio físico mitiga la inmunosenescencia al mantener la reserva de células T periférica (Valenzuela, Simpson, Castillo-García & Lucia, 2021), de forma que desde hace décadas y hasta la actualidad la práctica frecuente de ejercicio físico puede ser considerada capaz de cumplir un rol preventivo ante patologías asociadas al sistema inmunológico (Pedersen & Hoffman-Goetz, 2000; Valenzuela et al., 2021).

Intensidad del ejercicio físico y respuesta inmunológica

La intensidad del esfuerzo físico es una de las variables más importantes en la prescripción del ejercicio físico, ya que de ella depende alcanzar el estímulo metabólico necesario para generar una adaptación beneficiosa sobre el organismo.

Los ejercicios de alta intensidad y prolongados podrían conducir a una inmunosupresión a causa de una desregulación del sistema inmune en el que el hospedador es más sensible a microorganismos debido a una disminución numérica de linfocitos sanguíneos post-entrenamiento, etapa denominada «ventana abierta» (Scudiero et al., 2021), en la que parecería que la intensidad del ejercicio y el riesgo de infección del tracto respiratorio superior sigue una curva en «J». Sin em-

bargo, esta teoría pasada de que la práctica de ejercicio físico a niveles extenuantes de intensidad y/o de tipo prolongados puedan ser capaces de tener un efecto inmunosupresor es discutida, y a lo largo de los últimos años la ciencia se ha encargado de aclarar que la práctica a altas intensidades no podrían causar tal daño (Nieman & Wentz, 2019), por el contrario, sí es beneficiosa y que la práctica de esfuerzos supramaximales (>100% VO₂máx) que se visualizan en actividades deportivas de alto rendimiento no necesariamente generan un efecto inmunosupresor además de no ser necesarios en un ámbito clínico-terapéutico (Campbell & Turner, 2018).

Lo que sí es importante señalar es que la práctica de ejercicio físico a baja intensidad no concretaría los beneficios antes señalados sobre el sistema inmunológico, ya que en estudios que han diferenciado los niveles de intensidad han encontrado disparidades en la funcionalidad de leucocitos y monocitos como respuesta aguda, fagocitosis bacteriana de neutrófilos y monocitos, expresión del receptor de la superficie celular y control ante procesos inflamatorios a partir de la disminución del índice IFN- γ / IL-4 (Neves et al., 2015; Bartlett et al., 2017).

Finalmente es oportuno destacar el favorable efecto sobre el entrenamiento de alta intensidad en relación al menor tiempo de trabajo a diferencia de un esfuerzo físico de moderada intensidad que necesita mayor inversión de tiempo para alcanzar tales beneficios, este punto es importante ya que poblaciones de la tercera edad y obesos, muchas veces presentan adherencia al ejercicio físico dependiendo del tiempo que se destine a su práctica (Bartlett et al., 2018; de Souza et al., 2018).

Recomendaciones de la práctica de ejercicio físico según las fases de contagio por COVID-19

Para sujetos sedentarios que no hayan sido infectados por COVID-19 que quieran mejorar su estado físico las modalidades de entrenamiento en casa que se pueden aplicar durante el confinamiento pueden ser sesiones de estiramiento, ejercicios de fortalecimiento, actividades para mejorar el equilibrio y control o la combinación de todas ellas. Poner en práctica actividades ligeras a moderadas en el hogar (< 6 MET) que puedan conducir a una mejor salud mental y física tales como trabajar en la computadora estando de pie, subir las escaleras, trabajar en el jardín, pintar, barrer, reparar, realizar juegos activos, efectuar caminatas rápidas y/o bailar (Carvalho & Gois, 2020).

Luego implementar ejercicio aeróbico de moderada intensidad (40 – 70% de la frecuencia cardíaca máxima o < 60% VO₂máx) con una duración de 30 – 60 minutos al día de 3 – 5 veces por semana (Hoseini, 2020), ya sea saltando la cuerda, practicando *full dance*, montando bicicleta, caminando o trotando con su música favorita en casa (en la caminadora) o por el vecindario manteniendo la distancia adecuada de 1.5 – 2 metros con el resto de las personas (ACSM, 2020).

Implementar Chi-Kung y Tai-Chi como prácticas para fortalecer el físico y la mente pueden ser alternativas durante la cuarentena (Barazzoni et al., 2020). Hacer ejercicios como sentadillas, zancadas, flexiones con el propio peso corporal, bandas elásticas o con distintos artículos/objetos caseros con el fin de aplicar una carga externa de forma progresiva pueden complementar el esfuerzo físico requerido para producir adaptaciones fisiológicas. El uso de la tecnología y las redes sociales (aplicaciones de celular y videos de ejercicios) pueden ser herramientas clave para promover un ambiente de actividad física (ACSM, 2020; Raiol, 2020).

Conjuntamente, realizar entrenamiento de fuerza con el propio peso corporal es una modalidad de entrenamiento viable durante la pandemia, si los gimnasios se encuentran abiertos se deberá optar por no realizar ejercicios monoarticulares que supongan mayores desplazamientos dentro del establecimiento o que comprometan mucha manipulación de los discos, mancuernas o máquinas con el fin de mitigar los contagios. Implementar ejercicios de pesas de moderada intensidad optando por un menor número de series totales (2 series de 3 – 4 ejercicios por 1 – 2 veces por semana), menor duración total de entrenamiento (<60 min/sesión), mayores tiempos de descanso entre series con el fin de no acumular fatiga y velocidades de ejecución controladas de forma lenta son estrategias de entrenamiento que podemos aplicar en un período pandémico para generar adaptaciones metabólicas que agilicen la respuesta del sistema inmunológico (Gentil et al., 2020).

Para el caso de sujetos infectados por COVID-19 un adecuado planteamiento de ejercicios debe atender a las condiciones individuales tomando en cuenta las diversas variables por las cuales los pacientes pueden adaptarse, las distintas intensidades y modalidades de ejercicio deben apegarse a la propia gravedad de la enfermedad, la composición

corporal, las comorbilidades, la sintomatología de la enfermedad y la edad son factores a considerar para una correcta prescripción de ejercicio en este tipo de situación.

Durante la fase post-aguda o de convalecencia, se debe realizar un control clínico de pruebas bioquímicas, cardíacas y respiratorias para poder asegurar una adecuada integridad del sujeto, solo se recomiendan ejercicios de movimiento pasivos y de vibración corporal implementados por el área de fisioterapia y kinesiología. La implementación del yoga puede ser importante ya que podría disminuir la ansiedad, estrés, depresión, fatiga y mejora la concentración, coordinación y confianza en los pacientes durante la etapa de restablecimiento.

Los fisioterapeutas o kinesiólogos pueden organizar programas para sujetos con restricciones de movilidad, como ejercicio en cama (p. ej., flexión y extensión de las extremidades y el tronco) y ayudar a los pacientes a movilizarse de forma independiente para ponerse de pie y realizar las funciones diarias normales de acuerdo con el índice de Barthel, como lavarse, comer, entre otras (Maugeri & Musumeci, 2021).

Para el caso de sujetos que no tengan complicaciones motoras, la gran mayoría de la evidencia científica en la actualidad sugiere un restablecimiento del estado físico mediante una práctica de ejercicio físico gradual de baja a moderada intensidad, con volúmenes de entrenamiento no elevados (Raiol, 2020). De esa forma buscando un restablecimiento rápido de una adecuada respuesta inmunológica, además de prevenir o tratar de forma oportuna la sarcodinaopenia (Scudiero et al., 2021).

Por último, cabe mencionar que en la población se reportan altos niveles de ansiedad, angustia y mala calidad de sueño durante el confinamiento (Casagrande,

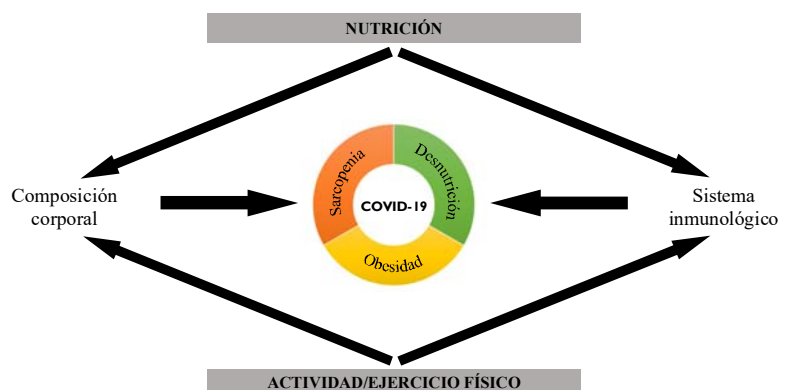


Figura 2. Intervenciones para reducir riesgo de enfermedad/infección y complicaciones del mismo: Complementariedad entre nutrición y ejercicio físico. Fuente: Elaboración propia

Favieri, Tambelli & Forte, 2020), lo que puede alterar la práctica del ejercicio continuo perjudicando la composición corporal y sistema inmune. Y si bien es cierto al día de hoy el conocimiento acerca de la prescripción del ejercicio en pacientes con COVID-19 es poco conocida y los pacientes en la etapa post-COVID que experimentan las complicaciones que se originan de manera aguda y crónica pueden tardar incluso años en recuperarse de las secuelas, el ejercicio por sus efectos preventivos y terapéuticos nos brinda un bienestar metabólico y psicológico al reducir el estrés y contrarrestar los efectos negativos del confinamiento sobre la salud mental (Simpson & Katsanis, 2020). Todo ello puede repotenciarse cuando se eligen intervenciones que complementen el ejercicio físico adecuado y la alimentación adecuada (Figura 2).

Conclusiones

En personas con obesidad sarcopénica y desnutrición proteica-energética, realizar ejercicio físico y tener una adecuada nutrición mejora las desregulaciones metabólicas e inmunes provocadas por la infección del COVID-19. La evidencia científica nos aclara que el consumo de una dieta equilibrada saludable que aporte lo necesario en términos de cantidad y calidad, en la que se incluyan alimentos frescos y lo menos procesados posibles, reduciendo la ingesta de azúcar, sal, colesterol, grasas saturadas y grasas trans consigue que contemos con una salud adecuada para enfrentarnos a diversas enfermedades transmisibles y no transmisibles que puedan poner en riesgo nuestra vida.

Un régimen de alimentación que nos asegure una contribución calórica necesaria, una dosis óptima de macronutrientes, adecuada hidratación y un aporte rico de micronutrientes y compuestos bioactivos mediante grupos de alimentos que coexisten dentro de protocolos de alimentación saludables (vegetales, frutas, granos integrales, aceite de oliva, nueces, legumbres, semillas, carnes magras, lácteos bajos en grasas) nos ofrecerá la salud adecuada para enfrentarnos a las posibles complicaciones de la enfermedad por coronavirus que podrían poner en riesgo nuestra vida.

Aunque a día de hoy se habla mucho acerca del papel importante que juega la suplementación de distintos nutrientes en la prevención, manejo y recuperación de pacientes con COVID-19 por el momento no existen alimentos ni suplementos dietéticos que puedan prevenir y/o tratar la infección. Es muy difícil evaluar que una sola intervención en base a la suplementación

de sustancias dietéticas pueda ser la única razón para un cambio favorable o desfavorable en el curso y pronóstico de la enfermedad, todavía se requiere estudios con buena calidad metodológica para apoyar esta afirmación.

De igual importancia, desde hace muchos años sabemos que el ejercicio es medicina, sin embargo, aún se necesita mejorar su comprensión a nivel e intervención clínica preventiva y terapéutica, y para ello es imprescindible reconocer el efecto de la manipulación de variables tales como intensidad, volumen y frecuencia del ejercicio sobre las adaptaciones metabólicas que podamos obtener. Ante lo último es necesario diferenciar la práctica de actividades físicas cotidianas que en su conjunto representan el nivel de actividad física de una persona, mientras que el ejercicio físico es el trabajo mecánico programado y controlado mediante los niveles de intensidad del esfuerzo, que se encuentran bajo el objetivo principal de generar una adaptación metabólica beneficiosa.

Los factores de estilo de vida y patrones de alimentación pueden verse afectados por la pandemia. Sin embargo, desde un punto de vista optimista, posiblemente para muchas personas la pandemia puede ser la oportunidad para establecer mejores estilos de alimentación e implementar convenientemente sesiones de ejercicio físico en su día a día, darle más interés a su estado de salud y ser sensatos de los malos hábitos que pueden estar siguiendo. Al estar confinados en nuestros hogares podemos lograr tener un mejor control sobre los alimentos que tenemos disponibles y/o tener una menor exposición a un ambiente obesogénico o inflamatorio. Con tan solo observar el panorama actual, debemos crear la conciencia suficiente para poder comprender que la desnutrición y la obesidad sarcopénica con sus respectivas comorbilidades pueden y deben prevenirse y tratarse por medio de una correcta alimentación y programas de ejercicios, comprender que crear la suficiente alfabetización física en toda la población en la que se tenga que asumir la responsabilidad de ser partícipes en actividades que requieren de esfuerzo físico durante toda nuestra vida es una de las mejores herramientas terapéuticas que más beneficios y menores riesgos nos puede ofrecer cuando se implementa de la mano de profesionales de la salud.

El desarrollo y aplicación de nuevas intervenciones y estrategias nutricionales y de ejercicio es requerida con urgencia con el objetivo de no solo reducir la obesidad, desnutrición y sarcopenia adquiridos durante la pandemia de la enfermedad por coronavirus sino tam-

bién para hacer frente a brotes virales que posiblemente puedan acontecer a futuro.

Aplicaciones prácticas

Este trabajo tiene la intención de brindar propuestas de nutrición y ejercicio físico que servirán fundamentalmente en el tratamiento preventivo y de recuperación ubicadas dentro del marco de una alimentación equilibrada y saludable con la intención de prevenir un mayor riesgo de la enfermedad por coronavirus y/o tratar a personas infectadas asintomáticas, que presentan enfermedad leve a moderada o que se encuentran recuperándose posterior a la etapa de hospitalización.

Propuestas genéricas de nutrición

El control de peso es un factor determinante en el pronóstico de COVID-19, sabemos que una deficiente o suficiente masa corporal producirá diferentes reacciones en el organismo. En base a eso, proponemos que un consumo de calorías totales de 25 – 30 kcal/kg de peso corporal total en personas que se encuentren en normopeso, >30 kcal/kg de peso corporal total en personas con delgadez y 25 kcal/kg de peso corregido en personas con obesidad promoverá una masa corporal adecuada que no provoque perturbaciones en el organismo manteniendo una excelente estabilidad a nivel corporal. De la misma manera, la composición corporal es clave para determinar un estado nutricional apropiado para el individuo, donde el consumo recomendado de proteínas de alto valor biológico deberá encontrarse entre 1.2 – 2 g/kg de peso corporal al día para mantener una óptima condición musculoesquelética y adecuada salud a mediano-largo plazo. Se plantea una ingesta de hidratos de carbono cercana a 45 – 60 % del consumo calórico total conjuntamente de una ingesta de fibra conveniente (~25 g/d) y un buen control glucémico. Mientras que el consumo de lípidos se deberá hallar en un 20 – 35 % del total calórico, alrededor de 10 % de grasas poliinsaturadas, >10 % de grasas monoinsaturadas y <7 % de grasas saturadas.

En concordancia, siempre que la sintomatología de la enfermedad no perjudique a grandes rasgos el consumo calórico por vía oral, los nutrientes deberán ser obtenidos de manera natural desde fuentes alimentarias. Si no se cuenta con estas facultades, la administración de suplementos nutricionales orales con un contenido adecuado en calorías y proteínas será administrado como alternativa válida según el grado de inapetencia y disfagia del sujeto con el objetivo de cubrir con las necesidades nutricionales.

Al mismo tiempo, obtener un rico aporte de micronutrientes y compuestos bioactivos es de suma importancia, es por ello que se debe pretender implementar una diversidad de alimentos frescos con poder antiinflamatorio, antioxidante y antiviral como 3 raciones mínimas de frutas frescas diversas, 2 raciones de verduras / hortalizas, 6 – 8 raciones de granos integrales, 2 raciones de lácteos (leche y leches fermentadas/yogur) preferentemente con bajo contenido en grasa y una ración de leguminosas durante el día, todo esto aportará a la población lo necesario para mantener una adecuada salud frente a los síntomas del COVID-19.

Sería recomendable introducir de manera obligatoria un consumo de agua de 30 ml/kg o 8 – 10 tazas de agua como mínimo durante el día evitando sustancias endulzantes, evaluando principalmente el nivel de hidratación de la persona infectada por el virus ayudará a prevenir desbalances hidroelectrolíticos que ponen en riesgo su salud. Se debe evitar en la alimentación todo producto industrializado que cuente con un alto aporte de grasas trans, grasas saturadas, sodio, colesterol y azúcar añadida, como dulces, gaseosas, repostería, galletas, etc., mientras eliminamos la ingesta injustificada de bebidas alcohólicas incluidos la cerveza y el vino.

Propuestas genéricas de ejercicio físico

Cabe resaltar que las propuestas sobre el diseño de programas de ejercicio físico siempre deben atender a la individualidad e implementarse según el contexto actual del sujeto. Adaptar las distintas variables del entrenamiento y estructurar de la manera más adecuada el programa de ejercicio son tareas que merecen ser llevadas a cabo por un personal capacitado que cuente con el conocimiento y experiencia suficientes, ya que deben producir las adaptaciones metabólicas necesarias y requieren adecuarse a la condición física del individuo brindándole seguridad, bienestar y adherencia, además de considerarse como una herramienta no farmacológica sustentada mediante la evidencia científica (Trujillo, von Oetinger & García, 2020) debido que fortalece y prepara al sistema inmunológico ante posible enfermedades virales de transmisión (da Silveira et al., 2021) mediante el entrenamiento físico personalizado y supervisado (Jimeno-Almazán et al., 2021), permitiendo la prevención, reducción y rehabilitación de las secuelas de la enfermedad y del síndrome post cuidados intensivos por COVID-19 (Wittmer, Paro, Duarte, Capellini & Barbalho-Moulim, 2021).

El ejercicio físico de intensidad moderada puede actuar de manera preventiva para la reducción en la incidencia de COVID-19 mediante un aumento de la

inmunidad (Dixit, 2020).

- Realizar ejercicio físico de manera regular, una buena alimentación y hábitos de sueño contribuyen a una mejora en la salud física y mental durante la pandemia (Vancini et al., 2021).

- La práctica regular de ejercicio físico, produce mejoras sobre la salud mental, aliviando los niveles de depresión y ansiedad durante la pandemia (Ghram et al., 2021; Hu, Tucker, Wu & Yang, 2020).

- Para la reducción de hábitos sedentarios durante pandemia, se sugiere la acumulación de al menos 150 minutos de actividad física de intensidad moderada o 75 minutos de actividad física de intensidad vigorosa a la semana de manera indispensable (Scartoni et al., 2020).

- La práctica de ejercicio aeróbico durante 20 a 60 minutos ya sea caminando o utilizando la bicicleta con una intensidad del 60% - 80% de la frecuencia cardíaca máxima de 2 a 3 sesiones por semana (Alawna, Amro & Mohamed, 2020).

- Considerar la intensidad del ejercicio según grupos tales como deportistas, jóvenes asintomáticos, adultos asintomáticos, sujetos con enfermedades crónicas y sujetos con compromiso pulmonar, ya que las intensidades varían desde 20% a -40%, 40% a -60%, 60% a -90% y >90% según sea el caso (Baena, Tauler, Aguiló & García, 2021).

- La práctica de ejercicio físico en casa permite una disminución de problemas psicológicos y en preocupaciones sobre el estado físico (Kaur, Singh, Arya & Mittal, 2020).

- Y finalmente, se recomiendan los siguientes ejercicios en casa, tales como descansos activos, caminar en el hogar, bailes, ejercicios de equilibrio, ejercicios respiratorios, sentadillas, levantamiento de pesos con botellas de plásticos entre otros (Rodríguez et al., 2020).

Agradecimientos

Agradecemos a los revisores del presente trabajo, los cuales nos permitieron robustecer la propuesta. Y nuestros agradecimientos a la Universidad de Las Américas por su apoyo de la iniciativa Open Access.

Referencias

Academia Española de Nutrición y Dietética (2020).

Recomendaciones de alimentación y nutrición para la población española ante la crisis sanitaria del COVID-19. <http://www.academianutricionydietetica.org/>

noticia.php?id=113

ACSM (2020). Staying Active During the Coronavirus Pandemic. https://www.exercisemedicine.org/assets/page_documents/EMR%20-%20The%20Big%20At%20Ding%20Comit%20Admif

Aghili, S. M. M., Ebrahimpur, M., Arjmand, B., Shadman, Z., Sani, M. P., Qorbani, M., Larijani, B., & Payab, M. (2021). Obesity in COVID-19 era, implications for mechanisms, comorbidities, and prognosis: a review and meta-analysis. *International Journal of Obesity*, 45(5), 998-1016. [https://doi.org/10.1038/s41366-](https://doi.org/10.1038/s41366-021-00776-8)

021-00776-8

Alawna, M., Amro, M., & Mohamed, A. A. (2020). Aerobic exercises recommendations and specifications for patients with COVID-19: a systematic review. *European review for medical and pharmacological sciences*, 24(24), 13049-13055. https://doi.org/10.26355/eurrev_202012_24211

Alkhatib, A. (2020). Antiviral functional foods and exercise lifestyle prevention of coronavirus. *Nutrients*, 12(9), 2633. <https://doi.org/10.3390/nu12092633>

Akhtar, S., Das, J. K., Ismail, T., Wahid, M., Saeed, W., & Bhutta, Z. A. (2021). Nutritional perspectives for the prevention and mitigation of COVID-19. *Nutrition Reviews*, 79(3), 289-300. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa063>

Ali, N., Fariha, K. A., Islam, F., Mohanto, N. C., Ahmad, I., Hosen, M. J., & Ahmed, S. (2021). Assessment of the role of zinc in the prevention of COVID 19 infections and mortality: A retrospective study in the Asian and European population. *Journal of Medical Virology*, 93(7), 4326-4333. <https://doi.org/10.1002/jmv.26932>

Alasalvar, C., Salvadó, J. S., & Ros, E. (2020). Bioactives and health benefits of nuts and dried fruits. *Food Chemistry*, 314, 126192. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.126192>

Allard, L., Ouedraogo, E., Molleville, J., Bihan, H., Giroux-Leprieur, B., Sutton, A., Baudry, C., Josse, C., Didier, M., Deutsch, D., Bouchaud, O., & Cosson, E. (2020). Malnutrition: Percentage and Association with Prognosis in Patients Hospitalized for Coronavirus Disease 2019. *Nutrients*, 12(12), 3679. <https://doi.org/10.3390/nu12123679>

Allison, D. B., Downey, M., Atkinson, R. L., Billington, C. J., Bray, G. A., Eckel, R. H., Finkelstein, E., Jensen, M., & Tremblay, A. (2008). Obesity as a disease: a white paper on evidence and arguments

- commissioned by the Council of the Obesity Society. *Obesity*, 16(6), 1161. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18464753/>
- Andersson, A., Nälén, C., Tengblad, S., & Vessby, B. (2002). Fatty acid composition of skeletal muscle reflects dietary fat composition in humans. *The American journal of clinical nutrition*, 76(6), 1222-1229. <https://doi.org/10.1093/ajcn/76.6.1222>
- Angelidi, A. M., Kokkinos, A., Katechaki, E., Ros, E., & Mantzoros, C. S. (2021). Mediterranean diet as a nutritional approach for COVID-19. *Metabolism*, 114, 154407. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154407>
- ASBRAN (2020a). Guia para uma alimentação saudável em tempos de COVID-19. <https://www.asbran.org.br/storage/downloads/files/2020/03/guia-alimentar-covid-19.pdf>
- ASBRAN (2020b). Posicionamento da abran a respeito de micronutrientes e probióticos na infecção por COVID-19. <https://abran.org.br/2020/05/01/posicionamento-da-associacao-brasileira-de-nutrologia-abran-a-respeito-de-micronutrientes-e-probioticos-na-infeccao-por-covid-19/>
- ASN (2020). Making Health and Nutrition a Priority During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic. <https://nutrition.org/making-health-and-nutrition-a-priority-during-the-coronavirus-covid-19-pandemic/>
- Astrup, A., & Hjorth, M. F. (2017). Low-fat or low carb for weight loss? It depends on your glucose metabolism. *EBioMedicine*, 22, 20-21. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.07.001>
- Atkins, J. L., Masoli, J. A., Delgado, J., Pilling, L. C., Kuo, C. L., Kuchel, G. A., & Melzer, D. (2020). Preexisting comorbidities predicting COVID-19 and mortality in the UK biobank community cohort. *The Journals of Gerontology: Series A*, 75(11), 2224-2230. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa183>
- Baena, S., Tauler, P., Aguiló, A., & García, O. (2021). Physical activity recommendations during the COVID-19 pandemic: a practical approach for different target groups. *Nutrición Hospitalaria*, 38(1), 194-200. Epub 26 de abril de 2021. <https://dx.doi.org/10.20960/nh.03363>
- Barazzoni, R., Bischoff, S., Breda, J., Wickramasinghe, K., Krznari, Ž., Nitzan, D., Pirlich, M., Singer, P. (2020). ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Lijeniki vjesnik*, 142(3-4), 75-84. <https://doi.org/10.26800/LV-142-3-4-13>
- Barry, J. C., Simtchouk, S., Durrer, C., Jung, M. E., Mui, A. L., & Little, J. P. (2018). Short-term exercise training reduces anti-inflammatory action of interleukin-10 in adults with obesity. *Cytokine*, 111, 460-469. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.05.035>
- Bartlett, D. B., Shepherd, S. O., Wilson, O. J., Adlan, A. M., Wagenmakers, A. J., Shaw, C. S., & Lord, J. M. (2017). Neutrophil and monocyte bactericidal responses to 10 weeks of low-volume high-intensity interval or moderate-intensity continuous training in sedentary adults. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/8148742>
- Bartlett, D. B., Willis, L. H., Slentz, C. A., Hoselton, A., Kelly, L., Huebner, J. L., Kraus, V., Moss, J., Muehlbauer, M., Spielmann, G., Kraus, W., Lord, J., & Huffman, K. M. (2018). Ten weeks of high-intensity interval walk training is associated with reduced disease activity and improved innate immune function in older adults with rheumatoid arthritis: a pilot study. *Arthritis research & therapy*, 20(1), 1-15. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1624-x>
- Bikle, D. D. (2009). Vitamin D and immune function: understanding common pathways. *Current osteoporosis reports*, 7(2), 58-63. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11914-009-0011-6>
- Booth, F. W., Roberts, C. K., Thyfault, J. P., Rueggsegger, G. N., & Toedebusch, R. G. (2017). Role of Inactivity in Chronic Diseases: Evolutionary Insight and Pathophysiological Mechanisms. *Physiological Reviews*, 97(4), 1351-1402. <https://doi.org/10.1152/physrev.00019.2016>
- Boretti, A., & Banik, B. K. (2020). Intravenous vitamin C for reduction of cytokines storm in acute respiratory distress syndrome. *PharmaNutrition*, 12, 100190. <https://doi.org/10.1016/j.phanu.2020.100190>
- Bulló, M., Casas, R., Portillo, M. P., Basora, J., Estruch, R., Garcia-Arellano, A., Lasa, A., Juanola-Falgarona, M., Arós, F., & Salas-Salvadó, J. (2013). Dietary glycemic index/load and peripheral adipokines and inflammatory markers in elderly subjects at high cardiovascular risk. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 23(5), 443-450. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2011.09.009>
- Calder, P. C. (2017). Omega-3 fatty acids and

- inflammatory processes: from molecules to man. *Biochemical Society Transactions*, 45(5), 1105-1115. <https://doi.org/10.1042/BST20160474>
- Calder, P. C. (2020). Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ Nutrition, Prevention & Health*, 3(1), 74. <https://dx.doi.org/10.1136%2Fbmjnph-2020-000085>
- Campbell, J. P., & Turner, J. E. (2018). Debunking the myth of exercise-induced immune suppression: redefining the impact of exercise on immunological health across the lifespan. *Frontiers in immunology*, 9, 648. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00648>
- Capone, S., Abramyan, S., Ross, B., Rosenberg, J., Zeibeq, J., Vasudevan, V., Samad, R., Gerolemou, L., Pinelis, E., Gasperino, J., & Orsini, J. (2020). Characterization of critically ill COVID-19 patients at a brooklyn safety-net hospital. *Cureus*, 12(8). <https://dx.doi.org/10.7759%2Fcureus.9809>
- Carr, A. C., & Maggini, S. (2017). Vitamin C and immune function. *Nutrients*, 9(11), 1211. <https://doi.org/10.3390/nu9111211>
- Carvalho, V. O., & Gois, C. O. (2020). COVID-19 pandemic and home-based physical activity. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 8(8), 2833-2834. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.05.018>
- Casagrande, M., Favieri, F., Tambelli, R., & Forte, G. (2020). The enemy who sealed the world: effects quarantine due to the COVID-19 on sleep quality, anxiety, and psychological distress in the Italian population. *Sleep medicine*, 75, 12-20. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.05.011>
- Cascella, M., Rajnik, M., Aleem, A., Dulebohn, S. C., & Di Napoli, R. (2022). *Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19)*. Nih.gov; StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
- CDC (2021). Cómo se propaga el COVID-19. <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.html>
- Chiscano-Camón, L., Ruiz-Rodríguez, J. C., Ruiz-Sanmartín, A., Roca, O., & Ferrer, R. (2020). Vitamin C levels in patients with SARS-CoV-2-associated acute respiratory distress syndrome. *Critical care*, 24(1), 1-3. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03249-y>
- Chiva-Blanch, G., & Badimon, L. (2020). Benefits and risks of moderate alcohol consumption on cardiovascular disease: current findings and controversies. *Nutrients*, 12(1), 108. <https://doi.org/10.3390/nu12010108>
- da Silveira, M. P., da Silva Fagundes, K. K., Bizuti, M. R., Starck, É., Rossi, R. C., & de Resende E Silva, D. T. (2021). Physical exercise as a tool to help the immune system against COVID-19: an integrative review of the current literature. *Clinical and experimental medicine*, 21(1), 15–28. <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00650-3>
- De Amicis, R., Canello, R., Capodaglio, P., Gobbi, M., Brunani, A., Gilardini, L., Castenuovo, L., Molinari, E., Barvieri, V., Mambrini, S.P., Battezzati, A., & Bertoli, S. (2021). Patients with severe obesity during the COVID-19 pandemic: how to maintain an adequate multidisciplinary nutritional rehabilitation program?. *Obesity facts*, 1-9. <https://doi.org/10.1159/000513283>
- Del Rio, D., Rodríguez-Mateos, A., Spencer, J. P., Tognolini, M., Borges, G., & Crozier, A. (2013). Dietary (poly) phenolics in human health: structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. *Antioxidants & redox signaling*, 18(14), 1818-1892. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4581>
- de Souza, D. C., Matos, V. A., Dos Santos, V. O., Medeiros, I. F., Marinho, C. S., Nascimento, P. R., Dorneles, G.P., Peres, A., Müller, C., Krause, M., Costa, E., & Fayh, A. (2018). Effects of high-intensity interval and moderate-intensity continuous exercise on inflammatory, leptin, IgA, and lipid peroxidation responses in obese males. *Frontiers in Physiology*, 9, 567. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00567>
- Detopoulou, P., Demopoulos, C. A., & Antonopoulou, S. (2021). Micronutrients, phytochemicals and mediterranean diet: a potential protective role against COVID-19 through modulation of PAF actions and metabolism. *Nutrients*, 13(2), 462. <https://doi.org/10.3390/nu13020462>
- Dixit, S. (2020). Can moderate intensity aerobic exercise be an effective and valuable therapy in preventing and controlling the pandemic of COVID-19?. *Medical hypotheses*, 143, 109854. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109854>
- D’Innocenzo, S., Biagi, C., & Lanari, M. (2019). Obesity and the Mediterranean Diet: A Review of Evidence of the Role and Sustainability of the Mediterranean Diet. *Nutrients*. 11(6):1306. <https://doi.org/10.3390/nu11061306>
- Esposito, K., Maiorino, M. I., Bellastella, G., Panagiotakos, D. B., & Giugliano, D. (2017).

- Mediterranean diet for type 2 diabetes: cardiometabolic benefits. *Endocrine*, 56(1), 27-32. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1018-2>
- Esposito, K., Marfella, R., Ciotola, M., Di Palo, C., Giugliano, F., Giugliano, G., D' Armiento, M., D'Andrea, F., & Giugliano, D. (2004). Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *Jama*, 292(12), 1440-1446. <https://doi.org/10.1001/jama.292.12.1440>
- FAO (2020). Maintaining a healthy diet during the COVID-19 pandemic. <http://www.fao.org/documents/card/en/c/ca8380en>
- Feehan, J., de Courten, M., Apostolopoulos, V., & de Courten, B. (2021). Nutritional Interventions for COVID-19: A Role for Carnosine?. <https://doi.org/10.3390/nu13051463>
- Ferro, Y., Pujia, R., Maurotti, S., Boragina, G., Mirarchi, A., Gnagnarella, P., & Mazza, E. (2021). Mediterranean Diet a Potential Strategy against SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review. *Medicina*, 57(12), 1389. <https://doi.org/10.3390/medicina57121389>
- Finzi, E. (2020). Treatment of SARS-CoV-2 with high dose oral zinc salts: A report on four patients. *International Journal of Infectious Diseases*, 99, 307-309. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.006>
- Frigolet, M. E., & Gutiérrez-Aguilar, R. (2017). The role of the novel lipokine palmitoleic acid in health and disease. *Advances in Nutrition*, 8(1), 173S-181S. <https://doi.org/10.3945/an.115.011130>
- Gaskins, A., Mumford, S., Rovner, A., Zhang, C., Chen, L., Wactawski-Wende, J., Perkins, N., & Schisterman, E. (2010). Whole grains are associated with serum concentrations of high sensitivity C-reactive protein among premenopausal women. *The Journal of nutrition*, 140(9), 1669-1676. <https://doi.org/10.3945/jn.110.124164>
- Gentil, P., de Lira, C. A. B., Souza, D., Jimenez, A., Mayo, X., de Fátima Pinho Lins, A., Gomes, E., Alcaraz, P., Bianco, A., Paoli, A., Papeschi, J., A., & Carnevali, L. C. (2020). Resistance training safety during and after the SARS-Cov-2 outbreak: practical recommendations. *BioMed research international*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/3292916>
- Ghran, A., Bragazzi, N. L., Briki, W., Jenab, Y., Khaled, M., Haddad, M., & Chamari, K. (2021). COVID-19 Pandemic and Physical Exercise: Lessons Learnt for Confined Communities. *Frontiers in psychology*, 12, 618585. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.618585>
- Grant, W. B., Lahore, H., McDonnell, S. L., Baggerly, C. A., French, C. B., Aliano, J. L., & Bhattoa, H. P. (2020). Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*, 12(4), 988. <https://doi.org/10.3390/nu12040988>
- Gutiérrez, S., Svahn, S. L., & Johansson, M. E. (2019). Effects of omega-3 fatty acids on immune cells. *International journal of molecular sciences*, 20(20), 5028. <https://doi.org/10.3390/ijms20205028>
- Hall, K. D., & Chung, S. T. (2018). Low-carbohydrate diets for the treatment of obesity and type 2 diabetes. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 21(4), 308-312. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000470>
- Hjorth, M. F., Ritz, C., Blaak, E. E., Saris, W. H., Langin, D., Poulsen, S. K., Larsen, T., Sorensen, T., Zohar, Y., & Astrup, A. (2017). Pretreatment fasting plasma glucose and insulin modify dietary weight loss success: results from 3 randomized clinical trials. *The American journal of clinical nutrition*, 106(2), 499-505. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155200>
- Hoseini, R. (2020). How to Exercise During Coronavirus Quarantine?. *Caspian Journal of Internal Medicine*, 11(Suppl 1), 479. <https://dx.doi.org/10.22088%2Fcjim.11.0.479>
- Hu, X., Deng, H., Wang, Y., Chen, L., Gu, X., & Wang, X. (2021). Predictive value of the prognostic nutritional index for the severity of coronavirus disease 2019. *Nutrition*, 84, 111123. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.111123>
- Hu, S., Tucker, L., Wu, C., & Yang, L. (2020). Beneficial Effects of Exercise on Depression and Anxiety During the Covid-19 Pandemic: A Narrative Review. *Frontiers in psychiatry*, 11, 587557. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.587557>
- Iddir, M., Brito, A., Dingeo, G., Fernandez, S. S., Samouda, H., La Frano, M. R., & Bohn, T. (2020). Strengthening the immune system and reducing inflammation and oxidative stress through diet and nutrition: considerations during the COVID-19 crisis. *Nutrients*, 12(6), 1562. <https://doi.org/10.3390/nu12061562>
- Iranpour, A., & Nakhaee, N. (2019). A review of alcohol-related harms: A recent update. *Addiction & health*, 11(2), 129. <https://dx.doi.org/10.22122%2Fahj.v11i2.225>
- Jamali Moghadam Siahkali, S., Zarezade, B., Koolaji, S., Seyed Alinaghi, S., Zendehtdel, A., Tabarestani, M.,

- Moghadam, E., Abbasian, L., Manshadi, S., Salehi, M., Hasannezhad, M., Ghaderkhani, S., Meidani, M., Salahshour, F., Jafari, F., Manafi, N., & Ghiasvand, F. (2021). Safety and effectiveness of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a randomized open-label clinical trial. *European journal of medical research*, 26(1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/s40001-021-00490-1>
- Jamurtas, A. Z., Fatouros, I. G., Deli, C. K., Georgakouli, K., Poullos, A., Draganidis, D., Papanikolaou, K., Tsimeas, P., Chatzinikolaou, A., Avloniti, A., Tsiokanos, A., & Koutedakis, Y. (2018). The effects of acute low-volume HIIT and aerobic exercise on leukocyte count and redox status. *Journal of sports science & medicine*, 17(3), 501. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6090390/>
- Jimeno-Almazán, A., Pallarés, J. G., Buendía-Romero, Á., Martínez-Cava, A., Franco-López, F., Sánchez-Alcaraz Martínez, B. J., Bernal-Morel, E., & Courel-Ibáñez, J. (2021). Post-COVID-19 Syndrome and the Potential Benefits of Exercise. *International journal of environmental research and public health*, 18(10), 5329. <https://doi.org/10.3390/ijerph18105329>
- Joachimiak, M. P. (2021). Zinc against COVID-19? Symptom surveillance and deficiency risk groups. *PLoS neglected tropical diseases*, 15(1), e0008895. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008895>
- Jothimani, D., Kailasam, E., Danielraj, S., Nallathambi, B., Ramachandran, H., Sekar, P., Manoharan, S., Ramani, V., Narasimhan, G., Kaliamoorthy, I., & Rela, M. (2020). COVID-19: Poor outcomes in patients with zinc deficiency. *International Journal of Infectious Diseases*, 100, 343-349. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.014>
- Kalligeros, M., Shehadeh, F., Mylona, E. K., Benitez, G., Beckwith, C. G., Chan, P. A., & Mylonakis, E. (2020). Association of obesity with disease severity among patients with coronavirus disease 2019. *Obesity*, 28(7), 1200-1204. <https://doi.org/10.1002/oby.22859>
- Kaur, H., Singh, T., Arya, Y. K., & Mittal, S. (2020). Physical Fitness and Exercise During the COVID-19 Pandemic: A Qualitative Enquiry. *Frontiers in psychology*, 11, 590172. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.590172>
- Keflie, T. S., & Biesalski, H. K. (2020). Micronutrients and bioactive substances: Their potential roles in combating COVID-19. *Nutrition*, 111103. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.111103>
- King, S., Glanville, J., Sanders, M. E., Fitzgerald, A., & Varley, D. (2014). Effectiveness of probiotics on the duration of illness in healthy children and adults who develop common acute respiratory infectious conditions: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Nutrition*, 112(1), 41-54. <https://doi.org/10.1017/S0007114514000075>
- Lee, J. H., & Jun, H. S. (2019). Role of myokines in regulating skeletal muscle mass and function. *Frontiers in physiology*, 10, 42. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00042>
- Liu, S., Hu, P., Du, X., Zhou, T., & Pei, X. (2013). *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation for preventing respiratory infections in children: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Indian pediatrics*, 50(4), 377-381. <https://doi.org/10.1007/s13312-013-0123-z>
- Liu, S., Manson, J. E., Buring, J. E., Stampfer, M. J., Willett, W. C., & Ridker, P. M. (2002). Relation between a diet with a high glycemic load and plasma concentrations of high-sensitivity C-reactive protein in middle-aged women. *The American journal of clinical nutrition*, 75(3), 492-498. <https://doi.org/10.1093/ajcn/75.3.492>
- Liu, Y., Gayle, A. A., Wilder-Smith, A., & Rocklöv, J. (2020). The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *Journal of travel medicine*, 27(2), taaa021. <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa021>
- Ling, V., & Zabetakis, I. (2021). The Role of an Anti-Inflammatory Diet in Conjunction to COVID-19. *Diseases*, 9(4), 76. <https://doi.org/10.3390/diseases9040076>
- Ma, Y., Hébert, J. R., Li, W., Bertone-Johnson, E. R., Olendzki, B., Pagoto, S. L., Tinker, L., Rosal, M., Ockene, J., Griffith, J., & Liu, S. (2008). Association between dietary fiber and markers of systemic inflammation in the Women's Health Initiative Observational Study. *Nutrition*, 24(10), 941-949. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2008.04.005>
- Maiorino, M. I., Bellastella, G., Longo, M., Caruso, P., & Esposito, K. (2020). Mediterranean Diet and COVID-19: Hypothesizing Potential benefits in people with diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, 11. <https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.574315>
- Maugeri, G., & Musumeci, G. (2021). Adapted physical activity to ensure the physical and psychological well-being of COVID-19 patients. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology*, 6(1), 13. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.590172>

- doi.org/10.3390/jfmk6010013
- Mentella, M. C., Scaldaferrri, F., Gasbarrini, A., & Miggiano, G. A. D. (2021). The Role of Nutrition in the COVID-19 Pandemic. *Nutrients*, 13(4), 1093. <https://doi.org/10.3390/nu13041093>
- Milani, G. P., Macchi, M., & Guz-Mark, A. (2021). Vitamin C in the Treatment of COVID-19. *Nutrients*, 13(4), 1172. <https://doi.org/10.3390/nu13041172>
- Moriconi, D., Masi, S., Rebelos, E., Viridis, A., Manca, M. L., De Marco, S., Taddei, S., & Nannipieri, M. (2020). Obesity prolongs the hospital stay in patients affected by COVID-19, and may impact on SARS-COV-2 shedding. *Obesity research & clinical practice*, 14(3), 205-209. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2020.05.009>
- Moscattelli, F., Sessa, F., Valenzano, A., Polito, R., Monda, V., Cibelli, G., Villano, I., Pisanelli, D., Perella, M., Daniele, A., Monda, M., Messina, G., & Messina, A. (2020). COVID-19: Role of Nutrition and Supplementation. *Nutrients* 2021, 13, 976. <https://doi.org/10.3390/nu13030976>
- Mozaffarian, D., & Wu, J. H. (2018). Flavonoids, dairy foods, and cardiovascular and metabolic health: a review of emerging biologic pathways. *Circulation research*, 122(2), 369-384. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309008>
- Nair, R., & Maseeh, A. (2012). Vitamin D: The «sunshine» vitamin. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics*, 3(2), 118. <https://dx.doi.org/10.4103%2F0976-500X.95506>
- Neves, P., Tenório, T. R. D. S., Lins, T. A., Muniz, M. T. C., Pithon-Curi, T. C., Botero, J. P., & Do Prado, W. L. (2015). Acute effects of high-and low-intensity exercise bouts on leukocyte counts. *Journal of exercise science & fitness*, 13(1), 24-28. <https://doi.org/10.1016/j.jesf.2014.11.003>
- Nieman, D. C., & Wentz, L. M. (2019). The compelling link between physical activity and the body's defense system. *Journal of sport and health science*, 8(3), 201-217. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2018.09.009>
- OMS (2020a). Obesidad y sobrepeso. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- OMS (2020b). Manténgase activo durante la pandemia de COVID-19. <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/be-active-during-covid-19>
- Padhani, Z. A., Moazzam, Z., Ashraf, A., Bilal, H., Salam, R. A., Das, J. K., & Bhutta, Z. A. (2020). Vitamin C supplementation for prevention and treatment of pneumonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013134.pub2>
- Papadaki, A., Nolen-Doerr, E., & Mantzoros, C. S. (2020). The effect of the Mediterranean diet on metabolic health: a systematic review and meta-analysis of controlled trials in adults. *Nutrients*, 12(11), 3342. <https://doi.org/10.3390/nu12113342>
- Park, Y., Subar, A. F., Hollenbeck, A., & Schatzkin, A. (2011). Dietary fiber intake and mortality in the NIH-AARP diet and health study. *Archives of internal medicine*, 171(12), 1061-1068. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.18>
- Pedersen, B. K., & Hoffman-Goetz, L. (2000). Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiological reviews*. <https://doi.org/10.1152/physrev.2000.80.3.1055>
- Pereira, M., Dantas Damascena, A., Galvão Azevedo, L. M., de Almeida Oliveira, T., & da Mota Santana, J. (2020). Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Critical reviews in food science and nutrition*, 1-9. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1841090>
- Perez-Araluce, R., Martínez-González, M. A., Fernández-Lázaro, C. I., Bes-Rastrollo, M., Gea, A., & Carlos, S. (2021). Mediterranean diet and the risk of COVID-19 in the 'Seguimiento Universidad de Navarra' cohort. *Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.04.001>
- Pesta, D. H., & Samuel, V. T. (2014). A high-protein diet for reducing body fat: mechanisms and possible caveats. *Nutrition & metabolism*, 11(1), 1-8. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-11-53>
- Ragab, D., Salah Eldin, H., Taemah, M., Khattab, R., & Salem, R. (2020). The COVID-19 cytokine storm; what we know so far. *Frontiers in immunology*, 11, 1446. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01446>
- Raiol, R. A. (2020). Praticar exercícios físicos é fundamental para a saúde física e mental durante a Pandemia da COVID-19. *Brazilian Journal of Health Review*, 3(2), 2804-2813. <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n2-124>
- Rodríguez, M. Á., Crespo, I., & Olmedillas, H. (2020). Exercising in times of COVID-19: what do experts recommend doing within four walls?. *Revista española de cardiología (English ed.)*, 73(7), 527-529. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2020.04.001>

- Sakhaei, R., Shahvazi, S., Mozaffari-Khosravi, H., Samadi, M., Khatibi, N., Nadjarzadeh, A., Zare, F., & Salehi-Abargouei, A. (2018). The dietary approaches to stop hypertension (DASH)-style diet and an alternative Mediterranean diet are differently associated with serum inflammatory markers in female adults. *Food and nutrition bulletin*, 39(3), 361-376. <https://doi.org/10.1177/2F0379572118783950>
- Sallis, R., Young, D. R., Tartof, S. Y., Sallis, J. F., Sall, J., Li, Q., Smith, G., & Cohen, D. A. (2021). Physical inactivity is associated with a higher risk for severe COVID-19 outcomes: a study in 48 440 adult patients. *British journal of sports medicine*. <http://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2021-104080>
- Sattar, Y., Connerney, M., Rauf, H., Saini, M., Ullah, W., Mamtani, S., Syed, H., Luddington, S., & Walfish, A. (2020). Three cases of COVID-19 disease with colonic manifestations. *The American Journal of Gastroenterology*. <https://dx.doi.org/10.14309%2Fajg.0000000000000692>
- Scartoni, F. R., Sant'Ana, L. O., Murillo-Rodriguez, E., Yamamoto, T., Imperatori, C., Budde, H., Vianna, J. M., & Machado, S. (2020). Physical Exercise and Immune System in the Elderly: Implications and Importance in COVID-19 Pandemic Period. *Frontiers in psychology*, 11, 593903. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.593903>
- Scudiero, O., Lombardo, B., Brancaccio, M., Mennitti, C., Cesaro, A., Fimiani, F., Gentile, L., Moscarella, E., Amodio, F., Ranieri, A., Gragnano, F., Laneri, s., Mazzaccara, C., Di Micco, P., Caiazza, M., D'Alicandro, G., Limongelli, G., Calabrò, P., Pero, R., & Frisso, G. (2021). Exercise, immune system, nutrition, respiratory and cardiovascular diseases during COVID-19: a complex combination. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(3), 904. <https://doi.org/10.3390/ijerph18030904>
- Simou, E., Leonardi-Bee, J., & Britton, J. (2018). The effect of alcohol consumption on the risk of ARDS: a systematic review and meta-analysis. *Chest*, 154(1), 58-68. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.11.041>
- Simpson, R. J., & Katsanis, E. (2020). The immunological case for staying active during the COVID-19 pandemic. *Brain, behavior, and immunity*, 87, 6. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.bbi.2020.04.041>
- Simpson, R. J., Kunz, H., Agha, N., & Graff, R. (2015). Exercise and the regulation of immune functions. *Progress in molecular biology and translational science*, 135, 355-380. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.08.001>
- Simpson, R. J., Lowder, T. W., Spielmann, G., Bigley, A. B., LaVoy, E. C., & Kunz, H. (2012). Exercise and the aging immune system. *Ageing research reviews*, 11(3), 404-420. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.03.003>
- Singer, P., Blaser, A. R., Berger, M. M., Alhazzani, W., Calder, P. C., Casaer, M. P., Hiesmayr, K., Montejo, J., Pichard, C., Preiser, J-C., van Zanten, A., Oczkowski, S., Szczeklik, W., & Bischoff, S. C. (2019). ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clinical nutrition*, 38(1), 48-79. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.037>
- Singh, K., & Rao, A. (2021). Probiotics: A potential immunomodulator in COVID-19 infection management. *Nutrition Research*, 87, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2020.12.014>
- Skalny, A. V., Rink, L., Ajsuvakova, O. P., Aschner, M., Gritsenko, V. A., Alekseenko, S. I., Svistunov, A., Petrakis, D., Spandidos, D., Aaseth, J., Tsatsakis, A., & Tinkov, A. A. (2020). Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID 19. *International journal of molecular medicine*, 46(1), 17-26. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4575>
- Soltani, S., Shirani, F., Chitsazi, M. J., & Salehi Abargouei, A. (2016). The effect of dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet on weight and body composition in adults: a systematic review and meta analysis of randomized controlled clinical trials. *Obesity reviews*, 17(5), 442-454. <https://doi.org/10.1111/obr.12391>
- Storz, M. A. (2021). Lifestyle Adjustments in Long-COVID Management: Potential Benefits of Plant-Based Diets. *Current Nutrition Reports*, 10(4), 352-363. <https://doi.org/10.1007/s13668-021-00369-x>
- Thomas, S., Patel, D., Bittel, B., Wolski, K., Wang, Q., Kumar, A., Il'Giovine, Z., Mehra, R., McWilliams, C., Nissen, S., & Desai, M. Y. (2021). Effect of high-dose zinc and ascorbic acid supplementation vs usual care on symptom length and reduction among ambulatory patients with SARS-CoV-2 infection: the COVID A to Z randomized clinical trial. *JAMA network open*, 4(2), e210369-e210369. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0369>
- Trouwborst, I., Verreijen, A., Memelink, R., Massanet, P., Boirie, Y., Weijs, P., & Tieland, M. (2018). Exercise and nutrition strategies to counteract sarcopenic

- obesity. *Nutrients*, 10(5), 605. <https://doi.org/10.3390/nu10050605>
- Trujillo, L., von Oetinger, A., & García, D. (2020). Ejercicio físico y COVID-19: la importancia de mantenernos activos. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*, 36(4), 334-340. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482020000400334>
- Tsoupras, A., Lordan, R., & Zabetakis, I. (2020). Thrombosis and COVID-19: The Potential role of nutrition. *Frontiers in Nutrition*, 7, 177. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.583080>
- Valenzuela, P. L., Simpson, R. J., Castillo-García, A., & Lucia, A. (2021). Physical activity: A coadjuvant treatment to COVID-19 vaccination?. *Brain, Behavior, and Immunity*. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.bbi.2021.03.003>
- van Zuuren, E. J., Fedorowicz, Z., Kuijpers, T., & Pijl, H. (2018). Effects of low-carbohydrate-compared with low-fat-diet interventions on metabolic control in people with type 2 diabetes: a systematic review including GRADE assessments. *The American journal of clinical nutrition*, 108(2), 300-331. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy096>
- Vancini, R. L., Andrade, M. S., Viana, R. B., Nikolaidis, P. T., Knechtle, B., Campanharo, C., de Almeida, A. A., Gentil, P., & de Lira, C. (2021). Physical exercise and COVID-19 pandemic in PubMed: Two months of dynamics and one year of original scientific production. *Sports medicine and health science*, 3(2), 80-92. <https://doi.org/10.1016/j.smhs.2021.04.004>
- Vouloumanou, E. K., Makris, G. C., Karageorgopoulos, D. E., & Falagas, M. E. (2009). Probiotics for the prevention of respiratory tract infections: a systematic review. *International journal of antimicrobial agents*, 34(3), 197-e1. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.11.005>
- Vitale, E., Magrone, M., Galatola, V., & Magrone, T. (2021). The Role of Nutrition During the COVID-19 Pandemic: What We Know. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*, 21(11), 1982-1992. <https://doi.org/10.2174/1871530321666210114154401>
- Warburton, D. E., & Bredin, S. S. (2017). Health benefits of physical activity: a systematic review of current systematic reviews. *Current opinion in cardiology*, 32(5), 541-556. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000437>
- WHO (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report 52. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200312-sitrep-52-covid-19.pdf?sfvrsn=\\$e2bfc9c0_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200312-sitrep-52-covid-19.pdf?sfvrsn=$e2bfc9c0_4)
- WHO (2021). Nutrition advice for adults during the COVID-19 outbreak. <http://www.emro.who.int/fr/nutrition/nutrition-infocus/nutrition-advice-for-adults-during-the-covid-19-outbreak.html>
- Williamson, G. (2017). The role of polyphenols in modern nutrition. *Nutrition bulletin*, 42(3), 226-235. <https://doi.org/10.1111/nbu.12278>
- Witard, O. C., Wardle, S. L., Macnaughton, L. S., Hodgson, A. B., & Tipton, K. D. (2016). Protein considerations for optimising skeletal muscle mass in healthy young and older adults. *Nutrients*, 8(4), 181. <https://doi.org/10.3390/nu8040181>
- Wittmer, V. L., Paro, F. M., Duarte, H., Capellini, V. K., & Barbalho-Moulim, M. C. (2021). Early mobilization and physical exercise in patients with COVID-19: A narrative literature review. *Complementary therapies in clinical practice*, 43, 101364. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2021.101364>
- Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., Zhang, L., Zhou, X., Du, C., Zhang, Y., Song, J., Wang, S., Chao, Y., Yang, Z., Xu, J., Zhou, X., Chen, D., Xiong, W., Xu, L., Zhou, F., Jiang, J., Bai, C., Zheng, J., & Song, Y. (2020). Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*, 180(7), 934-943. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
- Yao, J. S., Paguio, J. A., Dee, E. C., Tan, H. C., Moulick, A., Milazzo, C., Jurado, J., Della, N., & Celi, L. A. (2021). The minimal effect of zinc on the survival of hospitalized patients with COVID-19: an observational study. *Chest*, 159(1), 108-111. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.06.082>
- Zhang, J., Rao, X., Li, Y., Zhu, Y., Liu, F., Guo, G., Luo, G., Meng, Z., De Backer, D., Xiang, H., & Peng, Z. (2021). Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. *Annals of intensive care*, 11(1), 1-12. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00792-3>
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G., & Tan, W. (2020). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England journal of medicine*. 382:727-733. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001017>