

MASTER INTERUNIVERSITARIO DE NUTRICION Y
METABOLISMO

**“DISMINUCIÓN DEL RIEGO DE TROMBOSIS POR
NUTRIENTES EN PACIENTES CON COVID-19”**

Trabajo final de Master

Presenta

Mónica Marina Lara

Tutor:

José Antonio Fernandez
Lopez

Estancia:

Hospital Universitario
Germans Trias i Pujol

Curso 2020-2021

RESUMEN

Introducción: La enfermedad por coronavirus (COVID-19) es actualmente una pandemia mundial que ha causado una pérdida significativa de vidas. La evidencia sugiere que los pacientes moderados y graves con esta enfermedad presentan parámetros de coagulación alterados, lo cual representa un mayor riesgo, ya que los trombos pulmonares pueden ser la causa de desaturación y dificultad respiratoria en muchos de los casos. Los pacientes con COVID-19 pueden desarrollar trombos por diferentes situaciones como son: la inflamación excesiva, disfunción endotelial, la liberación de factores de coagulación y de forma independiente la hipoxia y la sepsis.

Objetivo: Identificar los nutrientes que pueden favorecer un estado antitrombótico, al inhibir al factor activador de plaquetas, para así reducir el riesgo de mortalidad en pacientes de alto riesgo que cursan con COVID-19.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática para evaluar los diferentes nutrientes, sin embargo, no se encontró ningún artículo que relacionara nutrientes con trombosis en COVID-19 por lo que se buscó sus efectos solamente en formación de trombos.

Resultados: se encontró que la hiperglucemia favoreció el desarrollo de trombos, por lo tanto, una HbA1C alterada se relaciona con hipercoagulabilidad. Por otra parte, se planteó la utilidad que pueden tener los ácidos grasos poliinsaturados en esta patología por sus efectos antitrombóticos y antiinflamatorios ya conocidos.

En cuanto a los micro nutrientes: el ácido retinoico mostró efectos benéficos sobre el riesgo trombótico al igual que la vitamina C, la cual redujo los marcadores de trombosis. Dentro de las deficiencias la de selenio se relacionó con riesgo de mortalidad y sus niveles plasmáticos tuvieron relación con indicadores plaquetarios, la de vitamina E produjo una mayor síntesis de PAF y la de vitamina D tuvo relación con el aumento de episodios trombóticos, Esto continúa en estudio en pacientes con COVID.

Palabras Clave: Riesgo de trombosis, COVID-19, nutrientes.

ABSTRACT

Introduction: The coronavirus disease (COVID-19) is currently a global pandemic that has caused a significant loss of life. Evidence suggests that moderate and severe patients with this disease present altered coagulation parameters, which represents a greater risk, since pulmonary thrombi can be the cause of saturation and respiratory distress in many cases. Patients with COVID-19 can develop thrombi due to different situations such as: excessive inflammation, endothelial dysfunction, the release of coagulation factors and independently hypoxia and sepsis.

Objective: To identify the nutrients that can promote an antithrombotic state, by inhibiting the platelet activating factor, in order to reduce the risk of mortality in high-risk patients with COVID-19.

Methodology: A systematic review was carried out to evaluate the different nutrients, however, no article was found that related nutrients to thrombosis in COVID-19, so its effects were sought only in the formation of thrombi.

Results: it was found that hyperglycemia favored the development of thrombi, therefore an altered HbA1C is related to hypercoagulability. On the other hand, the utility that polyunsaturated fatty acids may have in this pathology was raised due to their already known antithrombotic and anti-inflammatory effects.

Regarding micronutrients: retinoic acid showed beneficial effects on thrombotic risk, as did vitamin C, which reduced thrombosis chewers. On the other hand, within the deficiencies, that of selenium was related to risk of mortality and its plasma levels were related to platelet indicators, that of vitamin E produced a greater synthesis of PAF and that of vitamin D was related to an increase in thrombotic episodes This continues to be studied in COVID patients.

Keywords: Thrombosis risk, COVID-19, nutrients.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus (COVID-19) es causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV2), un virus de ARN monocatenario que infecta las células del sistema respiratorio a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2, cuando la proteína de pico es cebada por la serina proteasa 2. (1) Es actualmente una pandemia mundial que ha causado una pérdida significativa de vidas; en agosto del 2021 se habían reportado 205,082,290 casos responsables de 4,329,833 muertes en el mundo.(2)

Este virus causa principalmente daños pulmonares y al sistema inmunológico(3), caracterizándose por provocar síntomas respiratorios aunque también están involucrados otros sistemas como el cardiovascular y neurológico.

Complicaciones como la hipercoagulabilidad, la trombosis venosa, la vasculitis sistémica y el accidente cerebrovascular se asocian con un aumento de la mortalidad en pacientes con COVID-19.(4) Se ha demostrado que las complicaciones trombóticas provocadas por la COVID-19 son una de las principales razones de deterioro repentino y de muerte.(5)

La evidencia sugiere que es probable que los pacientes con COVID-19 moderado y grave presenten tiempos de protombina prolongado, tiempo de tromboplastina parcial activada y niveles elevados de dímero D, lo cual representa un mal pronóstico para estos pacientes.(6)

Los trombos pulmonares pueden ser la causa de la desaturación de oxígeno y la dificultad respiratoria aguda en muchos casos provocados por la COVID-19, por lo que al reducir el riesgo de coagulopatía intravascular diseminada pueden mejorar la oxigenación y el cuadro clínico general de estos pacientes.(7)

Se han propuesto varios mecanismos para poder explicar los eventos trombóticos. Dentro de los factores de riesgo más comunes podemos encontrar: la obesidad, diabetes *mellitus*, enfermedad cardiovascular, edad avanzada, fiebre, deshidratación, postrado prolongado en cama, etc.

La entrada de SARS-CoV-2 es seguida por una respuesta del sistema inmunológico la cual se manifiesta con inflamación excesiva lo que puede predisponer a los pacientes a enfermedad trombótica, así como la activación de plaquetas y la disfunción endotelial (Figura 1).

Zhang *et al.* demostraron que SARS-CoV-2 y su proteína de pico estimulan directamente las plaquetas, lo que resulta en la liberación de factores de coagulación y citocinas inflamatorias y mejora los agregados leucocitos-plaquetas los cuales pueden promover la trombosis y la estabilidad del trombo.(8)

De forma independiente la hipoxia y la sepsis pueden promover la agregación plaquetaria mediante la liberación del factor de von Willebrand el cual es una glucoproteína cuya función es permitir la unión de las plaquetas a la superficie del vaso. Este factor se ha visto aumentado en pacientes con COVID-19. (9)

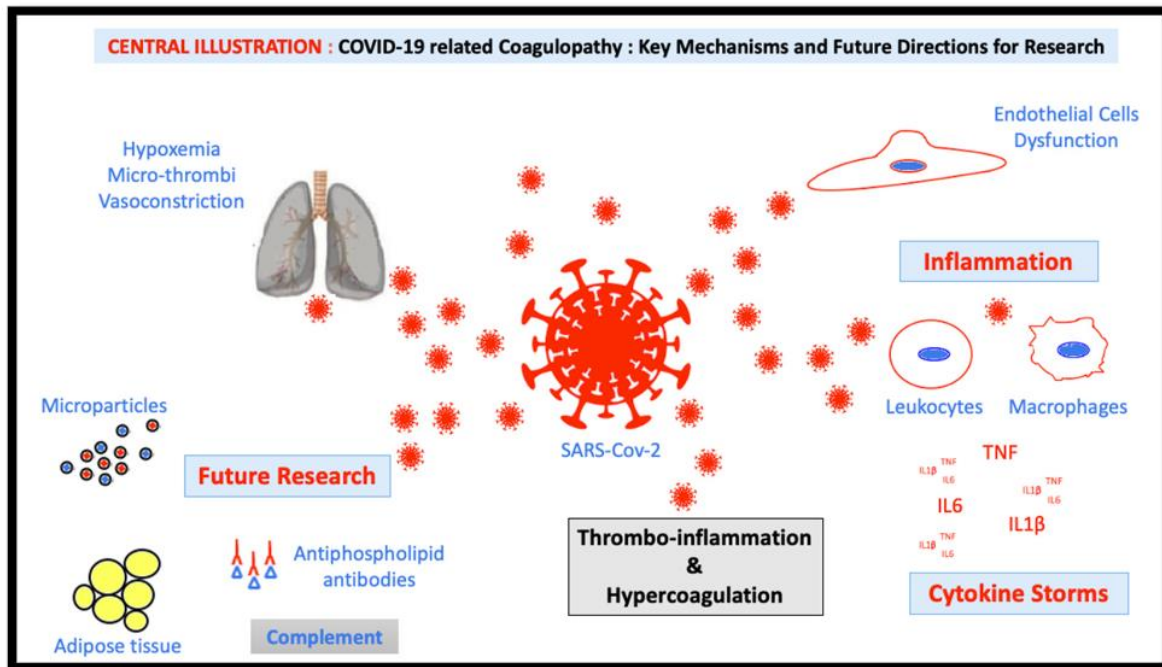


Figura 1: Mecanismos clave en la coagulopatía por COVID-19, Extraída de (10)

Una molécula clave implicada en esta patología es el factor activador de plaquetas (PAF) el cual es un potente mediador de inflamación y trombosis producido por varios tipos celulares como plaquetas, células endoteliales, macrófagos, monocitos, neutrófilos y otras células de forma continua o por estímulos inflamatorios.(11)

Las células humanas infectadas con coronavirus están enriquecidas en PAF, que afecta a la enzima convertidora de angiotensina 2 la cual se utiliza como receptor para facilitar la entrada del SARS-COV-2,(12)

Se ha demostrado que la modificación del PAF por la dieta afecta las manifestaciones de la enfermedad,(13) puesto que la alimentación puede afectar directamente la agregación plaquetaria inducida por PAF, los niveles de este y/o la actividad y expresión de las enzimas metabólicas de PAF, o puede actuar indirectamente modificando su entorno por estrés oxidativo.

Un ejemplo es la dieta mediterránea caracterizada por ingestas elevadas de frutas, verduras, cereales integrales, alimentos fermentados, ingesta moderada de pescado, lácteos y baja ingesta de alimentos procesados. Estos alimentos son ricos en compuestos bioactivos con propiedades antitrombóticas y antiinflamatorias.(14)

HIPOTESIS

Algunos nutrientes pueden reducir el riesgo de complicaciones trombóticas en pacientes adultos de alto riesgo que cursan con COVID-19 al inhibir el factor activador de plaquetas (PAF) y la formación de trombos.

OBJETIVOS

Identificar los nutrientes que puedan favorecer un estado antitrombótico al inhibir al factor activador de plaquetas (PAF) para reducir el riesgo de mortalidad en pacientes adultos de alto riesgo que cursan con COVID-19.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó una Revisión Sistemática en Medline (interfaz PubMed), SciELO y Cochrane para evaluar los diferentes nutrientes que pueden reducir el riesgo de trombosis en pacientes que cursan con COVID-19. De las referencias de esos artículos se extrajeron nuevos artículos para ampliar la búsqueda de estudios.

No se encontró ningún artículo que relacionara directamente algún nutriente con trombosis en COVID-19 por lo que se procedió a buscar los efectos de cada nutriente y sus efectos en la formación de trombos excluyendo la COVID-19.

Los nutrientes seleccionados en este trabajo son los que se propusieron en varias revisiones que podrían ser de utilidad dentro del tratamiento para los pacientes con COVID-19 como antitrombóticos y antiinflamatorios.

RESULTADOS

La dieta y el estilo de vida son factores de riesgo modificables que pueden tener un impacto significativo dentro de la probabilidad de un individuo para desarrollar complicaciones relacionadas con COVID-19. La promoción de una dieta antiinflamatoria y antitrombótica pueden beneficiar o prevenir estas manifestaciones y las comorbilidades que puedan afectar los resultados de estos pacientes. En este trabajo se presentan algunos nutrientes que pueden tener efecto en el estado trombotico de los pacientes que cursan con COVID-19:

Glucosa:

La hiperglucemia es un factor de riesgo importante para el desarrollo de complicaciones en los pacientes con diferentes patologías, una de ellas es el riesgo de desarrollar trombosis.

La tabla 1 muestra los resultados obtenidos en los artículos que hablan sobre la relación que puede existir entre glucosa y riesgo de trombosis, así como de algunas complicaciones relacionadas con COVID-19.

Tabla 1: Hiperglucemia, hiperinsulinemia, riesgo de trombosis y muerte en COVID-19.

Autor	Año	Metodología	Resultados
Isabella D Cooper, <i>et.al.</i> (15)	2020	Teoría para algoritmo de manejo para médicos de primera línea	La hiperinsulinemia aumenta la secreción de citocinas proinflamatorias y la coagulación sanguínea a través del aumento de los factores de coagulación hepática.

			La hiperinsulinemia perturba la fibrinólisis al elevar el inhibidor del activador del plasminógeno tipo1.
Zhenzhou Wang, et.al. (16)	2020	Analizo 132 pacientes entre 56 y 72 años con COVID-19 clasificados en 3 grupos según los niveles de hemoglobina HbA1c.	Se encontró una correlación lineal negativa significativa entre la saturación de oxígeno de la hemoglobina y la HbA1C (p=0,01). HbA1c se asocia con inflamación, hipercoagulabilidad y baja SaO ₂ .
J.K. Yang, et.al. (17)	2006	Se compararon 135 pacientes que habían muerto de SARS con 385 supervivientes y 19 con neumonía.	La proporción de pacientes con diabetes fallecidos fue mayor que en los supervivientes. Los que tenían hipoxemia tenían niveles mas altos de glucosa en ayunas tanto en supervivientes como en fallecidos.

De acuerdo a Isabella D Cooper, *et.al*/la hiperinsulinemia media el desarrollo de trombos por diferentes vías como: la inhibición de la fibrinólisis, la desregulación de la producción de anticoagulantes, aumento de especies reactivas de oxígeno, disminución de la capacidad antioxidante vía depleción de NADH, oxidación y catabolismo de hemo y producción de monóxido de carbono lo que aumenta el riesgo de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. (15)

La glucosa impulsa la secreción de insulina por lo que el consumo excesivo de carbohidratos de manera crónica desarrolla la hiperinsulinemia. Por lo tanto, una disminución de los carbohidratos de la dieta y sus efectos sobre la disminución en la

secreción de insulina conducen a cambios en la presión arterial. Al disminuir la hiperglucemia, hiperinsulinemia y la presión arterial se disminuye el riesgo de inflamación, coagulación y trombosis. (15)

Los niveles de HbA1C se asocian con inflamación, hipercoagulabilidad y baja saturación de oxígeno (SaO₂) en pacientes con COVID-19, por lo que la tasa de mortalidad es mayor en pacientes con hiperglucemia como es el caso de las personas con diabetes. (16)

Ácidos grasos:

Las propiedades anticoagulantes conocidas de los ácidos grasos permiten especular que la suplementación podría tener efectos benéficos sobre la agregación plaquetaria y el riesgo de trombosis en pacientes con COVID-19, aunque su eficacia en COVID-19 aún no ha sido validada.

La tabla 2 nos muestra los resultados de algunos estudios que demuestran la eficacia de los ácidos grasos poliinsaturados en disminuir el riesgo de trombosis y coagulopatía.

Tabla 2: Ácidos grasos y riesgo de trombosis.

Autor	Año	Metodología	Resultados
Kumar S D Kothapalli et.al. (18)	2020	Revisión	El equilibrio de PUFA tiene algún papel que desempeñar en la mayoría de las enfermedades y especialmente en aquellas que se sabe que están relacionadas con moléculas de señalización derivadas los PUFA como la inflamación y la trombosis
Mo Liu, et.al. (19)	2006	Se construyó una serie de plásmidos	La proteína S de SARS-CoV induce la expresión de COX-2 (el cual media

		que contenían fragmentos N-terminales truncados del gen S y se investigo si esa proteína podría inducir la expresión eficaz de COX-2	tanto la inflamación como la trombosis) y de un fragmento N-terminal de Spike.
M Akisu, et.al. (20)	2002	Se dividieron los ratones en 4 grupos unos con dieta estándar sin ácidos grasos poliinsaturados, otros con dieta estándar (grupo 2 y 3) complementada con aceite de pescado durante 3 y 6 semanas más un grupo control.	El estudio mostró que la dieta enriquecida con ácidos grasos n-3 inhibe la generación endógena de PAF y LTB en tejido cerebral hipoxico-isquémico.
Yongsoon Park, William Harris. (21)	2002	Sujetos sanos recibieron placebo de aceite de oliva durante 4 semanas y luego se asignaron aleatoriamente para recibir 4g de esteres etílicos de aceite de	EPA, pero no DHA reduce la activación plaquetaria.

cártamo, EPA o DHA
durante 4 semanas.

Entre los PUFA el ácido araquidónico es precursor de las moléculas de señalización principalmente protrombóticas/proinflamatorias, mientras que el ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosapentaenoico (DPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) son generalmente antitrombóticos/antinflamatorios por varios mecanismos incluida una reducción en la síntesis de tromboxano y PAF.(22)

Un entorno PUFA equilibrado puede ser importante para evitar una tormenta de citocinas intensificado por ciclooxigenasa-2 o la hipercoagulopatía. SARS-CoV induce la ciclooxigenasa-2 (Cox-2) enzima clave para la síntesis de eicosanoides que median tanto la inflamación como la trombosis. (19) Se ha descubierto que una dieta rica en aceite de pescado reduce PAF y LTB. (23)

Selenio:

La deficiencia de selenio puede ser un factor de riesgo de mortalidad por COVID-19. Un estudio realizado en Alemania demostró que los niveles séricos de selenio eran significativamente más altos en los pacientes supervivientes en comparación con los fallecidos.(24) La tabla 3 nos muestra los estudios que relacionan al selenio con riesgo de muerte y trombosis en COVID-19.

Tabla 3: Selenio, complicaciones de trombosis y muerte.

Autor	Año	Metodología	Resultados
Arash, et.al. (24)	2020	Se recolectaron muestras de suero de 166 pacientes con COVID-19 y se analizaron para determinar	El estado de selenio fue significativamente mas alto en las muestras de pacientes COVID-19

		el selenio total y la selenoproteína P y se correlacionaron con las muertes.	supervivientes en comparación con los no supervivientes
Y Sakr, et.al. (25)	2007	Se midieron diariamente el selenio plasmático y los índices de laboratorio de disfunción durante la estancia en UCI de 60 pacientes, para relacionarlos.	El selenio plasmático se correlaciona positivamente con el recuento mínimo de plaquetas, la actividad antitrombina plasmática mínima y la actividad de la proteína C. Las concentraciones más bajas de selenio en plasma se asocian con más daño tisular, presencia de infección o disfunción, fallo orgánico y una mayor mortalidad en UCI.
Y Z Cao, et.al. (26)	2001	Se compararon cultivos de células endoteliales de aorta bovinas suplementadas con selenio con las que tenían deficiencia.	TNF-alfa estimula las células endoteliales aorticas bovinas deficientes en selenio produciendo significativamente más PAF que las suplementadas con selenio, concluyendo que la deficiencia de selenio altera la producción de PAF estimulada por TNF-alfa.

Los niveles de selenio en plasma correlacionan positivamente con el recuento mínimo de plaquetas, la actividad antitrombina plasmática mínima y la actividad de la proteína C en los pacientes en UCI.(25)

La deficiencia de selenio aumenta la proporción de tromboxano A2 a protaciclina I2 en rata, induciendo vasoconstricción y coagulación sanguínea, lo que podría explicar el mecanismo de tromboembolia venosa en pacientes con COVID-19 deficientes en selenio.(27)

La relación entre el selenio y el PAF puede considerarse bajo el prisma de los efectos del selenio sobre el estrés oxidativo y el metabolismo de los fosfolípidos, de manera que la modulación del estrés oxidativo por el selenio podría afectar al metabolismo del PAF. (28)

La producción de PAF aumenta en el caso de deficiencia de selenio en las células endoteliales lo cual puede ser debido a la activación de su enzima biocinética liso-PAF-aciltransferasa. (29) La deficiencia se asocia con trombosis arterial.

Vitamina A:

El ácido retinoico puede modular la expresión genética del receptor de PAF y se ha relacionado inversamente con la actividad de Lp-PLA, una enzima catabólica de PAF, asociada con síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular.(30) La tabla 4 muestra los estudios que relacionan el ácido retinoico con la trombosis.

Tabla 4: Acido retinoico y trombosis

Autor	Año	Metodología	Resultados
Sotirios Tsimikas, et.al. (31)	2009	Se inicio en 1990 y se midió Lp-PLA2 en 765 sujetos de 45 a 84 años en	El aumento de la Lp-PLA se asoció con el síndrome metabólico y ECV.

		1995. Las tasas de mortalidad por enfermedad CV y no CV se midieron entre 1995 y 2005.	Los niveles de retinol mostraron una relación inversa con la actividad de Lp-PLA2 (P=0,002)
Biljana A, et.al. (32)	2015	Incluyo 2506 pacientes con trombosis venosa que se compararon con controles.	La vitamina A mostró un efecto benéfico sobre el riesgo trombótico, aunque este efecto es mínimo.

Vitamina D:

Los informes clínicos relacionan la deficiencia de vitamina D con aumento de episodios trombóticos, ya que la vitamina D controla la expresión de varios genes responsables de la regulación de la proliferación celular, diferenciación, apoptosis y angiogénesis, todos procesos relevantes para los trastornos trombóticos.(33)

Su uso en el caso de COVID-19 sigue en estudio, pero se recomienda suplementar a todos los pacientes que presentan o puedan presentar deficiencia de esta vitamina, ya que se relaciona con una mejor evolución clínica.

Vitamina C:

En un estudio realizado por Tousoulis *et al.* la vitamina C redujo los marcadores de trombosis, como el activador del plasminógeno tisular y el factor von Willebrand en pacientes de alto riesgo con enfermedad cardiovascular y diabetes. También se observó que la vitamina C redujo los niveles de PAF *in vitro* y el estrés oxidativo el cual es un fuerte desencadenante de la síntesis de PAF y sus receptores. (34)

Vitamina E:

De acuerdo a un estudio realizado por K Fukuzawa *et al.* en ratas, la deficiencia de vitamina E está relacionada con una mayor síntesis de PAF inducida por FMLP.(35)

Balestrieri *et.al.* proponen que el alfa-tocoferol o los compuestos licopénicos presentes en el extracto de tomate inhiben la agregación plaquetaria inducida por PAF y su síntesis, reduce la síntesis de PAF en las células endoteliales estimuladas lo que puede disminuir la inflamación.(36) La vitamina E puede afectar los niveles de PAF, su metabolismo y sus acciones sobre plaquetas y, por lo tanto, el estado protrombótico.

DISCUSIÓN

La Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo propuso algunas recomendaciones practicas para el manejo del paciente con COVID-19. Dentro de las recomendaciones se incluye proporcionar cantidades adecuadas de macronutrientes para poder mantener los requerimientos, así como la suplementación suficiente con vitaminas y minerales. (37)

Niveles bajos de micronutrientes se han relacionado con resultados clínicamente adversos, pacientes con peores resultados y mayor mortalidad. (37) Tal es el caso de los pacientes con deficiencia en vitamina D, E y selenio, la cual se ha relacionado con aumento de episodios trombóticos, una mayor síntesis de PAF y un mayor riesgo de mortalidad, por lo que la prevención, el diagnostico y el tratamiento de estas es de gran importancia en pacientes con COVID-19.

La evaluación y el tratamiento nutricional adecuado están bien documentados para reducir de manera efectiva las complicaciones y mejorar los resultados clínicos relevantes en diversas condiciones como la trombosis.

Las plaquetas a través de la liberación de PAF desencadenan la activación de los mastocitos lo que lleva a la inflamación.(38) Los mastocitos son una fuente rica de PAF y son abundantes en los pulmones. Los hallazgos patológicos pulmonares observados en SARS asociados con COVID-19 son causados por la liberación de una tormenta de

citocinas proinflamatorias, siendo los mastocitos una de las fuentes mas ricas de tales citocinas en especial de interleucina 6, que ha sido implicada en el COVID-19.(39) En este proceso proinflamatorio es donde pueden actuar los ácidos grasos insaturados EPA, DPA y DHA por sus propiedades antiinflamatorias.

Las infecciones virales pueden activar monocitos, macrófagos y células endoteliales desencadenando así la producción de citocinas proinflamatorias y la activación de la cascada de coagulación. La inflamación y la coagulación responden a la patogénesis como parte del sistema de defensa, las plaquetas pueden activarse después del reconocimiento de antígeno y pueden recolectar e inactivar directamente patógenos y/o facilitar la eliminación de microorganismos patógenos (Figura 2).

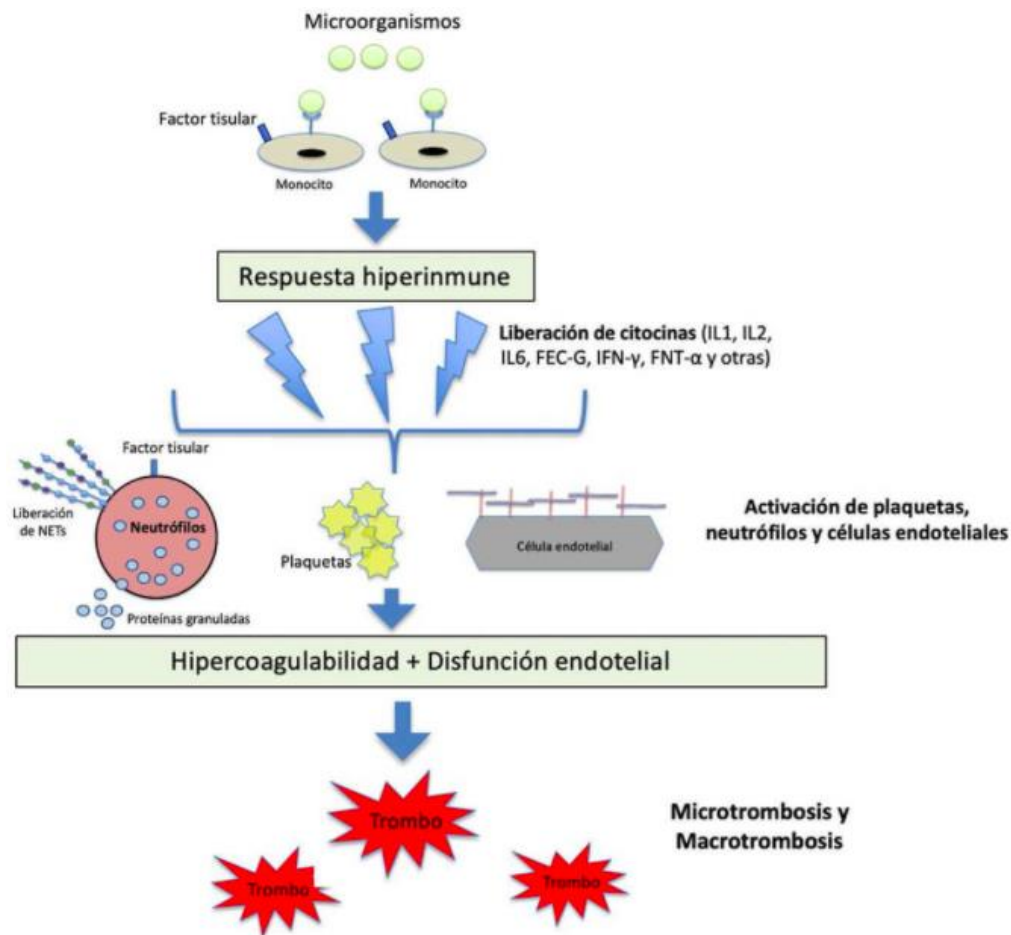


Figura 2: Fisiopatología de la activación de la coagulación en situación de sepsis.

Extraída de: (40)

El sistema del complemento al activarse provoca activación plaquetaria, formación de trombos, disfunción endotelial y coagulación intravascular la cual puede culminar en insuficiencia multiorgánica y muerte en la infección grave por COVID-19. (41) Dados estos hallazgos podemos afirmar que los pacientes con COVID-19 tienen mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas por lo que tendría sentido intentar inhibir la acción de PAF.

Dentro de las investigaciones mencionadas, algunas vitaminas se han relacionado con esta inhibición. Tal es el caso de la vitamina A que actúa modulando su expresión genética, la vitamina E que inhibe la agregación plaquetaria inducida por PAF y la vitamina C que la disminuye.

En el caso de los tratamientos médicos, existen pocas investigaciones y no se ha determinado la dosis óptima de anticoagulantes o agentes plaquetarios, aunado a que en algunos estudios se han observado altas tasas de hemorragia como resultado de los tratamientos.(41)

Dada esta circunstancia la dieta y los factores de riesgo modificables podrían tener un impacto significativo en la probabilidad de la formación de trombos, al igual que el estado nutricional de los pacientes es determinante para el funcionamiento del sistema inmune y su relación con la infección por COVID-19.

Es importante cuidar la calidad y cantidad de los macronutrientes en la dieta de los pacientes con esta patología, ya que los estudios demuestran que niveles altos de glucosa sérica se relacionan con hipercoagulabilidad y baja SaO₂, al igual que con el aumento de insulina, lo cual puede provocar riesgo de trombosis.

Por otra parte, es importante proporcionar cantidades adecuadas de ácidos grasos cuidando el equilibrio entre ellos, con adecuado aporte de EPA y DHA. Aunque su eficacia no ha sido comprobada dentro de esta patología sus propiedades antiinflamatorias, así como anticoagulantes pueden ser de utilidad.

Por lo tanto, la promoción de una dieta saludable caracterizada por propiedades antiinflamatorias y antitrombóticas adecuada en vitaminas, minerales y macronutrientes puede potencialmente beneficiar o prevenir las manifestaciones trombo inflamatorias de los pacientes, lo que puede afectar significativamente la situación de los pacientes con COVID-19. (42)(43)

CONCLUSIONES

Es evidente que las complicaciones trombóticas son un factor de riesgo significativo para los pacientes con COVID-19, por lo que identificar, reutilizar o diseñar terapias y estrategias preventivas para reducir el riesgo de complicaciones trombóticas en COVID-19 es de gran importancia dado su gran impacto.

La efectividad de los tratamientos antitrombóticos y anticoagulantes aún están bajo investigación, por lo que una dieta saludable que contenga inhibidores de PAF puede ayudar tanto a la inflamación como a la trombosis y a prevenir complicaciones de COVID-19.

Los nutrientes presentados en este trabajo no son del todo efectivos para tratar la trombosis por COVID-19 y aun están en investigación, pero la adopción de una dieta saludable incluyendo compuestos como los ácidos grasos insaturados, vitamina A, C, D, E y selenio puede ayudar a prevenir las complicaciones trombóticas, al igual que disminuir el contenido de hidratos de carbono de la dieta para evitar la hiperinsulinemia.

Los estudios futuros deben considerar el efecto de la nutrición sobre los factores relacionados con la trombosis y la inflamación en la COVID-19 y como la nutrición podría desempeñar un papel en la mitigación de posibles complicaciones vasculares y trombóticas.

REFERENCIA

1. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, *et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* . 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
2. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
3. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020 Mar 28;395(10229):1054–62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
4. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, *et al.* Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020 Jul 1;191:145–7. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
5. Bikdeli B, Madhavan M V., Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, *et al.* COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology.* 2020; 2950–73. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
6. BM H, MHS de O, S B, M P, G L. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Jun 25;58(7):1021–8. doi: 10.1515/cclm-2020-0369.
7. L G, S C, M C, M B, S R, D C. COVID-19 Does Not Lead to a “Typical” Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 May 15;201(10):1299–300. doi: 10.1164/rccm.202003-0817LE

8. Zhang S, Liu Y, Wang X, Yang L, Li H, Wang Y, *et al.* SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *J Hematol Oncol* . 2020 Sep 4;13(1).
9. J H, C T, F S, I L-L, M O, X D, *et al.* High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* . 2020 Jun 1;46(6):1089–98. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.
10. Marchandot B, Sattler L, Jesel L, Matsushita K, Schini-Kerth V, Grunebaum L, *et al.* COVID-19 Related Coagulopathy: A Distinct Entity? *J Clin Med*. 2020 May 31;9(6):1651. doi.org/10.3390/jcm9061651
11. Lordan R, Tsoupras A, Zabetakis I, Demopoulos CA. Forty years since the structural elucidation of platelet-activating factor (PAF): Historical, current, and future research perspectives. *Molecules*. MDPI AG; 2019.
12. Yan B, Chu H, Yang D, Sze KH, Lai PM, Yuan S, *et al.* Characterization of the lipidomic profile of human coronavirus-infected cells: Implications for lipid metabolism remodeling upon coronavirus replication. *Viruses*. 2019 Jan 1;11(1). doi: 10.3390/v11010073.
13. Tsantila N, Karantonis HC, Perrea DN, Theocharis SE, Iliopoulos DG, Antonopoulou S, *et al.* Antithrombotic and antiatherosclerotic properties of olive oil and olive pomace polar extracts in rabbits. *Mediators Inflamm*. 2007;2007:11. doi: 10.1155/2007/36204.
14. Ioannis Zabetakis RL. *The Impact of Nutrition and Statins on Cardiovascular Diseases* . United Kingdom: Elsevir; 2019.
15. Cooper ID, Crofts CAP, DiNicolantonio JJ, Malhotra A, Elliott B, Kyriakidou Y, *et al.* Relationships between hyperinsulinaemia, magnesium, vitamin D, thrombosis and COVID-19: rationale for clinical management. *Open Hear*. 2020 Sep;7(2). doi: 10.1136/openhrt-2020-001356.
16. Wang Z, Du Z, Zhu F. Glycosylated hemoglobin is associated with systemic inflammation, hypercoagulability, and prognosis of COVID-19 patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Jun 1;164:108214. doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108214
17. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu BY, *et al.* Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med*. 2006 Jun;23(6):623–8. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x.

18. Kothapalli KSD, Park HG, Brenna JT. Polyunsaturated fatty acid biosynthesis pathway and genetics. implications for interindividual variability in prothrombotic, inflammatory conditions such as COVID-19. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2020 Nov 1;162:102183. doi: 10.1016/j.plefa.2020.102183.
19. Liu M, Gu C, Wu J, Zhu Y. Amino acids 1 to 422 of the spike protein of SARS associated coronavirus are required for induction of cyclooxygenase-2. *Virus Genes*. 2006 Dec ;33(3):309–17. doi: 10.1007/s11262-005-0070-4.
20. M A, A H, M B, M Y, N K. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the generation of platelet-activating factor and leukotriene B4 in hypoxic-ischemic brain in young mice. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2002;67(6):429–33. doi: 10.1054/plef.2002.0453
21. Y P, W H. EPA, but not DHA, decreases mean platelet volume in normal subjects. *Lipids*. 2002 Oct 1;37(10):941–6. doi: 10.1007/s11745-006-0984-1.
22. Kirtland SJ. Prostaglandin E1: A review. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 1988; 165–74.
23. Akisu M, Huseyinov A, Baka M, Yalaz M, Kultursay N. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the generation of platelet-activating factor and leukotriene B4 in hypoxic-ischemic brain in young mice. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids*. 2002;67(6):429–33. doi: 10.1054/plef.2002.0453.
24. Moghaddam A, Heller RA, Sun Q, Seelig J, Cherkezov A, Seibert L, *et al*. Selenium deficiency is associated with mortality risk from COVID-19. *Nutrients*. 2020 Jul 1;12(7):1–13. doi: 10.3390/nu12072098
25. Sakr Y, Reinhart K, Bloos F, Marx G, Russwurm S, Bauer M, *et al*. Time course and relationship between plasma selenium concentrations, systemic inflammatory response, sepsis, and multiorgan failure. *Br J Anaesth*. 2007;98(6):775–84. doi: 10.1093/bja/aem091
26. YZ C, ZS C, JA W, LM S. Selenium modulates 1-O-alkyl-2-acetyl-sn-glycero-3-phosphocholine (PAF) biosynthesis in bovine aortic endothelial cells. *Antioxid Redox Signal*. 2001 Dec 1;3(6):1147–52. doi: 10.1089/152308601317203657.

27. Haberland A, Neubert K, Kruse I, Behne D, Schimke I. Consequences of long-term selenium-deficient diet on the prostacyclin and thromboxane release from rat aorta. *Biol Trace Elem Res*. 2001;81(1):71–8. doi: 10.1385/bter:81:1:71.
28. Liapikos TA, Antonopoulou S, Karabina SAP, Tsoukatos DC, Demopoulos CA, Tselepis AD. Platelet-activating factor formation during oxidative modification of low-density lipoprotein when PAF-acetylhydrolase has been inactivated. *Biochim Biophys Acta (BBA)/Lipids Lipid Metab* . 1994 Jun 2;1212(3):353–60. doi: 10.1016/0005-2760(94)90210-0.
29. Cao YZ, Cohen ZS, Weaver JA, Sordillo LM. Selenium modulates 1-O-alkyl-2-acetyl-sn-glycero-3-phosphocholine (PAF) biosynthesis in bovine aortic endothelial Cells. *Antioxidants Redox Signal*. 2001 Dec 1;3(6):1147–52. doi: 10.1089/152308601317203657.
30. Tsimikas S, Willeit J, Knoflach M, Mayr M, Egger G, Notdurfter M, *et al*. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity, ferritin levels, metabolic syndrome, and 10-year cardiovascular and non-cardiovascular mortality: Results from the Bruneck study. *Eur Heart J*. 2009 Jan 1;30(1):107–15. doi: 10.1093/eurheartj/ehn502.
31. S T, J W, M K, M M, G E, M N, *et al*. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity, ferritin levels, metabolic syndrome, and 10-year cardiovascular and non-cardiovascular mortality: results from the Bruneck study. *Eur Heart J* . 2009 Jan ;30(1):107–15. doi: 10.1093/eurheartj/ehn502
32. BA V, N van R, SC C, FR R, WM L. Vitamin supplementation on the risk of venous thrombosis: results from the MEGA case-control study. *Am J Clin Nutr* . 2015 Mar 1 ;101(3):606–12. doi: 10.3945/ajcn.114.095398.
33. Mohammad S, Mishra A, Ashraf MZ. Emerging role of vitamin d and its associated molecules in pathways related to pathogenesis of thrombosis. *Biomolecules*. 2019 ; 649. doi: 10.3390/biom9110649
34. Tousoulis D, Antoniadis C, Tountas C, Bosinakou E, Kotsopoulou M, Toutouzas P, *et al*. Vitamin C affects thrombosis/fibrinolysis system and reactive hyperemia in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2003 Oct 1;26(10):2749–53. doi: 10.2337/diacare.26.10.2749.

35. Fukuzawa K, Kurotori Y, Tokumura A, Tsukatani H. Vitamin E. Deficiency increases the synthesis of platelet-activating factor (PAF) in rat polymorphonuclear leucocytes. *Lipids*. 1989 Mar;24(3):236–9. doi: 10.1007/BF02535242.
36. Balestrieri ML, De Prisco R, Nicolaus B, Pari P, Moriello VS, Strazzullo G, *et al.* Lycopene in association with α -tocopherol or tomato lipophilic extracts enhances acyl-platelet-activating factor biosynthesis in endothelial cells during oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2004 Apr 15;36(8):1058–67. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.01.014.
37. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Krznaric Z, Nitzan D, *et al.* ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clinical Nutrition*. 2020;1631–8. doi: 10.1016/j.clnu.2020.03.022.
38. Karhausen J, Choi HW, Maddipati KR, Mathew JP, Ma Q, Boulaftali Y, *et al.* Platelets trigger perivascular mast cell degranulation to cause inflammatory responses and tissue injury. *Sci Adv*. 2020;6(12). doi: 10.1126/sciadv.aay6314
39. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, *et al.* Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* . 2020 Jul 1;146(1):128-136.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.008.
40. R L-R, G O, D J, I C, A G-O. Thrombotic Risk and Covid-19: Review of Current Evidence for a Better Diagnostic and Therapeutic Approach. *Arch Bronconeumol*. 2021 Jan 1;57 1:55–64. doi: 10.1016/j.arbres.2020.07.033.
41. Noris M, Benigni A, Remuzzi G. The case of complement activation in COVID-19 multiorgan impact. *Kidney International*. 2020;314–22. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.013.
42. Watson RA, Johnson DM, Dharia RN, Merli GJ, Doherty JU. Anti-coagulant and anti-platelet therapy in the COVID-19 patient: a best practices quality initiative across a large health system. *Hosp Pract*. 2020 Oct 1;48(4):169–79. doi: 10.1080/21548331.2020.1772639.
43. Butler MJ, Barrientos RM. The impact of nutrition on COVID-19 susceptibility and long-term consequences. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020; 53–4. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.040.