



FUNDACIÓN H. A.
BARCELÓ
FACULTAD DE MEDICINA



TRABAJO FINAL DE INVESTIGACIÓN CARRERA: LICENCIATURA EN NUTRICIÓN

DIRECTOR/A DE LA CARRERA:

DRA. NORMA GUEZIKARAIAN

NOMBRE Y APELLIDO DEL AUTOR / LOS AUTORES:

LUISA VERÓNICA CASTRO, ALMA PONCE DELLAERE

TÍTULO DEL TRABAJO:

“ABORDAJE BIBLIOGRÁFICO SOBRE LA APLICACIÓN DE LA DIETA CETOGÉNICA COMO
TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DEL SARS-CoV-2 “

SEDE:

BUENOS AIRES

DIRECTOR/A DE TIF:


DR. GUSTAVO BERTOT

ASESOR/ES:

LIC. CRISTINA VENINI

AÑO DE REALIZACIÓN:

2021

Sede Buenos Aires
Av. Las Heras 1907
Tel./Fax: (011) 4800 0200
 (011) 1565193479

Sede La Rioja
Benjamín Matienzo 3177
Tel./Fax: (0380) 4422090 / 4438698
 (0380) 154811437

Sede Santo Tomé
Centeno 710
Tel./Fax: (03756) 421622
 (03756) 15401364

A Flora Lama y Marcelo Martín Castro, por inspirarnos a continuar este camino. Y, aunque ya no estén físicamente con nosotras, su amor será el faro que nos guíe en nuestra profesión.

Índice

1. Resumen	3
2. Resumen	4
3. Abstract	5
4. Introducción	6
5. Objetivos.....	11
6. Metodología.....	12
7. Marco teórico Análisis e integración de la información	13
7.1 Coronavirus.....	13
7.1.1 Respuesta inmunológica a la infección por SARS-CoV-2.....	14
7.1.2. Alteraciones metabólicas durante la infección por SARS-CoV-2	15
7.1.2.1. Alteraciones en la coagulación	16
7.1.2.2. Alteraciones del metabolismo de la glucosa	17
7.1.2.3. Alteraciones del metabolismo de los lípidos	20
7.2 Dieta cetogénica.....	23
7.2.1 Fundamentos de la dieta cetogénica	24
7.2.2 Efecto modulador del ayuno intermitente y consumo de ácidos grasos de cadena media (AGCM) sobre la CSS	25
7.2.3. Efecto de la suplementación de cetonas exógenas sobre el metabolismo	26
7.2.4. Potencial efecto benéfico de una dieta cetogénica sobre la hiperglucemia en la infección por SARS-COVID19.....	27
7.2.5. Sistemas de suplementación de lípidos bioactivos para inhibir la infección por SARS-CoV-2.....	29
7.2.6. Limitaciones de la dietoterapia cetogénica	34
8. Discusión y conclusiones.....	34
9. Referencias Bibliográficas	37

1. Resumen

“ABORDAJE BIBLIOGRÁFICO SOBRE LA APLICACIÓN DE LA DIETA CETOGÉNICA COMO TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DEL SARS-CoV-2 “

Introducción: al final del 2019, el COVID-19 irrumpió causando una pandemia que provocó la muerte de millones de habitantes alrededor del mundo. Numerosos estudios han demostrado que el SARS-CoV-2, virus responsable de la enfermedad, infecta al huésped al unirse a los receptores ECA-2 presentes en la superficie de las células, desencadenando una excesiva secreción de citoquinas pro-inflamatorias que conducen al desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda. Por lo tanto, parece esencial elaborar estrategias preventivas eficaces para proteger a la población en riesgo de desarrollar una forma grave de COVID-19.

Las dietas cetogénicas, bajas en carbohidratos y altas en grasas, son ampliamente conocidas por su uso como estrategia nutricional en el descenso de peso, en el tratamiento dietoterápico para patologías neurodegenerativas, así como por su acción antiinflamatoria.

Esta revisión se centra en las últimas investigaciones científicas, que permiten considerar a la dieta cetogénica como una estrategia preventiva frente a la lucha contra las formas graves de COVID-19.

Objetivos: explorar los usos terapéuticos potenciales de la dieta cetogénica en las infecciones por SARS-CoV-2, tanto en la prevención de la enfermedad, como en la enfermedad ya declarada.

Metodología: la búsqueda bibliográfica para la presente revisión se ha hecho en PubMed e incluye trabajos originales y revisiones temáticas pre aprobados y aprobados para publicación y de acceso libre desde diciembre de 2019 hasta octubre de 2021 con temas de revisión obligatoria en inglés y español.

Conclusión: esta revisión bibliográfica, con el posterior análisis de los trabajos de investigación seleccionados, nos indica que existe cierta efectividad en la atenuación de la sintomatología del SARS-CoV-2, habiendo implementado una dieta cetogénica. A pesar de esta cierta eficacia demostrada, aún no es posible definir a la dieta cetogénica como un tratamiento coadyuvante estandarizado, necesitándose la realización de más ensayos clínicos.

Palabras clave: SARS-COV-2, COVID-19, Dieta cetogénica, Keto diet, Cetosis, VLCD diet.

2. Resumo

Introdução: no final de 2019, o COVID-19 irrompeu causando uma pandemia que provocou a morte de milhões de habitantes em todo o mundo. Numerosos estudos demonstraram que o SARS-CoV-2, o vírus responsável pela doença, infecta o hospedeiro ligando-se aos receptores ECA-2 presentes na superfície das células, desencadeando uma excessiva secreção de citocinas pró-inflamatórias que levam ao desenvolvimento da síndrome de dificuldade respiratória aguda. Portanto, parece essencial desenvolver estratégias preventivas eficazes para proteger a população em risco de desenvolver uma forma grave de COVID-19.

As dietas cetogênicas, pobres em carboidratos e ricas em gorduras, são amplamente conhecidas por sua utilização como estratégia nutricional na perda de peso, nas dietas terapêuticas para patologias neurodegenerativas, bem como por sua ação anti-inflamatória.

Esta revisão enfoca as pesquisas científicas mais recentes, que permitem considerar a dieta cetogênica como estratégia preventiva no combate às formas graves de COVID-19.

Objetivos: explorar os potenciais usos terapêuticos da dieta cetogênica nas infecções por SARS-CoV-2, tanto na prevenção da doença quanto na doença já declarada.

Metodologia: a pesquisa de literatura para a presente revisão foi feita no PubMed e inclui artigos originais e revisões temáticas pré-aprovados e aprovados para publicação e acesso aberto de Dezembro de 2019 a Outubro de 2021 com tópicos de revisão obrigatória em inglês e espanhol

Conclusão: esta revisão bibliográfica, com posterior análise dos trabalhos de investigação seleccionados, indica que existe alguma eficácia na atenuação da sintomatologia do SARS-CoV-2, tendo implementado uma dieta cetogênica. Apesar desta certa eficácia demonstrada, ainda não é possível definir a dieta cetogênica como um tratamento coadjuvante normalizado, fazendo-se necessários mais ensaios clínicos.

Palavras-chave: SARS-COV-2, COVID-19, dieta Cetogénica, dieta Keto, Cetose, dieta VLCD.

3. Abstract

Introduction: by the end of 2019, COVID-19 broke out causing a pandemic that killed millions of people around the world. Numerous studies have shown that SARS-CoV-2, the virus responsible for the disease, infects the host by binding to ACE-2 receptors present on the surface of cells, triggering excessive secretion of pro-inflammatory cytokines leading to the development of acute respiratory distress syndrome. Therefore, it seems essential to develop effective preventive strategies to protect the population at risk of developing a severe form of COVID-19.

Ketogenic diets, low in carbohydrates and high in fat, are widely known for their use as a nutritional strategy in weight loss, in dietary therapy for neurodegenerative pathologies, as well as their anti-inflammatory action.

This review focuses on the latest scientific research, which allows us to consider the ketogenic diet as a preventive strategy in the fight against severe forms of COVID-19.

Objectives: to explore the potential therapeutic uses of the ketogenic diet in SARS-CoV-2 infections, both in the prevention of the disease and in the already declared disease.

Methods: the bibliographic search for the present review was performed in PubMed and includes original papers and thematic reviews pre-approved and approved for publication and free access from December 2019 to October 2021 with mandatory review topics in English and Spanish.

Conclusion: this bibliographic review, with the subsequent analysis of the selected research papers, indicates that there is some effectiveness in attenuating SARS-CoV-2 symptomatology, having implemented a ketogenic diet. In spite of this certain demonstrated efficacy, it is still not possible to define the ketogenic diet as a standardized adjuvant treatment, and more clinical trials are needed.

Keywords: SARS-COV-2, COVID-19, Ketogenic diet, Keto diet, Ketosis, VLCD diet.

4. Introducción

La pandemia de SARS-COV-2 se inició en diciembre de 2019 en Wuhan, provincia de Hubei (China). Al 10 de octubre de 2021, el SARS-CoV-2 ha infectado en todo el mundo a 237.470.988 personas y han muerto 4.846.224. América es el continente con mayor cantidad de casos confirmados (91.325.885 y 2.0241.923 fallecidos), seguido por Europa con 71.863.813 casos confirmados y 1.360.102 muertes (1). Argentina registra 5.268.653 casos confirmados y 115.582 muertos (2).

El SARS (síndrome respiratorio agudo grave) es el estadio grave de la infección por el SARS-COV-2 producido por un daño masivo alveolar y una falla respiratoria progresiva (3).

La evidencia reciente sugiere que el subgrupo de pacientes que tiene clínica más grave de SARS-COV-2 y requieren hospitalización en unidades de cuidados intensivos, puede tener un síndrome de tormenta de citoquinas (CSS por sus siglas en inglés, *cytokine storm syndrome*). El CSS se caracteriza por presentar un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y choque séptico, seguidos de insuficiencia multiorgánica y coagulación intravascular diseminada (CID), que representan las principales causas de mortalidad (4).

El CSS parece deberse a la hiperactivación del sistema inmunitario innato ante la infección por SARS-CoV-2 y a la hiperproducción de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias en pacientes con enfermedad más grave. Se observa con mayor frecuencia en pacientes con diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares u obesidad (5). La obesidad se caracteriza por una inflamación crónica sistémica, aumento de la activación del sistema del complemento y secreción de interleuquina (IL) -6 (6).

En SARS-COV-2, la neumonía intersticial causa hipoxemia significativa, lo que reduce de manera relevante la capacidad energética en las células epiteliales alveolares tipo II (ATII) y los macrófagos alveolares; y aumenta la captación y utilización de glucosa a través de la glucólisis para obtener energía. Se reduce la fosforilación oxidativa (OXPHOS) en las mitocondrias y la gluconeogénesis; sin embargo, las especies

reactivas de oxígeno (ROS) y la liberación de citoquinas aumentan, como se observó previamente en el SARS (7).

SARS-CoV-2 infecta células a través de la unión de una proteína de su superficie, la proteína S, con el receptor ECA-2 (enzima convertidora de angiotensina 2), principalmente las células ATII, que representan la primera línea de inmunidad alveolar innata (7). Las células ATII liberan citoquinas y quimioquinas que activan los macrófagos alveolares y conducen a la migración de neutrófilos. Debido a factores genéticos y epigenéticos, la intensidad de la producción de citoquinas por los macrófagos es variable y, si es excesiva, podría ser perjudicial y provocar SDRA (8).

En el curso del SDRA, se describe la presencia de neutrófilos en los pulmones y se ha propuesto que las especies reactivas derivadas de la mieloperoxidasa leucocitaria (MPO, presente en los neutrófilos) son responsables del desarrollo de la lesión del tejido pulmonar (8). La MPO puede modular la respuesta inmunitaria activando macrófagos. La exposición de macrófagos a MPO *in vitro* da como resultado la liberación del factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), niveles bajos de interferón - gamma (IFN- γ) y un aumento de la citotoxicidad dependiente de macrófagos (9).

Es bien sabido que la diabetes y la obesidad a menudo se asocian con una respuesta inflamatoria alterada, lo que conduce a una mayor vulnerabilidad del huésped a nuevas situaciones inflamatorias, como infecciones y fiebre.

En un modelo animal de diabetes inducida se demostró que el número de macrófagos aumenta en los tejidos debido a la creciente infiltración de monocitos y la proliferación de macrófagos *in situ* (10).

La diabetes, la obesidad y la hipertensión tienen, como denominadores comunes menores, la inflamación crónica de bajo grado y los niveles plasmáticos elevados de MPO, que podrían estar relacionados con la hiperactivación fagocítica pulmonar y el CSS. La MPO podría amplificar el estrés oxidativo en hipertensión en presencia de hiperglucemia (9,11).

Zhang y col. demostraron que, en condiciones de sobrecarga de glucosa y alta producción de lactato, la unión de la señalización antiviral mitocondrial (MAVS) al lactato en las células ATII, interrumpe la localización de MAVS / mitocondrias y, en consecuencia, reduce la producción de interferón inmune de tipo I (IFN I); estos fenómenos juegan un papel vital en la defensa del huésped contra los virus (12). Este hecho podría explicar por qué el SARS generó una respuesta de IFN más débil que los virus inductores de IFN tradicionales (13).

Sukkar, S G y Bassettihan (14) proponen que una dieta cetogénica eucalórica (EKD), que reduce el aporte dietético oral de glucosa, podría favorecer el proceso antiinflamatorio a través de la modulación del metabolismo inmunológico.

La modulación metabólica inducida por una dieta cetogénica (KD) podría afectar los siguientes cuatro objetivos:

- inhibiría de los macrófagos M1
- activaría de los macrófagos M2
- desinhibiría de la producción de IFN-I inducida por la sobreproducción de lactato
- disminuiría de la síntesis de virus en las células

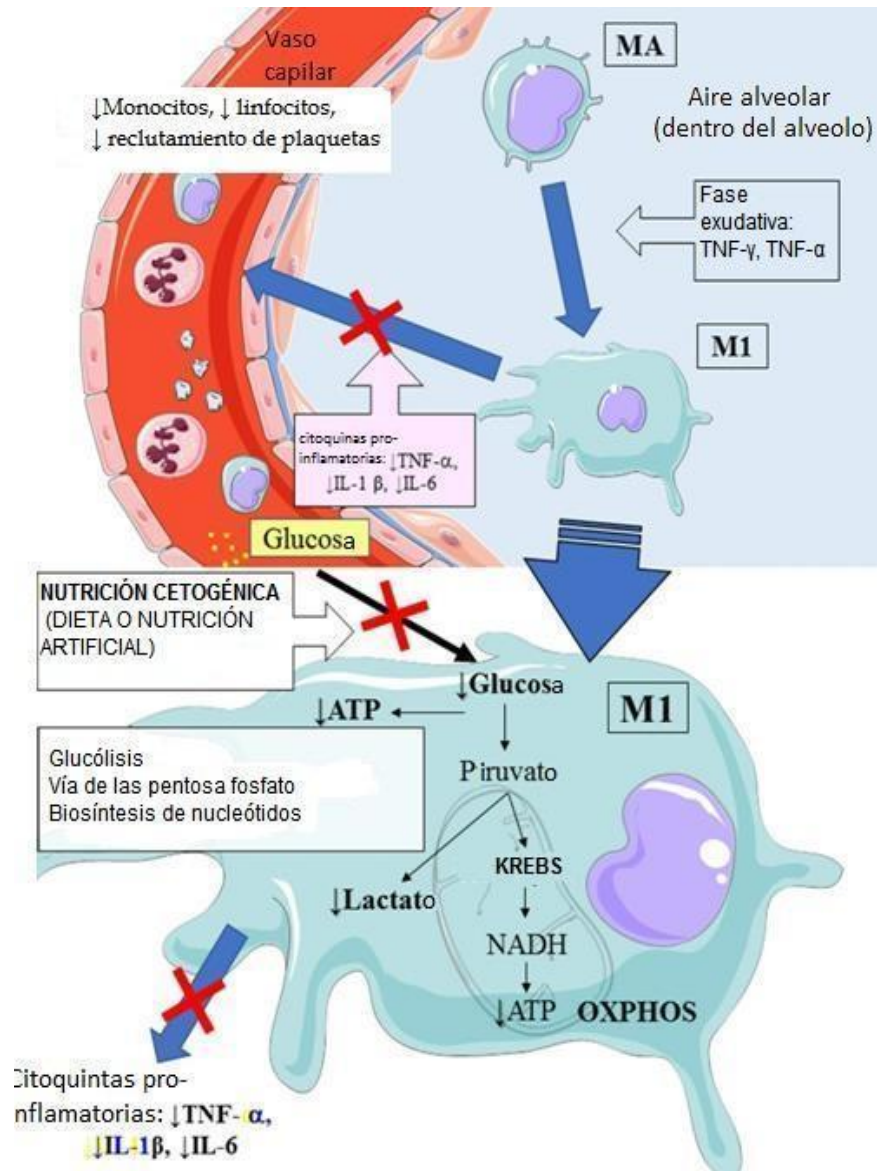
La reducción de la captación de glucosa por los macrófagos M1 representaría el principal objetivo del tratamiento metabólico del CSS, dado que la glucólisis aeróbica es una de las principales vías por la que se produce el ATP en los macrófagos M1 activados y les permite llevar a cabo funciones efectoras, como la producción de citoquinas inflamatorias (9). Es importante destacar, de igual manera, que los macrófagos activados consumen oxígeno para la producción de especies reactivas de oxígeno (tienen disminuidos Krebs y OXPHOS).

En segundo lugar, una EKD podría ser ventajosa para el metabolismo de los macrófagos M2 anti-inflamatorios ya que se alimentan mejor mediante la oxidación de los ácidos grasos en las mitocondrias. Estas células antiinflamatorias, que derivan de las células M1, aparecen en la fase de rehabilitación de la LPA / SDRA y limitan las citoquinas proinflamatorias en el espacio alveolar mediante la producción de citoquinas antiinflamatorias (15).

Si bien hay evidencias de metabolismo aeróbico de glutamina y glucólisis; los macrófagos M2 expresan predominantemente enzimas OXPHOS, por lo que una EKD podría garantizar la disponibilidad de ácidos grasos libres, que son un aporte de combustible óptimo para estas células.

En tercer lugar, debido a que la modulación de la carga de glucosa podría reducir la producción de lactato, habría una mejor producción de IFN-I, que es inhibida por la producción excesiva de lactato (12).

Recientemente, Bojkova y col., en un estudio *in vitro* de la proteómica de las células huésped infectadas con SARS-COV-2, observaron que al manipular la vía de la glucólisis con el inhibidor de la glucólisis “desoxi-D-glucosa” (un inhibidor de la hexoquinasa que es eficaz contra otros virus cultivados), se logró inhibir, además, la replicación de SARS-COV-2 en las células Caco-2. Dado que los agentes que reducen la actividad de la glucólisis podrían ser agentes terapéuticos potenciales para el tratamiento de SARS-COV-2, podría obtenerse un efecto antiglucolítico similar mediante una KD (16).



(Figura 1). Potenciales efectos de una EKD sobre la hiperactivación fagocítica. Una EKD podría reducir la disponibilidad de glucosa para la glucólisis aeróbica (efecto similar al de Warburg) en macrófagos M1. El objetivo principal de este enfoque es inhibir la hiperactivación de fagocitos M1, que provoca la sobreproducción de citoquinas proinflamatorias (IFN-g, TNF- α e IL-1 b), lo que lleva a una acumulación excesiva de monocitos, neutrófilos y plaquetas de la sangre. Fuente: (17).

5. Objetivos

El objetivo general de este trabajo final de investigación es explorar los usos terapéuticos potenciales de la dieta cetogénica en las infecciones por SARS-CoV-2, tanto en la prevención de la enfermedad, como en la enfermedad ya declarada.

Los objetivos específicos son:

- Reseñar y comparar los estudios realizados hasta el momento sobre la nutrición y su impacto en el desarrollo de la enfermedad.
- Comparar los estudios globales que vinculan a la dieta cetogénica con un mejor pronóstico para los pacientes con COVID-19 que hayan sido sometidos a tratamiento nutricional.
- Investigar el vínculo entre la cetogénesis y la prevención de la progresión de la cascada inflamatoria en la tormenta de citoquinas.
- Exponer las bases bioquímicas, fisiológicas y nutricionales que hacen posible un vínculo entre la dieta cetogénica y un mejor pronóstico en los pacientes con covid 19.

6. Metodología

Diseño metodológico:

- La búsqueda bibliográfica para la presente revisión se ha hecho en PubMed y Scielo e incluye trabajos originales y revisiones temáticas pre aprobados y aprobados para publicación y de acceso libre desde diciembre de 2019 hasta octubre de 2021 con temas de revisión obligatoria.
- Estudio de carácter descriptivo y retrospectivo.

Materiales y método:

- Las fuentes de información se obtuvieron de documentos 1º, 2º y 3º.
- Revisión sistemática de documentos o informes de sociedades del área de la salud tanto, de carácter empírico, teórico, crítico, analítico y metodológico, tesis doctorales, bases de datos bibliográficas referidas a la dieta cetogénica y su uso terapéutico para atenuar los procesos fisiopatológicos en la infección por SARS-CoV-2.
- Los términos utilizados para la búsqueda han sido tanto en inglés como en español: «SARS-COV-2», «COVID-19», «Dieta cetogénica», «Keto diet», «Cetosis», «VLCD diet», cruzados con los principales temas tratados en esta revisión.

7. Marco teórico Análisis e integración de la información

7.1 Coronavirus

El SARS-CoV-2 se clasifica dentro del género *Betacoronavirus*, subfamilia *Orthocoronavirinae* y familia *Coronaviridae*; y causa, como indican sus siglas en inglés, un SARS.

Los coronavirus son virus ARN monocatenarios positivos que tienen forma esférica y desde su superficie, unas proteínas en forma de punta o espiga de las cuales deriva su nombre por su semejanza con una “corona solar”. Además, están envueltos por una bicapa lipídica derivada de la membrana de la célula huésped, y constituidos por cuatro proteínas estructurales que son la proteína espiga (S), membrana (M), envoltura (E) y nucleocápside (N), además de una hemaglutinina-esterasa (18).

La proteína S es una proteína fuertemente glicosilada que forma las puntas homotriméricas en la superficie de la partícula viral y juega un rol fundamental en la infección por COVID-19 ya que es la responsable del ingreso del virus en las células huésped. Esta proteína está formada por dos subunidades: S1 y S2, que se escinden dentro de las vesículas endocíticas durante el ingreso del virus (19).

La proteína M es la más abundante en la estructura viral, por lo que determina su forma; mientras que la proteína E se encuentra en pequeñas cantidades y se encarga de la liberación de las partículas virales de las células huésped. Ambas proteínas orquestan el ensamblaje del virus y la formación de las envolturas virales maduras (20). La proteína N se encuentra en el núcleo interactuando con el ARN viral y dando forma a la nucleocápside. Esta proteína es necesaria para el empaquetamiento del ARN viral durante su ensamblaje (21). La hemaglutinina-esterasa (HE) es una proteína presente en la superficie del SARS-CoV-2, que se fija a residuos de ácido siálico en la membrana plasmática de la célula huésped y la esterasa hidroliza grupos acetilo. Las características de la HE podrían potenciar el ingreso a las células huésped y la patogénesis de los coronavirus (22).

Para que el virus ingrese a las células huésped se requiere que el RBD (dominio de unión al receptor) de la subunidad S1 de la proteína S actúe como mediadora para unir al virus con los receptores celulares; mientras que la subunidad S2 es la mediadora de los eventos de fusión entre la membrana viral y celular (23).

Diferentes receptores celulares han sido descritos para los coronavirus. Se cree que para el SARS-CoV-2, al igual que para el SARS-CoV-1, el receptor es la ECA-2 presente en las células del tracto respiratorio inferior. La proteína S de la superficie del virus es la que se une a este receptor ECA-2, siendo un punto crítico para la entrada del virus a las células (24). La afinidad del SARS-CoV-2 por el receptor ECA-2 es incluso mayor que la del SARS-CoV-1. Durante el ingreso del virus en las células huésped, las subunidades S1 y S2 de la proteína S se tienen que escindir en diferentes puntos por diferentes proteasas, según el tipo de coronavirus.

El resultado de la fusión de las membranas viral y celular es la liberación del genoma viral en el citoplasma de la célula huésped. Cuando se han producido suficientes proteínas estructurales y ARN viral, se produce su ensamblaje y gemación en el retículo endoplasmático y aparato de Golgi, con la consiguiente formación y liberación de viriones (24) que generarán la infección por SARS-CoV-2.

El grave deterioro producto de esta infección, se debe a una intensa respuesta inflamatoria contra el SARS-CoV-2.

7.1.1 Respuesta inmunológica a la infección por SARS-CoV-2

Durante la infección, SARS-CoV-2 infecta a los macrófagos, células dendríticas y otras células presentadoras de antígenos, lo que conduce a la activación de linfocitos T (LT), diferenciación y posterior liberación de una gran cantidad de citoquinas.

El sistema inmune innato del huésped detecta infecciones virales mediante el uso de receptores de reconocimiento de patrones (PRR) para reconocer patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), como lipoproteínas, proteínas, lípidos y

ácidos nucleicos de origen viral. Posteriormente, se activan los factores de transcripción NF- κ B, IRF3 y las vías de proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) que inducen la expresión de factores inflamatorios (25).

Los mastocitos que están presentes en la submucosa del tracto respiratorio y en la cavidad nasal, representan una barrera de protección contra los microorganismos y pueden ser activados por los virus. Dicha activación, libera moléculas inflamatorias tempranas, como la histamina y las proteasas, mientras que la activación tardía desencadena la producción de miembros de la familia IL-1 proinflamatoria, incluyendo IL-1, IL-6 e IL-33 (26).

Estos procesos conducen a la activación y diferenciación de los LT colaboradores (LTH) con producción de citoquinas involucradas en la amplificación de la respuesta inmune (25).

La liberación desmedida e incontrolada de citoquinas proinflamatorias se denomina "*tormenta de citoquinas*". Clínicamente, la CSS se presenta como una inflamación sistémica e insuficiencia orgánica múltiple, donde el metabolismo del huésped se ve comprometido debido al aumento de los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS) y especies reactivas de nitrógeno (RNS) que dañan, disminuyen o inactivan muchas enzimas del metabolismo central, incluido el complejo piruvato deshidrogenasa (PDC). Esto conduce a una crisis de redox y energía que disminuye la proliferación de LB y LT, resultando en la muerte celular.

La evidencia clínica ha demostrado que los pacientes graves de COVID-19 tienen un perfil elevado de citoquinas como se observó anteriormente en el SARS-CoV-1 y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) (27).

7.1.2. Alteraciones metabólicas durante la infección por SARS-CoV-2

Los virus son parásitos intracelulares obligados que dependen del metabolismo de la célula huésped para poder adquirir las materias primas y la energía necesarias para realizar sus procesos biológicos. Las infecciones virales alteran el metabolismo del huésped, en particular la glucólisis y la síntesis de ácidos grasos (28) para crear un

ambiente óptimo para la replicación y la propagación del virus en el cuerpo humano. Esta alteración del metabolismo en la célula huésped, es de vital importancia para proporcionar altos niveles de sustratos específicos necesarios, para la producción y el ensamblaje del virión.

El virus se beneficia de la alteración del metabolismo del huésped, cuando accede a los nucleótidos para realizar la replicación de su genoma. Además, esta relación con el huésped lo provee de aminoácidos para el ensamblaje del virión, le permite utilizar carbohidratos como fuente de energía, ácidos grasos para la formación de la envoltura viral; y también, aprovecha la presencia de glicoproteínas. De hecho, el estado metabólico de los huéspedes que han contraído el virus, su tipo de dieta, el sexo, la edad, el estilo de vida y los factores ambientales a los que han estado expuestos; al igual que su condición médica, determinan el pronóstico de los casos y la gravedad clínica de las infecciones por SARS-CoV-2 (29).

7.1.2.1. Alteraciones en la coagulación

Una de las manifestaciones metabólicas que se observan en una alta proporción de pacientes con COVID-19 fueron los eventos tromboticos, a una tasa mucho más alta que en otros tipos de infecciones pulmonares (30). Los microtrombos capilares alveolares son nueve veces más frecuentes en pacientes con COVID-19 que en personas con gripe, y ocurren en el 80-100% de los casos graves. Estos pacientes presentan coágulos de sangre diseminados a través de los pulmones asociados con niveles elevados de marcadores tromboticos como fibrinógeno, trombina, plasmina y dímero D (31). Los coágulos de sangre son responsables de la embolia pulmonar, el ataque cardíaco y el accidente cerebrovascular, y también podrían contribuir a una caída dramática en los niveles de oxígeno en la sangre en casos graves de COVID-19. Se ha reportado que esta coagulopatía surge de un mecanismo de tromboinflamación. La infección y destrucción de las células endoteliales (EC) que expresan el receptor ECA-2 desencadenan una intrincada cascada de eventos inflamatorios y procoagulantes. En condiciones fisiológicas normales, las EC inactivas

preservan la homeostasis vascular, aseguran la integridad y la función de la barrera, previniendo la inflamación e inhibiendo la coagulación mediante la expresión de enzimas anticoagulantes y la producción del glucocáliz, una capa protectora de glicoproteínas y glicolípidos con propiedades anticoagulantes. La infección de las EC por SARS-CoV-2 es responsable de una piroptosis endotelial masiva, una forma altamente inflamatoria de apoptosis celular (32), asociada con la interrupción del glucocáliz, la exposición de la membrana basal y la activación de factores procoagulantes (por ejemplo, P-selectina, factor von Willebrand, moléculas de adhesión leucocitaria y fibrinógeno). Además, las EC pulmonares son células presentadoras de antígenos que desempeñan un papel en la vigilancia inmunitaria contra los patógenos respiratorios. En consecuencia, las EC infectadas también liberan ROS, quimiocinas proinflamatorias y citoquinas como la IL-6 (33). La endotelitis pulmonar resultante, contribuye a la hiperactivación inmune innata, promueve la infiltración de células inflamatorias (como la de los neutrófilos) y exacerba la CSS (32). Es importante destacar que, como se mencionó anteriormente, la invasión del SARS-CoV-2 también provoca especialmente la internalización de ECA-2. La acumulación resultante de Ang II en el endotelio amplifica el estado proinflamatorio e induce una vasoconstricción pulmonar local que, combinada con los efectos procoagulantes y proinflamatorios del virus, degenera a un fenotipo trombótico severo. La trombosis microcirculatoria alveolar puede degenerar a una coagulopatía intravascular diseminada sistémica, asociada con un patrón pro-hemorrágico que exacerba la lesión orgánica y aumenta el riesgo de mortalidad. Los pacientes que presentan desregulación del metabolismo de la glucosa pueden estar particularmente en riesgo de estas complicaciones trombóticas (34).

7.1.2.2. Alteraciones del metabolismo de la glucosa

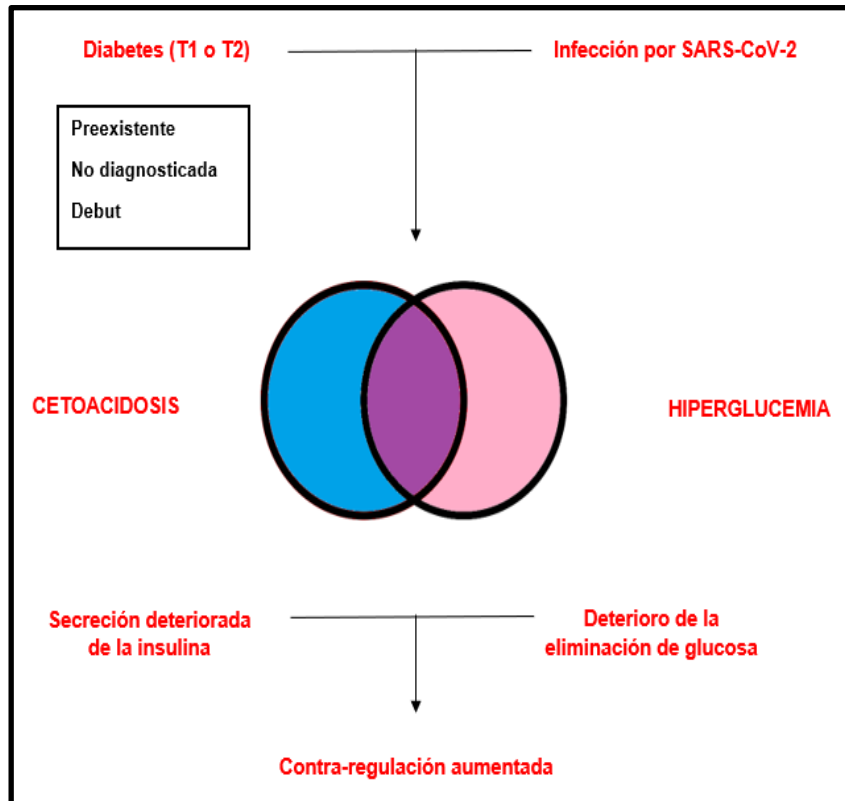
La glucosilación y la glucólisis son dos procesos clave necesarios para la entrada y replicación viral y, por lo tanto, secuestrar estos procesos metabólicos es de importancia crítica para la infección. Una de las modificaciones metabólicas habituales

es el cambio a la glucólisis como principal vía energética, para proporcionar al virus ATP sin requerir oxígeno, pero que necesita un aumento en la absorción de glucosa extracelular. Para lograr esto, los virus inducen la expresión del transportador de glucosa, la absorción de glucosa, la expresión de enzimas glucolíticas (hexoquinasa-II) y la producción de ácido láctico, entre 8-12 h después de la infección (35).

Investigadores del *Blue Brain Project* de Ginebra, Suiza (36), describieron que el metabolismo anormal de la glucosa no sólo puede ser un fuerte predictor de la gravedad de la enfermedad, sino que probablemente sea la razón fundamental por la que algunas personas sufren una forma más grave de COVID-19 que otras.

Además, la especificidad de los virus reside, entre otros, en su receptor de unión, es decir, ECA-2 en el caso de los virus SARS-CoV. ECA-2 es un efector del sistema RAAS (Sistema renina-angiotensina-aldosterona) que convierte la angiotensina II (Ang II) en angiotensina 1–7. Tras la unión del SARS-CoV-2 a su receptor, el complejo virus-receptor se internaliza, lo que lleva a la inactivación de ECA-2 y, en consecuencia, a un aumento extracelular de la concentración de Ang II: primero localmente y luego sistémicamente (37). La acumulación de Ang II tiene numerosas consecuencias fisiológicas, como un aumento de la permeabilidad endotelial, vasoconstricción, inflamación y trombosis; y además causa desregulación glucémica y aumento de la resistencia a la insulina. De hecho, los niveles plasmáticos de Ang II aumentan en pacientes infectados por SARS-CoV-2 en comparación con individuos sanos, lo que se ha asociado con la carga viral y la lesión pulmonar y sugiere que la inactivación de ECA-2 está específicamente implicada en la gravedad de la enfermedad (38).

Por último, la hiperglucemia en el SARS-CoV-2 tiene múltiples causas y probablemente implica un deterioro de la utilización de la glucosa, así como una disminución de la secreción de insulina (figura 2).

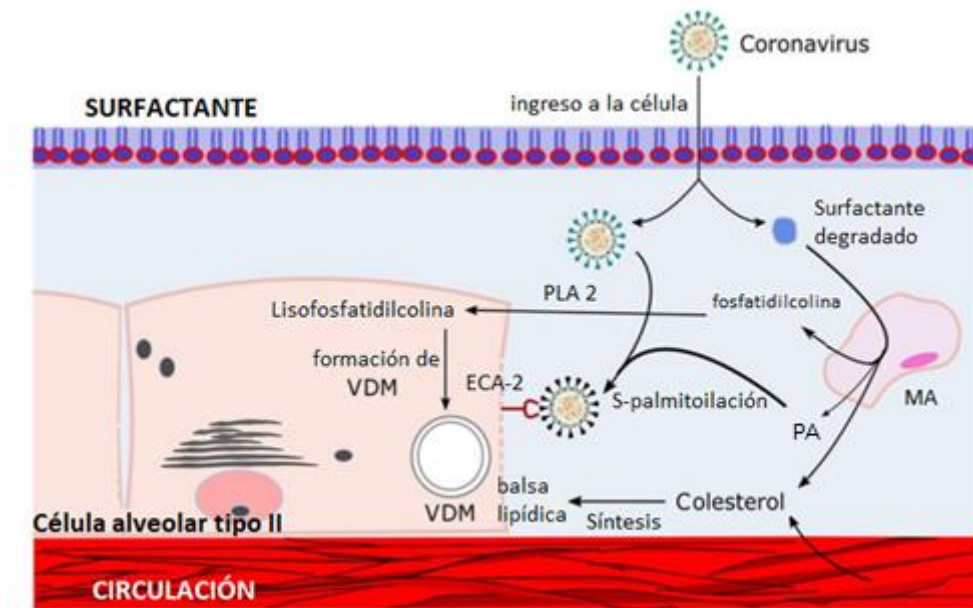


(Figura 2): Factores que influyen en la contrarregulación aumentada. Fuente: elaboración propia.

Cualquier estado inflamatorio puede causar resistencia a la insulina y aumentar la producción hepática de glucosa a través del aumento de las hormonas contrarreguladoras, la liberación de citoquinas y lípidos, y la lesión directa de los hepatocitos. Además, la inflamación puede perjudicar la captación periférica de glucosa a través de la inmovilización, el desgaste muscular, las citoquinas y las anomalías de fluidos/electrolitos que alteran la permeabilidad de la membrana. La obesidad es otro factor de riesgo importante, dado que la inflamación local del tejido adiposo puede servir como un posible factor unificador del deterioro del metabolismo de la glucosa, la inflamación y las respuestas inmunitarias.

7.1.2.3. Alteraciones del metabolismo de los lípidos

La adhesión del virus al receptor de la célula huésped depende de los lípidos. La entrada de SARS-CoV-2 está mediada por la unión de la proteína de espícula viral (proteína S) al receptor ECA-2, que se localiza en microdominios ricos en colesterol dentro de las balsas lipídicas (39).



(Figura 3) Papel de los lípidos del huésped en la entrada e invasión viral. ECA-2 (enzima convertidora de angiotensina 2); MA (macrófago alveolar); VDM (vesícula de doble membrana); PLA2 (fosfolipasa A2); PA (ácido palmítico). Fuente: (40)

Las balsas lipídicas son regiones de la membrana plasmática, caracterizadas por altas concentraciones de esfingolípidos (esfingomielina y esfingoglucolípidos) y colesterol. Por lo tanto, el colesterol aumenta la expresión del receptor ECA-2 y facilita, entonces, la interacción entre la proteína S y el receptor ECA-2 (41). La S-palmitoilación es un proceso único de lipidación de proteínas, esencial para la invasión viral (42). Se ha informado que la S-palmitoilación de la proteína S del SARS-CoV-2 facilita su anclaje y fusión con el receptor de la membrana celular del huésped como se muestra en la figura 3. Por otro lado, se ha descrito que el receptor *scavenger*

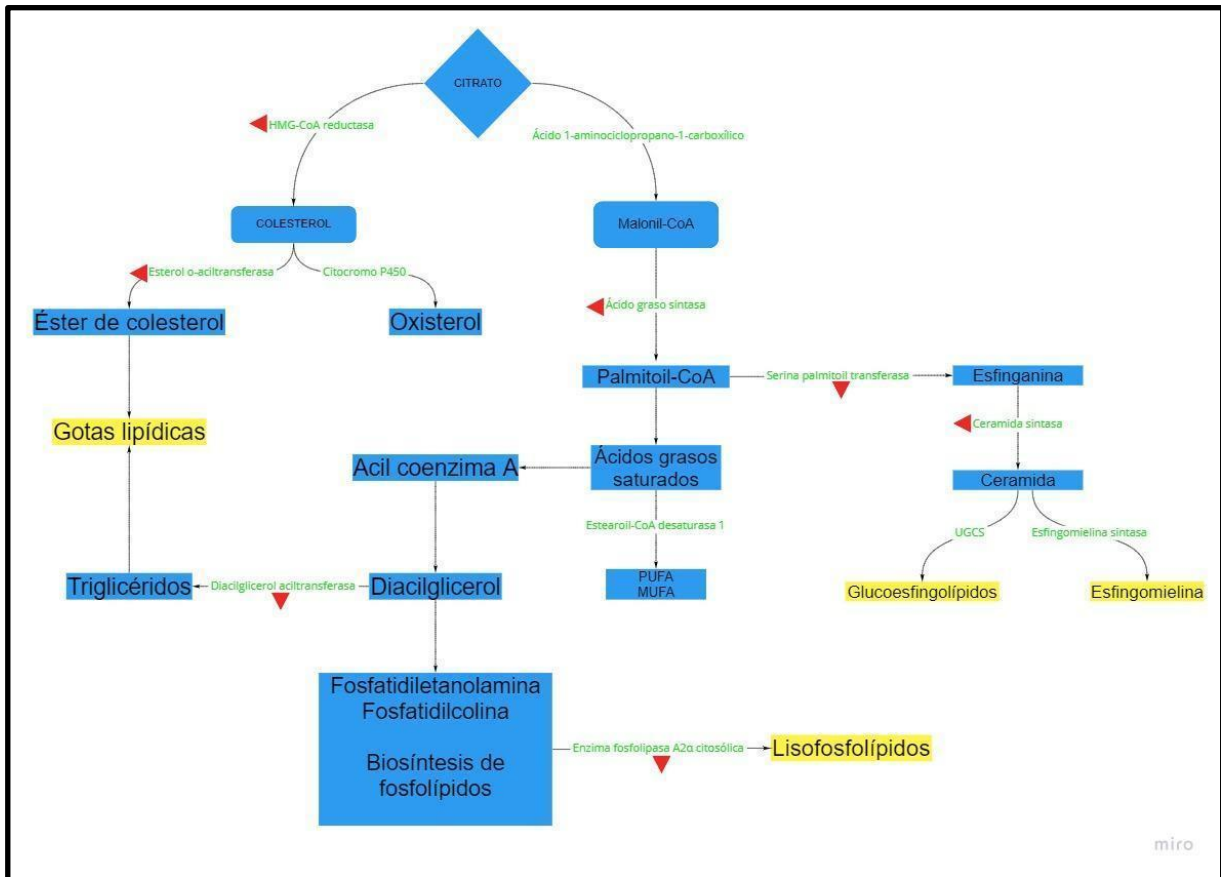
B tipo 1 (SR-B1) facilita la captación del SARS-CoV-2 dependiente de la ECA-2, aumentando la adhesión del virus a las células ATII.

El proceso de internalización viral se produce por la fusión del lípido de la envoltura con la membrana plasmática, que está mediada por la endocitosis.

La inhibición de la endocitosis viral, mediante la reducción del colesterol, indica la importancia de la endocitosis mediada por la balsa lipídica para la entrada viral (39).

La infección viral induce la hidrólisis de los lípidos para producir los metabolitos lipídicos necesarios, como el lisofosfolípido y los ácidos grasos libres (AGL), que son necesarios para la infección viral.

Alketbi, Hamdy y col. (40) proponen que la unión, la entrada y la replicación virales, alteran el equilibrio de los lípidos en el espacio alveolar, lugar de la infección, lo que conduce al transporte de lípidos desde la circulación al espacio alveolar. Para explicar este mecanismo, se destaca la importancia de los lípidos del huésped para la replicación del virus como se demuestra en la figura 4.



(Figura 4) Metabolismo de los lípidos intracelulares del huésped. Los lípidos importantes para el virus se indican en color amarillo; las enzimas biosintéticas claves se indican en color verde; su potencial inhibición se indica en color rojo. Fuente: (40).

El perfil lipídico de los pacientes infectados por el coronavirus, mostró un aumento significativo de la síntesis de ácidos grasos con la regulación del metabolismo del ácido araquidónico (AA), el ácido linoleico (LA) -precursor metabólico del AA-, el ácido palmítico (PA) y el ácido oleico (OA), además de niveles significativamente elevados de lisofosfolípidos (LPC, LPE). Tanto el LA como el AA desempeñan un papel importante en la regulación de la fosfolipasa A2α citosólica (cPLA2α) y, por lo tanto, en el nivel de lisofosfolípidos necesarios para la formación de la envoltura viral y la vesícula de doble membrana (40). De esta manera, la suplementación exógena de LA y AA puede suprimir la infección viral a través de un mecanismo de inhibición de retroalimentación negativa de la cPLA2α, reduciendo así la producción de

lisofosfolípidos. La infección por coronavirus se asocia con la regulación selectiva de la enzima modificadora de lípidos clave, cPLA2 α y la alta producción de glicerofosfolípidos, LPL, ácidos grasos y ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) de cadena larga. Los lisofosfolípidos son requeridos por el SARS-CoV para la formación óptima de los orgánulos replicativos. La LPL es un componente crucial requerido en la formación de VDMS. La inhibición de la cPLA2 α puede suprimir significativamente la formación de la progenie del virus. Los suplementos naturales de origen vegetal podrían ser una buena fuente de LA, que representa más del 50% del contenido de lípidos en el aceite de las semillas de las plantas, como las nueces (44, 45).

7.2 Dieta cetogénica

El ayuno y otros regímenes dietéticos se han utilizado para tratar distintas enfermedades, como por ejemplo la epilepsia, desde al menos el año 500 a.C., por distintas culturas. Para imitar el metabolismo del ayuno, la KD fue introducida por los médicos modernos como un tratamiento para la epilepsia refractaria infantil en la década de 1920. En 1921, el Dr. Wilder de la Clínica Mayo, propuso que los beneficios del ayuno podrían obtenerse si la cetonemia se produjera por otros medios. Él sugirió que la dieta debería ser tan efectiva como el ayuno y podría mantenerse durante un período de tiempo mucho más largo. Wilder posteriormente informó sobre pacientes tratados con la dieta productora de cetonas en la Clínica Mayo y acuñó el término "dieta cetogénica" (45).

Durante dos décadas, esta terapia fue ampliamente utilizada, pero con la era moderna del tratamiento farmacológico antiepiléptico su uso disminuyó drásticamente. En los últimos 15 años, ha habido una explosión en el uso y el interés científico en la KD como tratamiento para diversas patologías, desde enfermedades neurodegenerativas (ELA, Parkinson, Alzheimer), distintos tipos de cáncer, autismo, diabetes, glaucoma, hasta enfermedades inflamatorias intestinales. Da la impresión que la KD se ha convertido en una suerte de panacea moderna.

7.2.1 Fundamentos de la dieta cetogénica

Si bien la cetoacidosis es un estado patológico, la inducción nutricional de la cetonemia leve, producto del consumo de una KD, el ayuno intermitente o la restricción calórica, demostró ser beneficiosa en modelos animales, mejorando sus perfiles metabólicos, una vida útil prolongada y respuestas neurológicas mejoradas.

La KD es una dieta muy alta en grasas y baja en carbohidratos, reduciendo los carbohidratos al $\leq 10\%$ de la energía consumida (proporción de macronutrientes de 4:1 siendo 4 g de grasa por cada 1 g de proteínas y carbohidratos) (46). Esta restricción desencadena un cambio sistémico del metabolismo de la glucosa hacia el metabolismo de los ácidos grasos (AG) que producen cuerpos cetónicos (CC), como el acetoacetato (AcAc) y el beta-hidroxibutirato (B-OHB) como combustibles energéticos. Aproximadamente 20% de la energía requerida para el metabolismo basal del cerebro de un adulto es proporcionada por la oxidación de 100-120 g de glucosa durante 24 horas (47). La KD proporciona suficientes proteínas para el crecimiento y el desarrollo, pero cantidades insuficientes de hidratos de carbono para las necesidades metabólicas. Por lo tanto, la energía se obtiene principalmente de los lípidos suministrados en la dieta y por la utilización de la grasa corporal. La KD es un modelo bioquímico de ayuno, que promueve la utilización de los CC por parte de los órganos y SNC como fuente de combustible dominante para complementar a la glucosa (48). Algunas moléculas de acetil-CoA, producto de la beta oxidación mitocondrial de los ácidos grasos, pueden ser utilizadas en el ciclo de Krebs o para producir AcAc, siendo convertidas espontáneamente en acetona o B-OHB por la B-OHB deshidrogenasa (BDH). Los cuerpos cetónicos ingresan al torrente sanguíneo y están disponibles para el cerebro, los músculos y el corazón, donde generan energía para las células en las mitocondrias. B-OHB y AcAc pueden cruzar la barrera hematoencefálica a través de transportadores de ácido monocarboxílico ligados a protones, y proporcionar un sustrato alternativo para el cerebro.

Los CC proporcionan una fuente de energía más eficiente en comparación con la glucosa. Se metabolizan más rápidamente y son capaces de evitar la vía glucolítica ingresando directamente en el ciclo de Krebs, mientras que, para la glucosa, es necesaria su metabolización por la vía glucolítica (48). Los AG provocan la activación del receptor activado por el proliferador de peroxisomas α (PPAR α) y se inhibe la glucólisis. Así, los CC reducen la producción de ATP producido por la glucólisis y elevan la generación de ATP por oxidación mitocondrial, lo que mejora el metabolismo mitocondrial oxidativo y da lugar a cambios metabólicos beneficiosos en sentido descendente (49). Esto incluye la cetosis, el aumento de los niveles de triglicéridos plasmáticos y la disminución de los niveles de la glucemia que contribuyen a la protección contra la pérdida neuronal por apoptosis y necrosis. Bough y col. (50) descubrieron que la cetosis modula la regulación al alza de los genes del hipocampo, que codifican enzimas mitocondriales y del metabolismo energético. En consecuencia, la cetosis terapéutica se puede considerar una forma de terapia metabólica al proporcionar sustratos energéticos alternativos. Sumado a esto, durante la cetosis se observa una disminución de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), efectos antioxidantes, una menor respuesta inflamatoria y una mayor actividad de los factores neurotróficos (51).

7.2.2 Efecto modulador del ayuno intermitente y consumo de ácidos grasos de cadena media (AGCM) sobre la CSS

Existe evidencia del efecto positivo del ayuno intermitente en la activación de la autofagia, y la forma en que la autofagia desencadena la inmunidad innata y adaptativa contra la infección viral, incluyendo el SARS-CoV-2. Hannan y col. (52) informaron que el ayuno puede estimular el sistema de defensa del huésped a través de la activación de múltiples procesos fisiológicos, incluyendo la autofagia y las respuestas inmunes. Dicha autofagia activa la inmunidad innata y adaptativa, o degrada las partículas víricas (xenofagia). Además de su efecto antiviral directo, se ha

informado que los ácidos grasos de cadena media (AGCM) aumentan la actividad fagocítica de los macrófagos y regulan la expresión de varios mediadores inflamatorios. Los AGCM, incluidos el caprílico, cáprico y el ácido láurico, también suprimen la expresión de la IL-8, una citoquina proinflamatoria y principal quimioatrayente que impulsa la infiltración pulmonar de neutrófilos (53).

Dado que la infiltración de neutrófilos a nivel del tejido pulmonar, especialmente en los estadios graves de la enfermedad, y que contribuyen en gran medida a la destrucción tisular, y por tanto, al desarrollo del (SDRA); al regular la expresión de la IL-8, los AGCM pueden limitar la infiltración de neutrófilos y contribuir a la protección del tejido pulmonar frente a la respuesta inmunitaria exagerada (54).

Por otra parte, se ha demostrado que el ácido láurico controla la baja expresión en las células epiteliales intestinales de IL-6 (53). IL-6 se libera de los macrófagos, y las células dendríticas que se infectan con el SARS-CoV-2 y es una citoquina proinflamatoria clave que contribuye a la CSS observada en la mayoría de los pacientes con síntomas graves de COVID-19 (55). Por otro lado, IL-6 desencadena la liberación de factor de crecimiento endotelial vascular, CCL2 e IL-8, causando un aumento de los niveles de proteína C reactiva en sangre y una mayor infiltración de macrófagos y neutrófilos en el tejido pulmonar inflamado. El efecto supresor de citoquinas del ácido láurico sugiere que puede ayudar a prevenir (o al menos regular) la tormenta incontrolada de citoquinas proinflamatorias y su devastador efecto sistémico (56).

7.2.3. Efecto de la suplementación de cetonas exógenas sobre el metabolismo

Recientemente, la administración de cetonas exógenas, que son varias formulaciones de B-OHB, acetoacetato, o sus precursores, han hecho posible elevar los niveles de R-BHB en sangre y alterar las proporciones de las parejas de coenzimas controladoras, ADP/ATP, NAD⁺/NADH, NADP⁺/NADPH y acetil-CoA/CoA-SH, sin implementar una KD (57).

El R-BHB, única forma de B-OHB que se puede metabolizar a acetil-CoA (58) y, eventualmente, generar ATP, restaura el flujo energético a través del ciclo de Krebs y OXPHOS cuando los cambios inducidos por el virus en la actividad enzimática impiden que la glucosa o los ácidos grasos alimenten estas vías (59). Sumado a esto, R-BHB produce efectos antiinflamatorios por inhibición de la vía del inflamasoma NLRP3 y las histonas diacetilasas (54).

Además, el R-BHB tiene múltiples funciones de señalización antiinflamatoria y funciona como un modificador epigenético para estimular un programa de expresión génica que altera el metabolismo para restaurar la función redox celular. El enfoque de la terapia metabólica está en la restauración de las proporciones de coenzimas que controlan en gran medida el flujo metabólico, a través de las vías metabólicas centrales.

7.2.4. Potencial efecto benéfico de una dieta cetogénica sobre la hiperglucemia en la infección por SARS-COVID19

Existe clara evidencia que los pacientes con hiperglucemia o con tolerancia alterada a la glucosa son más propensos a la infección primaria grave y a las complicaciones y muerte por COVID-19 (36). La hiperglucemia no sólo puede explicar gran parte de la varianza en la gravedad de COVID-19 como un biomarcador correlativo, sino que, debido a que prácticamente cada acción de la glucosa en las vías bioquímicas, metabólicas y homeostáticas parece servir sólo para facilitar la infección, también podría ser un factor determinante primario en la gravedad de la enfermedad. Por lo tanto, el control de los niveles de glucosa podría reducir la gravedad de la enfermedad y, en consecuencia, también la tasa de mortalidad.

Las intervenciones dietoterápicas que reducen la disponibilidad de glucosa permitirían abordar múltiples facetas de la infección viral primaria: mejorar la defensa innata del líquido de la superficie de las vías respiratorias, disminuir la capacidad de replicación viral dentro de las células, deteriorar el proceso de N-glucosilación que comprometería

la faceta de evasión inmune del virus y posiblemente aumentaría el reconocimiento inmunológico, mejorando la orquestación oportuna del sistema inmune. Mejorar el metabolismo de la glucosa también disminuiría el riesgo de desarrollar complicaciones secundarias específicas del SARS-CoV-2, como la coagulopatía (36).

El fuerte vínculo entre la gravedad de COVID-19, la diabetes y la obesidad ha llevado a considerar intervenciones nutricionales en el tratamiento de la enfermedad (60) como, por ejemplo, el uso de la KD. El principio básico es disminuir la ingesta de carbohidratos, proporcionando grasa en lugar de carbohidratos para que el cuerpo encienda la cetosis y produzca cetonas como fuente de energía primaria.

Hay evidencia de que una KD disminuye las comorbilidades relacionadas con la hiperglucemia (61). Dado que los virus son consumidores altos de glucosa, al igual que los cánceres (59), disminuir la fuente primaria indispensable de energía para el virus puede ser una intervención efectiva. Es importante destacar que recientemente se demostró que es una intervención segura para los pacientes, incluso en la UCI (62). Un estudio llevado a cabo por Goldberg, Molony y col. (63) comprobó que la KD activa las respuestas protectoras de los LT gamma-delta (LT $\gamma\delta$) contra la infección por el virus de la influenza.

Los LT $\gamma\delta$ son células productoras de IL-17 que desempeñan una importante protección antiviral en el pulmón, manteniendo la integridad epitelial, regulando la homeostasis y proporcionando una primera línea de defensa contra patógenos y lesiones. En pacientes con COVID-19 los LT $\gamma\delta$ se encuentran reducidos. Goldberg y col. (63) mostraron un aumento significativo en la frecuencia y el número absoluto de LT $\gamma\delta$ en los pulmones de ratones alimentados con KD. Este aumento fue necesario para la protección mediada por KD contra la enfermedad de la influenza, lo que resultó en títulos virales más bajos y, en general, una mejor preservación de la integridad del tejido de las vías respiratorias. Curiosamente, en 2010, Taylor y col. (64) informaron que los LT $\gamma\delta$ se redujeron y se deterioraron por la hiperglucemia en un modelo de obesidad en ratones. De manera similar, KD también podría tener el potencial de

ayudar a la defensa inmune contra la infección viral pulmonar, lo que debería ser confirmado aún para la infección por SARS-CoV.

Apoyando esta hipótesis, la Universidad Johns Hopkins inició un ensayo clínico sobre KD para COVID-19 en pacientes intubados en cuidados críticos (65). El objetivo del estudio fue medir el beneficio de la KD sobre el intercambio gaseoso, la inflamación y la duración de la ventilación mecánica en pacientes intubados con infección por COVID-19. El ensayo fue suspendido momentáneamente, por lo cual no se cuenta aún con los resultados. Sukkar, S G y Bassettihan (14) proponen que una EKD, que reduce el aporte dietético oral de glucosa, podría favorecer el proceso antiinflamatorio a través de la modulación del metabolismo inmunológico, y Cooper y col. (66) afirman que la KD sería más beneficiosa que la terapia con insulina porque las grandes fluctuaciones en las concentraciones de glucosa en sangre son impulsadas principalmente por fuentes dietéticas; y también evitaría los efectos adversos de la hiperinsulinemia. Por lo tanto, reducir el consumo de carbohidratos podría controlar tanto la hiperglucemia, como la hiperinsulinemia y, además, podría ayudar a controlar la hipertensión (67).

7.2.5. Sistemas de suplementación de lípidos bioactivos para inhibir la infección por SARS-CoV-2

Se ha demostrado que el LA, ácido graso esencial perteneciente a la familia omega-6, no sintetizable por el cuerpo humano, se puede unir a los tres sitios de unión compuestos presentes en la proteína S, formando un complejo que interrumpe la unión con el receptor ECA-2 (68). Por lo tanto, la ingesta adecuada de estos AGPI podría dar lugar a una reducción significativa de las cargas virales y disminuir la morbi-mortalidad asociada a la infección por el SARS-CoV-2.

Los autacoides o eicosanoides derivados del AA, son mediadores lipídicos inflamatorios. El AA es metabolizado por la epoxigenasa a ácidos epoxieicosatrienoicos (EET). El EET es un regulador de la inflamación que reduce la

liberación de citoquinas por estrés. Sin embargo, el EET se convierte principalmente en ácidos dihidroxieicosatrienoicos por la epóxido hidrolasa soluble (sEH) y aumenta, así, la liberación de citoquinas. Por lo tanto, la inhibición de la sEH puede aumentar el nivel de EET, y suprimir la liberación de IL-6 y la activación del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas 81(NFkB 81) (Tabla 2).

Los EET pueden desviar el metabolismo de los AA hacia mediadores lipídicos pro-resolutivos, como la lipoxina, la resolvina, las protectinas y la miostatina. Los lípidos pro-resolutivos pueden restablecer la homeostasis tisular estableciendo un marco de protección a nivel pulmonar. La lipoxina controla la inflamación, sin impartir actividad inmunosupresora (69). Los ácidos grasos omega-3 son ricos en EET que poseen actividad antiinflamatoria (Tabla 2).

Los glicerofosfolípidos son componentes estructurales y funcionales esenciales de la membrana celular. Se ha informado que la inhibición de la enzima cPLA2 α dio lugar a una reducción significativa de los lisofosfolípidos, la formación de VDM y la replicación viral en las células infectadas (43): Yan y col. (44) informaron que los lisofosfolípidos y los AG que siguen a la activación de la cPLA2 α , se encuentran aumentados tras la infección por el HCoV-229E. Por lo tanto, se cree que este incremento en dichos lípidos, incluidos los LA y los AA, promueve la replicación eficiente del coronavirus. Sin embargo, se ha observado una reducción significativa de la replicación del virus en las células infectadas por el HCoV-229E o el MERS-CoV, cuando se suplementan exógenamente con LA y AA. Esto indicaba que la suplementación exógena de estos AG puede alterar el equilibrio entre los fosfolípidos de membrana y los lisofosfolípidos y, por lo tanto, interferir en la replicación óptima del virus. Además, la suplementación de LA y AA puede perturbar el metabolismo LA-AA y dar lugar a la reversión por retroalimentación de lisofosfolípidos a fosfolípidos a través del ciclo de Lands (70).

Los AGPI, incluyendo los ácidos docosahexaenoicos (DHA) y el ácido eicosapentaenoico (EPA), se incrementaron sistemáticamente en las células

infectadas con el virus. Se ha demostrado que los AGPIs pueden inactivar el SARS-CoV-2 bloqueando la proliferación viral e induciendo la fuga y lisis de la envoltura viral (71). Es por esto que la suplementación de AGPIs puede ayudar a reducir la susceptibilidad de la infección del SARS-CoV-2. Un tipo de AGPI, los elovanoides, actúan de mediadores lipídicos pro-homeostáticos (Tabla 2). Los elovanoides regulan a la baja la expresión de la ECA-2 y potencian la expresión de un conjunto de proteínas protectoras, entre ellas la esfingomielinasa ácida, que dificultan la unión viral al receptor de la ECA-2 (72). La entrada del virus está asociada a la activación de la esfingomielinasa ácida y a la creación de balsas lipídicas ricas en ceramidas en la membrana plasmática. Por lo tanto, la inhibición de la esfingomielinasa ácida puede bloquear la infección del SARS-CoV-2. La triacsina C, bloquea la formación de gotas lipídicas a través de la inhibición de las enzimas que modifican los triglicéridos, en particular la sintetasa de acil CoA de cadena larga. El A922500 es un potente inhibidor de la diacilglicerol aciltransferasa (DGAT) que puede inhibir la formación de gotas de lípidos y, por lo tanto, puede detener la producción de progenie infecciosa de las células infectadas por el SARS-CoV-2 (73) (Tabla 1).

Tabla 1: Lípidos del huésped como dianas para inhibir la infección por SARS-CoV-2. Fuente: elaboración propia

Lípidos del huésped	Efecto de la infección viral	Rol en la patogénesis viral	Estrategia de la terapia dirigida a los lípidos	Inhibidor	Drogas aprobadas por la FDA
Balsa lipídica (colesterol y esfingolípidos)	Aumentado para mediar: <ul style="list-style-type: none"> •Entrada viral •Endocitosis viral • Inflamación y respuesta inmune •Transmisión celular 	<ul style="list-style-type: none"> • La expresión de la balsa de lípidos media la presencia de ECA-2 y TMPRSS2 en niveles elevados • Se requiere para la actividad de la principal proteasa del SARS-CoV-2. 76 	<ul style="list-style-type: none"> • Alterar la estabilidad de la balsa de lípidos mediante el agotamiento del colesterol • Inhibición del HMGR 	<ul style="list-style-type: none"> • MBCD • Estatina • Fibratos 	<ul style="list-style-type: none"> • Si • Si • Si
Esfingomielina	<ul style="list-style-type: none"> • Disminuye durante la infección viral. • Tiene una acción protectora 	<ul style="list-style-type: none"> • La esfingomielinasa ácida descompone la esfingomielina en ceramida, que es necesaria para la entrada viral. 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibe la esfingomielinasa ácida 	<ul style="list-style-type: none"> •FIASMA 	<ul style="list-style-type: none"> •Varios fármacos actúan como el FIASMA como la Amitriptilina

Regulador del colesterol	<ul style="list-style-type: none"> Regulador de la homeostasis del colesterol 	<ul style="list-style-type: none"> PCSK9 como hemostasia de las lipoproteínas 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibición de la PCSK9 	<ul style="list-style-type: none"> Anexina 2 	<ul style="list-style-type: none"> Proteína reguladora de la transducción
Ácido palmítico (Espalmitoilación)	<ul style="list-style-type: none"> La palmitoilación de la proteína S que es necesaria para la entrada viral. 	<ul style="list-style-type: none"> La ZDHH5 permite la palmitoilación de la proteína y la interacción con la membrana 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibición de ZDHH5 	<ul style="list-style-type: none"> 2-Bromopalmitato 	<ul style="list-style-type: none"> No
Lisofosfolípidos (LPLs)	<ul style="list-style-type: none"> Aumentan durante la infección viral. Juegan un papel crítico en la formación de VDMs y en la replicación viral. 	<ul style="list-style-type: none"> La activación de cPLA2α libera LPLs procedentes de PL, lo que es crítico para la formación de la envoltura viral. 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibición de cPLA2α 	<ul style="list-style-type: none"> Pirrolidina-2 	<ul style="list-style-type: none"> Compuesto sintético aún no autorizado
PI3P	<ul style="list-style-type: none"> El PI3P es un mediador de señalización lipídica que activa la remodelación de la membrana. El PVS34 convierte la PI en PI3P. 	<ul style="list-style-type: none"> Se emplea como plataforma del autofagosoma y la fagocitosis necesaria en la replicación viral 	<ul style="list-style-type: none"> La inhibición de PVS34 puede bloquear la infección viral 	<ul style="list-style-type: none"> El SAR405 inhibe la PI3P78 	<ul style="list-style-type: none"> Todavía no está autorizado
Ácido graso	<p>Su síntesis se incrementa durante la infección viral.</p>	<p>Es el principal componente de la membrana</p>	<p>La inhibición de la síntesis de ácidos grasos a través de la inhibición de FANS</p>	<p>Cerulenina C75 Fibratos</p>	<p>Sí Sí Sí</p>
Triglicéridos	<p>Componente en la gota lipídica.</p>	<p>Como fuente de energía</p>	<p>Inhibición de la DGAT</p>	<p>A922500</p>	<p>Estudio clínico</p>
Ácido graso insaturado	<p>Papel importante en la unión viral con ECA-2.</p>	<p>Enzima SCD1 necesaria para la síntesis de ácido graso insaturado.</p>	<p>Inhibe la SCD1</p>	<p>A939572</p>	<p>Estudio clínico</p>
Gota lipídica	<p>Contienen ésteres de colesterol y TGs.</p>	<p>Requiere LD para el anabolismo como fuente de energía</p>	<p>Inhiben la LD</p>	<p>Triacsina c</p>	<p>Sí</p>
Esterol	<p>Regulan la biosíntesis de esteroides</p>	<p>El factor transcripcional SERBP regula la síntesis de colesterol y la captación de ácidos grasos</p>	<ul style="list-style-type: none"> Inhibición de SERBP 	<p>AM580</p>	<p>Sí</p>
Esfingolípidos	<p>Función protectora</p>	<p>Papel importante en la vía de señalización</p>	<p>Esfingo-miméticos</p>	<p>Fingolimod</p>	<p>Sí</p>
Transferencia de lípidos	<ul style="list-style-type: none"> OSBP CERT 	<ul style="list-style-type: none"> La inhibición de la transferencia de lípidos bloqueará el microambiente necesario para la infección viral 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibición del secuestro de la transferencia de lípidos por el virus 	<ul style="list-style-type: none"> HPA-12 TTP-8307 	<ul style="list-style-type: none"> No No

Tabla 2: suplementación de lípidos bioactivos para inhibir la infección por SARS-CoV-2.

Fuente: elaboración propia

Lípido	Función en Covid-19	Mecanismo	Ejemplo
Fitosterol	Interfiere con la balsa de lípidos y regulan la síntesis de lípidos	Inhiben la adhesión viral Inhiben el SERBP	Ac. betulínico
Elovanoides	Inhiben la entrada del virus	Mediador lipídico	Suministro exógeno
Lípidos bioactivos (AGPIs) que incluyen LA, AA, DHA y EPA.	Lípidos protectores que pueden inhibir la infección viral	Inhiben la infección viral y modulan la respuesta a la inflamación La deficiencia de lípidos bioactivos disminuirá la expresión de ECA-2. 83 La fuga de LA de la envoltura viral puede causar desestabilización de su bicapa	El suministro exógeno de equilibrado de Omega-6

Tabla 3: papel de los lípidos en la inflamación debida a la infección por SARS-CoV-2 y su actividad antiinflamatoria. Fuente: elaboración propia.

Lípido	Función	Estrategia de tratamiento
Ácido epoxieicosatrienoico (EET)	Desplaza el metabolismo de los AA hacia la formación de mediadores lipídicos protectores pro-solución.	La inhibición de la sEH aumentará el nivel de EET y posteriormente disminuirá el nivel de IL-6 y la activación de NF-Kb.
Oleiletanolamida (OEA)	Disminuye la expresión de los TLR Su disminución puede aumentar el estrés y la respuesta inflamatoria.	La administración exógena de OEA

7.2.6. Limitaciones de la dietoterapia cetogénica

Dado que se desconoce si las funciones inmunes humanas y de las células pulmonares se ven reforzadas por la cetosis, el riesgo de cetoacidosis se debe evaluar antes de iniciar el tratamiento, junto a los niveles permitidos del consumo de grasas y carbohidratos. Mismo es el caso de la suplementación con cetonas exógenas para estimular la función inmune, dado que aún no se ha establecido un parámetro de administración.

Podría medirse el grado de impacto de una KD en pacientes infectados por SARS-CoV-2, mediante un estudio clínico en el que consuman una dieta permisiva combinada con éster de cetonas para elevar los niveles de cetonas en sangre a 1-2 mM con resultados medidos de la gravedad de los síntomas, la duración de la infección y la tasa de letalidad.

8. Discusión y conclusiones

¿Podría una KD, conocida por sus propiedades antiinflamatorias, potencialmente beneficiar o prevenir infecciones graves en pacientes con SARS-CoV-2? De ser así, ¿podría pensarse en la implementación terapéutica de una KD, en la población de riesgo, para evitar las complicaciones de la enfermedad?

Existe evidencia considerable que apoya que los alimentos y nutrientes consumidos cotidianamente afectan cómo funciona nuestro sistema inmunológico; pero no existe un solo alimento o remedio natural que haya demostrado prevenir las infecciones por SARS-CoV-2. Sin embargo, a partir de los estudios en relación con otras infecciones virales, está claro que el estado nutricional es un factor que podría tener un papel fundamental en el pronóstico y evolución de la enfermedad en los individuos infectados. Es por esto que los patrones dietéticos y los nutrientes individuales pueden influir en los marcadores sistémicos de las funciones inmunitarias. Sin embargo, la complejidad de la interacción (nutrición e inmunología) requiere más investigación, antes de proponer recomendaciones dietéticas para la población general.

Se ha demostrado que la aplicación de una KD en los primeros signos de dificultad respiratoria, es un factor que se asocia a un buen pronóstico de la enfermedad por SARS-CoV-2 ya que se evidenció su acción atenuante sobre la CSS y los beneficios que produce en relación con el metabolismo de la glucosa y el aprovechamiento de los lípidos como fuente de energía, partiendo de la base de que dietas que aumentan los niveles de B-OHB, como la KD o el consumo de cetonas exógenas, contribuyen a la restauración del metabolismo energético alterado y el estado redox provocados por la infección por SARS-CoV-2. Asimismo, la KD aumenta el metabolismo mitocondrial y evita el bloqueo del PDC.

Siguiendo la propuesta de la suplementación de cetonas exógenas, se ha comprobado que el consumo de éster de cetona, atenúa la disminución de la función inmune en humanos (54), ya que el aumento en la concentración de cuerpos cetónicos plasmáticos, logrado a través de una KD, crearía un ambiente hostil para la replicación viral, evitando que el virus debilite el primer nivel del sistema de defensa inmune a nivel pulmonar, obtenga acceso a las células alveolares profundas, se una al receptor ECA-2 y entre en las células pulmonares,.

Existe evidencia, también, de que el estado de ayuno o la condición de cetosis generada a través de la KD puede estimular el sistema inmunitario a través de la activación de múltiples procesos, como la autofagia, que accionan la inmunidad innata y adaptativa, y/o degrada las partículas víricas (xenofagia) (51).

Por último, el aumento del metabolismo de los lípidos, tras la infección vírica, indica que el virus se apropia de las células del huésped, utilizando los lípidos de éste para la propia propagación. Los datos mencionados demuestran la importancia de los lípidos del huésped y su relocalización al lugar de la infección viral. Los AGCM consumidos dentro de una KD tienen un efecto antiviral, aumentan la actividad fagocítica de los macrófagos y regulan la expresión de varios mediadores inflamatorios.

Castro Luisa Verónica, Ponce Dellaere Alma

Esta revisión bibliográfica, con el posterior análisis de los trabajos de investigación seleccionados, nos indica que existe cierta efectividad en la atenuación de la sintomatología del SARS-CoV-2, habiendo implementado una KD.

9. Referencias Bibliográficas

1. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 24 August 2021 [Internet]. Who.int. [citado 13 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---24-august-2021>
2. PAHO Daily COVID-19 Update: 25 August 2021 [Internet]. Paho.org. [citado 13 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/en/documents/paho-daily-covid-19-update-25-august-2021>.
3. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, y col. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-2.
4. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, y col. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4.
5. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, y col. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(5):531-8.
6. Watanabe M, Risi R, Tuccinardi D, Baquero CJ, Manfrini S, Gnessi L. Obesity and SARS-CoV-2: A population to safeguard. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;e3325.
7. Lee P, Chandel NS, Simon MC. Cellular adaptation to hypoxia through hypoxia inducible factors and beyond. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020;21(5):268-83.
8. Huang X, Xiu H, Zhang S, Zhang G. The role of macrophages in the pathogenesis of ALI/ARDS. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:1264913.
9. Tate RM, Repine JE. Neutrophils and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1983;128(3):552-9.
10. Niu S, Bian Z, Tremblay A, Luo Y, Kidder K, Mansour A, y col. Broad infiltration of macrophages leads to a proinflammatory state in streptozotocin-induced hyperglycemic mice. *J Immunol*. 2016;197(8):3293-301.

11. Van der Zwan LP, Scheffer PG, Dekker JM, Stehouwer CDA, Heine RJ, Teerlink T. Hyperglycemia and oxidative stress strengthen the association between myeloperoxidase and blood pressure. *Hypertension*. 2010;55(6):1366-72
12. Zhang W, Wang G, Xu Z-G, Tu H, Hu F, Dai J, y col. Lactate is a natural suppressor of RLR signaling by targeting MAVS. *Cell*. 2019;178(1):176-189.e15.
13. Scagnolari C, Trombetti S, Cicetti S, Antonelli S, Selvaggi C, Perrone L, y col. Severe acute respiratory syndrome coronavirus elicits a weak interferon response compared to traditional interferon-inducing viruses. *Intervirology*. 2008;51(4):217-23.
14. Sukkar SG, Bassetti M. Induction of ketosis as a potential therapeutic option to limit hyperglycemia and prevent cytokine storm in COVID-19. *Nutrition*. 2020;79-80(110967):110967.
15. Kelly B, O'Neill LAJ. Metabolic reprogramming in macrophages and dendritic cells in innate immunity. *Cell Res*. 2015;25(7):771-84.
16. Bojkova D, Klann K, Koch B, Widera M, Krause D, Ciesek S, y col. Proteomics of SARS-CoV-2-infected host cells reveals therapy targets. *Nature*. 2020;583(7816):469-72.
17. Everts B, Amiel E, Huang SC-C, Smith AM, Chang C-H, Lam WY, y col. TLR-driven early glycolytic reprogramming via the kinases TBK1- $IKK\epsilon$ supports the anabolic demands of dendritic cell activation. *Nat Immunol*. 2014;15(4):323-32.
18. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015;1282:1-23.
19. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, y col. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260-3.
20. Bosch BJ, Bartelink W, Rottier PJM. Cathepsin L functionally cleaves the severe acute respiratory syndrome coronavirus class I fusion protein upstream of rather than adjacent to the fusion peptide. *J Virol*. 2008;82(17):8887-90.
21. Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like

cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res.* 2020;176(104742):104742.

22. Elshabrawy HA, Fan J, Haddad CS, Ratia K, Broder CC, Caffrey M, y col. Identification of a broad-spectrum antiviral small molecule against severe acute respiratory syndrome coronavirus and Ebola, Hendra, and Nipah viruses by using a novel high-throughput screening assay. *J Virol.* 2014;88(8):4353-65.
23. Elshabrawy HA, Coughlin MM, Baker SC, Prabhakar BS. Human monoclonal antibodies against highly conserved HR1 and HR2 domains of the SARS-CoV spike protein are more broadly neutralizing. *PLoS One.* 2012;7(11):e50366.
24. Tian X, Li C, Huang A, Xia S, Lu S, Shi Z, y col. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):382-5.
25. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, y col. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020;92(4):424-32.
26. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, y col. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-3.
27. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, y col. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol.* 2020;214(108393):108393.
28. Su WY, Folz R, Chen JS, Crapo JD, Chang LY. Extracellular superoxide dismutase mRNA expressions in the human lung by in situ hybridization. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1997;16(2):162-70.
29. Fehrenbach H. Alveolar epithelial type II cell: defender of the alveolus revisited. *Respir Res.* 2001;2(1):33-46. Fehrenbach H. Alveolar epithelial type II cell: defender of the alveolus revisited. *Respir Res.* 2001;2(1):33-46.
30. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, y col. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: Awareness of an increased prevalence: Awareness of an increased prevalence. *Circulation.* 2020;142(2):184-6.
31. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated

- with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844-7.
32. McFadyen JD, Stevens H, Peter K. The emerging threat of (micro)thrombosis in COVID-19 and its therapeutic implications. *Circ Res.* 2020;127(4):571-87.
33. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Baryshnikova E, Dei Poli M, Resta M, y col. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1747-51.
34. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, y col. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120-8
35. Ritter JB, Wahl AS, Freund S, Genzel Y, Reichl U. Metabolic effects of influenza virus infection in cultured animal cells: Intra- and extracellular metabolite profiling. *BMC Syst Biol.* 2010;4(1):61.
36. Logette E, Lorin C, Favreau C, Oshurko E, Coggan JS, Casalegno F, y col. A machine-generated view of the role of blood glucose levels in the severity of COVID-19. *Front Public Health.* 2021;9:695139.
37. Rodríguez-Puertas R. ACE2 activators for the treatment of COVID 19 patients. *J Med Virol.* 2020;92(10):1701-2.
38. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, y col. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020;63(3):364-74.
39. Sturley SL, Rajakumar T, Hammond N, Higaki K, Márka Z, Márka S, y col. Potential COVID-19 therapeutics from a rare disease: weaponizing lipid dysregulation to combat viral infectivity. *J Lipid Res.* 2020;61(7):972-82.
40. Alketbi EH, Hamdy R, El-Kabalawy A, Juric V, Pignitter M, A Mosa K, y col. Lipid-based therapies against SARS-CoV-2 infection. *Rev Med Virol.* 2021;31(5):1-13
41. Guo H, Huang M, Yuan Q, Wei Y, Gao Y, Mao L, y col. The important role of lipid raft-mediated attachment in the infection of cultured cells by Coronavirus infectious bronchitis virus beaudette strain. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170123.
42. Santos-Beneit F, Raškevičius V, Skeberdis VA, Bordel S. A metabolic modeling

approach reveals promising therapeutic targets and anti- viral drugs to combat COVID-19. *Research Square*. 2020;1–13.

43. Müller C, Hardt M, Schwudke D, Neuman BW, Pleschka S, Ziebuhr J. Inhibition of cytosolic phospholipase A 2 α impairs an early step of Coronavirus replication in cell culture. *J Virol* [Internet]. 2018;92(4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/jvi.01463-17>
44. Yan B, Chu H, Yang D, Sze K-H, Lai P-M, Yuan S, y col. Characterization of the lipidomic profile of human Coronavirus-infected cells: Implications for lipid metabolism remodeling upon Coronavirus replication. *Viruses*. 2019;11(1):73.
45. Wheless JW. History of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2008;49 Suppl 8:3-5.
46. Pinto A, Bonucci A, Maggi E, Corsi M, Businaro R. Anti-oxidant and anti-inflammatory activity of ketogenic diet: New perspectives for neuroprotection in Alzheimer's disease. *Antioxid (BaselSwitz)*. 2018;7:63
47. Cahill GF Jr, Herrera MG, Morgan AP, Soeldner JS, Steinke J, Levy PL, y col. Hormone-fuel interrelationships during fasting. *J Clin Invest*. 1966;45(11):1751-69.
48. McDonald TJW, Cervenka MC. Ketogenic diets for adult neurological disorders. *Neurotherapeutics*. 2018;15(4):1018-31.
49. Veyrat-Durebex C, Reynier P, Procaccio V, Hergesheimer R, Corcia P, Andres CR, y col. How can a ketogenic diet improve motor function? *Front Mol Neurosci* [Internet]. 2018;11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fnmol.2018.00015>
50. Bough KJ, Wetherington J, Hassel B, Pare JF, Gawryluk JW, Greene JG, y col. Mitochondrial biogenesis in the anticonvulsant mechanism of the ketogenic diet. *Ann Neurol*. 2006;60(2):223-35.
51. McDonald TJW, Cervenka MC. The expanding role of ketogenic diets in adult neurological disorders. *Brain Sci*. 2018;8(8):148.
52. Hannan A, Rahman A, Rahman S, Sohag AAM, Dash R, Hossain KS. Intermittent fasting, a possible priming tool for host defense against SARS-CoV-2 infection: cross- talk among calorie restriction, autophagy and immune response. *Immunol Lett*. 2020;226:38–45.
53. Martínez-Vallespín B, Vahjen W, Zentek J. Ef- fects of medium-chain fatty acids

on the structure and immune response of IPEC-J2 cells. *Cytotechnology*. 2016;Oct;68(5):1925–36.

54. Bradshaw PC, Seeds WA, Miller AC, Mahajan VR, Curtis WM. COVID-19: Proposing a ketone-based metabolic therapy as a treatment to blunt the cytokine storm. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:6401341.
55. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020;368(6490).
56. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy*. 2016;8(8).
57. Pawlosky RJ, Kemper MF, Kashiwaya Y, King MT, Mattson MP, Veech RL. Effects of a dietary ketone ester on hippocampal glycolytic and tricarboxylic acid cycle intermediates and amino acids in a 3xTgAD mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 2017;141(2):195-207.
58. Newman JC, Verdin E. B-hydroxybutyrate: A signaling metabolite. *Annu Rev Nutr*. 2017;37(1):51-76.
59. Sanchez EL, Lagunoff M. Viral activation of cellular metabolism. *Virology*. 2015;479-480:609-18.
60. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB. Global pandemics interconnected - obesity, impaired metabolic health and COVID-19. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(3):135-49.
61. Krishnan D, Mehndiratta C, Agrawal T. Ketogenic diet as medical nutrition therapy. *J Soc Health Diab*. 2019;7(02):73-6.
62. Francis BA, Fillenworth J, Gorelick P, Karanec K, Tanner A. The feasibility, safety and effectiveness of a ketogenic diet for refractory status epilepticus in adults in the intensive care unit. *Neurocrit Care*. 2019;30(3):652-7.
63. Goldberg EL, Molony RD, Kudo E, Sidorov S, Kong Y, Dixit VD, y col. Ketogenic diet activates protective $\gamma\delta$ T cell responses against influenza virus infection. *Sci Immunol*. 2019;4(41):eaav2026.
64. Taylor KR, Mills RE, Costanzo AE, Jameson JM. Gammadelta T cells are reduced and rendered unresponsive by hyperglycemia and chronic TNFalpha in mouse models of obesity and metabolic disease. *PLoS One*.

2010;5(7):e11422.

65. Keto-diet for Intubated Critical Care COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.Gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. [citado 27 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04358835>
66. Cooper ID, Crofts CAP, DiNicolantonio JJ, Malhotra A, Elliott B, Kyriakidou Y, y col. Relationships between hyperinsulinaemia, magnesium, vitamin D, thrombosis and COVID-19: rationale for clinical management. *Open Heart*. 2020;7(2):e001356.
67. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(7):341-2.
68. Toelzer C, Gupta K, Yadav SKN, Borucu U, Davidson AD, Kavanagh Williamson M, y col. Free fatty acid binding pocket in the locked structure of SARS-CoV-2 spike protein. *Science*. 2020;370(6517):725-30.
69. Flock MR, Rogers CJ, Prabhu KS, Kris-Etherton PM. Immunometabolic role of long-chain omega-3 fatty acids in obesity-induced inflammation: Inflammation and Omega-3 Fatty Acids. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29(6):431-45.
70. Wang L, Shen W, Kazachkov M, Chen G, Chen Q, Carlsson AS, y col. Metabolic interactions between the Lands cycle and the Kennedy pathway of glycerolipid synthesis in Arabidopsis developing seeds. *Plant Cell*. 2012;24(11):4652-69.
71. Hoxha M. What about COVID-19 and arachidonic acid pathway? *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76(11):1501-4.
72. Calandria J, Bhattacharjee S, Kautzmann M-AI, Asatryan A, Gordon WC, Do KV, y col. Elovans downregulate canonical SARS-CoV-2 cell-entry mediators and enhance protective signaling in human alveolar cells [Internet]. Research Square. 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21203/rs.3.rs-75121/v1>
73. Dias SSG, Soares VC, Ferreira AC, Sacramento CQ, Fintelman-Rodrigues N, Temerozo JR, y col. Lipid droplets fuel SARS-CoV-2 replication and production of inflammatory mediators. *PLoS Pathog*. 2020;16(12):e1009127.