

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA Y NUTRICIÓN
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO



**“IMPACTO DE LOS NIVELES DE SELENIO Y SU EFECTO
ANTIOXIDANTE E INMUNOMODULADOR EN LA EVOLUCIÓN
DE PACIENTES CON COVID-19”**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

DOCTORADO EN CIENCIAS EN BIOMEDICINA

P R E S E N T A

NURIA RENATA ROLDÁN BRETÓN

Mexicali, Baja California

Diciembre de 2025

Carta de Dictamen de la Evaluación Escrita del Examen de Grado

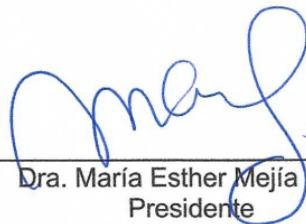


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA Y NUTRICIÓN
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

CARTA DE DICTAMEN DE LA EVALUACIÓN DE LA FASE ESCRITA DEL TRABAJO TERMINAL

Mexicali, B.C., a 28 de noviembre de 2025

Los abajo firmantes, miembros del Jurado Dictaminador del trabajo terminal titulado “Impacto de los niveles de selenio y su efecto antioxidante e inmunomodulador en la evolución de pacientes con COVID-19”, que para obtener el Diploma de **Doctorado en Ciencias en Biomedicina**, presenta la C. Nuria Renata Roldán Bretón, una vez concluida la evaluación correspondiente, hemos resuelto APROBADO.



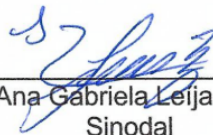
Dra. María Esther Mejía León
Presidente



Dra. María José Navarro Ibarra
Secretario



Dra. Anna Arely González Rascón
Sinodal



Dra. Ana Gabriela Leija Montoya
Sinodal



Dra. Isadora Clark Ordonez
Sinodal

Agradecimientos

A Carlos, Larissa y Adrián, por su apoyo incondicional, su comprensión y por ceder parte de su tiempo para que yo pudiera concluir este objetivo profesional. Mi amor y gratitud hacia ustedes son eternos.

A mis padres, porque los 2,140 km de distancia física que nos separan, nunca han sido suficientes para que su presencia, cariño y respaldo dejen de sentirse cercanos.

A la Dra. Esther Mejía, quien, aun sin conocerme previamente, confió en mí para el desarrollo de este proyecto. Gracias por los conocimientos compartidos, por sus observaciones y por los consejos que guiaron y fortalecieron este trabajo.

A la Dra. Diana Reyes, Dra. María Jossé Navarro, Dra. Anna Rascón, Dra. Gabriela Leíja y a la Dra. Isadora Clark por su amable disposición para asesorar este trabajo y por sus valiosas sugerencias que lo enriquecieron.

A mis compañeros en el reclutamiento de pacientes, gracias por su apoyo, colaboración y compañía durante las jornadas de trabajo; su participación fue fundamental para la realización de esta investigación.

Finalmente a la Facultad de Medicina y Nutrición de la Universidad Autónoma de Baja California y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por darme la oportunidad de realizar mis estudios de Doctorado en Ciencias en Biomedicina a través de una beca. Financiamiento: 2021-000018-02NACF-06760.

Dedicatoria

Principalmente, dedico este trabajo a Dios, por ser mi fortaleza en mis momentos de debilidad y por regalarme una vida llena aprendizaje, experiencias y alegría, permitiendome llegar a este momento tan significativo de mi formación profesional.

A mi esposo, mi compañero de vida. Tu apoyo incondicional ha sido el pilar que me sostienen en los momentos de duda y cansancio. Gracias por estar siempre a mi lado, por celebrar mis logros y acompañarme también en las dificultades.

A mis hijos, que se han convertido en mi mayor motor. Gracias por su compañía, paciencia y comprensión durante estos años; no imagino esta aventura sin ustedes a mi lado. Los amo profundamente.

Abreviaturas

ACE2	Enzima convertidora de angiotensina 2
ALT	Alanina aminotransferasa
AST	Aspartato aminotransferasa
BIA	Bioimpedancia eléctrica
CAR	C-reactive protein to albumin ratio (relación proteína C reactiva/albúmina)
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DRI	Dietary Reference Intake (Ingesta dietética de referencia)
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
GPx	Glutación peroxidasa
HTA	Hipertensión arterial
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de masa corporal
IU	International Units (Unidades internacionales)
kcal	Kilocalorías
NAC	N-acetilcisteína
NF- κ B	Nuclear factor kappa B
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	Proteína C reactiva
RT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa
ROS	Especies reactivas de oxígeno
SDRA	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
Se	Selenio
SELENOP	Selenoproteína P
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa
UCI	Unidad de cuidados intensivos

Contenido

Carta de dictamen de la Evaluación Escrita del Examen de Grado	i
Agradecimientos	ii
Dedicatoria	iii
Abreviaturas	iv
Contenido	v
Índice de Tablas	vi
Índice de Figuras	vii
Resumen	viii
1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEÓRICO	1
2.1. SARS-CoV-2	1
2.2. COVID-19: Introducción a la enfermedad, sus características clínicas y evolución	6
2.3. Antioxidantes y su importancia en la protección contra el estrés oxidativo	11
2.4. Selenio	13
2.5. Transición nutricional en México	15
3. ANTECEDENTES	17
3.1. Nutrición, infección e inmunidad	17
3.2. Selenio y SARS-CoV-2	18
4. PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA	25
5. JUSTIFICACIÓN	26
6. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	27
6.1. Hipótesis	27
6.2. Objetivo general	27
6.3. Objetivos específicos	27
7. MÉTODOS	28

7.1. Diseño de estudio y población de estudio	28
7.2. Criterios de selección	30
7.2.1. Criterios de inclusión	30
7.2.2. Criterios de exclusión	30
7.3. Cálculo del tamaño de muestra	31
7.4. Análisis estadístico de resultados	32
7.5. Aspectos éticos, normativos y de bioseguridad	32
7.6. Procedimientos	33
7.6.1. Registro de parámetros clínicos y valoración antropométrica	33
7.6.2. Evaluación de la composición corporal	33
7.6.3. Obtención de muestra sanguínea	33
7.6.4. Determinación cuantitativa de albúmina sérica	34
7.6.5. Evaluación dietética	34
7.6.6. Cuantificación de selenoproteína P (SELENOP) por ELISA	35
7.7. Evaluación de la actividad de la glutatión peroxidasa (GPx)	35
7.8. Determinación de citocinas proinflamatorias	36
8. RESULTADOS	37
8.1. Parametros clínicos de los pacientes	37
8.2. Evaluación de la composición corporal	41
8.3. Determinación de albúmina sérica	44
8.4. Análisis de la dieta	45
8.5. Determinación de la ingesta promedio de selenio	47
8.6. Cuantificación de selenoproteína P	48
8.7. Determinación de citocinas proinflamatorias	49
9. DISCUSIÓN	50
10. CONCLUSIONES	53
11. BIBLIOGRAFÍA	55

ANEXOS	64
Anexo A. Formato de la Carta de Consentimiento Informado	64
Anexo B. Acta de aprobación del Comité de Ética en Investigación	65
Anexo C. Curvas de calibración análisis multiplex de perlas CBA, BDTM	69
Anexo D. Artículo original, Selenium serum levels in patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis.	78
Anexo E. Artículo de revisión, Immunomodulatory Role of Microelements in COVID-19 Outcome: a Relationship with Nutritional Status	102

Índice de Tablas

Tabla 1. Características de los participantes del estudio.....	40
Tabla 2. Clasificación clínica de la severidad de la COVID-19	42
Tabla 3. Índice de masa corporal de individuos sanos y pacientes COVID-19	43
Tabla 4. Análisis de composición corporal en mujeres	44
Tabla 5. Análisis de composición corporal en hombre	45
Tabla 6. Ingesta promedio diaria de selenio, macronutrientes y micronutrientes.....	48
Tabla 7. Cuantificación de citocinas	55

Índice de Figuras

Figura 1. Estructura del coronavirus SARS-CoV-2	5
Figura 2. Ciclo de replicación del SARS-CoV2	7
Figura 3. Respuesta inmune y estrés oxidativo mediado por SARS-CoV-2	12
Figura 4. Mecanismos moleculares y celulares de la infección de SAR-CoV-2 y la importancia de la ingesta de selenio en la regulación del estrés oxidativo e inflamación	23
Figura 5. Correlación entre la tasa de curación de COVID-19	26
Figura 6. Diagrama del diseño de estudio	31
Figura 7. Número y porcentaje de participantes en el estudio	39
Figura 8. Concentración de albúmina en suero.....	46
Figura 9. Ingesta diaria de selenio en la dieta	51
Figura 10. Selenio sérico en individuos sanos y pacientes COVID-19	52
Figura 11. Selenio sérico en pacientes COVID-19 leve y moderado/grave	52
Figura 12. Concentración de selenoproteína P en el suero de los participantes	53
Figura 13. Concentración de glutatión peroxidasa en suero	54

RESUMEN

El selenio es un micronutriente esencial que participa en funciones antioxidantes e inmunomoduladoras clave, principalmente a través de su incorporación en selenoproteínas como la glutatión peroxidasa (GPx) y la selenoproteína P (SELENOP). La modulación del estrés oxidativo y de la inflamación sistémica en la infección por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) por la deficiencia de este micronutriente podría influir en la progresión clínica de la enfermedad. En el presente proyecto el objetivo fue analizar los niveles de selenio en pacientes con COVID-19 para conocer el impacto de este micronutriente en la severidad clínica de la infección por SARS-CoV-2 analizando marcadores del estado de selenio como SELENOP, GPx y albúmina en pacientes con diferentes grados de severidad de COVID-19 y comparando con individuos sanos. Se realizó un estudio observacional, analítico y transversal en Mexicali, Baja California. Se incluyeron 345 adultos, clasificados como sanos ($n = 39$) y COVID-19 confirmado por RT-PCR ($n = 306$), y se estratificaron de acuerdo con la severidad clínica de la enfermedad (leve, moderado y grave). La evaluación de la dieta se realizó mediante un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos y las concentraciones séricas de SELENOP, GPx y albúmina se determinaron por ELISA y métodos colorimétricos. Se aplicaron pruebas estadísticas no paramétricas para comparar los grupos. Los resultados mostraron que el 90% de los participantes cumplió con la ingesta recomendada de selenio; sin embargo, los niveles de SELENOP fueron menores en pacientes con COVID-19 moderado o grave (21.4%, $p < 0.05$). Por otro lado, se observó una disminución significativa de albúmina sérica (30%, $p < 0.001$) y una reducción 19% en GPX ($p = 0.04$) del en pacientes con COVID-19 grave respecto al grupo sano. Estos hallazgos sugieren que, en la enfermedad COVID-19, la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo pueden comprometer la disponibilidad y funcionalidad del selenio, incluso cuando la ingesta dietaria sea suficiente.

Palabras Clave: Selenio, COVID-19, SARS-CoV-2, Selenoproteína P

1. INTRODUCCIÓN

La pandemia de COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2, ha provocado una crisis sanitaria mundial sin precedentes. A nivel global, se han reportado más de 770 millones de casos confirmados y más de 7 millones de muertes al cierre de 2023, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS). México ha enfrentado múltiples oleadas de contagios y un elevado número de hospitalizaciones y defunciones, particularmente en grupos con enfermedades crónicas o con un estado nutricional comprometido.

La inexistencia de tratamientos farmacológicos para infecciones virales, ha cobrado gran importancia el estudio de los factores que influyen en la severidad de la enfermedad, entre ellos el estado nutricional. Diversos estudios han señalado que deficiencias nutricionales y dietas desequilibradas pueden comprometer la función inmunitaria, aumentar el estrés oxidativo y agravar el pronóstico en enfermedades infecciosas. Baja California, en particular, presenta una prevalencia alta de sobrepeso y obesidad. La ENSANUT COVID-19 (2021) reportó que más del 70% de los adultos en la región noroeste del país presentaban exceso de peso, lo cual se relaciona con un patrón alimentario occidental caracterizado por alto consumo de grasas saturadas, azúcares simples y alimentos ultraprocesados, y bajo consumo de frutas, verduras, fibra y micronutrientes esenciales.

El selenio, un oligoelemento esencial con propiedades antioxidantes e inmunomoduladoras para el mantenimiento de la homeostasis oxido-reducción y la respuesta inmunitaria. Su función biológica es a través de su incorporación en selenoproteínas como la GPx y la SELENOP. Estas proteínas participan en la neutralización de especies reactivas de oxígeno y en la regulación de la inflamación (Schomburg, 2022). Estudios previos demostraron que los niveles de selenio pueden alterar la función inmunitaria y favorecer una evolución clínica más desfavorable en diversas infecciones virales, incluyendo influenza, el VIH y COVID-19 (Yu et al., 2011; Guillin et al., 2022; Fakhrolmobasheri et al., 2021; Younesian et al., 2022).

Durante la pandemia, diversos estudios reportaron que los pacientes con COVID-19 grave tienden a presentar concentraciones séricas de selenio, SELENOP y GPx disminuidas (Fakhrolmobasheri et al., 2021; J. Zhang, Taylor, et al., 2020; Seale et al., 2020; Heller et al., 2021a), sin embargo en ningún estudio se evalúa la ingesta dietaria. Diversos mecanismos patológicos de la enfermedad podrían alterar el metabolismo y biodisponibilidad del selenio en el organismo durante la enfermedad.

En este estudio se analizó el estado nutricional y los niveles de albúmina, GPx y SELENOP; esta última como biomarcador clave del selenio, en individuos con diferente severidad clínica de COVID- 19 en Mexicali, Baja California. Asimismo, se evaluó su ingesta dietaria de selenio y proteínas, con el objetivo de identificar posibles asociaciones entre el estado nutricional funcional y la progresión clínica de la enfermedad. Con lo anterior, se pretende destacar la necesidad de implementar estrategias de prevención y atención nutricional más efectivas para poblaciones vulnerables.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. SARS-CoV-2

Los coronavirus humanos (HCoV) son los miembros de los coronavirus (CoV) responsables de múltiples enfermedades respiratorias de diversa gravedad, como resfriado común, bronquiolitis y neumonía (Kirtipal et al., 2020). En la actualidad los coronavirus humanos son conocidos por su rápida evolución debido a su alta tasa de sustitución y recombinación de nucleótidos. El impacto de la rápida evolución ha resultado en un primer brote como coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) en noviembre de 2002 en Foshan, China. Una década después, en junio de 2012 en Jeddah, Arabia Saudita fue la segunda pandemia por el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) con una tasa de mortalidad de 35% (Kirtipal et al., 2020). Los coronavirus se caracterizan por altas tasas de mutación y recombinación genética, lo que resulta en su diversidad ecológica capaces de infectar y adaptarse fácilmente a una amplia gama de huéspedes (Cui et al., 2019). En diciembre de 2019, en la provincia de Wuhan, China se desarrolló la pandemia ante el nuevo coronavirus clasificada como síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). El SARS-CoV-2 es un betacoronavirus perteneciente al subgénero *Sarbecovirus*. De acuerdo con su material genético, la clasificación de Baltimore lo ubica en el grupo IV, que comprende a los virus con genoma de ARN monocatenario en sentido positivo (+ssRNA). Este tipo de genoma posee la misma orientación que el ARNm celular, lo que le permite actuar directamente como molde para la síntesis proteica en la célula huésped, sin requerir procesos previos de transcripción inversa ni intermediarios enzimáticos (Koonin et al., 2021; H. Yang & Rao, 2021).

El virus se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) presente en la superficie celular de las células. Los principales componentes estructurales de los coronavirus son la glicoproteína S, las proteínas transmembrana M y E, y la nucleoproteína N, que forma un complejo de ribonucleoproteína viral (vRNP) con el ARN viral (Gitman et al., 2021). El genoma de los coronavirus es de aproximadamente 30 kb.

También contiene ORF's, marcos de lectura abiertos y codifica 29 proteínas virales, en donde dos tercios del genoma completo codifican para pp1a y pp1ab, dos poliproteínas superpuestas (Chen et al., 2020). Estas lipoproteínas son procesadas por dos proteasas virales, dando lugar a 16 proteínas no estructurales (NSP) cruciales para la replicación y transcripción viral, como la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp). En el extremo 3' del genoma viral, cuatro ORF's codifican para un conjunto estándar de proteínas estructurales, incluyendo la N, S, M y E. Estas proteínas desempeñan un papel fundamental en el ensamblaje del virión y también intervienen en la supresión de la respuesta inmune del huésped (Kirtipal et al., 2020; H. Yang & Rao, 2021). Además de estos genes estructurales, hay varios genes accesorios, como ORF3a, ORF3b, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8b, ORF9b y ORF14, que codifican proteínas accesorias que regulan la infección viral, aunque la mayoría no se incorpora al virión, con excepción de las proteínas estructurales ORF3a y ORF7a, Figura 1 (Chen et al., 2020; H. Yang & Rao, 2021)

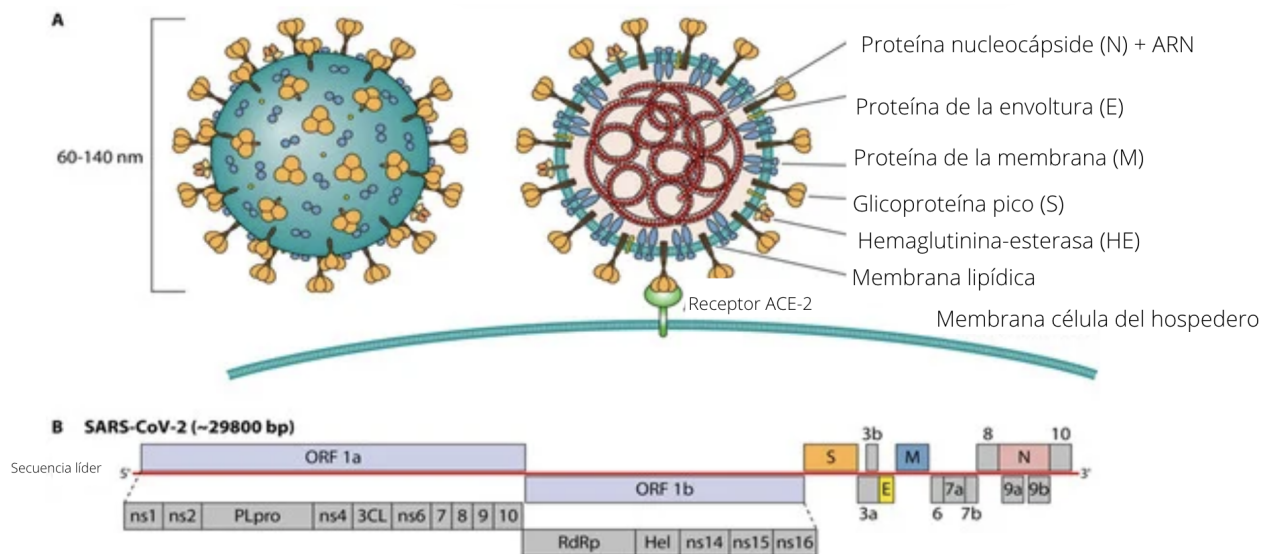


Figura 1. Estructura del coronavirus SARS-CoV-2. A: Estructura del virus. B: El genoma incluye ORF1a-ORF1b-S-ORF3-EM-ORF6-ORF7 (7a y 7b)-ORF8-ORF9b-N en orden. ORF1a y ORF1b codifican dieciséis proteínas no estructurales (nsp1–11, 12–16), respectivamente, y se delinearon seis proteínas accesorias. Proteasa tipo PLpro papaína, proteinasa tipo 3CLPro 3C, ARN polimerasa dependiente de ARN RdRp, helicasa Hel, S codifica el dominio N-terminal (Modificado de: (Gitman et al., 2021); Copyright 2021 American Society for Microbiology-Journals.)

La infección por el virus SARS-CoV-2, es un proceso complejo que involucra múltiples pasos desde la exposición inicial hasta la replicación viral dentro de las células huésped,

Figura 2. La infección comienza con la exposición del huésped al virus, generalmente a través de la inhalación de partículas virales suspendidas en el aire o el contacto directo con superficies contaminadas. La proteína viral clave para la entrada es la proteína de espiga, que se une al receptor de la ACE2 en la superficie de las células huésped. Este proceso es facilitado por la acción de la proteína transmembrana serina proteasa 2 (TMPRSS2), que se une a la proteína S, permitiendo la fusión del virus con la membrana celular y la entrada del material genético viral en la célula (V'kovski et al., 2021).

Una vez dentro de la célula, el virus utiliza su ARN viral de cadena sencilla como molde para la síntesis de ARN mensajero (ARNm) y proteínas virales. El genoma viral se libera en el citoplasma, donde se inicia la traducción y replicación viral. La replicación ocurre en complejas maquinarias celulares y da como resultado la producción de nuevos genomas virales y proteínas (V'kovski et al., 2021). Las proteínas virales son sintetizadas en los ribosomas de las células huésped. La proteína S es fundamental para la entrada viral, mientras que otras proteínas, como la proteína M y la E, son esenciales para la formación de nuevos viriones y su liberación de la célula infectada (V'kovski et al., 2021).

Los componentes virales recién sintetizados se ensamblan en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi de la célula huésped. El genoma viral es empaquetado en partículas virales completas que contienen las proteínas estructurales necesarias. Estas partículas, conocidas como viriones, se transportan a la superficie celular y son liberadas mediante exocitosis, permitiendo que el virus continúe su ciclo de infección (V'kovski et al., 2021). A medida que la infección progresa, el sistema inmunológico del huésped detecta la presencia del virus y desencadena una respuesta inmune. Las células del sistema inmunitario, como los linfocitos T y B, juegan un papel crucial en la eliminación del virus. Sin embargo, SARS-CoV-2 ha desarrollado mecanismos para evadir la respuesta inmunitaria, incluida la inhibición de la presentación de antígenos y la interferencia con la señalización celular del huésped (V'kovski et al., 2021). En algunos casos, la respuesta inmune puede desencadenar una inflamación excesiva, dando lugar a una tormenta de citocinas. Esta reacción inflamatoria desregulada puede contribuir a la gravedad de la enfermedad y a complicaciones como el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)

y la lesión orgánica múltiple. La capacidad de SARS-CoV-2 para diseminarse de persona a persona es un componente clave de su naturaleza pandémica. La alta transmisibilidad del virus, especialmente en personas asintomáticas o pre sintomáticas, ha contribuido a la propagación rápida de la enfermedad a nivel mundial (L. Yang et al., 2021). A medida que el virus se replica, pueden ocurrir mutaciones en su genoma. Estas mutaciones pueden dar lugar a nuevas variantes del virus con propiedades distintas, como una mayor transmisibilidad o la capacidad de evadir la inmunidad preexistente. La vigilancia genómica constante es esencial para comprender la evolución del virus y adaptar las estrategias de control (L. Yang et al., 2021).

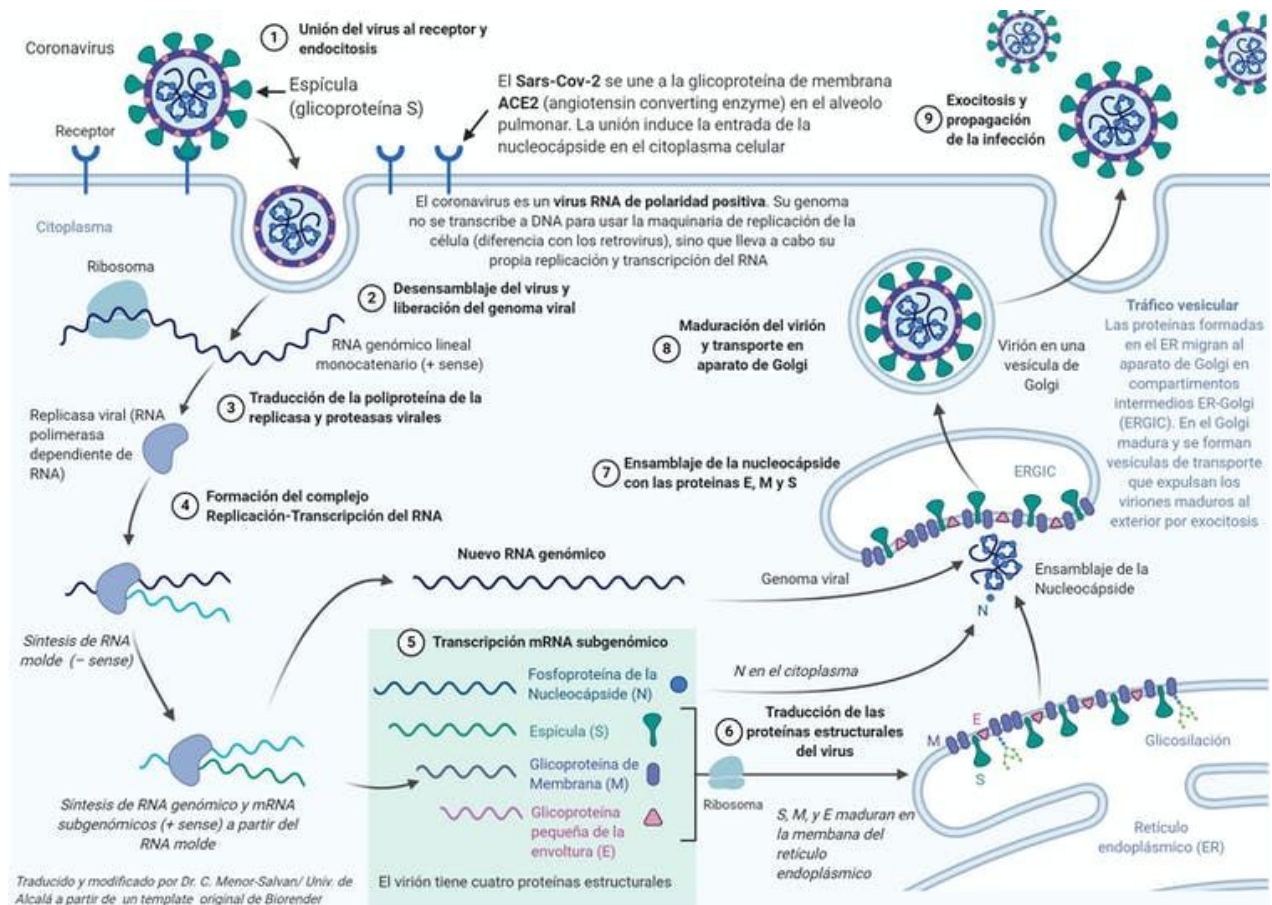


Figura 2. Ciclo de replicación del SARS-CoV2. (Template original de Biorender traducido por Menor-Salván, C., 2019)

2.2. COVID-19: Introducción a la enfermedad, sus características clínicas y evolución

El SARS-CoV-2 se ha propagado a nivel mundial causando la enfermedad del coronavirus (COVID-19) que ha causado miles de muertes y que llevó a la Organización Mundial de la Salud a declarar una pandemia el 12 de marzo de 2020. El 23 de mayo de 2023, se reportó a nivel mundial un total de 766,895,075 casos confirmados de COVID-19 y un total de 6,935,889 muertes por causa de la enfermedad y una tasa de letalidad global de 1% (*WHO Coronavirus (COVID-19)*, 2023). A nivel nacional, desde el 3 de enero de 2020 hasta el 24 de mayo de 2023 se reportaron 7,611,736 casos confirmados y 334,079 muertes lo que posicionó a México en el decimoctavo lugar de los países con más casos de COVID-19, lista que encabezó Estado Unidos y China con más de 103 y 99 millones de infectados, respectivamente (*WHO Coronavirus (COVID-19)*, 2023). En Baja California, durante el periodo de enero de 2020 a junio de 2023, se registraron 180,118 casos positivos a COVID-19 de los cuales el 13.35% fueron pacientes hospitalizados. Además, se obtuvo un acumulado de 12,540 defunciones con predominio de mortalidad en el sexo femenino con un valor del 54.50% y una mediana de edad de 64 años (Secretaría de Salud, 2023).

COVID-19 es una enfermedad que se transmite por la inhalación de pequeñas gotas que contienen el virus. La infección inicia en las células epiteliales del pulmón (Figura 3), específicamente neumocitos tipo 2, células endoteliales y macrófagos alveolares ya que son células que presentan en común al receptor ACE-2. SARS-CoV-2 es capaz de alterar o producir un inadecuado comportamiento del sistema inmune que puede determinar que la enfermedad curse de manera grave, crítica e incluso mortal (Sanz et al., 2021). Tras la infección por el SARS-CoV-2, las partículas del virus que se conocen como patrones moleculares asociados a patógenos activan la síntesis de sustancias antimicrobianas en el suero, como los interferones (IFN) y el complemento. Este virus ingresa a las células huésped por endocitosis. Los diferentes componentes del virus son reconocidos por PRR.

Por ejemplo, la proteína S se distingue por TLR2 / 4; el ssRNA del coronavirus se distingue por TLR7 / 8. Además, los receptores tipo RIG-I son proteínas citotóxicas que participan en la detección del genoma viral y la síntesis de interferón para proteger de la infección

viral y la MDA5 que es la proteína 5 asociada a la diferenciación de melanoma. Ambas, RIG-I/MDA5 identifican dsRNA, un intermedio de replicación para virus de ARN. Cuando se realiza la detección de dsRNA, conduce a la cooperación con MAVS (proteína de señalización antiviral mitocondrial) y al proceso de oligomerización adicional que atrae las proteínas adaptadoras TRAF6 y TRAF3 con la activación posterior de los factores NF- κ B e IRF (genes estimuladores de Interferón) (F. Wang et al., 2020).

También, la viroporina E es capaz de cambiar los flujos iónicos de Ca²⁺ y K⁺ que conducen a la activación de inflammasoma NALP3 (que induce a mitofagia). La detección de TLR proporciona el reclutamiento de proteínas adaptadoras que pueden formar el complejo miosoma para la activación de NF- κ B (Kozlov et al., 2021). La señalización de NF- κ B está vinculada por la expresión de precursores de interleucina. Los efectos de activación sobre el inflammasoma NALP3 son necesarios para realizar el proceso de oligomerización y el reclutamiento de ASC (proteínas asociadas a apoptosis). Finalmente, el inflammasoma formado convierte la pro-caspasa-1 en caspasa-1 activa para ejecutar el procesamiento de las pro-interleucinas. La estimulación de la señalización de NF- κ B se asocia con el aumento de la expresión de NOX (NADPH oxidasas), seguido de la producción de ROS.

Las ROS también pueden servir como moléculas que inducen la señalización de NF- κ B. Llevando a la tormenta de citocinas y en el desarrollo de Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDRA) (Kozlov et al., 2021). Las especies reactivas de oxígeno mitocondriales (mtROS), regulan los procesos homeostáticos como la autofagia, la inmunidad y la inflamación por la célula a través de vías de señalización oxidativa. Cuando las proteínas de pico del SARS-CoV-2 se unen al receptor ACE2 para ingresar a las células, se cree que ADAM17 se activa y escinde el ectodominio ACE2, lo que conduce a la regulación a la baja de ACE2 (Chen et al., 2021).

Esto conduce a una acumulación de Ang II que se une a AT1R, un receptor acoplado a la proteína G. La unión de Ang II a AT1R activa efectores posteriores como c-Src, PKC y Rac-1 (GTPasa Rac1), que facilitan el ensamblaje y la activación de NADPH oxidasa. NADPH oxidasa produce O₂ que reacciona con NO para formar ONOO⁻ - y también se convierte en H₂O₂ por SOD1. ONOO⁻ - y H₂O₂ inactivan los complejos ETC, lo que da

como resultado una mayor producción de O_2 . Luego, la SOD2 mitocondrial puede convertir O_2 a H_2O_2 , que es capaz de difundirse a través de las membranas.

Los pacientes con COVID-19 grave presentan un mayor número de neutrófilos y monocitos maduros e inmaduros en la sangre y una reducción significativa de los linfocitos circulantes (T alfa/beta y gamma/delta), así como de las células dendríticas. Las células mieloides son detectores centrales de las infecciones virales y una parte clave de la respuesta antiviral, incluyendo la coordinación de las respuestas innatas y adaptativas y los mecanismos de reparación de la homeostasis tisular (Chang et al., 2021). Como parte de los mecanismos de defensa inmunitaria y de señalización celular, en el momento de la infección se generan en exceso especies reactivas de oxígeno (ROS). El estrés oxidativo es una condición de desequilibrio entre la generación de radicales libres y las defensas antioxidantes. Los radicales libres que se generan en exceso son: el radical hidroxilo (OH), el radical anión superóxido (O_2^{--}), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el peroxilo ($ROO\cdot$). Cualquiera de estos radicales y en cantidades elevadas son tóxicos para la célula porque son capaces de reaccionar con biomoléculas como el ADN, el ARN, las proteínas, los carbohidratos y los lípidos, dañando las células y los tejidos e iniciando procesos inflamatorios (Khatiwada & Subedi, 2021). Además, los neutrófilos están entre los principales productores de ROS y se encuentran elevados en los pacientes críticos.

Los sistemas antioxidantes que evolucionaron para aliviar el daño asociado a las ERO en los mamíferos están regulados por la expresión del factor nuclear 2 relacionado con el factor eritroide 2p45 (Nrf2). En condiciones normales, se dice que Nrf2 es retenido en el citoplasma por un grupo de proteínas y se degrada rápidamente allí. Sin embargo, durante el estrés oxidativo, el factor se activa y estimula una serie de genes responsables de la citoprotección y la desintoxicación. Se ha descubierto que algunos virus pueden suprimir la vía Nrf2, afectando así a la respuesta antioxidante del organismo.

En particular, se demostró que las infecciones virales respiratorias están asociadas con la inhibición de Nrf2 y la activación de la vía del factor nuclear-kappa B (NF-kB), lo que conduce a un mayor daño oxidativo y promueve la inflamación (Kozlov et al., 2021; Laforge et al., 2020). Los mayores niveles de inflamación pulmonar causados por esta respuesta inmune proinflamatoria anormal condujeron al síndrome de dificultad

respiratoria aguda (SDRA) y a peores resultados. Los perfiles de expresión génica diferenciales identificaron la señalización NF- κ B como una fuente potencial de diferencia en la gravedad de la enfermedad (Keles, 2020).

La producción de ROS está mediada por la actividad de la familia de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa (NOX), que consta de siete miembros: NOX1 a NOX5 y las dos oxidasas duales, Duox1 y Duox2, que se expresan en la mayoría de los tipos de células. La isoforma NOX4 se regula al alza tras una infección viral en las células epiteliales del pulmón y es responsable de la generación de ROS. Las ROS derivadas de NOX4 activan las proteínas quinasas que, además, promueven la exportación nuclear de ribonucleoproteínas virales que favorecen la replicación viral (Checconi et al., 2020). Curiosamente, se ha demostrado que la producción de ROS derivada de NOX4 está modulada por el receptor del SARS-CoV-2, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Por lo tanto, en la COVID-19 se produce un desequilibrio en el estado redox celular con un exceso de radicales libres (ROS) y la activación de las vías de señalización inflamatoria que desencadenará aún más la generación de radicales libres que causan daños en los tejidos, Figura 3 (Khatiwada & Subedi, 2021).

Los monocitos y los macrófagos son los protagonistas de la respuesta inmunitaria innata, que desempeña un papel destacado en las reacciones inflamatorias asociadas a la enfermedad COVID-19. Estas células pueden liberar una serie de citoquinas proinflamatorias, como IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF, cuya concentración puede influir en la gravedad de la infección por coronavirus (Merad et al., 2021). La comparación de la secuenciación del ARN de una sola célula pulmonar de adultos jóvenes sanos y de personas mayores demostró una significativa regulación a la baja de las enzimas sensibles al redox en las personas mayores. La enzima más regulada a la baja fue la superóxido dismutasa 3, que es una importante enzima antioxidante, y los investigadores propusieron que ésta podría ser una de las razones por las que la infección por el SARS-CoV-2 es más grave en las personas mayores. Aunque el papel exacto del estrés oxidativo en la virulencia viral no está claro, puede ser secundario a la modulación del sistema inmunitario o al aumento de la tasa de mutación causada por el daño oxidativo (Keles, 2020).

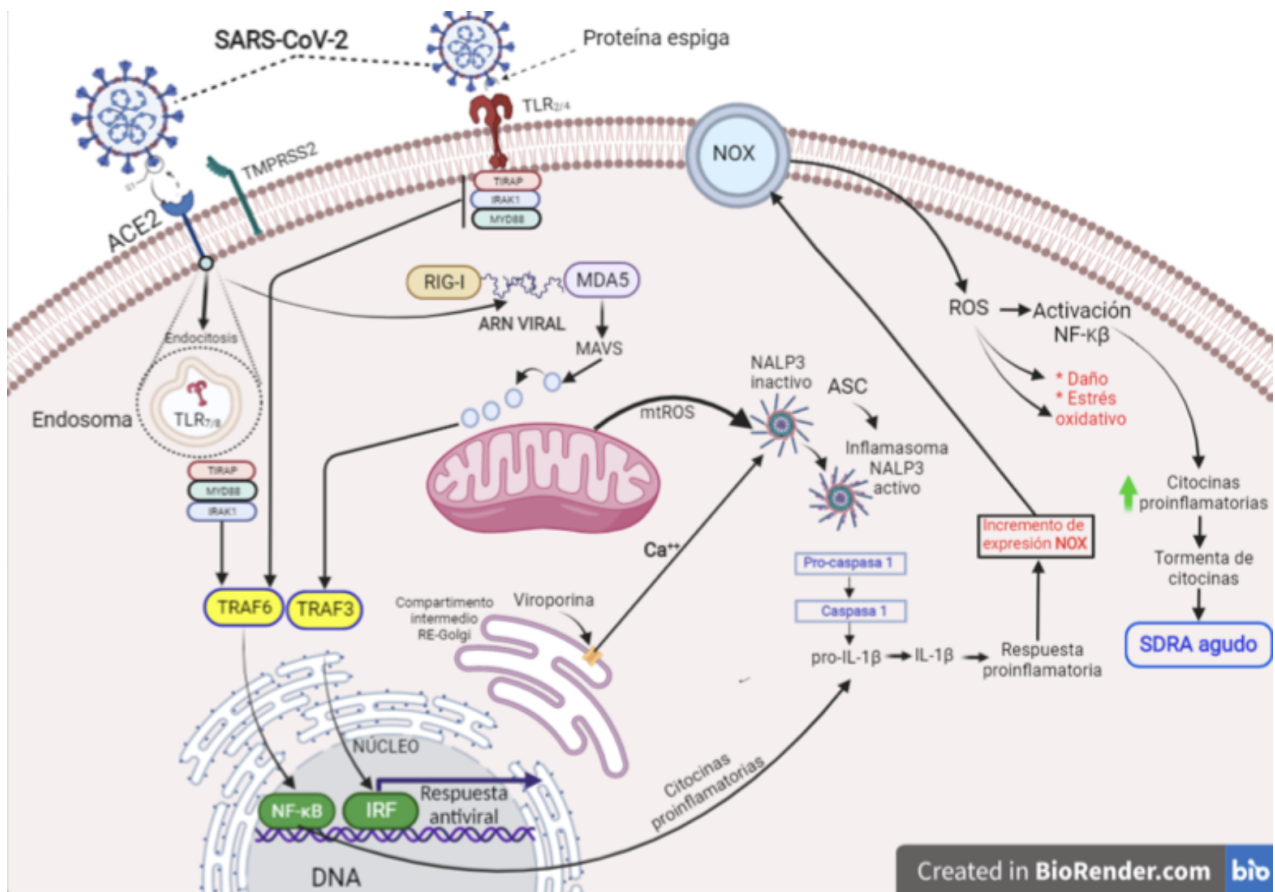


Figura 3. Respuesta inmune y estrés oxidativo mediado por la infección de SARS-CoV-2. Imagen de elaboración propia basada en: (Chang et al., 2021; Kozlov et al., 2021).

Otro grupo de proteínas que median la respuesta antiviral, que es especialmente importante en el contexto de la infección por coronavirus, son los interferones. Estos son un grupo de moléculas de señalización, que desempeñan un papel importante en el deterioro del control de la replicación viral debido a una inmunidad preexistente inadecuada y a las respuestas retrasadas o inadecuadas del interferón-I (IFN-I) que probablemente contribuyen a la patogénesis de la COVID-19 grave. El antagonismo del IFN-I es un mecanismo central de virulencia para muchos virus, y el SARS-CoV-2 no es diferente en este sentido (Merad et al., 2021). Por último, los NET, son estructuras en forma de red extruidas a partir de neutrófilos activados, que comprenden proteínas ensambladas en un andamio de cromatina descondensada, que se dirigen a patógenos invasores. Las proteínas componentes incluyen enzimas oxidativas y proinflamatorias

como NADPH oxidasa (NOX), elastasa de neutrófilos, mieloperoxidasa (MPO), NOS y peptidil arginina deiminasa 4 (PAD4), que desamina la arginina a citrulina, lo que da como resultado la formación de proteínas citrulinadas (tales como histona H3, provocando su disociación del ADN). La acumulación excesiva de NET causa inflamación y daño en COVID-19 (Paul et al., 2021).

2.3. *Antioxidantes y su importancia en la protección contra el estrés oxidativo*

El oxígeno es un elemento esencial para la respiración celular y la producción de energía. Sin embargo, el oxígeno también puede desencadenar procesos nocivos en las células. Cuando existe un desequilibrio entre la producción de ROS y la capacidad de la célula para neutralizarlos, las ROS pueden dañar las moléculas esenciales de nuestras células como proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. Este daño se asocia con diversas enfermedades crónicas, como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, el envejecimiento prematuro e infecciones virales (Sies & Jones, 2020). Es por ello, que los compuestos antioxidantes desempeñan un papel fundamental en la protección de las células ante el estrés oxidativo.

Los antioxidantes son moléculas que previenen o ralentizan el daño causado por las ROS al inhibir las reacciones de oxidación. Estos compuestos pueden actuar de diversas maneras, ya sea donando electrones para estabilizar las ROS, neutralizándolas directamente o fortaleciendo las defensas naturales del organismo. Existen numerosos tipos de antioxidantes, clasificados en enzimáticos y no enzimáticos, endógenos y exógenos, cada uno con sus propias funciones y fuentes (Kostyuk & Potapovich, 2009). Entre los antioxidantes enzimáticos, destacan la superóxido dismutasa, la catalasa y la glutatión peroxidasa. Estas enzimas se encuentran dentro de las células y trabajan en conjunto para descomponer y eliminar las ROS. Por otro lado, los antioxidantes no enzimáticos son moléculas pequeñas que actúan de manera independiente o en colaboración con las enzimas. Algunos ejemplos notables incluyen la vitamina C, la vitamina E, el zinc y el selenio (Roldán-Bretón et al., 2023).

Es importante destacar que los antioxidantes no solo se obtienen a través de la dieta, sino que el cuerpo también puede sintetizar algunos de ellos. Sin embargo, la ingesta de alimentos ricos en antioxidantes desempeñan un papel crucial en mantener un equilibrio adecuado y combatir el estrés oxidativo (Lindschinger et al., 2019). Frutas y verduras coloridas, frutos secos, legumbres y granos enteros son fuentes ricas en estos compuestos protectores (Al-Saleh et al., 2022).

Aunque los antioxidantes desempeñan un papel crucial en la protección celular, es importante destacar que su acción no es ilimitada. Un exceso de ROS o un déficit en la capacidad antioxidante pueden desencadenar problemas de salud. Además, la investigación en este campo ha revelado que el efecto de los antioxidantes puede variar según el contexto biológico y el tipo de ROS involucrado (Sies & Jones, 2020).

2.4. Selenio

El selenio como elemento tiene diferentes formas químicas que podemos encontrar en la naturaleza y su presencia en el suelo varía dependiendo la zona geográfica. En el caso de los mamíferos la fuente primaria de ingesta de selenio es a través de los alimentos en 4 moléculas: selenocisteína, selenometionina, selenita y selenato. En las plantas, el 90% del selenio está presente en forma de selenometionina y en los alimentos de origen animal predomina la selenocisteína. Las formas inorgánicas como la selenita y selenato están mayormente presentes en el agua en distintas concentraciones según el área geográfica. La absorción a nivel del intestino delgado de las formas selenocisteína, selenometionina y selenato es muy eficiente (70-90%) pero la del selenito es menos eficiente y variable (60%). El hígado es el principal órgano que suministra selenio a otros tejidos al secretar selenoproteína P a la circulación sistémica. Luego, las células periféricas toman la selenoproteína P a través de la endocitosis mediada por receptores, donde se reutiliza o recicla el selenio (Michalke, 2018).

El selenio es un micronutriente esencial que forma parte de las biomoléculas de todos los organismos. A mediados del siglo XX se inició con la exploración del papel bioquímico de este micronutriente. Uno de los primeros descubrimientos fue la presencia del selenio

en el centro activo de la glutatión oxidasa, años más tarde se encontró la presencia del selenio en otras enzimas como la yodotironina desyodasa con una parte de su centro activo formado por una selenocisteína. La concentración de este bioelemento en el cuerpo humano es muy diversa según la región geográfica, la dieta y la edad de la persona, misma que puede afectar el curso normal de los procesos bioquímicos y fisiológicos. La cantidad total de selenio en el humano es de aproximadamente 3 a 20 mg, con una distribución de 46.9% en el músculo esquelético, 4% en el riñón y el resto de forma ubicua (Kieliszek, 2019).

La biodisponibilidad del selenio depende de la forma química y la composición de los alimentos. La Organización Mundial de la Salud recomienda una dosis diaria de selenio de 30 µg a 40 µg para adultos y también enfatiza que una dosis de selenio de hasta 400 µg/día es tolerable y segura. La Academia Nacional de Ciencias de EEUU afirma que el requerimiento diario de selenio según la edad varía en los hombres de 40 a 70 µg y en mujeres de 45 a 55 µg. Las dosis superiores a 400 a 700 µg/día pueden ejercer acciones tóxicas (Kieliszek & Błażej, 2013).

Selenoproteína P (SELENOP), glutatión peroxidasa 3 (GPX3) y Se-albúmina, son selenocompuestos que predominan en el plasma a una razón de 4:1:1 respectivamente y cuya vida media en sangre es corta debido a que son absorbidos por el hígado, otros órganos o células sanguíneas para la síntesis de selenoproteínas a través de endocitosis (Suzuki et al., 2006). La síntesis de selenoproteínas inicia con la conversión de seleniuro a partir de selenito, selenocisteína y metiselenol, por rutas metabólicas en donde están involucradas enzimas del complejo tiorredoxina (Txn)/tiorredoxina reductasa (TXNRD) y el sistema glutatión (GSH)/glutatión reductasa (GR). En el humano el selenoproteoma incluye 25 genes que traducen a selenoproteínas como la selenoproteína P (SELENOP) y la glutatión peroxidasa 3. La selenoproteína P representa el 8% del selenio total almacenado en el cuerpo, distribuye selenio a través del plasma sanguíneo a muchos órganos incluido el cerebro, se sintetiza en el hígado, además, es la selenoproteína más abundante en la sangre que contiene 10 residuos de selenocisteína (Read et al., 1990).

Comparando los niveles de selenio de América del Norte (Kafai & Ganji, 2003), con los niveles de selenio en poblaciones de gran parte de Europa y Asia están muy por debajo del umbral de aproximadamente 100 µg/L requerido para la expresión adecuada de selenoproteínas. La ingesta insuficiente de selenio se debe a un bajo contenido de selenio en el suelo y, en consecuencia, en los cereales y otras plantas alimenticias, así como en los forrajes para el pastoreo de animales de granja (Fairweather-Tait et al., 2010).

Pocos estudios al respecto se han realizado en América Latinoamérica. Carmona-Fonseca y Guzmán-Perez (2011) evaluaron los niveles de selenio en plasma de residentes en Medellín, Colombia. En este estudio encontraron un nivel plasmático de selenio de 43.5 ± 12.7 µg/L lo cual representa un valor medio por debajo de los valores de referencia citado por este mismo grupo de investigación (95-100 µg/L). En México, un grupo de investigadores evaluó el contenido de selenio en cabello y en alimentos consumidos por población juvenil de cuatro zonas del Valle de México. Derivado este estudio se reportó que los niveles de selenio en cabello en esta población y área geográfica son muy bajos (0.01-0.07 µg/g) comparados con lo reportado por estudios similares (selenosis 32.2-3.7 µg/g, selenio adecuado 0.36 µg/g, selenio bajo 0.16 µg/g y selenio muy bajo 0.07 µg/g) llegando a la conclusión que los niveles de selenio están fuertemente relacionados con la economía, calidad del alimento, por el gran consumo de productos industrializados y por la zona geográfica (bajos niveles de selenio en suelo), dejando en evidencia que en esta zona del país, no tienen un adecuado aporte de este micronutriente en su alimentación habitual (Robles-Mora, 2010).

En otro estudio al norte de nuestro país, Wyatt y colaboradores (1996) determinaron el contenido de selenio en productos alimenticios, niveles de selenio en plasma y la actividad de GSH-Px en eritrocitos y plasma en diferentes grupos de 7-35 años en Hermosillo, Sonora, México. Sus investigaciones reportan que los pescados y mariscos son los alimentos analizados con mayor contenido de selenio y que su ingesta en esta población es elevada, al igual que los frijoles y las tortillas, que aunque no tienen un alto contenido en selenio, debida la alta cantidad de alimento consumido se suma de manera significativa a la ingesta de selenio en la dieta. Estos resultados coinciden con los niveles plasmáticos

de selenio en suero, que van de 60 a 110 µg/L en los distintos grupos de edad y el análisis estadístico muestra una alta correlación entre los niveles de selenio en sangre y la actividad de la glutatión peroxidasa

2.5. *Transición nutricional en México*

La transición nutricional constituye un proceso de cambios en los patrones de alimentación y actividad física, determinados por fenómenos socioeconómicos, demográficos y socioculturales interrelacionados (Scruzzi et al., 2021). Se han descrito 5 fases de la transición alimentaria y nutricional: 1) fase de recolección de alimentos: dieta alta en fibra y carbohidratos, baja en grasas y gran actividad física, 2) fase de hambrunas: comienzo del desarrollo de la agricultura, alimentación menos variada y periodos de escasez, 3) fase de disminución de hambrunas: alimentación con productos de origen animal, frutos y verduras, además, se da inicio la revolución industrial y la segunda revolución agrícola, 4) fase predominio de enfermedades crónico-degenerativas: alimentación con alto contenido en carbohidratos refinados, grasas y reducidas en ácidos grasos poliinsaturados, fibra y actividad física, por lo cual, se incrementa la prevalencia de obesidad, 5) fase de cambio conductual: adopción de dietas y niveles de actividad física similares a la primera fase (Popkin, 1993).

México presenta un proceso de desarrollo y cambios socioculturales acelerados, en gran medida asociado a la incorporación en la comunidad económica internacional. Esta situación se relaciona con transiciones demográfica, epidemiológica y nutricional, que explican cambios en la cultura alimentaria de nuestro país (Ibarra, 2016). Para México esta transición no solo fue en lo nutricional, sino que también llevó a cambios en la rutina y actividad física, llevando al hombre a disminuir su actividad laboral en trabajos más sedentarios como los de oficina y tener actividades recreativas de menor actividad física como el tiempo frente al televisor y videojuegos (Estrada-Doniz, 2015).

La suma de todos estos efectos ha impactado fuertemente en la mitigación oportuna de la pandemia. Las desigualdades en la carga de morbi-mortalidad por COVID-19 se

relacionan con la existencia de distintos perfiles transicionales epidemiológico-nutricionales de las poblaciones, previos a la pandemia. Se toma en consideración el reciente consenso de la comunidad científica sobre que comorbilidades, como obesidad y diabetes, conlleva un peor pronóstico de COVID-19. Siendo que, a nivel epidemiológico, una carga relativa creciente de estas patologías crónicas no transmisibles supone estadios más avanzados en los procesos transicionales epidemiológico y nutricional, y que el impacto de la pandemia puede ser distinto según el estadio o fase transicional que identifique a cada población (Scruzzi et al., 2021).

3. ANTECEDENTES

3.1. *Nutrición, infección e inmunidad*

Existe una relación bidireccional entre nutrición, infección e inmunidad: los cambios en un componente afectan a los demás. Por ejemplo, las distintas características inmunitarias presentes durante cada etapa de la vida pueden afectar el tipo, la prevalencia y la gravedad de las infecciones, mientras que una mala nutrición puede comprometer la función inmunológica y aumentar el riesgo de infección. Varios micronutrientes son esenciales para la inmunocompetencia, en particular las vitaminas A, C, D, E, B2, B6 y B12, ácido fólico, hierro, selenio y zinc (Maggini et al., 2018; Roldán-Bretón, Arely, et al., 2023).

Un paciente en situación de estrés, como sucede en una infección, aumenta su tasa metabólica basal, hecho que demanda un gasto energético elevado para mantener las funciones vitales y la actividad del sistema inmunológico para resolver la infección. El sistema inmune siempre está activo, realizando vigilancia, pero ante una infección, como la de SARS-CoV-2, se potencia. Se aumenta la demanda de macro y micronutrientes. Si la situación de estrés se prolonga, se compromete el estado nutricional del paciente y por ende la respuesta inmune. Es un hecho que si durante el proceso infeccioso, el paciente no adquiere los macronutrientes y micronutrientes adecuados, el estado inmunológico estará comprometido. Lo anterior empeora cuando el estado de desnutrición está presente desde el inicio de la infección lo que activa un ciclo de infección-desnutrición que es deseable romper (Iddir et al., 2020).

En un ensayo aleatorio, doble ciego, controlado con placebo en 174 individuos VIH positivos se reportó que la suplementación con 200 µg/día de selenio, en forma de levadura enriquecida con selenio por nueve meses, incrementó las concentraciones de selenio del suero, mejoró el conteo de linfocitos T CD4, y redujo el incremento de la carga viral del VIH (Hurwitz et al., 2007).

La inmunocompetencia, la edad y enfermedades como diabetes tipo 2, hipertensión y enfermedades cardiovasculares se asocian a una mayor incidencia y gravedad clínica de COVID-19. Zhang y colaboradores (2020) realizaron un análisis retrospectivo basado en la población de Hubei, China, en el cual, encontraron una asociación significativa entre la tasa de curación de COVID-19 y el estado de selenio en cabello.

3.2. Selenio y SARS-CoV-2

El potencial efecto protector del selenio se explica por su papel como cofactor esencial en un grupo de enzimas que trabajan para reducir la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Una concentración excesiva de ROS puede desencadenar cambios oxidativos tanto en los microorganismos invasores como en las células del huésped (Alexander et al., 2020).

El selenio es componente de las selenoproteínas como: el grupo de las glutatión peroxidasa que contienen selenio (GPx1-4 y GPx6), tres tioredoxina reductasas (TrxR1-3), tres yodotironina desiodasas, una metionina sulfóxido reductasa B1, selenoproteína P, H, K, M, N, R, S y W, selenoproteína de 15 kD, selenoproteína capsular mitocondrial y selenofosfato sintetasa-2 (Kieliszek, 2021). La deficiencia de selenio parece ser común en COVID-19 y se ha reportado en varios estudios en países como Turkia, China, Alemania, Corea (Heller et al., 2021b; Younesian et al., 2021; H.-Y. Zhang et al., 2021; J. Zhang, Taylor, et al., 2020). La primera evidencia de la relación selenio-enfermedades virales, se describió con la enfermedad de Keshan. Los estudios mostraron que la infección del virus Coxsackie es un factor que contribuye a la enfermedad y que la baja ingesta de selenio es un factor etiológico (Steinbrenner et al., 2015). Con la nueva pandemia, se ha observado algo similar. Para que el virus del SARS-CoV-2 infecte la célula debe unirse al receptor ACE-2. La primera línea de defensa innata se encuentra en las superficies mucosas del tracto respiratorio. El selenio es necesario para las actividades fagocíticas, por ejemplo en la actividad fagocítica de neutrófilos a través de la supresión de la vía Nrf2 y se ha demostrado que TXNRD1 es un potente regulador de la activación de Nrf2 en las células epiteliales del pulmón (Tindell et al., 2018; T. Yang et al., 2017). Cuando el selenio

es insuficiente, los especies reactivas de oxígeno de macrófagos peritoneales de ratones aumentan y no responden a procesos antioxidantes, disminuye la capacidad fagocítica y aumentan marcadores de inflamación como la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), IL-1 β , IL-12, IL-10, prostaglandina E sintasa (PTGE) y factor nuclear kappa beta (NF- κ B) debilitando la capacidad de la célula para fagocitar y eliminar el virus (Xu et al., 2020). El selenio y las selenoproteínas tienen efectos positivos en la diferenciación de los macrófagos hacia el tipo antiinflamatorio M2 ya que inhibe la expresión de genes del perfil M1. Por lo que la presencia de macrófagos M2 apoya al equilibrio de la inflamación y la remodelación de los tejidos. Si los niveles de selenio son deficientes, la GPX1 no se sintetiza en niveles adecuados y se reduce la expresión de citocinas (IL-10, IL-4) para la diferenciación de macrófagos M2 y se desplaza hacia el tipo M1 promoviendo la inflamación sumado a los estímulos del INF- γ durante la primera fase de la infección y un aumento de la expresión de COX-2 TXAS1 y leucotrieno A4 hidrolasa, Figura 4 (Michalke, 2018).

Durante la infección viral, el retículo endoplásmico entra en estrés debido al incremento de la síntesis, plegamiento, procesamiento y modificaciones postraduccionales de proteínas. Como respuesta, se activan varias vías de señalización conocidas como respuesta al estrés del RE o respuesta de proteína plegada (UPR). El selenio es importante en el sistema antioxidante del estado redox del RE, el estrés del RE y la señalización de Ca²⁺ ya que incluye siete selenoproteínas residentes en el RE (SELENOF, SELENOS, SELENON, SELENOK, SELENOM, SELENOT y yodotironina desyodasa tipo 2, por lo que su deficiencia afecta la respuesta antioxidante. Estudios en ratones han llevado a la conclusión de la necesidad de SELENOK para un flujo efectivo de Ca²⁺ en el RE durante la activación de células inmunitarias como células T, macrófagos y neutrófilos y menor proliferación de células T, cuando hay deficiencia de selenio, los ratones conducen respuestas inmunitarias insuficientes (Verma et al., 2011). Las poblaciones leucocitarias disminuyen, específicamente TCD8⁺ y NK. Lo anterior también influye en la función de las células B y la diferenciación y función de las T (Xu et al., 2020).

Las funciones de las selenoproteínas son importantes para regular el estrés del RE y las respuestas inflamatorias durante las infecciones virales. La proteína viral accesoria del SARS-CoV afecta a varios componentes de la UPR, lo que sugiere que dichos virus pueden modular directamente las respuestas al estrés del RE (Bermano et al., 2021). En la enfermedad de COVID-19 se genera estrés oxidativo. Las ROS y los radicales libres generan daño epitelial en los pulmones. Seale y colaboradores (2020) concluyen que entre las proteínas más afectadas por el estado deficiente de selenio se encuentra la GPX1 lo que en consecuencia, si no se compensa con los mecanismos de defensa antioxidantes, conduce a mayor estrés oxidativo. El estrés oxidativo excesivo, a su vez, aumenta la mutación del genoma viral, lo que puede conducir a la aparición de cepas más virulentas. Además, GPX1, es capaz de inhibir la Mpro (una proteasa principal del SARS-CoV-2) que depende en gran medida del suministro adecuado de selenio fundamental en la mediación de la replicación y transcripción viral. En ratones knock-out para GPX1 mostraron una inflamación tisular aumentada y prolongada, niveles más altos de macrófagos en el líquido bronquial y niveles más altos de la citocina proinflamatoria TNF- α ; además, algunos efectos fueron revertidos por ebselen (2-fenil-1,2-bencisoselenazol-3(2H)-ona), un compuesto/fármaco de órgano selenio sintético con propiedades miméticas de GPX (Yatmaz et al., 2013). La inducción de enzimas generadoras de ROS, como la NADPH oxidasa (NOX) y la xantina oxidasa, son eventos clave relacionados con la infección por virus respiratorios, incluido SARS-CoV-2. El daño inicial de las células por la infección del virus inicia también una respuesta inmunitaria. En los estudios donde se evalúan los niveles de selenio y el perfil de citocinas, coinciden en niveles altos de IL-6 en enfermos con COVID-19 con deficiencia de selenio (Silberstein, 2020; F. Wang et al., 2020). En líneas de células epiteliales bronquiales humanas infectadas con el virus de la influenza, las células deficientes en selenio produjeron más cantidad de IL-6 que las células con suficiente selenio (Jaspers et al., 2007). Evidencia adicional mostró que el polimorfismo (105G/A) en una de las selenoproteínas importantes, la selenoproteína S, está fuertemente relacionado con el nivel circulante de citoquinas inflamatorias, IL-1 β , IL-6 y TNF- α (señalización NF- κ B) (Curran et al., 2005). Este estudio sugiere además la contribución de la genética de las selenoproteínas a la respuesta inflamatoria.

La deficiencia nutricional de selenio, disminuye la expresión hepática de SELENOP, también la hipoxia y la IL-6, características de la COVID-19 inhiben su síntesis (Becker et al., 2014). Estudios in vivo, han demostrado que una baja ingesta de selenio inhibe la respuesta fagocítica de los macrófagos al aumentar significativamente la expresión de factores inflamatorios, como iNOS, IL-1 β , IL-12, IL-10, PTG y NF- κ B; mientras tanto, la supresión de selenio restringe la producción de TNF α por parte de los macrófagos (Xu et al., 2020). Medir la concentración en sangre de selenio y SELENOP permitirá conocer la disponibilidad del selenio en las células, ya que la SELENOP lo distribuye, contribuyendo a la baja en la biosíntesis del resto de las selenoproteínas como GPX3 y, por lo tanto, una respuesta antioxidante deficiente, lo que favorecerá en un estrés oxidativo severo capaz de causar una mutación viral en cepas más virulentas como se puede observar en la Figura 4.

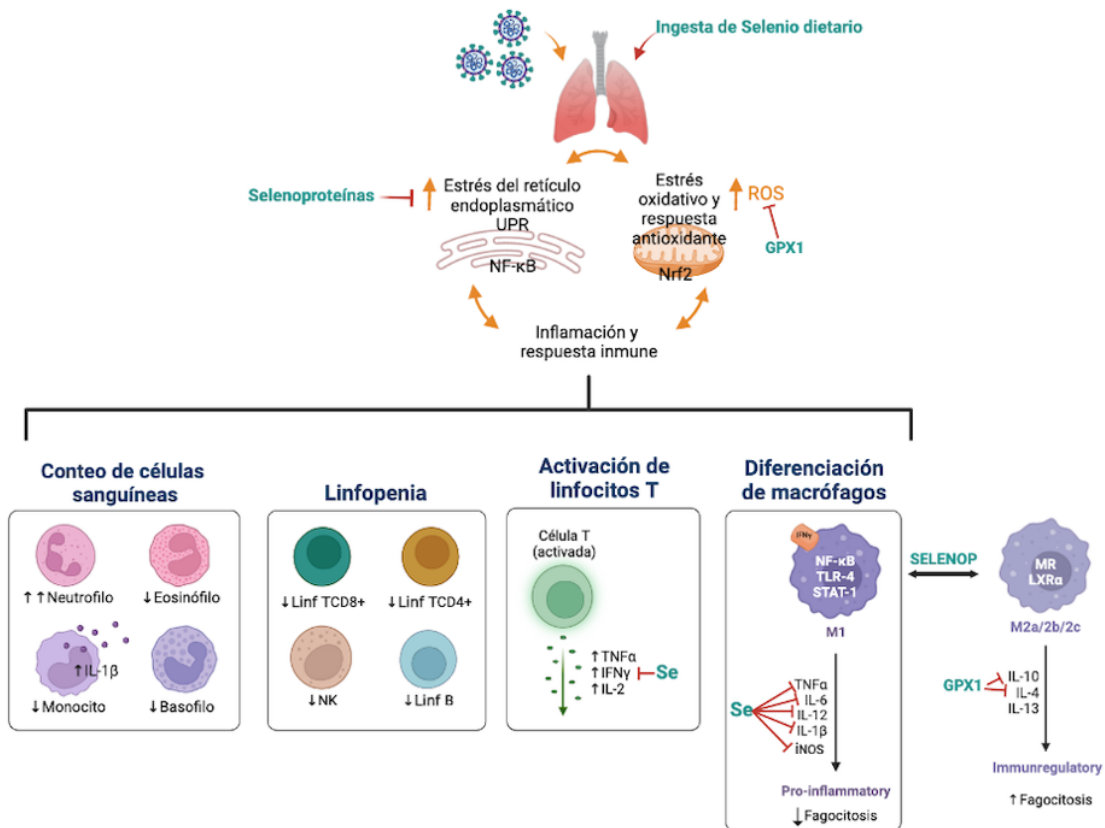


Figura 4. Mecanismos moleculares y celulares de la infección de SAR-CoV-2 y la importancia de la ingesta de selenio en la regulación del estrés oxidativo e inflamación. Creado en Biorender.com

En la carta al editor de Seale y colaboradores (2020) confirman que entre las proteínas más afectadas por el estado del selenio se encuentra la GPX1 y que la infección viral aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) en las células huésped, lo que en consecuencia, si no se compensa con los mecanismos de defensa antioxidantes, conduce al estrés oxidativo.

El estrés oxidativo excesivo, a su vez, aumenta la mutación del genoma viral, lo que puede conducir a la aparición de cepas más virulentas. La GPX1 comprende una defensa clave contra ROS, que cataliza la desintoxicación del peróxido de hidrógeno en agua, lo que indica que GPX1 participa en mecanismos moleculares que protegen contra infecciones virales del tracto respiratorio. Actualmente se desconoce si el SARS-CoV-2 también está modulado por la actividad de GPX1, pero los hallazgos recientes (Khatiwada & Subedi, 2021; Seale et al., 2020) son muy sugestivos y sugieren que la interacción entre el sistema de desintoxicación GPX1 y la proteasa principal (M^{pro}) de SARS-CoV-2 representa un nuevo objetivo molecular para COVID-19 y vinculan fuertemente el estado del selenio en los pacientes.

Las investigaciones que han asociado los niveles bajos de selenio en suero y su asociación con la severidad de la enfermedad han continuado. Fakhrolmobasheri y colaboradores (2021) realizaron una revisión sistemática en donde sobresale el análisis de 9 estudios que asocian el estado de selenio bajo y bajas concentraciones de selenoproteína P en los pacientes COVID-19 con una tendencia a que la enfermedad empeore y se desarrolle enfermedad grave, o bien, que el paciente no se sobreponga de la enfermedad y fallezca. En esta misma revisión se menciona la relación importante entre el estado de selenio de un paciente con la síntesis adecuada de GPx1.

En los últimos años, se ha evidenciado sobre la gran amenaza que la deficiencia de selenio crea en la aparición de numerosos trastornos. En una variedad de enfermedades infecciosas, el selenio parece desempeñar un papel importante en la protección del sistema respiratorio, en particular frente a las infecciones virales (Avery & Hoffmann, 2018). Beck y colaboradores (2001) encontraron que la deficiencia de selenio aumentaba

significativamente la susceptibilidad a la patología pulmonar inducida por la influenza asociada con la sobreexpresión de citocinas proinflamatorias. Estos hallazgos corresponden a la observación de niveles más bajos de interferón- γ (IFN- γ) y TNF- α , así como una tasa de supervivencia reducida en ratones deficientes en selenio infectados con el virus de la influenza en comparación con ratones suplementados con selenio de sodio, a su vez, se demostró que el tratamiento con selenio regula al alza la expresión de genes de interferones (IFN- α , IFN- β e IFN- γ) en respuesta al virus de la influenza aviar (H9N2) (Shojadoost et al., 2019; Yu et al., 2011).

El riesgo de mortalidad por una condición grave como la sepsis o el politraumatismo está inversamente relacionado con el estado de selenio. Lo anterior fue reportado en Alemania, por Zhang y colaboradores (2020) al detectar una asociación entre la tasa de mortalidad de 33 pacientes con COVID-19 y el estado de selenio. Los estudios realizados mostraron que la concentración de dos biomarcadores, selenoproteína P (SELENOP) y selenio total, se correlacionaron fuertemente ($r=0.7758$, $p<0.001$) lo que apunta a una limitada biodisponibilidad del selenio para una expresión óptima de selenoproteína, asociada en la organización y el metabolismo del selenio. En este estudio los pacientes con COVID-19 sobrevivientes mostraron un estado de selenio significativamente más alto que en los pacientes no sobrevivientes (Se; $53,3 \pm 16,2$ frente a $40,8 \pm 8,1$ $\mu\text{g} / \text{L}$, SELENOP; $3,3 \pm 1,3$ frente a $2,1 \pm 0,9$ mg / L), Figura 5.

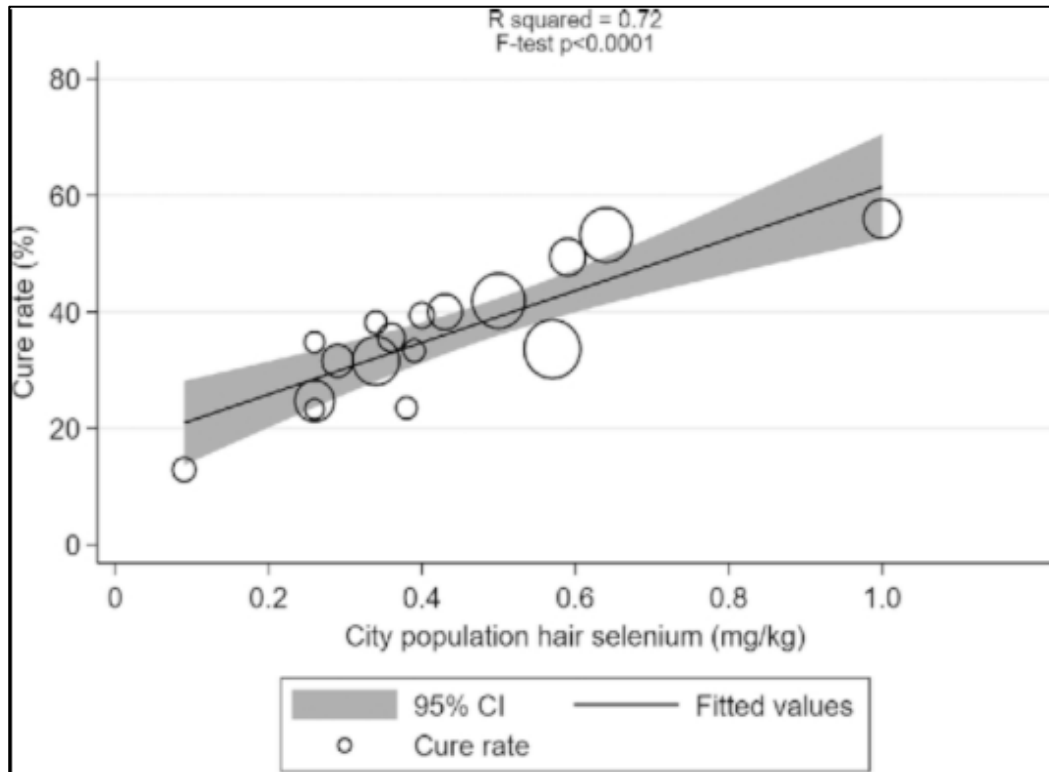


Figura 5. Correlación entre la tasa de curación de COVID-19. en 17 ciudades fuera de Hubei, China, el 18 de febrero de 2020 y el estado de selenio de la población de la ciudad (concentración de selenio en el cabello) analizado mediante regresión lineal ponderada (media \pm DE = 35,5 \pm 11,1, R² = 0,72, F prueba P <0,0001). Cada punto de datos representa la tasa de curación, calculada como el número de pacientes curados dividido por el número de casos confirmados, expresado como porcentaje. El tamaño del marcador es proporcional al número de casos. Tomado de: (J. Zhang, Taylor, et al., 2020)

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Durante la pandemia de COVID-19, México ha sobresalido como uno de los países que registran las tasas más altas de contagio y mortalidad. Se ha puesto en evidencia que cualquier individuo puede infectarse. Sin embargo, existe mayor grado de vulnerabilidad en aquellas personas que son mayores de 65 años, personas con obesidad, diabetes, enfermedad renal, enfermedad hepática y con VIH, por mencionar algunas. Todos estos padecimientos coinciden en enfermedades con un desequilibrio del estrés oxidativo y cuadros proinflamatorios. El impacto de la transición nutricional de los últimos años es la principal causa de que México se ubique como el segundo país con mayor índice de obesidad y, resultado de esto, también el desarrollo de las distintas enfermedades no transmisibles ya mencionadas. No se debe perder de vista que la desnutrición actual del mexicano es a causa de la falta de micronutrientes, conocida como doble malnutrición. La evaluación de los micronutrientes en la dieta se vuelve un objetivo importante para enfrentar esta malnutrición, sumando a este proyecto el impacto en varios de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) del 2015 tales como: Hambre cero, Salud y bienestar, Educación de calidad y Alianzas para lograr los objetivos. El selenio es un micronutriente que se le ha prestado atención en otras partes del mundo por su efecto antioxidante y su asociación con la sobrevivencia a la enfermedad de COVID-19. Son pocos los estudios realizados en el mundo y, en México no se ha realizado ninguna investigación al respecto convirtiéndose en un objetivo de relevancia que permita obtener resultados acerca de la ingesta de alimentos con alto o bajo contenido en selenio, su relación con las concentraciones de proteínas que contienen este elemento como la selenoproteína P y la GPx, y a su vez, asociarlo con la severidad clínica de la infección por SARS-CoV-2.

5. JUSTIFICACIÓN

La ingesta de selenio varía en relación a la dieta de los habitantes de cada región geográfica. Los pocos estudios que analizan niveles de selenio en México son muy antiguos y con diferencias marcadas dependiendo la zona del país. Se requiere de más estudios al respecto ya que en la actualidad, debido a la malnutrición de la población, la deficiencia de micronutrientes en general ha aumentado, sumando a ello un aumento de peso en la población, el desarrollo de obesidad y mayor probabilidad del desarrollo de enfermedades crónicas. Dada la ausencia de tratamientos terapéuticos farmacológicos para COVID-19, en cualquier individuo, la dieta y el sistema inmunológico juegan un rol crítico para combatir el virus con éxito. Estudios recientes realizados en China, Alemania y Estados Unidos, han asociado la deficiencia de selenio con la tasa de supervivencia de COVID-19. En este sentido, los niveles de selenio en suero de pacientes positivos podrían utilizarse como un predictor importante de supervivencia entre los pacientes con esta enfermedad y su posible utilidad en la suplementación de pacientes positivos previniendo un cuadro clínico crítico. El enfoque de este proyecto es traslacional, es decir, buscamos que los resultados de la investigación básica ayuden a entender la fisiopatología de la enfermedad y que puedan contribuir a futuras aplicaciones en la práctica clínica, para incidir en la prevención y manejo de los pacientes con la COVID-19. Por lo tanto, los resultados derivados de este estudio propondrán un enfoque innovador y aplicado desde la base nutricional.

6. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

6.1. *Hipótesis*

El nivel deficiente de selenio en sangre es un factor de riesgo independiente como predictor de severidad clínica de infección por COVID-19, debido a su papel antioxidante y con potencial efecto inmunomodulador del SARS-CoV-2.

6.2. *Objetivo general*

Evaluar el estado de selenio en individuos sanos y enfermos con COVID-19, así como su impacto en la severidad clínica de la infección, niveles de glutatión peroxidasa y perfil de citocinas proinflamatorias.

6.3. *Objetivos específicos*

- Registrar parámetros clínicos y antropométricos de individuos sanos y enfermos de COVID-19.
- Evaluar la composición corporal de los individuos sanos y enfermos de COVID-19 mediante bioimpedancia eléctrica (BIA).
- Cuantificar los niveles de albúmina sérica por colorimetría en enfermos de COVID-19 e individuos sanos.
- Determinar la ingesta promedio de selenio mediante un instrumento de evaluación dietética (CFCA) en enfermos de COVID-19 y en individuos sanos.
- Medir las concentraciones de selenoproteína P presentes en suero de individuos sanos y en pacientes COVID-19 utilizando un método de cuantificación por ELISA.
- Evaluar la actividad de glutatión peroxidasa a individuos sanos y a pacientes COVID-19 mediante un ensayo enzimático.
- Comparar la concentración de citocinas proinflamatorias en suero de individuos sanos y enfermos con COVID-19 por citometría de flujo.

7. MÉTODOS

7.1. *Diseño de estudio y población de estudio*

Se realizó un estudio observacional analítico sobre la población de individuos sanos y enfermos de COVID-19. La población de muestra fueron pacientes con COVID-19 confirmados por qRT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa) con 5 a 7 días de presentar síntomas en los periodos junio a julio de 2020 y septiembre a diciembre de 2022, Figura 6.

Los individuos sospechosos se presentaron en el Centro de Diagnóstico COVID-19 de la Facultad de Medicina Mexicali y de manera voluntaria aceptaron participar en el estudio. Previo al hisopado para la prueba diagnóstica, se extrajeron de 5 ml de sangre, misma que se separó por centrifugación para preservar el suero a - 20°C. Los pacientes que resultaron positivos y que cumplieron con los criterios de inclusión del presente estudio, se les dió seguimiento para conocer el grado de severidad clínica alcanzado durante la enfermedad. Para ello, se les contactó por llamada telefónica/correo/WhatsApp para terminar de integrar su historial clínico. Además, se les invitó a continuar con el estudio. Durante los meses de marzo a septiembre de 2023, los sujetos interesados se presentaron a una cita de seguimiento en las instalaciones de la Facultad de Medicina Mexicali. Durante la cita, a cada participante se le realizó un estudio de bioimpedancia eléctrica y se le entrevistó utilizando como herramienta el Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos (CFCA) para posteriormente evaluar la dieta. De manera simultánea, se formó un grupo de comparación integrado por individuos aparentemente sanos, negativos a SARS-CoV2 por qRT-PCR reclutados en el plan de regreso presencial de alumnos y maestros de la Universidad Autónoma de Baja California incluidos en la estrategia de vigilancia epidemiológica y de prevención de brotes. A este grupo de sujetos aparentemente sanos (grupo "Individuos sanos") se les dió el mismo seguimiento que a los pacientes positivos (grupo "COVID-19").

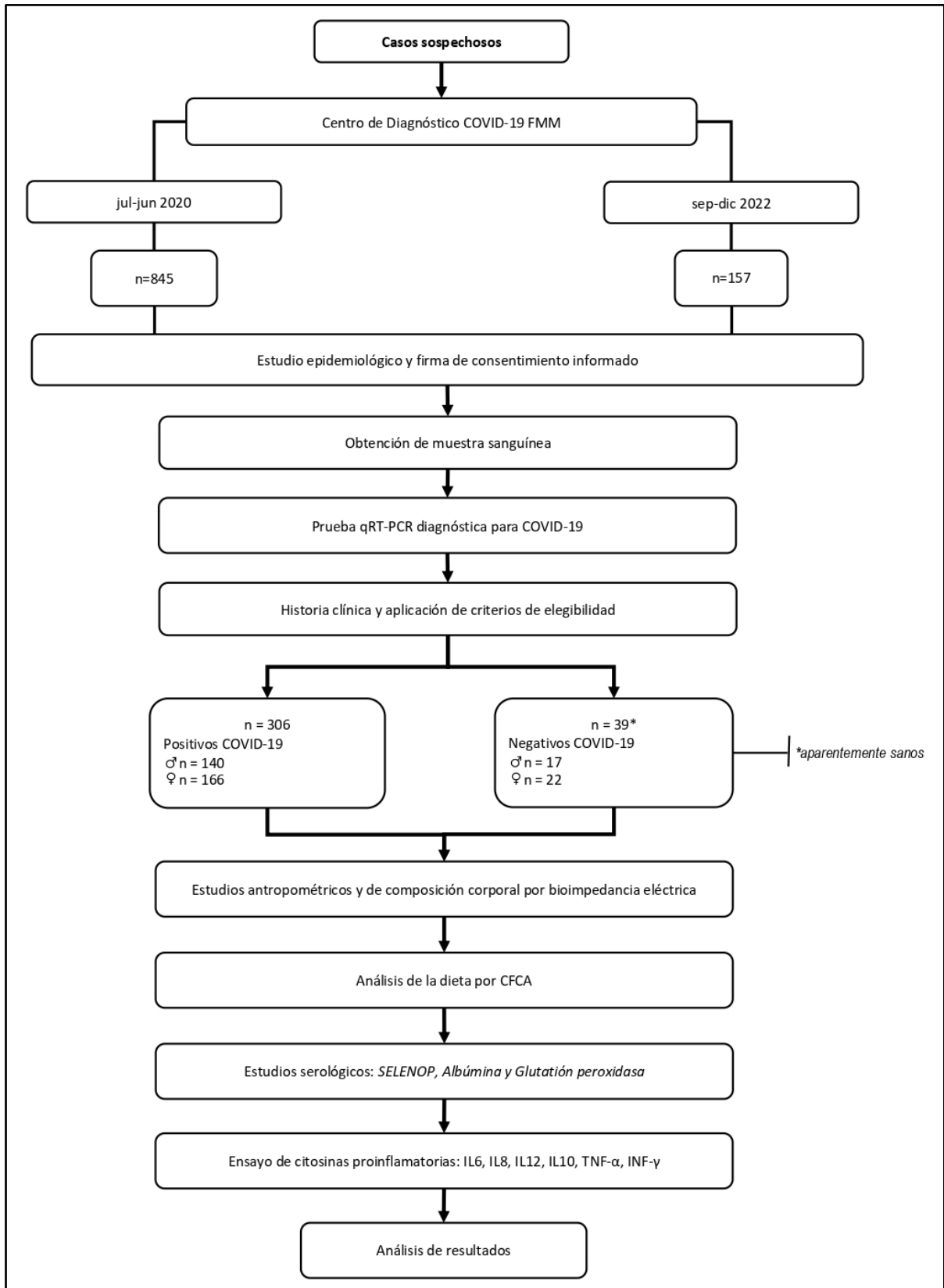


Figura 6. Diagrama del diseño de estudio.

7.2. *Criterios de selección*

7.2.1. *Criterios de inclusión*

Se incluyeron al estudio hombres y mujeres mayores de edad cuyo deseo de participar haya sido manifestado por la firma de consentimiento informado y cubrieran los siguientes criterios:

- Pacientes positivos a COVID-19 con prueba confirmada por qRT-PCR cuya sintomatología hubiera tenido una duración de entre cinco a siete días.
- Pacientes aparentemente sanos con prueba negativa de qRT-PCR para COVID-19.

7.2.2. *Criterios de exclusión*

Para propósitos de esta investigación se excluyeron a hombres y mujeres que negaron interés en participar en el estudio y que además presentaron las siguientes características:

- Mujeres en periodo de gestación y lactancia independientemente del resultado de la prueba de qRT-PCR para COVID-19.
- Personas que declararon ser consumidores de suplementos y/o multivitamínicos.
- Voluntarios con deseo expreso de participar pero que no se realizaron la prueba por qRT-PCR.
- Personas que durante la historia clínica manifestaron tener prótesis internas o externas de tipo metálico y marcapasos.

7.2.3. *Criterios de eliminación*

Se eliminaron aquellos pacientes que durante el periodo del estudio retiraron su consentimiento a participar y aquellos que por diversos motivos no cumplieron en su totalidad los análisis requeridos.

7.3. Cálculo del tamaño de muestra

El tamaño de la muestra se determinó utilizando la fórmula para calcular el tamaño de muestra en el caso de una proporción (ver Fórmula 1). Donde p es la proporción estimada, basada en la evidencia anterior que para fines de esta investigación se consideró un estudio piloto realizado en España en donde existe una prevalencia de 50% de deficiencia de selenio, z es valor asociado con el grado de confianza seleccionada (90%) y E es el máximo error permisible que se tolerará (10%). El desarrollo de la fórmula se llevó a cabo utilizando la calculadora QUANTOS sustituyendo los valores en las casillas indicadas y obteniendo un valor de “ n ” de 68 (Quantos, 2021). Por lo anterior, se consideró una muestra de 70 participantes divididos en 35 pacientes con COVID-19 formando el grupo positivo COVID-19 y 35 individuos sanos para el grupo control.

$$n = p(1 - p) \left[\frac{Z}{E} \right]^2$$

Fórmula 1. Tamaño de muestra para proporciones.

Cabe aclarar que el cálculo anterior corresponde a la cantidad mínima de participantes para esta investigación, sin embargo, en algunos casos se obtuvieron un mayor número de participantes que cumplieron con los criterios de inclusión dentro del periodo de reclutamiento, por lo que fueron incluidos a nuestra muestra de estudio.

7.4. Análisis estadístico de resultados

Se realizó estadística descriptiva de los datos de los participantes. Para comparar las posibles diferencias entre grupos se realizaron pruebas t-Student para muestras independientes. El análisis estadístico de los datos obtenidos fue realizado por una prueba de comparación múltiple, con un análisis de varianza de una vía (ANOVA) usando el software GraphPad Prism, versión 6.0 considerando los valores de $p < 0.05$ como significativos.

Para el análisis estadístico, se evaluó en primer lugar la normalidad de las variables continuas mediante la prueba de Shapiro-Wilk ($p > 0.05$). Las variables cualitativas que seguían una distribución normal se analizaron mediante la prueba Chi-cuadrada de Pearson. Para las variables que no seguían una distribución normal, se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para comparar dos grupos, mientras que para las comparaciones entre más de dos grupos se aplicó la prueba de Kruskal-Wallis. Cuando se detectaron diferencias significativas, se realizaron comparaciones post-hoc mediante la prueba de Dunn, con ajustes del valor p mediante el método de Bonferroni para controlar el error de tipo I.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa informático R (versión 4.2.3). Se aplicaron los mismos procedimientos para evaluar los biomarcadores del estado del selenio, incluida la concentración de selenio, la concentración de selenoproteína P, la concentración de albúmina sérica y la concentración de glutatión peroxidasa. Estos biomarcadores se analizaron comparando individuos sanos con pacientes de COVID-19 clasificados como con enfermedad leve, moderada o grave.

7.5. Aspectos éticos, normativos y de bioseguridad

Esta investigación se realizó en apego a la Declaración de Helsinki y la normativa legal vigente del país en materia de investigación. Todo participante recibió una explicación verbal y por escrito de la naturaleza del estudio, el objetivo y los procedimientos involucrados especificando riesgos y beneficios. Esto, mediante un consentimiento informado (Anexo A) con apego al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, en el cual, se especificó que la participación era de manera voluntaria y que estará exenta de cualquier remuneración. El participante tuvo derecho de abandonar en cualquier momento el estudio aun cuando haya dado su consentimiento y no tuvo sanción de ninguna índole. Con los elementos anteriores se solicitó un registro y se autorizó esta investigación ante el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina Mexicali de la UABC avalado con el “Acta de aprobación”, Anexo B.

La realización de esta investigación se realizó considerando la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 que establece los criterios para la ejecución de proyectos de

investigación para la salud en seres humanos y la Norma Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002 de Protección ambiental - Salud ambiental - Residuos peligrosos biológico-infecciosos - Clasificación y especificaciones de manejo.

7.6. *Procedimientos*

7.6.1. *Registro de parámetros clínicos y valoración antropométrica*

La información de los pacientes se recabó utilizando como herramienta la historia clínica. Para la valoración antropométrica se utilizó un estadímetro SECA para la talla y una báscula digital Tanita BC-533 para el peso. El índice de masa corporal (IMC) se calculó mediante el peso en kilogramos dividido entre el cuadrado de la talla en metros.

7.6.2. *Evaluación de la composición corporal*

Durante la cita de seguimiento, a cada participante se le realizó un análisis de composición corporal por bioimpedancia eléctrica con el equipo Body Composition Analyzer IOI 353 (Jawon Medical Co., Korea) para determinar parámetros como porcentaje de masa grasa, masa libre de grasa, masa muscular, talla y peso. Previo a realizar el estudio, se le pidió al paciente retirara cualquier objeto de metal y confirmó de manera verbal que no tuviera alguna prótesis interna o externa de tipo metálico y marcapasos, de ser así, el análisis no se realizó. Además, se pidió al participante el vaciamiento de esfínteres, portar un mínimo de vestimenta y subir descalzo al equipo para favorecer la precisión de la medición. Enseguida se procedió a medir la estatura y el peso del individuo bajo condiciones estandarizadas. Para finalizar la medición se le pidió al paciente sujetara un maneral durante 60 segundos para permitir que el equipo realizara las mediciones y arrojara los resultados al software del equipo.

7.6.3. *Obtención de muestra sanguínea*

Se realizó extracción de 5 mL de sangre venosa a todos los participantes que mostraban interés en participar en este estudio. La toma de la muestra se realizó el mismo día en el

que el paciente asistió a su cita para el hisopado de la prueba diagnóstica para COVID-19. Las muestras sanguíneas se centrifugaron durante 10 minutos a 3000 rpm y se realizaron alícuotas de suero, que se mantuvieron a - 20°C y en resguardo por el equipo de investigación.

7.6.4. Determinación cuantitativa de albúmina sérica

La cuantificación de albúmina sérica se realizó por método colorimétrico utilizando como reactivo comercial el verde de bromocresol a pH 4.2 (mca. Spinreact cat.1001020).

Un color de amarillo verdoso a verde azulado fue proporcional a la concentración de albúmina presente en la muestra de suero de cada paciente. Para la determinación se utilizaron 5 µL de suero de cada participante con 1 mL de reactivo. La mezcla se dejó en incubación 5 minutos a 37°C. Transcurrido el tiempo se midió la absorbancia a 630 nm, frente a blanco de reactivo.

7.6.5. Evaluación dietética

La evaluación de la ingesta dietética permitió una aproximación a los hábitos alimentarios y a la prevalencia del riesgo de deficiencia en grupos de alimentos de nuestra población. Se utilizó como herramienta para valorar la dieta, el Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA) de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (Shamah-Levy et al., 2020), este instrumento de valoración dietética permitió realizar una aproximación de macro y micronutrientes de interés. El cuestionario fue aplicado a todos los participantes que desearon continuar con el estudio. Se utilizó una versión digital del CFCA para lo cual se llevó a cabo un entrenamiento a los aplicadores para la estandarización en la aplicación de la técnica y el modelo digital del mismo. Este método permitió que el sujeto evaluado contará con el apoyo visual de alimentos representativos de cada grupo alimenticio que indicarán una ración de referencia. Además, en todo momento el participante fue asesorado por el evaluador. La versión digital que permitió descargar la información de cada paciente a una base de datos digitalizada. Posteriormente, cada CFCA fue analizado utilizando el programa ESHA® versión 10.11 (Salem, Oregon, USA).

7.6.6. *Cuantificación de selenoproteína P (SELENOP) por ELISA*

La medición cuantitativa de selenoproteína P humana se realizó por un método de inmunoensayo tipo sándwich con anticuerpos monoclonales contra SELENOP humano y ligado a enzimas en suero. Para este análisis se utilizó un kit comercial validado (Hybsier et al., 2017) de la marca SelenOmed GmbH. La reacción se llevó a cabo en microplaca de 96 pocillos que contenía el anticuerpo anti selenoproteína P. Se utilizaron 5 µl de suero diluido en 195 µl de buffer de muestra y se añadieron a la placa de ensayo. La mezcla de reacción se dejó en incubación por 60 minutos a 600 rpm en agitador de placas a una temperatura de 25°C. Se realizaron 4 lavados con 250 µl de buffer de lavado previo a la adición de 100 µl de anticuerpo de detección. Posteriormente se selló la placa de ensayo con una lámina protectora y se incubó por 60 minutos en agitación a 600 rpm a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de incubación, se realizaron 4 lavados con 250 µl de buffer de lavado. Se añadió 100 µl de solución de sustrato y se volvió a dejar en un segundo periodo de incubación de 60 minutos en agitador de microplacas a 600 rpm a temperatura ambiente. Para detener la reacción se agregaron 100 µl de solución de paro y se agito por 2 minutos a 600 rpm para finalizar con la medición de la absorbancia del tinte amarillo formado por la reacción colorimétrica. La lectura de la placa se realizó con un fotómetro de microplacas marca BIORAD modelo iMark a 450 nm.

7.6.7. *Evaluación de la actividad de la glutatión peroxidasa (GPx)*

Este análisis se realizó con un kit comercial para la determinación cuantitativa de la actividad de la glutatión peroxidasa (Glutathione Peroxidase Assay Kit cat. EK710392 AFG Bioscience). El kit mide directamente el consumo de NADPH en reacciones acopladas de la enzima. La disminución de la densidad óptica medida a 340 nm es directamente proporcional a la actividad enzimática en la muestra.

7.6.8. *Determinación de citocinas proinflamatorias*

La determinación de citocinas proinflamatorias se realizó mediante un inmuno ensayo multiplex en perlas CBA (BD® Cytometric Bead Array, BD. Cat. 551811). El kit incluye 6 perlas con distinta intensidad de fluorescencia y los anticuerpos específicos para IL-8, IL-1b, IL-6, IL-10, TNF y IL-12p70. Las seis poblaciones se mezclaron para formar la matriz de microesferas que se hicieron pasar por el canal rojo (FL3) del citómetro de flujo BD FACSAria™. Se utilizó el software FACSDiva™ para generar resultados en formato gráfico y tabular.

Para el análisis se requirió de 5 µl de muestra diluida en 195 µl de buffer de dilución. De las muestras diluidas se colocaron 100 µl de cada muestra en un tubo de citometría previamente identificado que contenía 50 µl de la mezcla de perlas para cada citocina. La combinación de diferentes perlas se incubó por 1.5 horas a temperatura ambiente y en un lugar oscuro. Posterior a la incubación, se realizó un lavado con 1 ml de buffer de lavado y se centrifugó a 200 g por 5 minutos. Inmediatamente se descartó el sobrenadante y se añadieron 50 µl de anticuerpos de detección que se conjugaron con una molécula reportera. Cada tubo se agitó con pipeta suavemente para resuspender el pellet y se dejó incubar por 1.5 horas a temperatura ambiente protegiendo la luz. Al finalizar el tiempo de incubación se realizó un lavado con 1 ml de buffer de lavado y se centrifugó a 200 g por 5 minutos. Se descartó el sobrenadante y se añadieron 300 µl de solución de lavado para resuspender el pellet. Enseguida las muestras se pasaron a través del citómetro de flujo hasta garantizar un mínimo de 300 eventos por citocina, el cual determina la intensidad media de fluorescencia de cada analito. Se debe realizar una curva estándar para interpolar las concentraciones de la muestra y que se genere un informe de análisis. Es de interés utilizar este el kit BD® Cytometric Bead Array (CBA) Human Inflammatory Cytokines en nuestro proyecto, para cuantificar 6 citocinas, IL-8, IL-1b, IL-6, IL-10, TNF, and IL-12p70 que incluyen las citocinas inflamatorias con mayor interés en el desarrollo de COVID-19.

8. RESULTADOS

8.1. *Parámetros clínicos de los participantes*

La base de datos se integró por 1,002 personas que se presentaron al Centro de Diagnóstico COVID-19 por sospecha de infección, que aceptaron participar en el estudio y firmaron su consentimiento informado. De la población de pacientes sospechosos, 1,002 aceptaron participar en el estudio y firmaron su consentimiento informado. Después de realizar la prueba diagnóstica, 657 pacientes resultaron negativos a la prueba por RT-PCR aun y cuando presentaban algún síntoma relacionado a la enfermedad. Del resto de los participantes, 39 no presentaron ningún síntoma al momento de la toma de la muestra o fueron invitados a participar por no presentar síntomas y confirmando el resultado negativo de su prueba diagnóstica, por lo que fueron seleccionados para integrar al grupo de individuos sanos. Es importante aclarar, que el grupo de individuos sanos, son participantes que sólo habían asistido por requisito para incorporarse a actividades laborales o escolares ante un brote aislado. Finalmente, 306 participantes fueron casos positivos por RT PCR y cumplieron con todos los criterios de elegibilidad, representando el 30.4% de la población estudiada, como se muestra en la Figura 7.

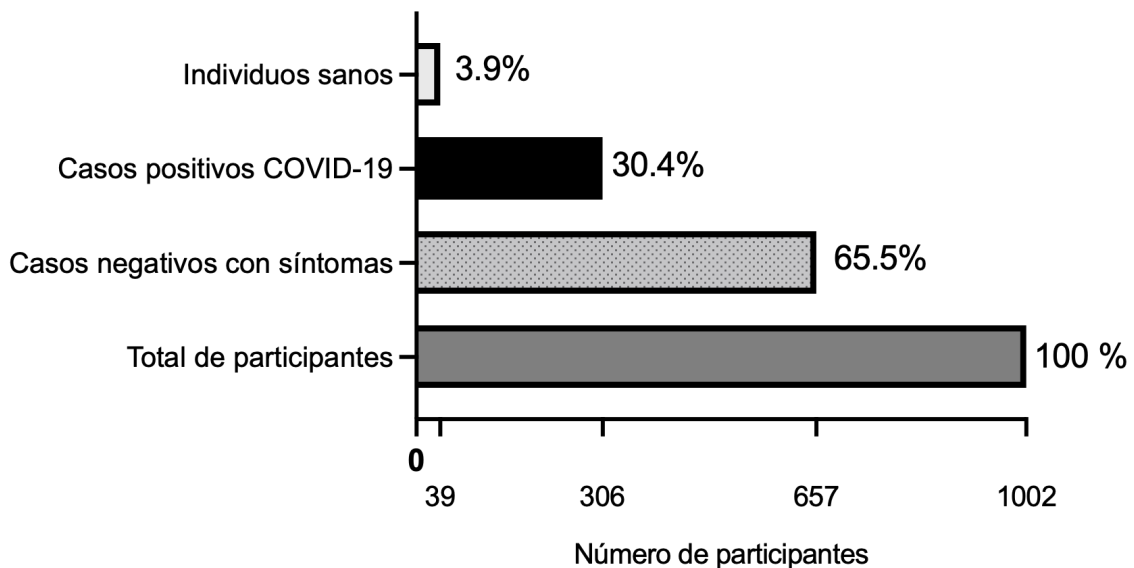


Figura 7. Número y porcentaje de participantes en el estudio n = 1,002 participantes interesados.

De la población de individuos sanos, la media de edad fue de 19.4 ± 3.6 años en comparación con el grupo positivo COVID-19 que fue de 31.4 ± 12 años. La población de participantes del sexo femenino fue mayor en el grupo de individuos sanos y grupo positivo COVID-19, 56.4% y 54.2%, en comparación al 43.5% y 45.8% del sexo masculino, respectivamente (Tabla 1).

Tabla 1

Características de los participantes del estudio

Características de la muestra	Individuos sanos	COVID-19
	n=39	n=306
<i>Características de la muestra</i>		
Femenino (%)	22 (56.4%)	166 (54.2%)
Masculino (%)	17 (43.5%)	140 (45.8%)
Edad (años) (M \pm SD)	19.4 \pm 3.6	31.4 \pm 12
<i>Antecedentes personales</i>		
	n = 39	n = 100
Obesidad	1	9
Hipertensión	0	4
Cáncer	0	1
Alergias	0	1
Diabetes tipo 2	0	1
Diabetes tipo 1	1	0
<i>Antecedentes familiares</i>		
Diabetes	10	32
Cáncer	0	18
Hipertensión	10	30
Obesidad	6	11
Enfermedades cardíacas	2	8
Insuficiencia renal crónica	0	3

Nota: M = media y SD = desviación estándar.

De los 306 pacientes positivos a COVID-19 solo se lograron contactar a 157 de los cuales solamente 100 aceptaron participar y cumplieron con el primer registro de información,

además de que aceptaron acudir a una cita de seguimiento para contestar el CFCA. Los pacientes que contestaron a la llamada de seguimiento, proporcionaron la información necesaria para integrar el cuestionario epidemiológico. Los signos y síntomas que presentaba cada paciente al momento de la enfermedad, así como la información sobre su padecimientos actuales y antecedentes familiares se analizaron y utilizaron para conocer las comorbilidades de la población de estudio, así como para clasificar la severidad de enfermedad (Tabla 1). La obesidad fue de los antecedentes personales con mayor prevalencia en grupo COVID-19, mientras que diabetes, cáncer e hipertensión fueron los antecedentes familiares más mencionados por ambos grupos de estudio (Tabla 1).

La gravedad clínica de la enfermedad COVID-19 se determinó según los signos y síntomas presentados por el paciente a lo largo de su evolución. Guo y colaboradores (2020) establecieron una clasificación que inicia categorizando la enfermedad como leve en presencia de uno o varios de los siguientes síntomas: fiebre, tos, fatiga, anosmia, dolor de garganta, cefalea, congestión nasal y molestias musculares. En el caso de que el paciente, además de estos síntomas, hubiera experimentado dificultad para respirar o hubiera desarrollado neumonía con una saturación de oxígeno (SpO₂) superior al 90%, se clasifica la enfermedad como moderada. Por último, se considera enfermedad grave o crítica si el paciente evoluciona hacia una neumonía grave con SpO₂ inferior al 90% o presenta Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA).

Por otra parte, la Secretaría de Salud en México ha agrupado todos los síntomas que no llegan a la neumonía bajo la categoría de COVID-19 leve. Cuando los síntomas de la enfermedad leve son superados y se evidencia la presencia de neumonía con una saturación de oxígeno (SpO₂) superior al 90%, se clasifica como COVID-19 moderada. En el caso de que la neumonía alcance un nivel grave, con SpO₂ inferior al 90%, y se presente el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA), se clasifica como enfermedad grave.

Para analizar los resultados, se llevó a cabo una comparación entre ambas clasificaciones (Tabla 2). Al utilizar la categorización de la Secretaría de Salud, observamos que el 97% de los participantes en el estudio presentaron uno o varios de los signos y síntomas asociados con la enfermedad leve, y solo el 3% desarrolló neumonía con SpO₂ < 90%, siendo clasificado como caso de enfermedad grave.

Tabla 2

Clasificación clínica de la severidad de la COVID-19 en los pacientes de estudio y frecuencia de la presencia de signos y síntomas en los pacientes (n = 100)

Signos y síntomas	Frecuencia	Severidad (Secretaría de salud, 2021)	Severidad (WHO, 2022)
Fiebre	50		
Tos	32		
Cansancio	52		
Pérdida del gusto o del olfato	59		Leve 58% (n = 58)
Dolor de garganta	31		
Dolor de cabeza	53		
Congestión nasal	0		
Molestias y dolores musculares	58	Leve 97% (n = 97)	
Diarrea	16		
Erupción cutánea	2		
Ojos rojos o irritados	5		
Dificultad para respirar	20		Moderada 36% (n = 36)
Pérdida de movilidad	3		
Sensación de confusión	5		
Dolor de pecho	12		
Neumonía SpO ₂ >90%	0	Moderada 0% (n = 0)	
Neumonía grave SpO ₂ <90%	5		
Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA)	1	Grave 6% (n = 6)	Grave 6% (n = 6)

Nota: SpO₂, saturación parcial de oxígeno.

8.2. Evaluación de la composición corporal

El Índice de Masa Corporal (IMC) es uno de los criterios sugeridos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para conocer las condiciones de nutrición, desnutrición, peso adecuado, sobrepeso y obesidad de las personas. En este estudio se consideró el peso y la estatura del paciente para realizar el cálculo del IMC. Los rangos incluidos en cada categoría se muestran en la Tabla 3, misma en la que se incluyen los pacientes del presente estudio y se categorizaron de acuerdo a su IMC y a la presencia o ausencia de la enfermedad.

Tabla 3

Índice de masa corporal de individuos sanos y pacientes COVID-19

Clasificación del IMC (kg/m ²)	Individuos sanos	COVID-19	p value
	n = 39	n = 100	
Bajo peso <18.5	1 (2.5%)	3 (3%)	0,2724
Normal 18.5 a 24.9	18 (46.1%)	29 (29%)	0,1379
Sobrepeso 25 a 29.9	14 (35.9%)	46 (46%)	0,4624
Obesidad I 30 a 34.9	4 (10.2%)	10 (10%)	
Obesidad II 35 a 39.9	2 (5.1%)	8 (8%)	0,1482
Obesidad III 40<	0(0%)	4 (4%)	

IMC: índice de masa corporal expresado en (kg/m²). Los datos muestran la frecuencia de participantes con un IMC dentro del rango de cada clasificación. La comparación entre grupos se analizó comparando las medias de IMC por t-Student, $p > 0.5$.

Los resultados mostraron que el porcentaje de individuos con bajo peso fue similar entre el grupo de pacientes con COVID-19 y el grupo de individuos sanos (2.5% vs 3.0%, IMC: 17.8 ± 0 vs 18.1 ± 0.1 ; $p = 0.2724$). En cuanto al peso normal, se observó que menos de la mitad de los individuos sanos presentaban un IMC en rango normal (49%), mientras que solo el 29% de los pacientes con COVID-19 se encontraban en esta categoría (IMC: 23.0 ± 0.3 vs 22.2 ± 0.2 ; $p = 0.1379$). De forma relevante, la proporción de pacientes con sobrepeso en el grupo COVID-19 fue 3.2 veces mayor que en el grupo sano (IMC: $27.5 \pm$

0.4 vs 27.1 ± 0.2; $p = 0.4624$). Respecto a los casos de obesidad, el 15.3% de los individuos sanos presentaron algún grado de obesidad, en comparación con el 22% en el grupo con COVID-19 (IMC: 32.6 ± 1.2 vs 36.3 ± 1.2; $p = 0.1482$).

Utilizando los resultados del estudio de bioimpedancia eléctrica, se analizó la composición corporal. Para ello, tanto el grupo de individuos sanos como el de pacientes COVID-19 se dividieron por sexo, como se muestra en las Tablas 4 y 5. Considerando que para el sexo femenino el rango normal de porcentaje de masa grasa (%MG) es de 20 a 30% (Dávila-Batista et al., 2016), se observó que todas las participantes presentaron valores por encima del intervalo recomendado. Las medianas de %MG fueron de 32.0% (rango: 19.4 - 41.3) en el grupo sano, 33.0% (22.0 - 44.9) en pacientes con COVID-19 leve y 35.0% (24.8–47.5) en los casos moderado-graves, sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p = 0.2528$). Estos datos reflejan una alta proporción de adiposidad en la población femenina evaluada, independientemente del estado clínico frente a la infección por SARS-CoV-2.

Tabla 4

Análisis de composición corporal en mujeres sanas con COVID-19 leve, moderado y grave

Variable	Individuos sanos (n = 18)	COVID-19			p-value
		Leve (n = 34)	Moderado (n = 20)	Severo (n = 3)	
IMC (kg/m ²)	24.5 (19.3-35.4)	25.3 (19.2-39.8)	27.4 (19.6-37.9)	29.6 (25.8-42.3)	0.15
Masa grasa (%)	28.7 (14.9-41.3)	33.9 (22-44.9)	37.1 (24.8-43.1)	39.3 (35.6-47.5)	0.01
Masa grasa (kg)	18.7 (8.1-35.5)	22.6 (10.9-43.4)	25.8 (11.7-49.4)	29.8 (23.2-50.8)	0.11
Grasa abdominal	8.5 (5-15)	10 (3-19)	13 (3-16)	15 (12-20)	0.06
Área de grasa visceral (cm ²)	73.5 (36-140)	77 (27-275)	104 (30-167)	140 (92-273)	0.12
Circ. abdominal (cm)	87 (72.8-105.1)	82.5 (68.7-121.7)	86.3 (69.6-114.1)	91 (83.2-115.7)	0.26
Masa muscular (kg)	47.5 (37.6-62.4)	44.2 (35.4-59.5)	44.9 (35.4-62.2)	46.1 (41.9-56.1)	0.42
Agua corporal (kg)	34.2 (27.1-44.9)	31.8 (25.5-42.8)	32.4 (25.5-46.9)	33.2 (30.2-40.4)	0.42
Proteína	9.4 (7.5-12.4)	8.5 (7.2-11)	8.8 (7.2-11.9)	8.7 (8.1-9.8)	0.32
Minerales	4.1 (3-5.2)	3.8 (2.7-5.7)	3.9 (2.7-6.4)	4.2 (3.6-5.9)	0.54

Los datos se presentan como valores de mediana y rango (mínimo y máximo) para cada grupo.

Se aplicó una prueba de Kruskal-Wallis, seguida de la prueba post hoc de Dunn para comparaciones múltiples, con valores p ajustados por Bonferroni.

Tabla 5

Análisis de composición corporal en hombres sanos con COVID-19 leve, moderado y grave

Variable	Individuos sanos (n = 11)	COVID-19			p-value
		Leve (n = 23)	Moderado (n = 12)	Severo (n = 3)	
IMC (kg/m²)	25.8 (21.4-37.4)	29.2 (17.9-49.6)	27.5 (18.2-33.2)	27.4 (18.5-29.2)	0.48
Masa grasa (%)	31.9 (19.1-44.5)	31.2 (12.4-44.4)	28.6 (7.9-35.6)	26.7 (9.7-30.9)	0.54
Masa grasa (kg)	22.5 (12.4-43.4)	28 (6.7-63.6)	23.4 (4.6-38.2)	20.7 (5.7-28)	0.57
Grasa abdominal	10 (6-16)	15 (4-20)	14 (3-15)	10 (2-15)	0.15
Área de grasa visceral (cm²)	79 (42-161)	161 (39-384)	142 (37-169)	193 (30-171)	0.06
Circ. abdominal (cm)	92.5 (73.3-107)	104.2 (73.9-146.7)	97.6 (70.9-116.8)	93.8 (72.4-104.2)	0.17
Masa muscular (kg)	52.5 (37.6-67.4)	63 (47.4-95.8)	60.7 (49.5-79.8)	56.7 (52.9-62.5)	0.03
Agua corporal (kg)	37.8 (27.1-48.5)	45.4 (34.1-69)	43.7 (35.6-57.5)	40.8 (38.1-45)	0.03
Proteína	9.8 (7.5-13.5)	12.5 (9.6-18.6)	12.2 (9.9-16.1)	11.4 (11.4-12.4)	0.02
Minerales	4.5 (3-5.4)	5.1 (3.2-8.2)	4.7 (3.5-6.2)	4.5 (3.4-5.1)	0.15

Nota: Los datos se presentan como valores de mediana y rango (mínimo y máximo) para cada grupo. Se aplicó una prueba de Kruskal-Wallis, seguida de la prueba post hoc de Dunn para comparaciones múltiples, con valores p ajustados por Bonferroni.

En la población masculina, se observó una tendencia creciente en la mediana del área de grasa visceral al comparar a los individuos sanos (79 cm²; rango: 42 - 161) con los pacientes con COVID-19 leve (161 cm²; 39–384), moderado (142 cm²; 37 - 169) y severo (193 cm²; 30 - 171), aunque esta diferencia no alcanzó significancia estadística ($p = 0.06$). No obstante, la mediana del grupo con enfermedad leve duplicó el valor observado en los controles sanos, y todos los grupos con COVID-19 superaron el umbral de 100 cm², valor que se considera el límite superior de normalidad para esta medida.

8.3. Determinación de albúmina sérica

Con los sueros sanguíneos de los participantes del estudio se cuantificó albúmina sérica por espectrofotometría, Figura 8. Considerando que una concentración por arriba de 5.5

g/dL se considera normal (Parra-Ortega et al., 2021), solo el 4% de participantes de nuestro estudio se encuentran por arriba de este valor. Se observó que la mediana de la concentración de los individuos sanos es de 5.4 g/dL (4 - 5.8) en el grupo de pacientes COVID-19, se observó una disminución progresiva conforme aumentaba la severidad clínica de los pacientes con COVID-19. La mediana de albúmina fue de 4.8 g/dL (3.5 - 5.7) en pacientes con enfermedad leve, 4.2 g/dL (3.5 - 5.3) en el grupo moderado y 3.8 g/dL (3.2 - 4.2) en los casos graves. El análisis estadístico reveló diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes sanos y leves ($p = 0.022$), así como con el grupo combinado de pacientes con enfermedad moderada a grave ($p = 0.0000912$). Además, los pacientes con enfermedad leve también mostraron concentraciones significativamente mayores de albúmina que aquellos con formas más severas ($p = 0.005$).

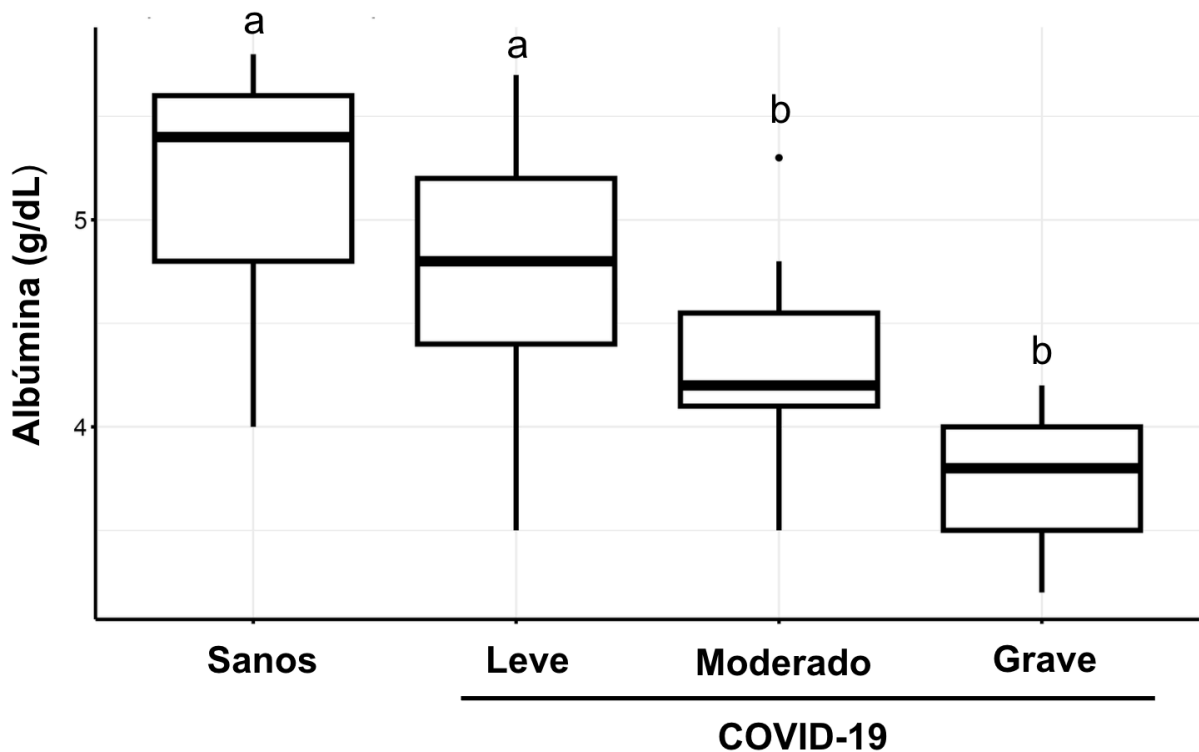


Figura 8. Concentración de albúmina en suero de individuos sanos ($n = 19$) y pacientes positivos COVID-19 (Leve, $n = 21$, Moderado/Grave, $n = 25$). Los análisis se realizaron con Kruskal-Wallis y comparaciones múltiples post hoc de Dunn. Los valores p ajustados se calcularon con el método de Bonferroni, $p < 0.01$.

8.4. *Análisis de la dieta*

Utilizando como herramienta el CFCA, se obtuvo la información necesaria sobre los hábitos alimentarios de cada paciente, mismos que se analizaron en el software ESHA el cual nos arrojó la ingesta promedio diaria de macronutrientes y selenio (Tabla 6). Al realizar el análisis de la ingesta dietética promedio diaria reveló que tanto los individuos sanos como los pacientes con COVID-19 presentaron un consumo energético por encima del rango recomendado (2000 - 2500 kcal/día), con medianas de 2469.8 kcal/día (rango: 1191.5–5505.4) en el grupo sano y 2957.6 kcal/día (870.3 - 10,589) en el grupo COVID-19, sin diferencias significativas entre ellos ($p = 0.75$). En cuanto a la distribución energética, ambos grupos mostraron un consumo elevado de grasas totales y grasas saturadas, superando los valores recomendados por las guías nutricionales nacionales e internacionales. Destaca el mayor consumo de energía proveniente de lípidos en el grupo COVID-19 (mediana: 103 g/día; $p = 0.23$), así como un porcentaje significativamente mayor de calorías derivadas de grasa (32.6% vs 29.1%, $p = 0.03$).

Respecto al consumo proteico, se encontró una diferencia significativa en el porcentaje de energía proveniente de proteínas entre grupos (21.6% en sanos vs 19.5% en COVID-19; $p < 0.01$), aunque ambos se encuentran por encima del rango recomendado (12–15%). No obstante, al ajustar por peso corporal, la ingesta de proteínas fue menor en pacientes con COVID-19 (1.58 g/kg/día) en comparación con los sanos (1.98 g/kg/día), valor que fue estadísticamente significativo ($p = 0.05$).

La ingesta de ácidos grasos omega-3 fue significativamente menor en el grupo con COVID-19 (1.6 g vs 2.1 g; $p = 0.02$), lo cual es relevante dada su función antiinflamatoria. Además, se identificaron valores subóptimos de fibra dietética, con medianas por debajo de los 25 g recomendados en ambos grupos. Estos resultados en conjunto reflejan un patrón dietético con posibles desequilibrios nutricionales que podrían contribuir al estado inflamatorio y a la evolución clínica de la infección por SARS-CoV-2.

En cuanto al selenio, un micronutriente de particular interés en nuestro estudio, ambos grupos superaron la ingesta diaria recomendada de 55 µg, con medianas de 92.6 µg en el grupo sano y 102.4 µg en pacientes con COVID-19; sin embargo, no se observaron diferencias significativas ($p = 0.77$). A pesar de ello, la amplia variabilidad observada en los rangos individuales (35.5 - 218.3 µg vs 9.3 - 403.6 µg) sugiere una heterogeneidad considerable en los hábitos alimentarios.

Otro mineral de la dieta y del cual se observaron resultados importantes fue el sodio. Ambos grupos presentaron una ingesta considerablemente superior a la recomendación máxima diaria de 2300 mg/día. Los individuos sanos reportaron una mediana de 3310 mg (rango: 1075.7–9065.4), mientras que los pacientes con COVID-19 alcanzaron 3638.1 mg (477.9–22,138), sin diferencias significativas entre grupos ($p = 0.49$).

Finalmente, en hallazgos relevantes en torno a las vitaminas fueron los siguientes; se observó una ingesta mayor de vitamina C en el grupo COVID-19 (201.5 mg/día) frente al grupo sano (142.9 mg/día; $p = 0.05$). En contraste, la vitamina D, presentó valores deficientes en ambos grupos. Las medianas observadas fueron de 120.6 UI (3.1 µg) en sanos y 92.0 UI (2.2 µg) en el grupo COVID-19 ($p = 0.97$), muy por debajo del requerimiento diario sugerido (600–800 UI/día).

Tabla 6

Ingesta promedio diaria de selenio, energía y macronutrientes en individuos sanos y pacientes COVID-19

Ingesta dietética/día	Individuos sanos (n = 29)	COVID-19 (n = 35)	Rangos recomendados	p value
Calorias (kcal/day)	2469.8 (1191.5 - 5505.4)	2957.6 (870.3 - 10589)	2,000-2,500*	0.75
Calorias de lípidos (kcal)	673.8 (256.8 - 1703.9)	927.1 (299.3 - 3902.1)	200-350*	0.23
Calorias de lípidos saturados (kcal)	244.1 (72.8 - 692.6)	269 (101.2 - 1547)	200*	0.47
Proteína (g)	142.6 (74 - 274.4)	128.1 (41.7 - 554.2)		0.25
Proteína (g/kg body weight)	1.98 (1.0 – 3.8)	1.58 (0.5 – 6.8)	0.8 g/kg**	0.05
Proteína (%)	21.6 (13.7 - 35.5)	19.5 (11.6 - 31.3)	12-15%***	<0.01
Carbohidratos (g)	288.6 (158.6 - 803.3)	358.6 (82.3 - 1117.4)		0.62
Carbohidratos (%)	48.8 (27.6 - 58.5)	49.6 (33.5 - 72.5)	50-60% total calories***	0.78
Fibra dietaria (g)	23.3 (3.4 - 51.3)	20.5 (0.8 - 105.5)	25*	0.70

Azúcares totales (g)	89.6 (40.6 - 363)	118.5 (26.9 - 413.6)	<10% total calories**	0.16
Lípidos (g)	74.9 (28.5-189.3)	103 (33.2 - 433.5)		0.23
Lípidos (%)	29.1 (20.5-47.5)	32.6 (18.7 - 44.2)	20-35% total calories***	0.03
Grasas saturadas (g)	27.1 (8.1 - 76.9)	29.8 (11.2 - 171.9)	<10% total calories*	0.47
Grasas monoinsaturadas (g)	19.6 (7.2 - 69.5)	26.5 (4.8 - 104.6)		0.08
Grasas poliinsaturadas (g)	10.5 (4.9 - 20.3)	11.1 (2.3 - 40)		0.34
Colesterol(mg)	522.2 (156.7 - 1044.9)	464.7 (77.8 - 1715)	<300*	0.32
Ácidos grasos Omega 3 (g)	2.1 (0.6 - 4.5)	1.6 (0.2 - 5.1)	1.1-1.6*	0.02
Ácidos grasos Omega 6 (g)	5.2 (1.61 - 33.5)	7.4 (1 - 27.7)	12-17*	0.05
Minerales				
Calcio (mg)	833 (23.07-2811.93)	867 (276.2 - 2992.9)	1000**	0.85
Cromo (mcg)	8.4 (2.3 - 35)	7.8 (0.05 - 26.8)	35**	0.47
Cobre (mg)	0.8 (0.5 - 2.2)	0.9 (0.2 - 3.3)	0.9***	0.67
Fluor (mg)	0.3 (0.02 - 1900)	0.2 (0.09 - 0.7)	3-4*	0.01
Yodo (mcg)	71.8 (6.6 - 275)	65.5 (3.6 - 346)	150***	0.56
Fierro (mg)	16.5 (7.6 - 1900)	17.4 (2.8 - 59.7)	8-18*	0.85
Magnesio (mg)	296.3 (13 - 506)	304.1 (98.6 - 896.5)	210-420*	0.88
Manganeso (mg)	2.2 (1 - 4.3)	2.6 (0.5 - 8.2)	1.8-2.3***	0.78
Molibdeno (mcg)	70.9 (8.4 - 1900)	46.5 (8.6 - 509.5)	45***	0.51
Fosforo (mg)	1220.1 (672.4 - 2174.7)	1169.5 (344.9 - 4242.2)	700***	0.38
Potasio (mg)	3265.3 (1600.2 - 6330.9)	3278 (805.9 - 9626.9)	4700**	0.83
Selenio (mcg)	92.6 (35.5 - 218.3)	102.4 (9.3 - 403.6)	55***	0.77
Sodio (mg)	3310 (1075.7 - 9065.4)	3638.1 (477.9 - 22138)	2300***	0.49
Zinc (mg)	11.08 (4.7 - 21.1)	11.8 (1.8 - 47.2)	8-11***	0.79
Vitaminas				
Colina (mg)	464.6 (94.6 - 970.8)	379.4 (36.4 - 1318.4)	425-550***	0.83
Vitamina A (IU)	1132.5 (26.2 2142.33)	1260.8 (1877 - 2685.3)	2300-3000**	0.32
Carotenoides (mcg)	899.2 (30.1 - 3225.7)	1136.6 (5.3 - 3546.7)		0.27
Retinol (mcg)	501.5 (0.9 - 1341)	452.2 (5.3 - 1566.5)	700-900**	0.61
Beta-Caroteno (mcg)	3961.4 (158.8 - 12651.8)	4929.7 (14.3 - 17797)		0.30
Vitamina B1 (mg)	1.2 (0.18 - 3.7)	1.3 (0.3 - 5.2)	1.1- 1.2**	0.38
Vitamina B2 (mg)	1.47 (0.18 - 3.4)	1.7 (0.4 - 5.4)	1.1-1.3**	0.32
Vitamina B3 (mg)	22.8 (2.6 - 72)	22.8 (6.6 - 103.4)	14-16**	0.55
Vitamina B3 Niacina (mg)	34.8 (5.2 - 118.7)	36.7 (8.2 - 166.3)	14-16**	0.32
Vitamina B6 (mg)	1.9 (0.5 - 4.34)	2.1 (0.5 - 7.5)	1.3-1.7***	0.21
Vitamina B12 (mg)	7.9 (0.2 - 21.9)	5.4 (0.5 - 23.2)	2.4***	0.19
Biotina (mcg)	14.1 (1.1 - 39.6)	20.1 (1.3 - 50.4)	30***	0.29
Vitamina C (mg)	142.9 (21.9 - 473.7)	201.5 (23.3 - 955.4)	75-90***	0.05
Vitamina D (IU)	120.6 (3.3 - 509.5)	92 (7.6 - 632.9)	600-800***	0.95
Vitamina D (mcg)	3.1 (0.06 - 15)	2.2 (0.1 - 16)		0.97
Vitamina E (mg)	4 (1.2 - 15)	5.5 (1.3 - 16.6)	15-20***	0.09
Ácido fólico (mcg)	383.2 (110.3 - 674.7)	400 (36 - 1832.9)	400***	0.32
Vitamina K (mcg)	142.1 (9.5 - 343.6)	150.5 (2.6 - 450.9)	90-120***	0.49

Ácido pantoténico (mg)	4.1 (0.8 - 9)	4.7 (0.9 - 12.8)	5***	0.26
------------------------	---------------	------------------	------	------

Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para analizar datos no paramétricos. No se observaron diferencias significativas entre los grupos ($p > 0.05$). Los datos se presentan como valores de mediana y rango (mínimo y máximo) para cada grupo.

*Norma Oficial Mexicana NOM-051-SCFI/SSA1-2010. El adulto típico varía según la edad, el sexo y el nivel de actividad física.

** Instituto Nacional de Salud Pública (INSP, 38).

+ Instituto de Medicina, Ingestas Dietéticas de Referencia.

++ Organización Mundial de la Salud (OMS)

8.5. *Determinación de la ingesta promedio de selenio*

La ingesta promedio de selenio en la dieta de los pacientes se comparó con la ingesta diaria recomendada de 55 microgramos de selenio en el adulto (ODS, 2019). Se observa en la Figura 9 que la mediana de ingesta fue ligeramente más alta en el grupo con enfermedad grave (118.65 μg), seguida por el grupo moderado (102.4 μg), leve (95.08 μg) y sanos (92.66 μg). A pesar de esta tendencia ascendente con la severidad, la gran variabilidad, particularmente en el grupo leve (9.37 - 403.61 μg), sugiere que algunos individuos podrían estar alcanzando niveles excesivos o deficientes sin un patrón claro asociado a la progresión clínica de la enfermedad.

La ingesta promedio de todos los grupos se encuentra por encima del requerimiento diario recomendado de 55 $\mu\text{g}/\text{día}$, lo que indica una ingesta adecuada de selenio en el 81% de la población de estudio. Sin embargo, los valores extremos en todos los grupos, especialmente en pacientes con COVID-19 leve y moderado, revelan una gran heterogeneidad en los hábitos alimentarios.

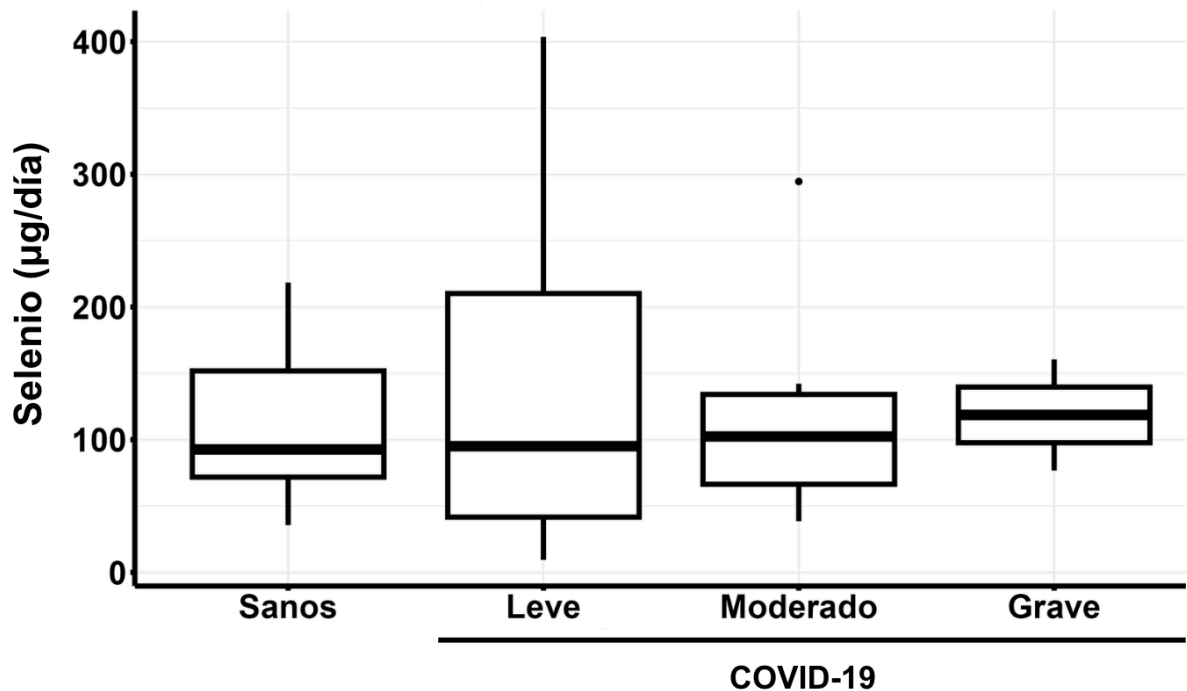


Figura 9. Ingesta diaria de selenio en la dieta. Individuos sanos $n = 29$, pacientes con COVID-19 Leve $n = 16$, pacientes con COVID-19 Moderada $n = 17$ y pacientes con COVID-19 Grave $n = 2$. Los análisis se realizaron con Kruskal-Wallis y comparaciones múltiples post hoc de Dunn. Los valores p ajustados se calcularon con el método de Bonferroni, $p \leq 0,05$.

Debido a la heterogeneidad de los datos del análisis de selenio dietario. Se realizó una revisión sistemática y metanálisis de estudios clínicos donde se cuantificara el selenio sérico. La revisión sistemática se publicó en Journal of Nutritional Science, Anexo D. (Roldán-Bretón, Capuchino-Suárez, et al., 2023). Se detalla a continuación la información más relevante.

Para la búsqueda bibliográfica se utilizaron los términos MeSH, selenio y COVID-19 en bases de datos PubMed y ScienceDirect hasta el 17 de julio de 2022. Se consideraron los estudios que reportaban datos sobre los niveles de selenio en sangre. Se examinaron 629 artículos por resumen y título. Se descartaron duplicados y de los 595 se leyeron resúmenes. Solo 38 cumplieron con los criterios de inclusión para la revisión sistemática. Once artículos presentaban datos cuantitativos de selenio sérico en las categorías: población sana, enfermos COVID-19 (leve, moderado y grave) por lo cual fueron incluidos en el metanálisis. Para el análisis estadístico se analizó la diferencia de medias

(DM) con un intervalo de confianza (IC) del 95 %, y se comprobó la heterogeneidad mediante I^2 con factores aleatorios con una DM entre los niveles de selenio, la mortalidad, la morbilidad y los sujetos sanos con un valor P de 0.05.

La Figura 10 y 11 muestra el resultado del metanálisis. Se observó que los niveles de selenio eran superiores en las personas sanas en comparación con los pacientes con enfermos de COVID-19 sin categorizar por severidad de la enfermedad (seis estudios en total, MD con efectos aleatorios: prueba del efecto global $Z = 3.28$ ($p = 0.001$), IC del 97 % 28.36 (11.41 - 45.31), $p < 0.00001$), pero sin diferencias cuando se compararon con el grado de severidad en los casos leves, moderados/graves.

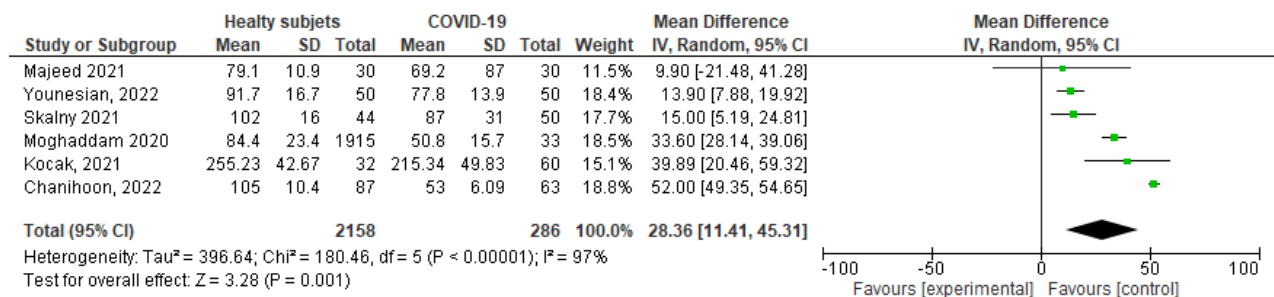


Figura 10. Selenio sérico en individuos sanos y pacientes COVID-19.

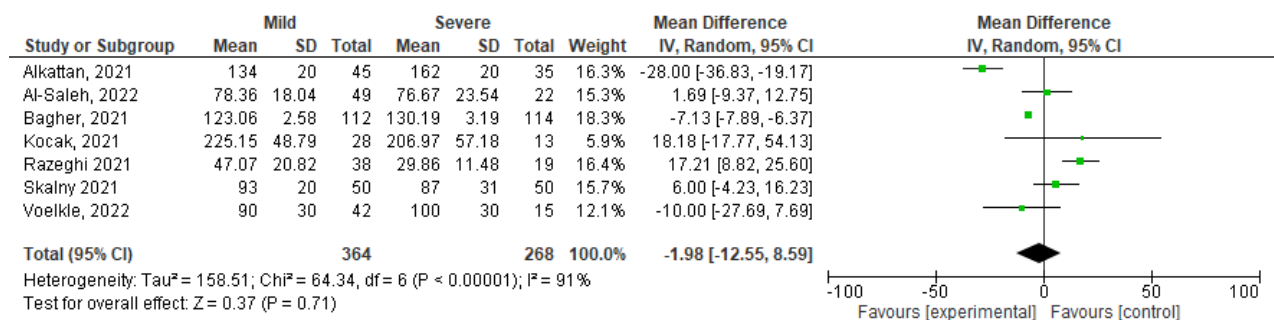


Figura 11. Selenio sérico en pacientes COVID-19 leve y moderado/grave.

8.6. Cuantificación de selenoproteína P

En la Figura 12 se muestran los resultados obtenidos de la cuantificación de SELENOP. Puede notarse que la mediana de la concentración de SELENOP en individuos sanos y COVID-19 Leve, es muy similar (186, 124.1 - 223.9 vs 185, 135 - 266 mg/dL). Sin embargo, en pacientes que desarrollaron un cuadro clínico de la enfermedad moderada o grave, presentan concentraciones de SELENOP 22% disminuidas en comparación a los pacientes que solo desarrollaron la enfermedad leve (146.6, 41.1 - 88.4 vs 186, 124.1 - 223.9 mg/dL, $p < 0.05$).

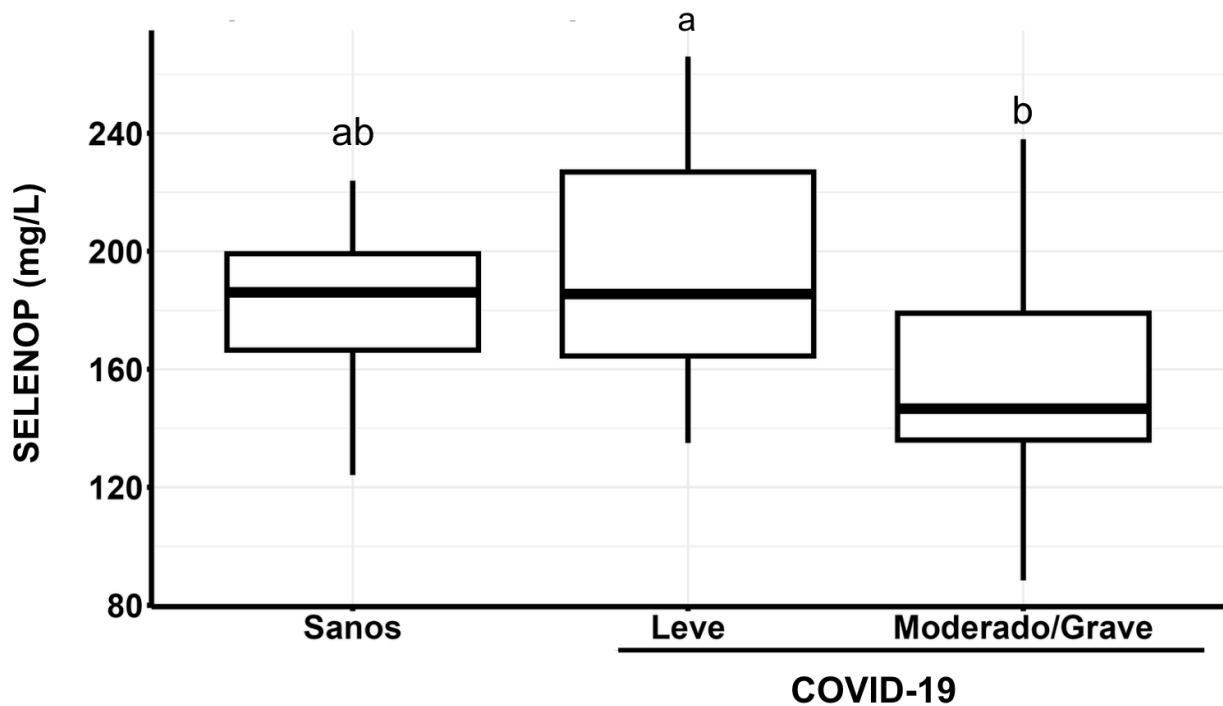


Figura 12. Concentración de selenoproteína P en el suero de los participantes. Individuos sanos $n = 10$, pacientes con COVID-19 leve $n = 11$, pacientes con COVID-19 moderada/grave $n = 14$. Los análisis se realizaron con Kruskal-Wallis y comparaciones múltiples post hoc de Dunn. Los valores p ajustados se calcularon con el método de Bonferroni, $p < 0.05$.

8.7. Evaluación de la glutatión peroxidasa (GPx)

Los resultados de la cuantificación de la glutatión peroxidasa (GPx) se muestran en la Figura 13. Los hallazgos de este estudio indican que el grupo de individuos sanos presenta una mediana de valor superior en comparación con los pacientes que desarrollaron COVID-19 leve (107.7, 69 – 1045 vs 86.2, 77.3 – 142.5 U/L, $p < 0.04$) con una marcada variabilidad de los datos del grupo de individuos sanos. Al analizar los subgrupos de pacientes con COVID-19 con diferentes grados de severidad, se observó que la mediana de la respuesta en la síntesis de glutatión peroxidasa en pacientes con enfermedad leve fue significativamente menor que en el grupo con enfermedad moderada/grave (86.2, 77.3 – 142.5 vs 89.4 40.3 – 405.4 U/L).

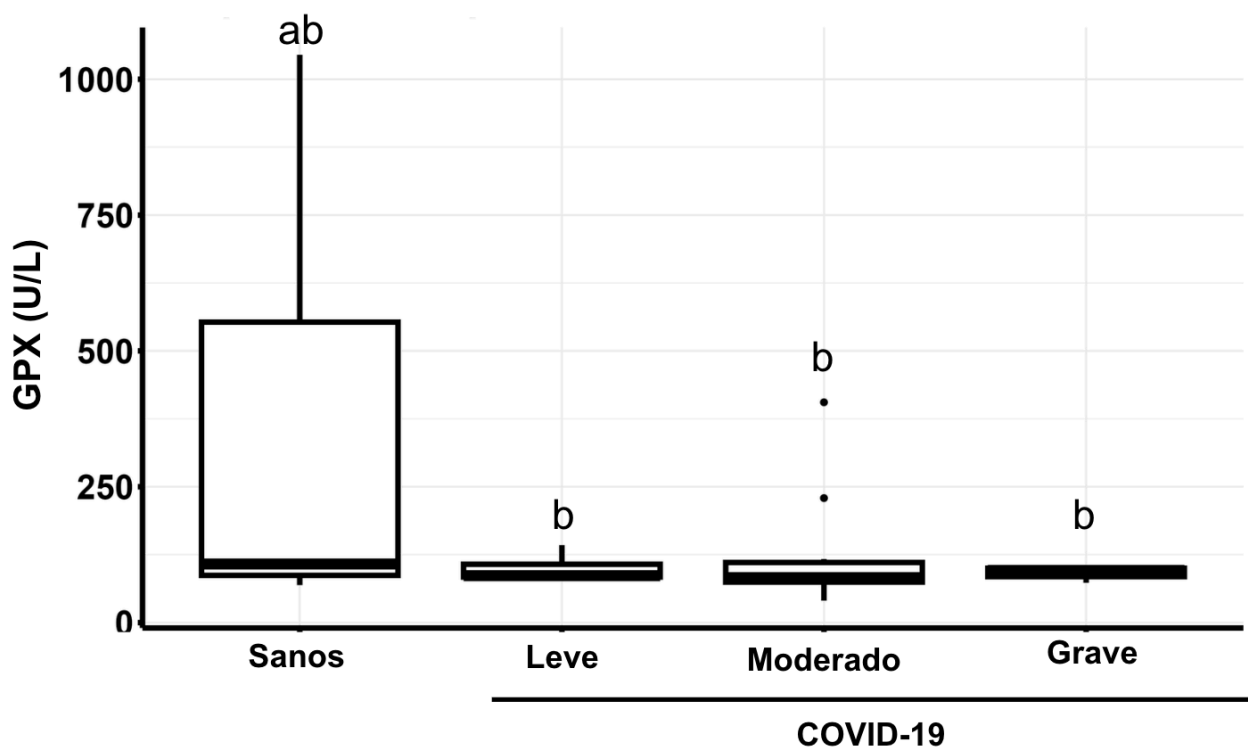


Figura 13. Concentración de glutatión peroxidasa en suero de individuos sanos y pacientes con COVID-19. Individuos sanos $n = 13$, pacientes con COVID-19 leve $n = 15$, pacientes con COVID-19 moderada $n = 11$, y pacientes con COVID-19 grave $n = 3$. Los análisis se realizaron con Kruskal-Wallis y comparaciones múltiples post hoc de Dunn. Los valores p ajustados se calcularon utilizando el método de Bonferroni, $p = 0.04$.

8.8. Determinación de citocinas proinflamatorias

Se cuantificaron seis citocinas del perfil proinflamatorio, IL-8, IL-1b, IL-6, IL-10, TNF e IL-12p70, con un ensayo multiplex en perlas CBA. En el Anexo C, se muestran las curvas de calibración obtenidas para cada citocina para dar validez y control a la calidad de nuestro análisis debido que el kit que utilizamos tenía una fecha de caducidad previa a la fecha que se utilizó. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 7, en ella se observa que citocinas como IL-12, TNF e IL-10 se encontraban por debajo de los límites inferiores de detección obteniendo un resultado de 0 pg/mL para todos los grupos, con excepción de TNF en donde solo se detectó una muestra de un paciente con COVID-19 leve. De forma similar, no fue posible la detección de IL-10 en el 82% de las muestras y solo una muestra del grupo Leve y 6 del grupo Moderado/Grave fueron detectadas. De las 39 muestras analizadas, la IL-8 se detectó en 20 muestras (Individuos sanos, n = 1; Leve, n = 6 y Moderado/Grave, n = 13). La media de la concentración de IL-8 del grupo Leve fue 25 veces mayor a la media de IL-8 del grupo Moderado/Grave (30.12 ± 17.13 vs 4.7 ± 1.3 pg/mL, $p < 0.03$). Los resultados obtenidos en la cuantificación de citocinas pueden deberse a factores como el tiempo y la temperatura de almacenamiento de las muestras.

Tabla 7

Cuantificación de citocinas en Individuos sanos y pacientes COVID-19 con enfermedad Leve y Moderado/Grave

Citocina (pg/mL)	Individuos sanos (n = 5)	Leve (n = 15)	Moderado/Grave (n = 19)
IL-12 (n = 0)	0	0	0
TNF (n = 1)	0	12.86 ± 0	0
IL-10 (n = 0)	0	0	0
IL-6 (n = 7)	0	2.78 ± 0	8.2 ± 2.9
IL-8 (n = 20)	2.1 ± 0	30.1 ± 17.1a	3.2 ± 1b

Nota: Datos obtenidos con el FACSaria BD. Valores expresados en M ± SEM. t-Student $p < 0.03$

9. DISCUSIÓN

La pandemia de COVID-19 desencadenó una búsqueda acelerada de estrategias terapéuticas que no solo alivien los síntomas agudos de la enfermedad, sino también aspectos preventivos para evitar la propagación acelerada y el desarrollo del estado grave de la enfermedad. Derivado de las comorbilidades asociadas a la COVID-19, la relación entre la nutrición, la respuesta al estrés oxidativo y la respuesta inmunológica se han convertido en las áreas importantes de la investigación en este tema.

En este estudio se buscó conocer la relación entre el nivel deficiente de selenio en sangre y el riesgo de severidad clínica de la enfermedad COVID-19, debido a que el selenio tiene un papel antioxidante y efecto inmunomodulador en respuesta al virus SARS-CoV-2.

Durante la pandemia, se realizó un gran esfuerzo por el personal de salud por divulgar de manera masiva información sobre la enfermedad, aspectos preventivos y de la toma de decisiones al momento de identificar señales de alarma ante la infección por SARS-CoV2. La población en general recurría a Centros de Salud u hospitales para la atención inmediata ante señales de alarma. El Centro de Diagnóstico COVID-19 de la Facultad de Medicina Mexicali prestó servicio gratuito en el diagnóstico de COVID-19 durante el periodo de abril 2020 y hasta diciembre 2022. Bajo esquema de citas, los sujetos sospechosos asistían a la toma de muestra y la invitación a participar en el estudio. Para integrar la población de este estudio. Un un total de 1,002 sujetos que aceptaron participar en el estudio en dos periodos de tiempo que comprendió junio-julio 2020 y septiembre-diciembre 2022. De la población antes mencionada, 100 cumplieron con todos los criterios para poder ser considerados en el estudio. Todos los pacientes fueron clasificados por severidad de la enfermedad tomando en cuenta la presencia de los signos y síntomas de la COVID-19 de acuerdo a la guía clínica de la Secretaría de Salud y a Guo y colaboradores (2020). El 58% de los pacientes positivos a COVID-19 fueron clasificados en la severidad leve, 39% en la moderada y 3% en la grave. Se debe tomar en cuenta que, los pacientes que presentaban manifestaciones clínicas graves se turnaban inmediatamente a un Centro de Salud u hospital más cercano para su atención. Por lo

anterior, el porcentaje de pacientes que desarrolló la enfermedad grave de nuestra población de estudio fue menor. Además, contamos con 59 registros que no respondieron a nuestra llamada en la cita de seguimiento y de los cuales no tenemos información para conocer el desenlace de la enfermedad de estos pacientes.

En este estudio exploratorio la población de mujeres es más alta respecto al de hombres. Lo anterior se debió al mayor interés de las mujeres por participar en el estudio, dado que en general los hombres rechazaban participar por evitar la extracción sanguínea. Sin embargo, es importante mencionar que en distintos estudios (Bienvenu et al., 2020; Grasselli et al., 2020) muestran evidencia de una prevalencia mayor de hombres que desarrollan COVID-19 debido a distintas teorías. Una de ellas sugiere que en las mujeres el receptor ACE2 se encuentra expresado en menor cantidad debido a que los estrógenos reducen su expresión. Por el contrario, los andrógenos juegan un papel opuesto, y en hombres esta hormona se encuentra más expresada y con ello el receptor ACE2 (Bienvenu et al., 2020). En otros estudios se menciona que en mujeres la respuesta inmune al virus es mejor debido a una mayor expresión de interferón, citocina que se expresa en un gen del cromosoma X. Además que los niveles de estrógeno aumentan la eficiencia de la inmunidad adaptativa y con ello una síntesis adecuada de anticuerpos (Schurz et al., 2019).

Además del sexo, la edad ha demostrado ser un factor de riesgo en la severidad de la COVID-19. Desde inicios de la pandemia, se observó que las personas de edad avanzada tienen un mayor riesgo de desarrollar formas graves de la enfermedad y experimentar complicaciones debido al deterioro y a la desregulación de la función inmune relacionada a la edad, contribuyendo a la inflamación y con ello a resultados graves de COVID-19 (Chen et al., 2021). En nuestra población de estudio, el grupo positivo a SARS-CoV2 tenía un valor medio de edad mayor al de los individuos sanos, coincidiendo con lo reportado en otros estudios. De forma paralela, estudios revelaron que la presencia de comorbilidades en aquellos pacientes que adquieren la infección, es un factor de riesgo más al desarrollo de COVID-19 grave (Grasselli et al., 2020; J. Zhang, Saad, et al., 2020). En nuestra población, la obesidad fue de las comorbilidades identificadas en la población

positiva a SARS-CoV2. Cabe mencionar que en la historia clínica se le preguntó al participante si tenía alguna comorbilidad, a lo cual, solamente 9 respondieron positivo a obesidad (Tabla 1). Sin embargo, de acuerdo al IMC, 22 participantes son los que realmente tienen obesidad, lo cual indica que el 60% de los participantes no reconoció a la obesidad como un antecedente patológico, siendo este un punto de partida importante encaminado a la prevención de enfermedades no infecciosas que están relacionadas al desarrollo de enfermedades infecciosas graves como lo es la COVID-19.

Es de considerarse que la población tanto de sanos como de enfermos radican en la región Pacífico-Norte del país y que la prevalencia de sobrepeso en esta región es de 34.7% y de 39.2% en obesidad (ENSANUT sobre COVID-19, 2021). En nuestros resultados de la evaluación de la composición corporal, este porcentaje es superado en la prevalencia de sobrepeso con 46% y 35.9% en pacientes COVID-19 e individuos sanos respectivamente. Respecto a la prevalencia de obesidad tipo I, II y III fue de 15.3% para el grupo COVID-19 y el 22% en individuos sanos. Era de esperarse que el porcentaje de sobrepeso y obesidad fueran mayores en el grupo COVID-19 considerando que la obesidad es uno de los principales factores de riesgo de la enfermedad (Silva et al., 2021). Sin embargo, en los individuos sanos se observaron estas mismas tendencias. Como se mencionó anteriormente, la población de nuestro estudio se encuentra dentro de una zona geográfica del país con alta prevalencia de sobrepeso y obesidad, motivo que podría ser la razón por la cuál no se encuentran diferencias significativas entre los individuos sanos y los enfermos de COVID-19 para esta variable.

Otro resultado relevante que arrojó el estudio de composición corporal por bioimpedancia eléctrica fue la medición del área de grasa visceral (cm^2). La superficie de grasa visceral se refiere al área o extensión de tejido adiposo visceral que rodea los órganos internos en la cavidad abdominal. Esta variable constituye un indicador clínicamente importante, ya que independientemente del peso corporal total. Una mayor acumulación de grasa visceral se asocia con un incremento en el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y alteraciones metabólicas (Neeland et al., 2013). Estudios han demostrado que la estimación de la grasa visceral mediante bioimpedancia eléctrica correlaciona

significativamente con métodos de referencia como la tomografía computarizada y es eficaz para identificar factores de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 (Omura-Ohata et al., 2019).

En este sentido, se describen dos regiones de almacenaje lipídico: el tejido adiposo visceral y el tejido adiposo subcutáneo, estos depósitos interfieren en procesos que involucran lipólisis/lipogénesis, expresión de receptores, secreción de adipoquinas, citoquinas, enzimas, hormonas, proteínas y otros factores (Hernández et al., 2017). En COVID-19 los depósitos viscerales podrían favorecer o potenciar el perfil inmunológico proinflamatorio y oxidativo que agraven la enfermedad. Un estudio sobre 1,193 sujetos encontró que la medición de la cintura y cadera equivalía a 100 cm² de área visceral abdominal la cual es un límite útil para la predicción de pacientes con más de un diagnóstico clínico, es decir, dislipidemia, hiperglucemia e hipertensión (Kim et al., 2006). Este valor de 100 cm² es superado por el 50% por ciento de nuestra población de estudio con COVID-19.

El aumento en el peso corporal de cualquier individuo esta relacionado con sus hábitos alimenticios y estilo de vida. Uno de los objetivos de este estudio es conocer el estado nutricional de los pacientes con COVID-19. Para ellos se cuantificó albúmina sérica. Este analito es un marcador utilizado para determinar el estado nutricional de un paciente (Damayanthi & Prabani, 2021). En la investigación desarrollada por el quipo de Bedock y colaboradores (2020) asociaron los niveles bajos de albúmina con un mayor riesgo de traslado a UCI (Unidad de Cuidados Intensivos, OR 0,31; IC 95% 0,1; 0,7, $p < 0,01$) y una mayor tendencia de riesgo de mortalidad en pacientes con pérdida de peso superior al 5% del peso inicial (OR: 3,7 IC 95% 1,0; 26,5, $p = 0.09$). En el caso de nuestra población de estudio, el 96% de los participantes obtuvieron valores de albúmina sérica por debajo del valor normal de referencia, 5.5 g/dL. Sin embargo, en los pacientes con COVID-19, se observó que hay una disminución de esta proteína con forme se complica la enfermedad. Nuestros resultados coinciden con los hallazgos de un meta análisis que muestra que el 75.8% de los casos con COVID-19 la albúmina se encuentra disminuía y la considera

como una anomalía en los indicadores sanguíneos (Rodríguez-Morales et al., 2020). Pincemail y colaboradores (2021) analizaron los resultados de la albúmina sérica de pacientes COVID-19 y reportaron concentraciones por debajo de los valores normales de referencia sobre todo cuando un paciente cursa por un proceso inflamatorio, además menciona su asociación con la mieloperoxidasa que cataliza la formación de ácido hipocloroso el cual es capaz de oxidar la albúmina. Pincemail, agrega a su discusión que la oxidación de los grupos tiol de la albúmina se producen en procesos fisiológicos asociados con el aumento de la inflamación y el estrés oxidativo por lo que nosotros agregamos la importancia del análisis de la albúmina como un marcador que va más allá de la evaluación del estado nutricional, sino también del estado inflamatorio. La mayoría de los enfermos de COVID-19 y que suponemos tienen un proceso inflamatorio activo, tienen menores concentraciones de albúmina que los individuos sanos. Por ello, la albúmina también puede considerarse como un biomarcador del estado de inflamación (Suárez-Llanos, 2023).

Sin embargo, aunque la disminución de albúmina se ha asociado con procesos inflamatorios y estados críticos de la enfermedad, no debe descartarse la influencia de factores dietéticos previos a la infección. La calidad y el tipo de alimentación habitual pueden impactar de forma indirecta los niveles basales de proteínas plasmáticas como la albúmina, y otros análisis que consideramos en este estudio como SELENOP y GPx, especialmente en poblaciones con patrones dietéticos desequilibrados. En este sentido, resulta relevante contextualizar los hallazgos bioquímicos dentro del entorno alimentario de los participantes, considerando sus hábitos de consumo previos a la enfermedad y las posibles deficiencias o excesos nutricionales que caracterizan a la región norte de México.

Existen factores que determinan el consumo de ciertos alimentos en las familias mexicanas. Entre estos factores está el área urbana o rural, la región del país y el nivel socioeconómico de la población. La ENSANUT (2006) mostró que en la región norte del país hay un menor consumo de frutas y verduras. Más adelante, en la ENSANUT (2012) esta observación se acentuó aún más coincidiendo con un estudio en el 2013 realizado por Ruiz-Esparza y colaboradores (2013) en Mexicali, Baja California. En esta

investigación se reportó que las raciones de frutas, vegetales y lácteos en la dieta de los bajacalifornianos fueron menores a las recomendadas, lo cual promueve sean sustituidos por otro tipo de alimentos que incluye alto contenido en grasas, proteínas o carbohidratos. En nuestro estudio, el análisis de la dieta reveló un consumo energético por encima de lo recomendado en todos los grupos. Por ello, se realizó un análisis de la distribución de los macronutrientes por participante para conocer qué macronutriente es el que predomina en la dieta de la población de estudio. Se observó que los lípidos y las proteínas se encuentran por arriba del porcentaje máximo sugerido, 15% proteínas, 25% de grasas y 60% de carbohidratos (Hernández Triana, 2004; Ortiz Leyba et al., 2005) en los tres grupos de estudio.

No obstante, aunque los porcentajes de proteínas y lípidos superaron los rangos sugeridos en los tres grupos, un análisis detallado reveló diferencias significativas entre los grupos de individuos sanos y pacientes COVID-19 al considerar el aporte proteico ajustado por peso corporal. Este hallazgo es especialmente relevante al interpretar los niveles de albúmina sérica, ya que, aunque esta proteína responde lentamente a los cambios dietéticos (Sarwar & Sherman, 2016) su síntesis depende directamente de la disponibilidad de aminoácidos y de la funcionalidad hepática (Velarde-Ruiz Velasco et al., 2020). La diferencia significativa observada entre la ingesta relativa de proteínas (g/kg/día) en individuos sanos (1.98 g/kg/día) frente a los pacientes con COVID-19 (1.58 g/kg/día; $p = 0.05$) podría reflejar una ingesta subóptima en relación con las necesidades aumentadas en el contexto de enfermedad aguda, lo que explicaría la tendencia a niveles más bajos de albúmina en estos últimos, especialmente en quienes cursan con procesos inflamatorios activos o compromiso hepático incipiente (Velarde-Ruiz Velasco et al., 2020).

Sumado al análisis de macronutrientes en la dieta, se analizaron minerales y vitaminas con mayor interés en el selenio dietario ya que es parte de los objetivos de este estudio. Los resultados mostraron que el 81% de la población de estudio cubre con la ingesta mínima recomendada de selenio, que es 55 $\mu\text{g}/\text{día}$. Sin embargo, como se mencionó previamente, en pacientes con COVID-19 leve y moderado, se observó una gran

heterogeneidad de los datos posiblemente derivado de los hábitos alimentarios de cada participante. Esta variabilidad también podría estar influenciada por factores como cambios dietéticos tras el diagnóstico o diferencias individuales en el acceso a alimentos ricos en selenio, salud gastrointestinal o factores que modifiquen la absorción. Aunque no se evidenció una asociación estadística entre la severidad clínica de la COVID-19 y la ingesta de este micronutriente, el análisis subraya la importancia de considerar tanto la suficiencia como la consistencia del consumo de selenio, dada su función crítica en la modulación de la respuesta antioxidante y la función inmunitaria (Xu et al., 2020).

En el estudio realizado por Alkattan y colaboradores (2020), se encontró que los pacientes con COVID-19 en estado severo presentaban niveles séricos de selenio más elevados en comparación con quienes cursaban formas más leves de la enfermedad. Aunque en estos estudios no se analiza la parte nutricional, este hallazgo podría interpretarse como una respuesta adaptativa del organismo frente al aumento del estrés oxidativo y la inflamación sistémica que acompañan a los cuadros clínicos más graves. No obstante, estos resultados no son consistentes con lo reportado en otros estudios (Fakhrolmobasheri et al., 2021; H.-Y. Zhang et al., 2021; J. Zhang, Taylor, et al., 2020), donde se ha observado una disminución de selenio sérico en etapas avanzadas de la enfermedad. Esto sugiere que la relación entre el selenio y la severidad del COVID-19 no es lineal, sino que probablemente está influenciada por múltiples factores fisiológicos, nutricionales y contextuales que aún requieren mayor comprensión.

Para sumar evidencia a la discusión de nuestra hipótesis y considerando que en la jerarquía de evidencia médica y en nutrición, los metaanálisis y las revisiones sistemáticas se consideran el nivel más alto de evidencia (Wallace et al., 2022), se incluyeron los resultados de una revisión sistemática con metanálisis de nuestra hipótesis para obtener una síntesis integral y crítica de la investigación clínica publicada que nos apoye a minimizar el sesgo y aumentar la confiabilidad de las conclusiones.

De acuerdo al Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Deeks et al., 2024, p. 10):

“El metanálisis consiste en integrar de manera estadística los hallazgos de múltiples estudios independientes. Esta metodología puede ofrecer beneficios importantes, como una mayor exactitud en las estimaciones, la posibilidad de abordar interrogantes que no fueron planteados en investigaciones individuales y el potencial para aclarar discrepancias entre estudios con resultados conflictivos que incluyera estudios clínicos que incluyera los valores cuantitativos de selenio sérico”

Los resultados del metanálisis mostraron que cuando se combinan cuantitativamente los resultados de múltiples estudios independientes el selenio sérico es más bajo en los pacientes con infección activa por SARS-CoV2 en comparación con los individuos sanos, pero una vez establecida la enfermedad, los cambios no son consistentes entre las etapas de la enfermedad.

La SELENOP juega un papel fundamental como la principal proteína encargada de transportar selenio en el plasma humano. A diferencia de medir el selenio sérico, que abarca varias formas de selenio, algunas de las cuales pueden no ser efectivas, la cuantificación de SELENOP ofrece una evaluación más precisa de la cantidad de selenio que realmente está disponible para ser incorporado en selenoenzimas funcionales, como la glutatión peroxidasa y la tioredoxina reductasa (Minich, 2022). Esto se debe a que SELENOP no solo se encarga de transportar selenio, sino que también participa activamente en la entrega de este micronutriente a los tejidos periféricos, facilitando su uso en procesos antioxidantes y enzimáticos (Michalke, 2018). Por lo tanto, medir SELENOP fue un objetivo importante de este estudio para obtener una visión más detallada y funcional del estado del selenio en el organismo.

La deficiencia de selenio en organismos vivos origina la reducción en la generación de selenoproteínas. Investigaciones en animales han demostrado que la inhibición de la producción de ciertas selenoproteínas o transportadores específicos de selenio resulta en un notable incremento de radicales libres intracelulares, lo cual conduce a la muerte

celular y, por ende, es incompatible con la vida (Conrad & Schweizer, 2010). En nuestro estudio, la ingesta de selenio es adecuada de acuerdo al IDR. Sin embargo, en pacientes que desarrollaron COVID-19 Moderado/Grave, la SELENOP se encuentra disminuida significativamente cuando se compara con el resto de los grupos. Lo anterior, sugiere algún mecanismo propio de la enfermedad COVID-19 que impide la digestión, la absorción o la regulación en la síntesis de la SELENOP. Wang y colaboradores (2021) hicieron un estudio in vitro en células Vero y encontraron que el SARS-CoV-2 suprime la expresión del ARNm de selenoproteínas asociadas con la ferroptosis (GPX4), al estrés del retículo endoplasmático (SELENOP, SLENOK, SELENOM y SELENOS) y a la síntesis de ADN (TXNRD3). En los procesos anteriores el SARS-CoV-2 aumenta la expresión génica de IL-6, citocina inflamatoria correlacionada positivamente con la gravedad de la COVID-19 y que también favorece la disminución de la albúmina sérica (Velarde-Ruiz Velasco et al., 2020), resultados que coinciden con los obtenidos en este estudio.

Otra selenoproteína que se evaluó como parte de los objetivos fue la glutatión peroxidasa (GPx). La GPx es una enzima antioxidante del sistema glutatión y cuyo centro activo está formado por selenocisteína (Sec), aminoácido con selenio presente en su estructura molecular, por lo que la actividad de la enzima GPx está estrechamente relacionada con el nivel de contenido de selenio en el cuerpo (Pei & Pan, 2023). Se ha vinculado fuertemente el desbalance oxidativo en las infecciones virales como en el estudio de De Flora et al. (1997) cuyos investigadores demostraron la actividad antiviral del glutatión al administrar N-acetilcisteína (NAC), un precursor del glutatión, durante 6 meses como medida preventiva. Este tratamiento redujo de manera significativa la incidencia de influenza clínicamente aparente y episodios similares a la influenza, especialmente en personas mayores de alto riesgo. Además, el tratamiento con NAC se identificó como una estrategia efectiva para abordar condiciones fisiopatológicas como la lesión de las células pulmonares y la inflamación en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) que también se presenta en los pacientes con enfermedad severa de COVID-19. En este mismo estudio se encontró que la deficiencia de glutatión reducido en el líquido alveolar en pacientes con SDRA aumenta la lesión de las células pulmonares debido al

estrés oxidativo y la inflamación, y este daño podría prevenirse y tratarse eficazmente mediante la administración de NAC.

Dado que existe una estrecha relación entre la síntesis de glutatión peroxidasa y el glutatión reducido en la célula, y que la glutatión peroxidasa es una enzima que depende del glutatión reducido para llevar a cabo su función antioxidante, en este estudio hipotetizamos la posibilidad de que la síntesis de la glutatión peroxidasa se encontrará disminuida en pacientes cuyo proceso oxidativo está muy activo por el desarrollo de la enfermedad de COVID-19 pero que presentan niveles de selenio menores que los de los individuos sanos. Lo anterior coincide con los resultados obtenidos de la cuantificación de la GPx donde se observó que los individuos sanos presentaron valores 40.9% más elevados que los pacientes COVID-19.

Además del estrés oxidativo, la enfermedad COVID-19 desencadena una respuesta inflamatoria que contribuye a la gravedad de la enfermedad y complicaciones (Merad et al., 2021). Se manifiesta en dos fases clínicas principales. Primero, hay una etapa de infección viral por el SARS-CoV-2 que ataca células y tejidos específicos, causando síntomas graves como la insuficiencia pulmonar. Luego, en la segunda etapa, se produce una fuerte respuesta inflamatoria conocida como, tormenta de citocinas. Esta inflamación es el resultado de la activación de genes proinflamatorios, como NF- κ B, STAT-3 e IL-6, que se inician cuando la proteína Spike del virus interactúa con la enzima ECA2. Esto provoca una hiperactivación de NF- κ B en los pulmones, lo que contribuye al desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), que es común en los casos más graves. Además de IL-6 y TNF, se han observado altas concentraciones de IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP10, MCP1, MCP3, IL-1ra, MIP1A, IFN en pacientes dentro y fuera de las unidades de cuidados intensivos (Luo et al., 2021). En nuestra investigación, incluimos la cuantificación de citocinas del perfil proinflamatorio que nos permitiera conocer y reconocer la fase inflamatoria de los pacientes COVID-19. La determinación se realizó con un kit de perlas multiplex CBA que nos permitió obtener en un solo análisis 6 interleucinas de interés. Sin embargo, la temperatura y tiempo de almacenamiento de las muestras no fueron las óptimas para mantener las concentraciones de citocinas y los resultados

obtenidos fueron indetectables para IL-12, TNF, IL-10 e IL-6 . Cabe resaltar que se corrieron curvas de calibración del kit para validar los resultados obtenidos, minimizando los errores debidos a variaciones del equipo, del reactivo o del ambiente al utilizar una referencia estándar.

La IL-8 fue el único analito detectable en nuestras muestras detectandose en niveles altos en pacientes con COVID-19 leve comparado con sujetos sanos y con pacientes con COVID-19 grave. En un estudio realizado en china se muestran resultados de la cuantificación de diversas citocinas (Chi et al., 2020) entre ellas IL-8. Los resultados de este estudio muestran que los niveles de IL-8 estaban significativamente elevados en pacientes con COVID-19 en comparación con los individuos sanos. Además, se observó una correlación positiva entre los niveles de IL-8 y la gravedad de la enfermedad, siendo más altos en pacientes con formas severas de COVID-19. Los autores sugieren que la IL-8 podría desempeñar un papel importante en la respuesta inflamatoria asociada a la infección por SARS-CoV2 y podría servir como un biomarcador potencial para evaluar la severidad de la enfermedad. Sin embargo, nuestros resultados no son contundentes por el antecedente de que la conservación de las muestras no fue la óptima para este análisis y esta en evidencia la degradación de los analitos.

Para finalizar, es importante resaltar las fortalezas de nuestro estudio. Entre ellas el abordaje integral del estado nutricional integrado por la composición corporal y la ingesta dietaria, sumado a esto, la evaluación del estado proteico e inflamatorio con la determinación de albúmina y la cuantificación de biomarcadores en la población con diferentes grados de severidad de COVID-19. Asimismo, constituye uno de los primeros estudios en la región noroeste del país que analiza de forma diferenciada a sujetos sanos y pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2, utilizando métodos estandarizados de laboratorio y un mismo marco temporal de recolección. No obstante, deben reconocerse limitaciones importantes: el diseño observacional transversal impide establecer causalidad, el tamaño de muestra es reducido y desequilibrado en los grupos de mayor severidad, la evaluación dietaria mediante cuestionario de frecuencia es susceptible a sesgos de recuerdo, y no se contó con determinaciones seriadas de selenio

total ni con un panel completo de citocinas e indicadores inflamatorios en condiciones óptimas de conservación.

A partir de estos hallazgos, para futuras investigaciones se pudiera contemplar diseños longitudinales que permitan seguir la evolución de SELENOP, GPx, albúmina y otros biomarcadores de estrés oxidativo e inflamatorios desde la fase aguda hasta la recuperación, incorporando también la medición de selenio muestral y reclutar pacientes hospitalizados y críticos para cubrir todos los grados de severidad, así como profundizar en el papel de la dieta habitual, la suplementación y el contexto metabólico (obesidad, diabetes, síndrome metabólico) en la modulación de estos marcadores permitiendo que este conocimiento genere estrategias de prevención y tratamiento basadas en evidencia.

10. CONCLUSIONES

A partir del análisis de variables antropométricas, de ingesta dietética y marcadores bioquímicos, se buscó determinar si existía una asociación entre la severidad de la enfermedad y alteraciones en marcadores nutricionales y bioquímicos.

La prevalencia elevada de sobrepeso y obesidad, así como el exceso de grasa visceral en la población de estudio coincide con los factores de riesgo conocidos para desarrollar formas graves de COVID-19 indicando la necesidad de intervenciones preventivas, especialmente en una región con tasas de sobrepeso y obesidad ya elevadas como lo es en Baja California.

Aunque la ingesta dietética de selenio en la mayoría de los participantes fue adecuada, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre individuos sanos y pacientes con COVID-19 por severidad clínica. No obstante, los niveles plasmáticos de SELENOP sí mostraron una reducción significativa en pacientes con COVID-19 moderado/grave, lo que sugiere un posible compromiso en el transporte y biodisponibilidad del selenio en fases avanzadas de la enfermedad.

Los niveles de albúmina sérica se encontraron disminuidos en el 96% de los pacientes con COVID-19, coincidiendo con el patrón reportado en la literatura, lo que la posiciona como un biomarcador relevante tanto del estado nutricional como inflamatorio. Su disminución se asoció a una menor ingesta proteica relativa y a los efectos fisiopatológicos de la infección viral.

La glutatión peroxidasa (GPx), una enzima dependiente de selenio, mostró niveles significativamente más bajos en pacientes con COVID-19 moderado/grave comparado con individuos sanos, lo que respalda la hipótesis de que el estado de selenio influye en la capacidad antioxidante del huésped y sugiere un rol fisiopatológico importante de la vía del glutatión en la infección por SARS-CoV-2.

La única citocina detectable fue la IL-8, observándose una elevación inesperada en pacientes con COVID-19 leve; sin embargo, debido a limitaciones en la conservación de

las muestras, estos resultados deben interpretarse con cautela y se sugeriría repetir el estudio en condiciones más controladas.

En general, la respuesta inflamatoria, la edad, la obesidad y la nutrición son elementos cruciales que afectan la evolución de la COVID-19. Con los hallazgos obtenidos, la hipótesis planteada fue parcialmente respaldada. La metodología empleada permitió documentar que los pacientes con COVID-19 moderado/grave presentaron concentraciones significativamente más bajas de SELENOP y albúmina, aun con una ingesta adecuada de selenio, lo que sugiere una posible relación entre un estado funcional alterado del selenio y la severidad clínica. Sin embargo, el diseño observacional transversal y la ausencia de modelos multivariados prospectivos impiden afirmar que un nivel deficiente del biomarcador de selenio en sangre constituya un factor de riesgo independiente y predictivo de gravedad. De esta manera, nuestro trabajo contribuye a sustentar la relevancia fisiopatológica de las selenoproteínas en COVID-19, pero deja abierta la necesidad de estudios de diseño longitudinal para confirmar su papel como predictor clínico.

11. BIBLIOGRAFÍA

- Alexander, J., Tinkov, A., Strand, T. A., Alehagen, U., Skalny, A., & Aaseth, J. (2020). Early Nutritional Interventions with Zinc, Selenium and Vitamin D for Raising Anti-Viral Resistance Against Progressive COVID-19. *Nutrients*, *12*(8), Article 8. <https://doi.org/10.3390/nu12082358>
- Alkattan, A., Alabdulkareem, K., Kamel, A., Abdelseed, H., Almutairi, Y., & Alsalameneen, E. (2020). Correlation between Micronutrient plasma concentration and disease severity in COVID-19 patients. *Alexandria Journal of Medicine*, *57*(1), 21-27. <https://doi.org/10.1080/20905068.2020.1870788>
- Al-Saleh, I., Alrushud, N., Alnuwaysir, H., Elkhatib, R., Shoukri, M., Aldayel, F., Bakheet, R., & Almozaini, M. (2022). Essential metals, vitamins and antioxidant enzyme activities in COVID-19 patients and their potential associations with the disease severity. *Biometals*, *35*(1), 125-145. <https://doi.org/10.1007/s10534-021-00355-4>
- Avery, J. C., & Hoffmann, P. R. (2018). Selenium, Selenoproteins, and Immunity. *Nutrients*, *10*(9). <https://doi.org/10.3390/nu10091203>
- Beck, M. A., Nelson, H. K., Shi, Q., Van Dael, P., Schiffrin, E. J., Blum, S., Barclay, D., & Levander, O. A. (2001). Selenium deficiency increases the pathology of an influenza virus infection. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, *15*(8), 1481-1483.
- Becker, N.-P., Martitz, J., Renko, K., Stoedter, M., Hybsier, S., Cramer, T., & Schomburg, L. (2014). Hypoxia reduces and redirects selenoprotein biosynthesis†. *Metallomics*, *6*(5), 1079-1086. <https://doi.org/10.1039/c4mt00004h>

- Bedock, D., Bel Lassen, P., Mathian, A., Moreau, P., Couffignal, J., Ciangura, C., Poitou-Bernert, C., Jeannin, A.-C., Mosbah, H., Fadlallah, J., Amoura, Z., Oppert, J.-M., & Faucher, P. (2020). Prevalence and severity of malnutrition in hospitalized COVID-19 patients. *Clinical Nutrition ESPEN*, *40*, 214-219. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.09.018>
- Bermano, G., Méplan, C., Mercer, D. K., & Hesketh, J. E. (2021). Selenium and viral infection: Are there lessons for COVID-19? *British Journal of Nutrition*, *125*(6), 618-627. <https://doi.org/10.1017/S0007114520003128>
- Bienvenu, L. A., Noonan, J., Wang, X., & Peter, K. (2020). Higher mortality of COVID-19 in males: Sex differences in immune response and cardiovascular comorbidities. *Cardiovascular Research*, *cvaa284*. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa284>
- Carmona-Fonseca, J., & Guzmán-Pérez, V. (2011). Estudio piloto sobre selenio plasmático en personas sanas de Antioquia, Colombia. *Perspectivas en Nutrición Humana*, *13*(1), 11-20.
- Chang, R., Mamun, A., Dominic, A., & Le, N.-T. (2021). SARS-CoV-2 Mediated Endothelial Dysfunction: The Potential Role of Chronic Oxidative Stress. *Frontiers in Physiology*, *11*, 1752. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.605908>
- Checconi, P., De Angelis, M., Marcocci, M. E., Fraternali, A., Magnani, M., Palamara, A. T., & Nencioni, L. (2020). Redox-Modulating Agents in the Treatment of Viral Infections. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(11), 4084. <https://doi.org/10.3390/ijms21114084>
- Chen, Y., Klein, S. L., Garibaldi, B. T., Li, H., Wu, C., Osevala, N. M., Li, T., Margolick, J. B., Pawelec, G., & Leng, S. X. (2021). Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Research Reviews*, *65*, 101205. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101205>

- Chen, Y., Liu, Q., & Guo, D. (2020). Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of Medical Virology*, 92(4), 418-423.
<https://doi.org/10.1002/jmv.25681>
- Chi, Y., Ge, Y., Wu, B., Zhang, W., Wu, T., Wen, T., Liu, J., Guo, X., Huang, C., Jiao, Y., Zhu, F., Zhu, B., & Cui, L. (2020). Serum Cytokine and Chemokine Profile in Relation to the Severity of Coronavirus Disease 2019 in China. *The Journal of Infectious Diseases*, 222(5), 746-754. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa363>
- Conrad, M., & Schweizer, U. (2010). Unveiling the molecular mechanisms behind selenium-related diseases through knockout mouse studies. *Antioxidants & Redox Signaling*, 12(7), 851-865. <https://doi.org/10.1089/ars.2009.2912>
- Cui, J., Li, F., & Shi, Z.-L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 17(3), Article 3. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
- Curran, J. E., Jowett, J. B. M., Elliott, K. S., Gao, Y., Gluschenko, K., Wang, J., Abel Azim, D. M., Cai, G., Mahaney, M. C., Comuzzie, A. G., Dyer, T. D., Walder, K. R., Zimmet, P., MacCluer, J. W., Collier, G. R., Kissebah, A. H., & Blangero, J. (2005). Genetic variation in selenoprotein S influences inflammatory response. *Nature Genetics*, 37(11), 1234-1241. <https://doi.org/10.1038/ng1655>
- Damayanthi, H. D. W. T., & Prabani, K. I. P. (2021). Nutritional determinants and COVID-19 outcomes of older patients with COVID-19: A systematic review. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 95, 104411. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2021.104411>
- Dávila-Batista, V., Gómez-Ambrosi, J., Fernández-Villa, T., Molina, A. J., Frühbeck, G., & Martín, V. (2016). Escala colorimétrica del porcentaje de grasa corporal según el estimador de adiposidad CUN-BAE. *Atencion Primaria*, 48(6), 422-423. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2015.09.003>

- Deeks, J. J., Higgins, J., Altman, D., McKenzie, J., & Veroniki, A. A. (2024). *Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses* (Version 6.5).
<https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10>
- ENSANUT sobre COVID-19. (2021). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2021 sobre Covid-19. Resultados nacionales*. <https://www.insp.mx/novedades-editoriales/encuesta-nacional-de-salud-y-nutricion-2021-sobre-covid-19-resultados-nacionales>
- Estrada-Doniz, N. (2015). *Boletín Científico: UAEH*.
<https://www.uaeh.edu.mx/scige/boletin/icsa/n7/e7.html>
- Fairweather-Tait, S. J., Bao, Y., Broadley, M. R., Collings, R., Ford, D., Hesketh, J. E., & Hurst, R. (2010). Selenium in Human Health and Disease. *Antioxidants & Redox Signaling*, *14*(7), 1337-1383. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3275>
- Fakhrolmobasheri, M., Mazaheri-Tehrani, S., Kieliszek, M., Zeinalian, M., Abbasi, M., Karimi, F., & Mozafari, A. M. (2021). COVID-19 and Selenium Deficiency: A Systematic Review. *Biological Trace Element Research*, 1-12. <https://doi.org/10.1007/s12011-021-02997-4>
- Flora, S. D., Grassi, C., & Carati, L. (1997). Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long-term N-acetylcysteine treatment. *European Respiratory Journal*, *10*(7), 1535-1541.
<https://doi.org/10.1183/09031936.97.10071535>
- Gitman, M. R., Shaban, M. V., Paniz-Mondolfi, A. E., & Sordillo, E. M. (2021). Laboratory Diagnosis of SARS-CoV-2 Pneumonia. *Diagnostics*, *11*(7), Article 7.
<https://doi.org/10.3390/diagnostics11071270>
- Grasselli, G., Greco, M., Zanella, A., Albano, G., Antonelli, M., Bellani, G., Bonanomi, E., Cabrini, L., Carlesso, E., Castelli, G., Cattaneo, S., Cereda, D., Colombo, S., Coluccello,

- A., Crescini, G., Forastieri Molinari, A., Foti, G., Fumagalli, R., Iotti, G. A., ... Cecconi, M. (2020). Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Internal Medicine*, 180(10), 1-11.
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3539>
- Guillin, O. M., Vindry, C., Ohlmann, T., & Chavatte, L. (2022). Interplay between Selenium, Selenoproteins and HIV-1 Replication in Human CD4 T-Lymphocytes. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1394. <https://doi.org/10.3390/ijms23031394>
- Guo, G., Ye, L., Pan, K., Chen, Y., Xing, D., Yan, K., Chen, Z., Ding, N., Li, W., Huang, H., Zhang, L., Li, X., & Xue, X. (2020). New Insights of Emerging SARS-CoV-2: Epidemiology, Etiology, Clinical Features, Clinical Treatment, and Prevention. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 410. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00410>
- Heller, R. A., Sun, Q., Hackler, J., Seelig, J., Seibert, L., Cherkezov, A., Minich, W. B., Seemann, P., Diegmann, J., Pilz, M., Bachmann, M., Ranjbar, A., Moghaddam, A., & Schomburg, L. (2021a). Prediction of survival odds in COVID-19 by zinc, age and selenoprotein P as composite biomarker. *Redox Biology*, 38, 101764.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101764>
- Heller, R. A., Sun, Q., Hackler, J., Seelig, J., Seibert, L., Cherkezov, A., Minich, W. B., Seemann, P., Diegmann, J., Pilz, M., Bachmann, M., Ranjbar, A., Moghaddam, A., & Schomburg, L. (2021b). Prediction of survival odds in COVID-19 by zinc, age and selenoprotein P as composite biomarker. *Redox Biology*, 38, 101764.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101764>
- Hernández, G., Rivera Valbuena, J., Serrano Uribe, R., Villalta Gómez, D., Abbate León, M., Acosta Núñez, L., & Paoli, M. (2017). Adiposidad visceral, patogenia y medición. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, 15(2), 70-77.

- Hernández Triana, M. (2004). Recomendaciones nutricionales para el ser humano: Actualización. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 23(4), 266-292.
- Hurwitz, B. E., Klaus, J. R., Llabre, M. M., Gonzalez, A., Lawrence, P. J., Maher, K. J., Greeson, J. M., Baum, M. K., Shor-Posner, G., Skyler, J. S., & Schneiderman, N. (2007). Suppression of human immunodeficiency virus type 1 viral load with selenium supplementation: A randomized controlled trial. *Archives of Internal Medicine*, 167(2), 148-154. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.2.148>
- Hybsier, S., Schulz, T., Wu, Z., Demuth, I., Minich, W. B., Renko, K., Rijntjes, E., Köhrle, J., Strasburger, C. J., Steinhagen-Thiessen, E., & Schomburg, L. (2017). Sex-specific and inter-individual differences in biomarkers of selenium status identified by a calibrated ELISA for selenoprotein P. *Redox Biology*, 11, 403-414. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.12.025>
- Ibarra, L.-S. (2016). *Review: Transición Alimentaria en México Review: Transition Food in Mexico*. 19.
- Iddir, M., Brito, A., Dingeo, G., Fernandez Del Campo, S. S., Samouda, H., La Frano, M. R., & Bohn, T. (2020). Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients*, 12(6), Article 6. <https://doi.org/10.3390/nu12061562>
- Jaspers, I., Zhang, W., Brighton, L. E., Carson, J. L., Styblo, M., & Beck, M. A. (2007). Selenium deficiency alters epithelial cell morphology and responses to influenza. *Free Radical Biology & Medicine*, 42(12), 1826-1837. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.03.017>
- Kafai, M. R., & Ganji, V. (2003). Sex, age, geographical location, smoking, and alcohol consumption influence serum selenium concentrations in the USA: Third national health

- and nutrition examination survey, 1988–1994. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 17(1), 13-18. [https://doi.org/10.1016/S0946-672X\(03\)80040-8](https://doi.org/10.1016/S0946-672X(03)80040-8)
- Keles, E. S. (2020). Mild SARS-CoV-2 infections in children might be based on evolutionary biology and linked with host reactive oxidative stress and antioxidant capabilities. *New Microbes and New Infections*, 36, 100723. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100723>
- Khatiwada, S., & Subedi, A. (2021). A Mechanistic Link Between Selenium and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Current Nutrition Reports*, 10(2), 125-136. <https://doi.org/10.1007/s13668-021-00354-4>
- Kieliszek, M. (2019). Selenium—Fascinating Microelement, Properties and Sources in Food. *Molecules*, 24(7). <https://doi.org/10.3390/molecules24071298>
- Kieliszek, M. (2021). Chapter Eleven—Selenium. En N. A. M. Eskin (Ed.), *Advances in Food and Nutrition Research* (Vol. 96, pp. 417-429). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2021.02.019>
- Kieliszek, M., & Błażej, S. (2013). Selenium: Significance, and outlook for supplementation. *Nutrition*, 29(5), 713-718. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.11.012>
- Kim, J. A., Choi, C. J., & Yum, K. S. (2006). Cut-off Values of Visceral Fat Area and Waist Circumference: Diagnostic Criteria for Abdominal Obesity in a Korean Population. *Journal of Korean Medical Science*, 21(6), 1048-1053. <https://doi.org/10.3346/jkms.2006.21.6.1048>
- Kirtipal, N., Bharadwaj, S., & Kang, S. G. (2020). From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infection, Genetics and Evolution*, 85, 104502. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104502>

- Koonin, E. V., Krupovic, M., & Agol, V. I. (2021). The Baltimore Classification of Viruses 50 Years Later: How Does It Stand in the Light of Virus Evolution? *Microbiology and Molecular Biology Reviews: MMBR*, 85(3), e0005321.
<https://doi.org/10.1128/MMBR.00053-21>
- Kostyuk, V. A., & Potapovich, A. I. (2009). Mechanisms of the suppression of free radical overproduction by antioxidants. *Frontiers in Bioscience-Elite*, 1(1), Article 1.
<https://doi.org/10.2741/E17>
- Kozlov, E. M., Ivanova, E., Grechko, A. V., Wu, W.-K., Starodubova, A. V., & Orekhov, A. N. (2021). Involvement of Oxidative Stress and the Innate Immune System in SARS-CoV-2 Infection. *Diseases*, 9(1), Article 1. <https://doi.org/10.3390/diseases9010017>
- Laforge, M., Elbim, C., Frère, C., Hémadi, M., Massaad, C., Nuss, P., Benoliel, J.-J., & Becker, C. (2020). Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nature Reviews Immunology*, 20(9), 515-516. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0407-1>
- Lindschinger, M., Tatzber, F., Schimetta, W., Schmid, I., Lindschinger, B., Cvirn, G., Stanger, O., Lamont, E., & Wonisch, W. (2019). A Randomized Pilot Trial to Evaluate the Bioavailability of Natural versus Synthetic Vitamin B Complexes in Healthy Humans and Their Effects on Homocysteine, Oxidative Stress, and Antioxidant Levels. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 6082613. <https://doi.org/10.1155/2019/6082613>
- Luo, X.-H., Zhu, Y., Mao, J., & Du, R.-C. (2021). T cell immunobiology and cytokine storm of COVID-19. *Scandinavian Journal of Immunology*, 93(3), e12989.
<https://doi.org/10.1111/sji.12989>
- Maggini, S., Pierre, A., & Calder, P. C. (2018). Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course. *Nutrients*, 10(10), Article 10.
<https://doi.org/10.3390/nu10101531>

- Merad, M., Subramanian, A., & Wang, T. T. (2021). An aberrant inflammatory response in severe COVID-19. *Cell Host & Microbe*, 29(7), 1043-1047.
<https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.06.018>
- Michalke, B. (2018). *Selenium* (1.^a ed.). SpringerLink.
<https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-95390-8>
- Minich, W. B. (2022). Selenium Metabolism and Biosynthesis of Selenoproteins in the Human Body. *Biochemistry. Biokhimiia*, 87(Suppl 1), S168-S177.
<https://doi.org/10.1134/S0006297922140139>
- Neeland, I. J., Ayers, C. R., Rohatgi, A. K., Turer, A. T., Berry, J. D., Das, S. R., Vega, G. L., Khera, A., McGuire, D. K., Grundy, S. M., & de Lemos, J. A. (2013). Associations of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with markers of cardiac and metabolic risk in obese adults. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 21(9), E439-447.
<https://doi.org/10.1002/oby.20135>
- ODS. (2019). *Office of Dietary Supplements—Selenio*. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-DatosEnEspanol/>
- Omura-Ohata, Y., Son, C., Makino, H., Koezuka, R., Tochiya, M., Tamanaha, T., Kishimoto, I., & Hosoda, K. (2019). Efficacy of visceral fat estimation by dual bioelectrical impedance analysis in detecting cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, 18(1), 137. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0941-y>
- Ortiz Leyba, C., Gómez-Tello, V., & Serón Arbeloa, C. (2005). Requerimientos de macronutrientes y micronutrientes. *Nutrición Hospitalaria*, 20, 13-17.
- Parra-Ortega, I., Alcara-Ramírez, D. G., Ronzon-Ronzon, A. A., Elías-García, F., Mata-Chapol, J. A., Cervantes-Cote, A. D., López-Martínez, B., Villasis-Keever, M. A., & Zurita-Cruz, J. N. (2021). 25-Hydroxyvitamin D level is associated with mortality in patients with critical

- COVID-19: A prospective observational study in Mexico City. *Nutrition Research and Practice*, 15(Suppl 1), S32-S40. <https://doi.org/10.4162/nrp.2021.15.S1.S32>
- Paul, B. D., Lemle, M. D., Komaroff, A. L., & Snyder, S. H. (2021). Redox imbalance links COVID-19 and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(34). <https://doi.org/10.1073/pnas.2024358118>
- Pei, J., & Pan, X. (2023). Research progress of glutathione peroxidase family (GPX) in redoxiation. *Frontiers in Pharmacology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1147414>
- Pincemail, J., Cavalier, E., Charlier, C., Cheramy-Bien, J.-P., Brevers, E., Courtois, A., Fadeur, M., Meziane, S., Goff, C. L., Misset, B., Albert, A., Defraigne, J.-O., & Rousseau, A.-F. (2021). Oxidative Stress Status in COVID-19 Patients Hospitalized in Intensive Care Unit for Severe Pneumonia. A Pilot Study. *Antioxidants*, 10(2), 257. <https://doi.org/10.3390/antiox10020257>
- Popkin, B. M. (1993). Nutritional Patterns and Transitions. *Population and Development Review*, 19(1), 138-157. <https://doi.org/10.2307/2938388>
- Quantos. (2021). *Quantos Investigación Cuantitativa, S.A. de C.V.* Quantos Investigación Cuantitativa, S.A. de C.V. <https://www.quantos.mx/>
- Read, R., Bellew, T., Yang, J. G., Hill, K. E., Palmer, I. S., & Burk, R. F. (1990). Selenium and amino acid composition of selenoprotein P, the major selenoprotein in rat serum. *The Journal of Biological Chemistry*, 265(29), 17899-17905.
- Robles-Mora, G. (2010). *Contenido de selenio en cabello y en alimentos consumidos por la población juvenil de cuatro zonas del Valle de México*. [Instituto Politecnico Nacional]. <https://tesis.ipn.mx/jspui/bitstream/123456789/8195/1/CONTSELEN.pdf>
- Rodriguez-Morales, A. J., Cardona-Ospina, J. A., Gutiérrez-Ocampo, E., Villamizar-Peña, R., Holguin-Rivera, Y., Escalera-Antezana, J. P., Alvarado-Arnez, L. E., Bonilla-Aldana, D.

- K., Franco-Paredes, C., Henao-Martinez, A. F., Paniz-Mondolfi, A., Lagos-Grisales, G. J., Ramírez-Vallejo, E., Suárez, J. A., Zambrano, L. I., Villamil-Gómez, W. E., Balbin-Ramon, G. J., Rabaan, A. A., Harapan, H., ... Sah, R. (2020). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 34, 101623. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>
- Roldán-Bretón, N. R., Arely, G.-R. A., Gabriela, L.-M. A., & Esther, M.-L. M. (2023). Immunomodulatory Role of Microelements in COVID-19 Outcome: A Relationship with Nutritional Status. *Biological Trace Element Research*, 201(4), 1596-1614. <https://doi.org/10.1007/s12011-022-03290-8>
- Roldán-Bretón, N. R., Capuchino-Suárez, A. G., Mejía-León, M. E., Olvera-Sandoval, C., & Lima-Sánchez, D. N. (2023). Selenium serum levels in patients with SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Nutritional Science*, 12, e86. <https://doi.org/10.1017/jns.2023.69>
- Ruiz-Esparza, J., Robinson-Navarro, O., Ortega-Vélez, M. I., Díaz-Molina R, R., Carrillo-Cedillo, E. G., & Soria-Rodríguez, C. G. (2013). Relación de la ingesta de grupos de alimentos con la proteína C-reactiva en adultos sanos en la ciudad de Mexicali, Baja California, México. *Investigación Clínica*, 54(3), 246-256.
- Sanz, J. M., Gómez Lahoz, A. M., & Martín, R. O. (2021). Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2: Inmunopatología de la COVID-19. *Medicine*, 13(33), 1917-1931. <https://doi.org/10.1016/j.med.2021.05.005>
- Sarwar, S., & Sherman, R. A. (2016). How Well Does Serum Albumin Correlate With Dietary Protein Intake in Dialysis Patients? *Kidney International Reports*, 2(1), 90-93. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2016.09.004>

- Schomburg, L. (2022). Selenoprotein P – Selenium transport protein, enzyme and biomarker of selenium status. *Free Radical Biology and Medicine*, *191*, 150-163.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.08.022>
- Schurz, H., Salie, M., Tromp, G., Hoal, E. G., Kinnear, C. J., & Möller, M. (2019). The X chromosome and sex-specific effects in infectious disease susceptibility. *Human Genomics*, *13*(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s40246-018-0185-z>
- Scruzzi, G. F., Tumas, N., & Pou, S. A. (2021). Perfiles de transición epidemiológica-nutricional y carga de morbi-mortalidad por COVID-19 en Argentina: Un estudio ecológico. *Cadernos de Saúde Pública*, *37*, e00345920. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00345920>
- Seale, L. A., Torres, D. J., Berry, M. J., & Pitts, M. W. (2020). A role for selenium-dependent GPX1 in SARS-CoV-2 virulence. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *112*(2), 447-448. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa177>
- Secretaria de Salud, D. G. de E. (2023). *COVID-19, México: Tasa de incidencia de casos acumulados*. <https://covid19.sinave.gob.mx/casosacumulados.aspx>
- Shamah-Levy, T., Vielma-Orozco, E., Heredia-Hernández, O., Romero-Martínez, M., Mojica-Cuevas, J., Cuevas_Nasu, L., Santealla-Castell, J., & Rivera-Dommarco, J. (2020). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19. Resultados nacionales*. Instituto Nacional de Salud Pública.
- Shojadoost, B., Kulkarni, R. R., Yitbarek, A., Laursen, A., Taha-Abdelaziz, K., Negash Alkie, T., Barjesteh, N., Quinteiro-Filho, W. M., Smith, T. K., & Sharif, S. (2019). Dietary selenium supplementation enhances antiviral immunity in chickens challenged with low pathogenic avian influenza virus subtype H9N2. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, *207*, 62-68. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2018.12.002>

- Sies, H., & Jones, D. P. (2020). Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 21(7), Article 7.
<https://doi.org/10.1038/s41580-020-0230-3>
- Silberstein, M. (2020). Correlation between premorbid IL-6 levels and COVID-19 mortality: Potential role for Vitamin D. *International Immunopharmacology*, 88, 106995.
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106995>
- Silva, I., Faria, N. C. de, Ferreira, Á. R. S., Anastácio, L. R., & Ferreira, L. G. (2021). Risk factors for critical illness and death among adult Brazilians with COVID-19. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 54, e0014. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0014-2021>
- Steinbrenner, H., Al-Quraishy, S., Dkhil, M. A., Wunderlich, F., & Sies, H. (2015). Dietary selenium in adjuvant therapy of viral and bacterial infections. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, 6(1), 73-82. <https://doi.org/10.3945/an.114.007575>
- Suárez-Llanos, J. P. (2023). Controversia 1. Papel de la albúmina en la valoración nutricional. *Nutrición Hospitalaria*, 40(SPE1), 26-28. <https://doi.org/10.20960/nh.04676>
- Suzuki, K. T., Somekawa, L., Kurasaki, K., & Suzuki, N. (2006). Simultaneous tracing of ⁷⁶Se-selenite and ⁷⁷Se-selenomethionine by absolute labeling and speciation. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 217(1), 43-50. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2006.07.006>
- Tindell, R., Wall, S. B., Li, Q., Li, R., Dunigan, K., Wood, R., & Tipple, T. E. (2018). Selenium supplementation of lung epithelial cells enhances nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2) activation following thioredoxin reductase inhibition. *Redox Biology*, 19, 331-338.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.07.020>

- Velarde-Ruiz Velasco, J. A., García-Jiménez, E. S., & Remes-Troche, J. M. (2020). Manifestaciones hepáticas y repercusión en el paciente cirrótico de COVID-19. *Revista de Gastroenterología de México*, 85(3), 303-311. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2020.05.002>
- Verma, S., Hoffmann, F. W., Kumar, M., Huang, Z., Roe, K., Nguyen-Wu, E., Hashimoto, A. S., & Hoffmann, P. R. (2011). Selenoprotein K knockout mice exhibit deficient calcium flux in immune cells and impaired immune responses. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 186(4), 2127-2137. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002878>
- V'kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S., Stalder, H., & Thiel, V. (2021). Coronavirus biology and replication: Implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews. Microbiology*, 19(3), 155-170. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>
- Wallace, S. S., Barak, G., Truong, G., & Parker, M. W. (2022). Hierarchy of Evidence Within the Medical Literature. *Hospital Pediatrics*, 12(8), 745-750. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2022-006690>
- Wang, F., Hou, H., Luo, Y., Tang, G., Wu, S., Huang, M., Liu, W., Zhu, Y., Lin, Q., Mao, L., Fang, M., Zhang, H., & Sun, Z. (2020). The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. *JCI Insight*, 5(10), 137799. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.137799>
- Wang, Y., Huang, J., Sun, Y., Stubbs, D., He, J., Li, W., Wang, F., Liu, Z., Ruzicka, J. A., Taylor, E. W., Rayman, M. P., Wan, X., & Zhang, J. (2021). SARS-CoV-2 suppresses mRNA expression of selenoproteins associated with ferroptosis, endoplasmic reticulum stress and DNA synthesis. *Food and Chemical Toxicology*, 153, 112286. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112286>

- WHO. (2022). *Clinical care of severe acute respiratory infections – Tool kit*.
<https://www.who.int/publications/i/item/clinical-care-of-severe-acute-respiratory-infections-tool-kit>
- WHO Coronavirus (COVID-19). (2023). <https://covid19.who.int>
- Wyatt, C. J., Meléndez, J. M., Acuña, N., & Rascon, A. (1996). Selenium (Se) in foods in northern Mexico, their contribution to the daily Se intake and the relationship of Se plasma levels and glutathione peroxidase activity. *Nutrition Research*, *16*(6), 949-960.
[https://doi.org/10.1016/0271-5317\(96\)00094-2](https://doi.org/10.1016/0271-5317(96)00094-2)
- Xu, J., Gong, Y., Sun, Y., Cai, J., Liu, Q., Bao, J., Yang, J., & Zhang, Z. (2020). Impact of Selenium Deficiency on Inflammation, Oxidative Stress, and Phagocytosis in Mouse Macrophages. *Biological Trace Element Research*, *194*(1), 237-243.
<https://doi.org/10.1007/s12011-019-01775-7>
- Yang, H., & Rao, Z. (2021). Structural biology of SARS-CoV-2 and implications for therapeutic development. *Nature Reviews Microbiology*, *19*(11), 685-700.
<https://doi.org/10.1038/s41579-021-00630-8>
- Yang, L., Li, J., Guo, S., Hou, C., Liao, C., Shi, L., Ma, X., Jiang, S., Zheng, B., Fang, Y., Ye, L., & He, X. (2021). SARS-CoV-2 Variants, RBD Mutations, Binding Affinity, and Antibody Escape. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(22), Article 22.
<https://doi.org/10.3390/ijms222212114>
- Yang, T., Zhao, Z., Liu, T., Zhang, Z., Wang, P., Xu, S., Lei, X. G., & Shan, A. (2017). Oxidative stress induced by Se-deficient high-energy diet implicates neutrophil dysfunction via Nrf2 pathway suppression in swine. *Oncotarget*, *8*(8), 13428-13439.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.14550>

- Yatmaz, S., Seow, H. J., Gualano, R. C., Wong, Z. X., Stambas, J., Selemidis, S., Crack, P. J., Bozinovski, S., Anderson, G. P., & Vlahos, R. (2013). Glutathione peroxidase-1 reduces influenza A virus-induced lung inflammation. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 48(1), 17-26. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2011-0345OC>
- Younesian, O., Khodabakhshi, B., Abdolahi, N., Norouzi, A., Behnampour, N., Hosseinzadeh, S., Alarzi, S. S. H., & Joshaghani, H. (2021). Decreased Serum Selenium Levels of COVID-19 Patients in Comparison with Healthy Individuals. *Biological Trace Element Research*. <https://doi.org/10.1007/s12011-021-02797-w>
- Younesian, O., Khodabakhshi, B., Abdolahi, N., Norouzi, A., Behnampour, N., Hosseinzadeh, S., Alarzi, S. S. H., & Joshaghani, H. (2022). Decreased Serum Selenium Levels of COVID-19 Patients in Comparison with Healthy Individuals. *Biological Trace Element Research*, 200(4), 1562-1567. <https://doi.org/10.1007/s12011-021-02797-w>
- Yu, L., Sun, L., Nan, Y., & Zhu, L.-Y. (2011). Protection from H1N1 influenza virus infections in mice by supplementation with selenium: A comparison with selenium-deficient mice. *Biological Trace Element Research*, 141(1-3), 254-261. <https://doi.org/10.1007/s12011-010-8726-x>
- Zhang, H.-Y., Zhang, A.-R., Lu, Q.-B., Zhang, X.-A., Zhang, Z.-J., Guan, X.-G., Che, T.-L., Yang, Y., Li, H., Liu, W., & Fang, L.-Q. (2021). Association between fatality rate of COVID-19 and selenium deficiency in China. *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 452. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06167-8>
- Zhang, J., Saad, R., Taylor, E. W., & Rayman, M. P. (2020). Selenium and selenoproteins in viral infection with potential relevance to COVID-19. *Redox Biology*, 37, 101715. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101715>

Zhang, J., Taylor, E. W., Bennett, K., Saad, R., & Rayman, M. P. (2020). Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *111*(6), 1297-1299.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa095>

ANEXOS

Anexo A. Formato de la Carta de Consentimiento Informado

Título del protocolo:

Impacto de los niveles de selenio y su efecto antioxidante e inmunomodulador en la evolución de pacientes con COVID-19

Investigador principal: Dra. María Esther Mejía León

Sede donde se realizará el estudio: Universidad Autónoma de Baja California, Facultad de Medicina, campus Mexicali.

Nombre del sujeto de estudio: _____

Folio: _____

Se les invita a participar en esta investigación médica. Antes de decidir, debe comprender cada uno de los siguientes apartados. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que considere si usted desea participar, se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

Dada la ausencia de tratamientos terapéuticos farmacológicos para COVID-19, en cualquier individuo, la dieta y el sistema inmunológico juegan un rol crítico para combatir el virus con éxito. Estudios recientes realizados en China, Alemania y Estados Unidos, han asociado la deficiencia de selenio con la tasa de supervivencia de COVID-19. En este sentido, los niveles de selenio en suero podrían utilizarse como un predictor importante de supervivencia entre los pacientes con esta enfermedad y su posible utilidad en la suplementación de pacientes positivos previniendo un cuadro clínico crítico.

2. OBJETIVO DEL ESTUDIO

Evaluar el estado sérico de selenio en individuos sanos y enfermos con COVID-19, así como su impacto en la severidad clínica de la infección, niveles de glutatión peroxidasa y perfil de citocinas proinflamatorias.

3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO

Con este estudio se busca que los resultados nos ayuden a entender la fisiopatología de la enfermedad y que puedan contribuir a futuras aplicaciones en la práctica clínica, para incidir en la prevención y manejo de los pacientes con la COVID-19 desde la base nutricional.

4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

En caso de aceptar participar en el estudio. Se evaluará su estado nutricional que incluye una valoración de su dieta, peso, talla, circunferencias y porcentaje de grasa. Así como una valoración bioquímica. Obtendremos una muestra de sangre de 5 ml en una ocasión al inicio del estudio a través de la punción de una vena de su brazo, por último, pasados

20 días de la enfermedad le llamaremos por teléfono para realizar una serie de preguntas en relación a su estado de salud.

5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

Los riesgos asociados con la toma de muestras de sangre de su brazo son el dolor momentáneo y la posibilidad de un hematoma (moretón). La evaluación del estado nutricional no confiere ningún riesgo para la salud, al tratarse únicamente de mediciones de antropometría (peso, talla, circunferencias).

6. ACLARACIONES

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.

Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.

No recibirá pago por su participación.

En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable o co-investigador:

M. en C. Nuria Renata Roldán Bretón

Teléfono 4493293977

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada sujeto de estudio, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Usted también tiene acceso al Comité de Ética de la Universidad Autónoma de Baja California, en caso de que tenga dudas sobre sus derechos como participante del estudio a través de:

Dr. Carlos Olvera Sandoval

Presidente del Comité de Ética

Universidad Autónoma de Baja California

Dr. Humberto Torres Sanginés S/N, Centro Cívico, 21000 Mexicali, B.C.

Tel: 686 5571622, Ext 45342.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

Título del protocolo: Impacto de los niveles de selenio y su efecto antioxidante e inmunomodulador en la evolución de pacientes con COVID-19.

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Firma del participante

Fecha

Testigo 1

Testigo 2

Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):

He explicado al Sr(a). _____, la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador

Anexo B. Acta de aprobación del Comité de Ética en Investigación



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Mexicali, Baja California a 25 de mayo de 2022

Dra. María Esther Mejía León
Investigadora Responsable

Facultad de Medicina Mexicali
Universidad Autónoma de Baja California
Humberto Torres Sanginés s/n, Centro Cívico; C.P. 21000. Mexicali, B.C., México

Título del proyecto: "IMPACTO DE LOS NIVELES DE SELENIO Y SU EFECTO ANTIOXIDANTE E INMUNOMODULADOR EN LA EVOLUCIÓN DE PACIENTES CON COVID-19"

Asunto: DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

APROBADO

Número de registro asignado por el Comité: **FMM/CEI-FMM/007/2022-1**

Estimado investigador, en atención a la solicitud presentada para obtener número de registro ante el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina Mexicali (CEI-FMM), en sesión ordinaria, se ha decidido aprobar su solicitud y validar el número de registro otorgado. Le sugerimos mantener comunicación constante con el comité para un adecuado seguimiento.

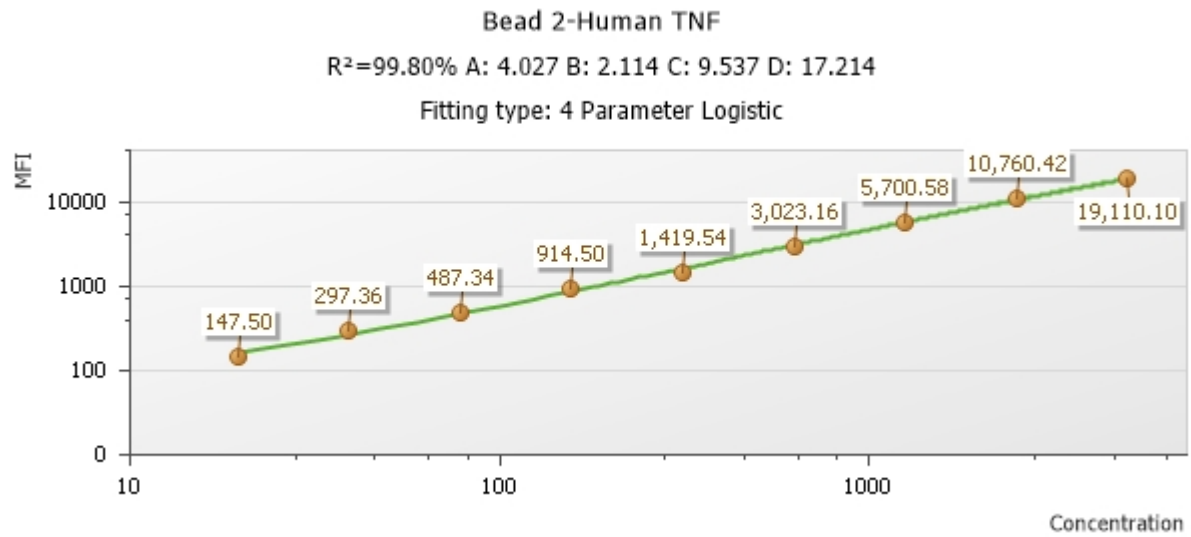
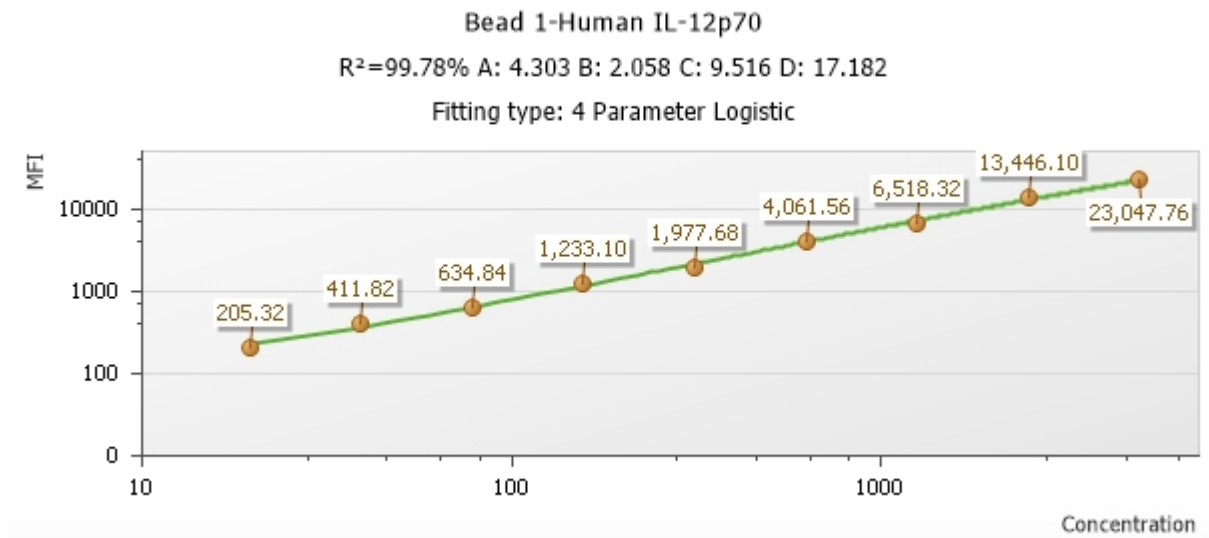
ATENTAMENTE

Dr. Carlos Olvera Sandoval
Presidente del CEI-FMM



Comité de Ética en Investigación
Facultad de Medicina Mexicali

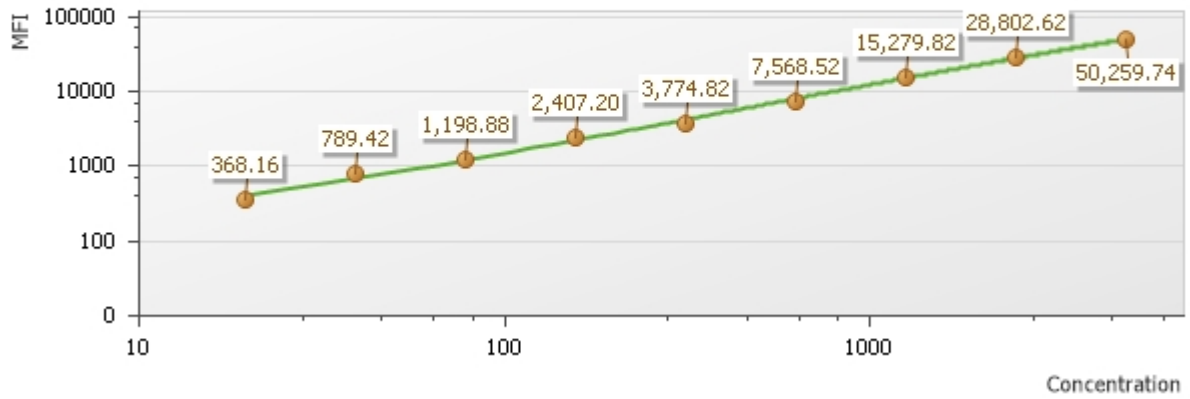
Anexo C. Curvas de calibración análisis multiplex de perlas CBA, BD™



Bead 3-Human IL-10

R²=99.74% A: 4.914 B: 2.091 C: 9.586 D: 18.363

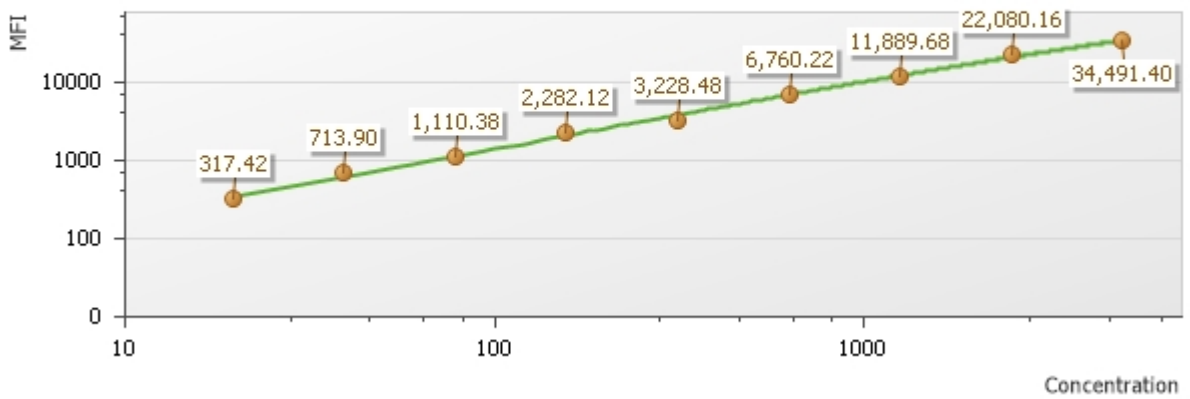
Fitting type: 4 Parameter Logistic



Bead 4-Human IL-6

R²=99.64% A: 4.349 B: 1.827 C: 9.219 D: 17.484

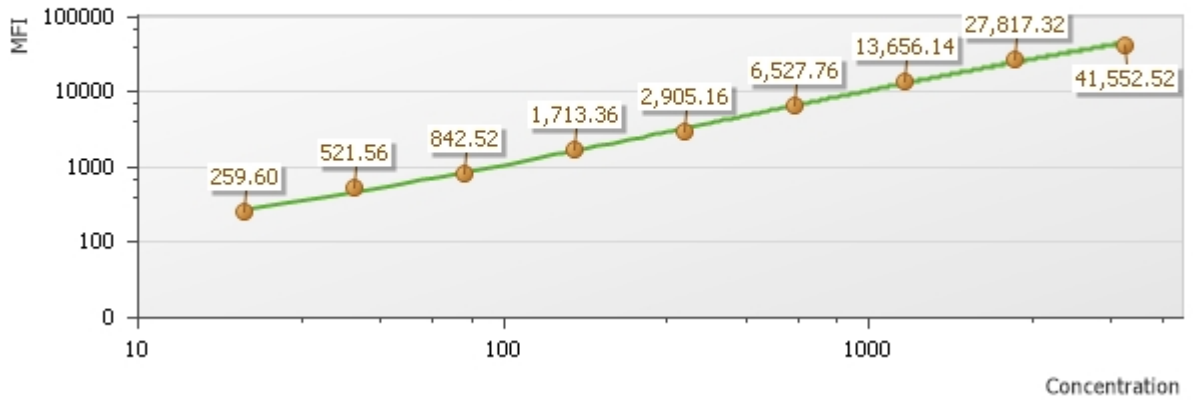
Fitting type: 4 Parameter Logistic



Bead 5-Human IL-1 β

R²=99.77% A: 4.646 B: 2.350 C: 8.473 D: 16.718

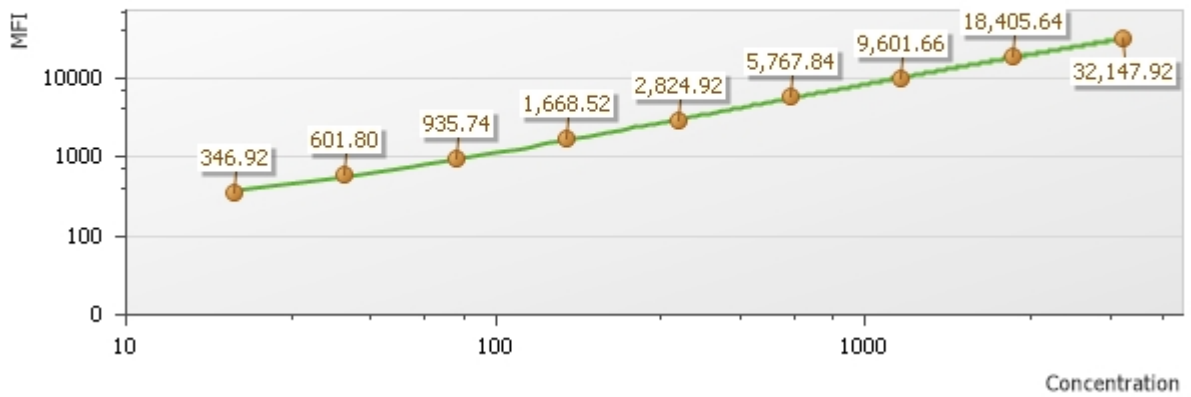
Fitting type: 4 Parameter Logistic



Bead 6-Human IL-8

R²=99.92% A: 5.109 B: 2.365 C: 8.950 D: 16.263

Fitting type: 4 Parameter Logistic





Anexo D. Artículo original, Selenium serum levels in patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis

JNS
JOURNAL OF NUTRITIONAL SCIENCE



REVIEW

Selenium serum levels in patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis

Nuria Renata Roldán-Bretón¹, Adriana Guadalupe Capuchino-Suárez², María Esther Mejía-León¹ , Carlos Olvera-Sandoval¹ and Dania Nimbe Lima-Sánchez^{3*} 

¹Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Baja California, Mexicali, Baja California, Mexico

²Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

³Department of Biomedical Informatics, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

(Received 8 June 2023 – Final revision received 28 June 2023 – Accepted 1 July 2023)

Journal of Nutritional Science (2023), vol. 12, e86, page 1 of 9

doi:10.1017/jns.2023.69

Abstract

The nutritional status is a determinant of the immune response that promotes a cellular homeostasis. In particular, adequate selenium levels lead to a better antioxidant and immune response. The aim of this work is to assess whether blood selenium levels, at time of SARS-CoV-2 infection, have an impact on the development and severity of COVID-19. A systematic review and meta-analysis of comparative and descriptive studies using MeSH terms, selenium and COVID-19 was performed. We searched bibliographic databases up to 17 July 2022 in PubMed and ScienceDirect. Studies that reported data on blood selenium levels were considered. A total of 629 articles were examined by abstract and title, of which 595 abstracts were read, of which 38 were included in the systematic review and 11 in the meta-analysis. Meta-analysis was conducted to mean difference (MD) with a 95 % confidence interval (CI), and heterogeneity was tested by I^2 with random factors with a MD between selenium levels, mortality, morbidity and healthy subjects with a P -value of 0.05. Selenium levels were higher in healthy people compared to those in patients with COVID-19 disease (six studies, random effects MD: test for overall effect $Z = 3.28$ ($P = 0.001$), 97 % CI 28.36 (11.41–45.31), $P < 0.00001$), but without difference when compared with the degree of severity in mild, moderate or severe cases. In conclusion, the patients with active SARS-CoV-2 infection had lower selenium levels than the healthy population. More studies are needed to evaluate its impact on clinical severity through randomised clinical trials.

Keywords: Selenium: COVID-19: Micronutrients: Clinical severity

Introduction

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), has been the subject of several study approaches to avoid or minimise the severity of the disease, considering that this condition has potentially severe effects at the systemic level, damaging organs such as lungs, heart, esophagus, kidneys, bladder and ileum^(1,2).

Selenium is an essential micronutrient with a normal concentration ranging from 3 to 20 mg in a human organism, and a distribution of 46.9 % in skeletal muscle, 4 % in the kidney and the rest is ubiquitous⁽³⁾. The maximum activity of

glutathione peroxidase, an enzyme with antioxidant effect, is achieved with a daily intake of 55–70 μg (0.70–0.89 μmol) of selenium and is associated with plasma selenium in the normal physiological range of 90–125 $\mu\text{g/l}$ ⁽⁴⁾. Selenium can cause toxicity when ingested above 800 $\mu\text{g/d}$, with the safe upper limit defined at 400 $\mu\text{g/d}$ ⁽⁵⁾. This trace element appears to play an important role in protecting the respiratory system, particularly against viral infections^(6,7). Beck *et al.*⁽⁸⁾ found that selenium deficiency significantly increased susceptibility to influenza virus-induced lung pathology, in association with overexpression of proinflammatory cytokines. These findings are consistent with the observation of lower levels

* Corresponding author: Dania Nimbe Lima-Sánchez, email dlima@faced.unam.mx

© The Author(s), 2023. Published by Cambridge University Press on behalf of The Nutrition Society. This is an Open Access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution licence (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted re-use, distribution and reproduction, provided the original article is properly cited.



of interferon- γ (IFN- γ) and tumour necrosis factor (TNF- α), as well as a reduced survival rate in selenium-deficient mice infected with influenza virus, when compared to mice that were supplemented with sodium selenite. In turn, selenium treatment was shown to increase the expression of interferon genes (IFN- α , IFN- β and IFN- γ) in response to avian influenza virus (H9N2)^(9,10). This interaction prompts us to seek comparative studies that measure selenium levels and the morbidity and mortality of COVID-19 in humans. The aim of this work is to assess whether blood selenium levels, at time of SARS-CoV-2 infection have an impact on the development and severity of SARS-CoV-2 infection.

Methods

A systematic review and meta-analysis about studies of blood selenium levels and COVID-19, having as inclusion criteria scientific articles published from January 2020 to July 2022, following the Cochrane methodology with the following PICO question.

P: Patients with COVID-19

I: Selenium deficiency

C: Healthy individuals

O: Risk factor in clinical severity

Studies that reported the role of serum selenium level in COVID-19 infection and progression were included. We searched papers in PubMed and ScienceDirect databases using MeSH keywords/terms, such as: ('selenium'[MeSH Terms] OR 'selenium'[All Fields] OR 'selenium s'[All Fields] OR 'seleniums'[All Fields]) AND ('sars cov 2'[MeSH Terms] OR 'sars cov 2'[All Fields] OR 'covid'[All Fields] OR 'covid 19'[MeSH Terms] OR 'covid 19'[All Fields]). Searches were not restricted by language, study design or country of origin.

Two reviewers independently performed title-abstract screening on all selected studies, then the full-text of the selected articles were reviewed. In cases of duplicate information, only one paper was considered. Each reviewer analysed the data about serum selenium levels in confirmed COVID-19 subjects. The primary outcome of interest was mortality. The secondary outcomes were data on serum selenium levels in healthy individuals compared to those in COVID-19 patients during the onset and progression of the disease (e.g. mild, moderate and severe). Data from included studies were separately extracted, considering key characteristics such as author, publication year, country, type of study, sample size, laboratory findings on selenium levels and final clinical outcomes. The exclusion criteria were articles published after the evaluated period or that did not meet the described search criteria. Narrative reviews that cited the comparative articles already referenced or those that did not report data on the outcomes evaluated were also excluded as were those studies conducted *in vitro* or on minor species. After performing the database search and reading the abstracts of the articles that met the inclusion criteria, we applied the elimination criteria specified in the PRISMA diagram (Fig. 1) and removed any duplicate articles. Two reviewers performed full-text reading of the remaining articles and made a checklist to reach a consensus on those papers that met the selection

criteria. Subsequently, we used the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) system to estimate the quality of the included studies. The NOS system was defined with three components: (1) selection of study groups, (2) comparability of groups and (3) ascertainment of outcomes. Added scores ranged from 0 to 9 points (from the lowest to the highest). Any disagreements about the methodological quality of the results were resolved by discussion. Meta-analysis was conducted to mean difference (MD) with 95 % confidence interval (CI), and heterogeneity was tested by I^2 . To ensure compliance with Cochrane guidelines, we used RevMan 5.1 to perform a meta-analysis process. A summary table of the findings was reported with the data obtained (Table 1). For those articles that did not report the mean values and standard deviation of serum selenium levels, we electronically contacted the corresponding author but only one author reported the data to us and it was included in the study⁽¹⁷⁾.

Results

The initial search yielded 629 articles, with duplicate studies removed, resulting in 595 remaining. Following the inclusion–exclusion criteria, 38 studies were selected for systematic review. This included 808 confirmed cases of COVID-19 and comprised of 11 studies that reported the mean and standard deviation data serum selenium level (Fig. 1).

Of the thirty-eight studies, those that did not satisfy the criteria for meta-analysis were included in the systematic review.

1. Studies that evaluated the role of serum selenium levels in COVID-19 mortality and lethality.

One of the studies that evaluated the role of selenium in the progression, of the disease considered the presence of selenium in the soil. It was conducted in China where the fatality rates of COVID-19 were compared with the status of selenium in soil of its territory by county. Selenium measurement was classified into three categories: areas without selenium deficiency (>0.06 ppm), areas with moderate selenium deficiency (0.03 – 0.06 ppm) and areas with severe selenium deficiency (<0.03 ppm). They found that selenium-deficient regions had a 3.16 % case fatality rate *v.* 1.17 % in other areas ($P=0.002$), with an incidence rate of 3.88 (95 % CI 1.21, 12.52). For this study, possibly related socio-demographic co-variables were controlled, such as age, gross domestic product per capita, population density, medical access, number of beds and number of medical staffs. This is largely consistent with the classification based on topsoil selenium content (Spearman's correlation coefficient of 0.46, $P<0.001$). Among the top ten cities with the highest fatality rates (3.70–8.51 %), four cities were grouped as severe soil selenium-deficient regions and five as moderate soil selenium-deficient regions. These results suggest that regional selenium deficiency could be associated with a higher lethality of COVID-19 infection⁽²²⁾.

Also, in China, a retrospective analysis was carried out in which the cure rate of patients who had COVID-19 was correlated with selenium levels measured in hair. A significant association between cure rate and background selenium status

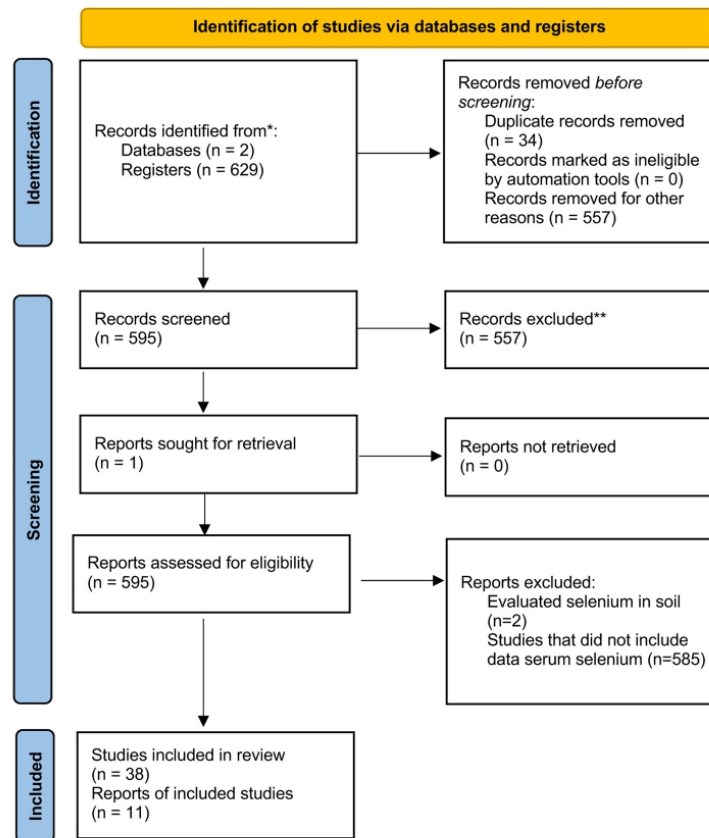


Fig. 1. Study selection flowchart in the PRISMA diagram.

in cities outside Hubei were detected ($R^2 = 0.72$, F test, $P < 0.0001$). In this study, provinces or municipalities with more than 200 cases and cities with more than 40 cases were included. The researchers concluded that high selenium levels are associated with a higher cure rate. There are biases regarding the selection of data, so this evidence should be taken with reserve⁽²³⁾.

However, in addition to soil and hair, other studies began to analyse the presence of selenium and its biomarkers such as selenoprotein P (SELENOP) in blood, evaluating its role in COVID-19.

Another study in Germany was conducted to evaluate different micronutrient concentrations and compare them between patients who had survived COVID-19 and those who had not. The authors found that the combination of copper deficiency and SELENOP are parameters that can contribute to predicting disease survival⁽²⁴⁾. These findings are replicated in the study by Heller *et al.*⁽²⁵⁾, which shows that patients with COVID-19 had low selenium levels and higher rate mortality. In other study conducted in Iran, blood selenium levels were evaluated in patients suspected of having COVID-19. There also evaluated other variables such as white blood cell count,

lymphocytes, neutrophils, platelets, lactate dehydrogenase, length of hospitalisation and age in order to understand the inflammatory status of the disease. In this study, a control group of fifty individuals, who were classified by age and gender, was considered. Of the group of COVID-19 patients, thirteen died and thirty-seven recovered. The median recovery time was 6 d, and the median time to death was 12 d. The average age of the patients was 56 years and most of them were men. Serum selenium levels were significantly different in patients with COVID-19 *v.* control group ($77.8 \pm 13.9 \mu\text{g/l}$ *v.* $91.7 \pm 16.7 \mu\text{g/l}$) but it should be noted that there were no significant differences between survivors and non-survivors (77.9 ± 14.2 *v.* $77.2 \pm 12.3 \mu\text{g/l}$). This study shows that selenium levels were lower in COVID-19 patients *v.* the healthy individuals⁽²⁶⁾. Other group of investigation, measured blood selenium in 226 patients with COVID-19, confirmed with PCR and that were hospitalised at the moment of the study. Patients were classified into severe and not severe according to the type of hospitalisation, inside and outside the intensive care unit (ICU). When considering the normal reference values of selenium in blood from 70 to 150 $\mu\text{g/l}$, no significative differences were detected when comparing patients in ICU



Table 1. Description of eligible studies on the effects of selenium against COVID-19 included in the meta-analysis

Author, year	Study design	Participants/country	Selenium normal range	Outcomes
Majeed, 2021 ⁽¹¹⁾	Cross-sectional study	30 COVID-19 patients from India	The selenium levels of thirty healthy subjects were the reference range	The COVID-19 patients showed significantly lower selenium levels of 69.2 ± 8.7 ng/ml than healthy subjects 79.1 ± 10.9 ng/ml ($P < 0.0003$)
Younesian, 2022 ⁽¹²⁾	Cross-sectional study	50 COVID-19 patients in Iran hospital	The selenium levels of thirty healthy subjects were the reference range	The selenium level was lower in COVID-19 patients ($77.8 \mu\text{g/l} \pm 13.9 \mu\text{g/l}$) as compared to healthy control individuals ($91.7 \mu\text{g/l} \pm 16.7 \mu\text{g/l}$) ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the survivor and non-survivor groups
Skalny, 2021 ⁽¹³⁾	Prospective observational study	150 COVID-19 patients in a clinical centre of Russia	The selenium levels of forty-four healthy subjects were the reference range	43.4 % of COVID-19 patients with low values (<2.5 of the reference population) were associated with higher mortality
Moghaddam, 2020 ⁽¹⁴⁾	Observational, cross-sectional study	33 COVID-19 patients of a hospital in German	Classifies a normal selenium status when residing in the reference range of $45.7\text{--}131.6 \mu\text{g/l}$ for serum selenium in European people	64.7 % of the samples of deceased COVID-19 patients showed selenium deficiency, whereas 39.3 % of the samples from the survivors were classified as selenium-deficient
Kocak, 2021 ⁽¹⁵⁾	Cross-sectional study	60 COVID-19 patients in a research hospital of Turkey	The selenium levels of thirty-two healthy subjects were the reference range	Selenium level was lower than the comparison group, 215.34 ± 49.83 ng/ml v. 255.23 ± 42.87 ng/ml, $P < 0.001$, COVID-19 positive patients and healthy subjects, respectively
Chanihoon, 2022 ⁽¹⁶⁾	Comparative	63 patients with COVID-19 and 87 referents group in Pakistan	Ranges were compared between COVID-19 patients and healthy patients without considering a reference range	Selenium serum level in COVID-19 patients non-smokers $53.0 \pm 6.09 \mu\text{g/l}$ and referents group non-smokers $105 \pm 10.4 \mu\text{g/l}$. Low concentrations of essential selenium from healthy smokers and non-smokers, might contribute to the recurrence of COVID-19
Alkattan, 2021 ⁽¹⁷⁾	Cross-sectional study	80 COVID-19 patients in a Saudi Arabian hospital	Normal range of selenium in blood serum $70\text{--}150 \mu\text{g/l}$ were considering	Studies groups were divided into non-severe cases and severe cases; the mean selenium in both study groups was within the normal range ($138 \mu\text{g/l}$). In selenium mean serum level between non-severe and severe cases, which showed a significant elevation of selenium level among severe cases of COVID-19 patients (134 v. $162 \mu\text{g/l}$, P -value < 0.0001)
Al-Saleh, 2022 ⁽¹⁸⁾	Cross-sectional study	155 COVID-19 patients in a Saudi Arabian hospital	Normal range of selenium in blood serum $70.08 \mu\text{g}\text{--}119.69 \mu\text{g/l}$ were considering	The serum selenium level was evaluated in four classes of groups: asymptomatic ($86.56 \pm 18.95 \mu\text{g/l}$), mild ($78.36 \pm 18.04 \mu\text{g/l}$), moderate ($87.51 \pm 19.26 \mu\text{g/l}$) and severe ($76.6 \pm 23.64 \mu\text{g/l}$). The investigators used separate linear regression models. Parameters showed a decrease in selenium ($\beta = -0.203$, 95 % CI: 0.308 , -0.015 , $P = 0.074$) in severe COVID-19 patients compared to asymptomatic.
Bagueer, 2021 ⁽¹⁹⁾	Single-centered prospective, observational study cohort	114 patients admitted to severe intensive care units (ICUs) and corresponding 112 sex and aged-matched non-ICU ward patients	Normal range of selenium serum $70\text{--}150 \mu\text{g/l}$ were considering	The serum values for selenium in both groups were reported as $130.19 \pm 3.19 \mu\text{g/l}$ ICUs patients compared with non-ICU patients ($123.06 \pm 2.58 \mu\text{g/l}$, $P = 0.084$)
Razeghi, 2021 ⁽²⁰⁾	Observational prospective study	84 COVID-19 patients in Sina Hospital	Normal range of selenium serum $70\text{--}150 \mu\text{g/l}$ were considering	Significant negative association between serum selenium level and COVID-19 severity (standardised coefficient = -0.28 , P -value = 0.01). The association did not remain significant after adjusting for potential confounding factors
Voelkle, 2022 ⁽²¹⁾	Observational Cohort Study	57 COVID-19 patients from Cantonal Hospital Aarau, Switzerland	Normal range of selenium serum $< 0.94 \mu\text{mol/l}$ were considering	Selenium deficiencies were most prevalent, 51 %. Selenium levels were lower when patients had more micronutrient deficiencies ($P < 0.01$). In patients with a single micronutrient deficiency, selenium deficiency was most prevalent ($n = 5$, 50 %)



(130.19 ± 3.19 µg/l) and non-ICU (123.06 ± 2.58 µg/l), as well as patients who died (129.15 ± 3.91 µg/l) *v.* those who recovered (125.77 ± 2.41 µg/l) 56 (24.78 %) (19). In this study, the selenium levels in COVID-19 patients and healthy individuals were not compared. Finally, in an observational study of 169 COVID-19 participants, Maares *et al.* (27) reported positive associations between serum selenium and serum SELENOP levels with free zinc concentrations, compared between survivors and non-survivors, reporting higher concentrations of both biomarkers in those patients who survived the disease.

2. Studies that evaluated the role of serum selenium levels in COVID-19 morbidity.

In 2020, a study was carried out in South Korea with a sample of fifty COVID-19 patients (twenty-nine men and twenty-one women) from whom blood was drawn in the first stage of infection and concentrations of different vitamins and selenium were quantified. Of the obtained results, the most outstanding were in relation to vitamin D and selenium, since a vitamin D deficiency was reported in both COVID-19 patients and participants from the control group. In relation to selenium, it was found that 42 % of patients with COVID-19 had selenium levels below the limit (95 ng/ml), with an average of 98.3 ng/ml (range 90.3–107.6 ng/ml). From this percentage, eight patients were without any complications and thirteen were with pneumonia some of them required oxygen supplementation, high-flow nasal cannula, mechanical ventilator and extracorporeal membrane oxygenations. Of the pneumonia patients, four died from complications and all of them had selenium deficiency. The researchers showed with their study a general trend of deficiency and the importance of nutrition in the prevention of severe cases of COVID-19 (28). These findings were replicated in a comparative study that evaluated eighty patients who had previously suffered COVID-19 and forty patients who coursed with acute COVID-19 at the moment of the study. The levels of selenium were low in both groups, with a greater severity in the acute phase of COVID-19 (*n* 40, 69.7 ± 20.8 µg/l), than in the recovered ones (Spring wave *n* 40, 84.6 µg/l, SD = 20.7 and Autumn wave *n* 40, 88.2 µg/l, SD = 27.2) (29). Similarly, a study conducted in COVID-19 patients between January and May 2020 showed that patients with severe COVID-19 were found to be decreased compared to patients suffering from mild COVID-19 (*P* = 0.0024) (30).

Razeghi *et al.* (29) found a negative association between the levels of selenium and zinc with respect to the degree of clinical severity of COVID-19 in eighty-four patients. In this study, patients with mild disease (*n* 38) presented serum selenium concentrations of 47.07 ± 20.82 ng/ml, while those with moderate (*n* 27) and severe disease (*n* 19) had levels of 47.36 ± 25.6 ng/ml and 29.86 ± 11.48 ng/ml, respectively. It is important to highlight that in all cases lower than normal values reported by the authors (70–150 ng/ml) were found.

3. Studies that compared selenium levels in healthy and sick individuals with COVID-19.

A study conducted in southern India found low selenium levels in patients with COVID-19. The analysis was performed

by plasma mass spectrometry of healthy individuals (control group) and COVID-19 patients with mild symptoms without hypoxia, excluding asymptomatic patients or patients who received nutrient supplementation at the moment of the study. The average selenium level in COVID-19 patients was 69.2 ± 8.7 ng/ml while in the control group was 79.1 ± 10.9 ng/ml. In this study, other variables such as age, sex and body mass index were assessed, which allowed to rule out a correlation of them with selenium status. It is noteworthy that men showed a greater trend of low selenium levels when compared to women in the study (79.4 ± 9.2 *v.* 68.4 ± 8.2 ng/ml, *P* < 0.01) (11).

Similarly, a study was conducted in Turkey with sixty cases of COVID-19, mostly men with a mean age of 48.8 years (*n* 32) and twenty-two healthy individuals, the majority being women with a mean age of 45.5 years (*n* 21) as a control group. Most of the patients developed moderate symptoms (*n* 28). Mean selenium levels in patients were 215.34 ± 49.83 ng/ml and in the controls, they were 255.23 ± 42.67 ng/ml, *P* > 0.001. The authors suggest that this difference could explain, in part, the disease process in COVID-19 patients (15).

Another research group classified the 150 COVID-19 patients in their study by degree of severity, into mild, moderate and severe, paired with 44 healthy subjects. With this design, they identified that selenium levels in the control group were 102 ± 16 µg/l and that these values were decreasing in relation to the severity in patients with COVID-19. Thus, in mild cases, the reported levels were 93 ± 20 µg/l, in moderate cases 90 ± 22 µg/l and in severe cases 67 ± 31 µg/l, the difference between severe cases and the control group was significant (*P* = <0.001) and was the difference between patients with moderate symptoms and the control group (*P* = 0.047). An inverse correlation was found between lung damage and selenium levels (*r* = 0.297, *P* = 0.074) as well as a positive correlation between selenium and oxygen saturation levels (*r* = 0.195, *P* = 0.007). In the regression model, they found that selenium levels were a significant negative predictor of lung damage (13).

In a small study, where they evaluated fifteen patients with COVID-19 who underwent medical treatment with Favipiravir 200 mg tablet (2 × 1600 mg for loading dose, 2 × 600 mg for maintenance dose up to 5–10 d) and Hydroxychloroquine 200 mg tablet (2 × 400 mg for loading dose and 2 × 200 mg for maintenance dose up to 5–10 d) were evaluated. Selenium levels were initially low in most of the patients, and improved slightly during treatment (86.7–73.3 %). The authors state that the use of antivirals can improve inflammation and be the pathway by which selenium levels increase, but more studies are needed to confirm this (31).

4. Other findings

In an ecological study by the European Food Safety Authority, the role of six vitamins (D, A, C, Folate, B6 and B12) and four minerals (zinc, iron, copper and selenium) in the function of the immune system, in order to determine its current importance in relation to the COVID-19 pandemic. In this study, nutritional status was correlated with epidemiological data on COVID-19 in European countries, specifically



a negative correlation between selenium and COVID-19 incidence and deaths. In addition to this, the relationship of some genetic variants and how they influence the nutritional status of these nutrients was included. The importance of vitamin D and iron in overcoming COVID-19 is highlighted, but no data is shown indicating specific recommended intake for this situation⁽³²⁾.

The study by Notz *et al.* sought to evaluate the impact of selenium supplementation in patients with severe COVID-19, hospitalised in the ICU. In these patients, a dose of 1 mg of selenium daily was administered intravenously along with parenteral nutrition. Selenium and SELENOP levels were evaluated both on admission and on discharge from the hospital. Twenty-two patients (women, *n* 8; men, *n* 14) with a mean age of 60.5 years were included in the sample. Of these patients, 64 % (14) survived and seven died; furthermore, upon admission to intensive care, eight patients had a selenium deficiency and SELENOP. With daily supplementation, eleven patients normalised their levels in a range of 10–14 d. They also identified that selenium levels were inversely correlated with C-reactive protein, procalcitonin, and had a positive association with NK cells number⁽³³⁾.

On the other hand, Erol *et al.* evaluated pregnant COVID-19 patients according to their trimesters of gestation in relation to pregnant women without COVID-19 as a control group. In the first trimester, twenty-four women with COVID-19 were evaluated compared to twenty-six in the control group, in the second trimester, there were twenty-six patients and twenty-two controls and in third trimester, with twenty-one patients with COVID-19 and twenty-two controls participated. Selenium levels were significantly reduced in the second (36.03 ± 9.68 v. 46.15 ± 8.15 maternal selenium level, mcg/l, $P = 0.001$) and third trimesters (27.01 ± 7.82 v. 36.15 ± 6.25 maternal selenium level, mcg/l, $P < 0.01$). However, there were no differences in the first trimester (46.52 ± 8.17 v. 44.59 ± 8.4 maternal selenium level, mcg/l). Serum selenium levels in women with COVID-19 decreased as the weeks of gestation progressed ($r = -0.541$, $P < 0.001$)⁽³⁴⁾.

In a cohort study where the immune response in healthcare personnel who received two doses of the BNT162b2 mRNA vaccine were evaluated, there was no significant association of Se status with the humoral immune response to the vaccine⁽³⁵⁾.

After screening and selection, articles were classified and ordered according to their study design, population, normal selenium range and outcomes, as shown in Table 1.

Meta-analysis

A meta-analysis was performed using a random effects model and two comparisons: (1) reported selenium levels in blood of healthy subjects and patients with COVID-19 and (2) selenium levels in blood compared at different stages of disease severity, according to presented symptoms. Illness severity was classified into four groups based on the Adult Guidelines for the Management of Coronavirus Disease 2019 for Classification: Asymptomatic Patients with no signs or symptoms of infection; Mild. Patients with upper respiratory tract infection symptoms and other mild symptoms (including fever and gastrointestinal symptoms) without evidence of pneumonia; Moderate. Patients with hypoxia with oxygen saturation less than 93 % at rest or presence of pneumonia not requiring ICU admission; Severe. Patients with pneumonia requiring ICU admission or any of the following: Critical respiratory failure requiring mechanical ventilation, septic shock or multiorgan dysfunction⁽¹⁷⁾.

A random effects analysis was performed to evaluate the difference in means, considering the Heterogeneity Index. This analysis resulted in a significant effect size of 3.28 ($P = 0.001$), which showed that selenium levels in healthy individuals were significantly higher than those in COVID-19 patients. The results obtained from each study are consistent although heterogeneous ($I^2 = 97\%$, $P < 0.00001$) (Fig. 2).

The heterogeneity of the data among the group of patients with moderate disease was high, since selenium levels were lower in this group compared to the selenium levels of asymptomatic patients. Therefore, the values of the meta-analysis of the comparison of selenium levels in the different stages of the disease were not significant (test for overall effect $Z = 0.37$, $P = 0.71$; 95 % CI -1.98 (-12.55 , 8.59) and a heterogeneity $I^2 = 91\%$, $P < 0.00001$) (Fig. 3).

Discussion

Our findings suggest that selenium levels are lower in SARS-CoV-2 infected patients compared to uninfected subjects. The relationship between selenium and COVID-19 has been discussed in the several published studies^(14,23,27,36). The hypothesis arises from mechanistic evidence from biochemical and *in vitro* studies of SARS-CoV-2 or other respiratory viruses, showing that selenium may support the immune system function or antioxidant effect^(8,10,37,38). In addition, some authors reported blood selenium values in patients

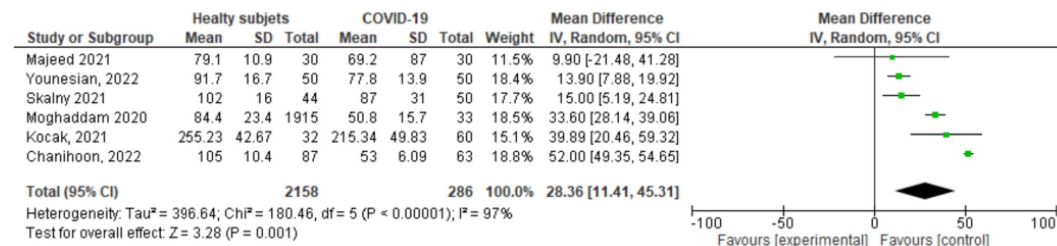


Fig. 2. Selenium serum levels in COVID-19 patients and healthy individuals.

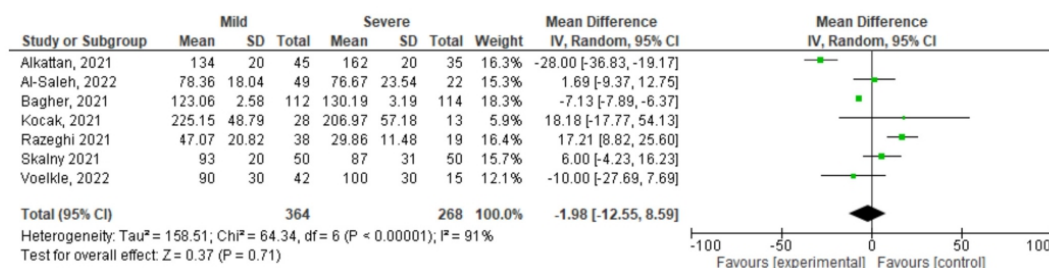


Fig. 3. Degrees of clinical severity of COVID-19 and selenium serum levels reported in the included studies.

with different degrees of clinical severity of infection, noting that in severe disease, selenium values are very low compared to moderate and, in turn, compared to mild disease^(11,14,26,39). However, one study reported higher selenium values when considering all levels of severity together, although proportionally lower selenium levels were observed in patients with severe disease⁽¹⁵⁾.

Our research coincides with the systematic review by Fakhrolmobarsheri *et al.*⁽⁴⁰⁾, where eleven studies that evaluated selenium levels in COVID-19 patients were included; most of them cross-sectional, with selenium measured in serum. Overall, they found that selenium levels were lower in patients with COVID-19 compared to healthy individuals, but they did not perform a meta-analysis to assess the quantitative effect. Until July 2022, no other systematic reviews with meta-analysis evaluating selenium levels in COVID-19 were found. Another interesting result of Fakhrolmobarsheri *et al.*⁽⁴⁰⁾ was that showed a study that evaluated urinary selenium levels and compare them between severe and no severe COVID-19 patients (20:27 (13.53–35.34 µg/l *v.* 25:5 (19.04–37.64 µg/l), $P = 0.024$) but specially in fatal COVID-19 patients, there were higher urinary selenium levels compared to recovered COVID-19 patients⁽⁴¹⁾. We agree with the authors that these results could be caused by dysfunction in stress-related pathways or, it could be the result of drug interactions to some drugs commonly used in the treatment of patients with COVID-19, such as corticosteroids, which can interfere with selenium absorption and increase its excretion. Another hypothesis is that in patients with severe COVID-19 there is a higher probability of impaired renal function, which coincides with the higher excretion of selenium when adjusted for creatinine. This finding could explain, in part, the elevated urinary selenium in contrast to the low blood levels in these patients.

In addition to the above, we hypothesise that a COVID-19 patient with an active oxidative stress process increases the demand for selenium due to the heightened immune response that occurs in the disease. This process could lead to a reduction in low blood selenium levels. Selenium is an essential micronutrient that plays an important role in the regulation of immune function, and it is known that low selenium levels can negatively affect the immune response. Therefore, if patients with COVID-19 have an overactive immune response, a depletion of selenium levels in the body may occur and contribute to the lower levels observed in the blood. However, further

research is needed to confirm this hypothesis and to determine whether other factors may also be contributing to the low selenium levels in patients with COVID-19.

The main limitation of our study is that only comparative studies were considered in the analysis since they are the ones that were published to date. Future blinded randomised clinical trials are needed to assess the effect of selenium levels on SARS-CoV-2 infection, as well as to evaluate the response to new viral variants and immunisation schemes. Another limitation of this research is that to date there were few studies that have associated SARS-CoV-2 infection with selenium levels in the blood. COVID-19 continues to be a new disease, where new related studies are published on a daily and this review only assesses works published up to July 2022. In addition, each study has factors that are not considered in their final conclusions, such as inflammatory response markers, drug treatment, virus variants, which also limit the conclusions of the study. Finally, the investigation of randomised clinical studies that can strengthen it is the levels of evidence, in different populations and with a large sample size, is considered necessary to probe the possible effect of selenium on the severity and mortality of COVID-19.

Perspectives

So far, the pharmacological treatment for COVID-19 is still under development and research, which highlights the importance of maintaining an optimal nutritional status that allows preserving homeostasis conditions at the cellular level and thus, the individual can carry out the necessary mechanisms to combat the disease, especially with the new variants. In this review, it has been shown, with the results of the meta-analysis, that selenium levels could be the difference between acquiring the disease or not. Modifying individual vulnerability when exposed to the virus. Therefore, to maintain optimal health, it is necessary to integrate foods rich in micronutrients such as selenium into the diet to maintain nutritional balance and possibly help prevent infections such as SARS-CoV-2. However, COVID-19 is a multifactorial disease, once acquired, any risk factor can contribute to the severity of the infection, so selenium levels will not be an exclusive factor that determines the recovery capacity from the disease. Thus, it is necessary to continue research on the role of selenium to clarify its relationship with the disease in detail.



Conclusions

Our review and meta-analysis provide compelling evidence that serum selenium is lower in COVID-19 patients compared to healthy subjects. In addition, we did not find that selenium levels will be found to be related to the different stages of the disease. However, once COVID-19 is established, changes in selenium levels at different degrees of disease severity are not consistent. Therefore, it would be interesting to assess, in future studies, the nutritional status and selenium status in COVID-19 patients to generate strong evidence that support selenium supplementation together with drug treatment, considering that selenium benefits human health in optimal amounts.

Acknowledgements

The authors are grateful to Mahuina Campos Castolo, full-time professor in the Department of Biomedical Informatics; Alejandro Alayola, head of the Department of Biomedical Informatics; Lucía Abascal, co-responsible for the COVID Access project at the University of California, San Francisco Campus.

N. R. R.-B. delimited the PICO question. A. G. C.-S., D. N. L.-S. and N. R. R.-B. collected data, performed paper review, bias assessment and writing the first manuscript. M. E. M.-L., C. O.-S., N. R. R.-B. and D. N. L.-S. reviewed and commented on drafts, D. N. L.-S. performed statistical analysis. All authors commented and revised the final version of the manuscript.

D. N. L.-S. received a grant from INNOVAUNAM and the UC-UNAM alliance through the extraordinary call for COVID research projects. N. R. R.-B. receives a scholarship from CONACYT, to carry out doctoral studies (number: 2021-000018-02NACF-06760).

The authors declare there is no conflict of interest.

References

- Hu B, Guo H, Zhou P, *et al.* (2020) Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* **20**, 141–154.
- Devaux CA, Rolain J-M & Raoult D (2020) ACE2 receptor polymorphism: susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome. *J Microbiol Immunol Infect* **53**, 425–435.
- Kieliszek M (2019) Selenium – fascinating microelement, properties and sources in food. *Molecules* **24**, 1298.
- Kieliszek M & Błazejak S (2013) Selenium: significance, and outlook for supplementation. *Nutrition* **29**, 713–718.
- Zhang J, Saad R, Taylor EW, *et al.* (2020) Selenium and selenoproteins in viral infection with potential relevance to COVID-19. *Redox Biol* **37**, 101715.
- Avery JC & Hoffmann PR (2018) Selenium, selenoproteins, and immunity. *Nutrients* **10**, 1203.
- Maggini S, Pierre A & Calder PC (2018) Immune function and micronutrient requirements change over the life course. *Nutrients* **10**, 1531.
- Beck MA, Nelson HK, Shi Q, *et al.* (2001) Selenium deficiency increases the pathology of an influenza virus infection. *FASEB J* **15**, 1481–1483.
- Shojadoost B, Kulkarni RR, Yitbarek A, *et al.* (2019) Dietary selenium supplementation enhances antiviral immunity in chickens challenged with low pathogenic avian influenza virus subtype H9N2. *Vet Immunol Immunopathol* **207**, 62–68.
- Yu L, Sun L, Nan Y, *et al.* (2011) Protection from H1N1 influenza virus infections in mice by supplementation with selenium: a comparison with selenium-deficient mice. *Biol Trace Elem Res* **141**, 254–261.
- Majeed M, Nagabhushanam K, Gowda S, *et al.* (2021) An exploratory study of selenium status in healthy individuals and in patients with COVID-19 in a south Indian population: the case for adequate selenium status. *Nutrition* **82**, 111053.
- Younesian O, Khodabakhshi B, Abdolahi N, *et al.* (2022) Decreased serum selenium levels of COVID-19 patients in comparison with healthy individuals. *Biol Trace Elem Res* **200**, 1562–1567.
- Skalny AV, Timashev PS, Aschner M, *et al.* (2021) Serum zinc, copper, and other biomarkers are associated with COVID-19 severity markers. *Metabolites* **11**, 244.
- Moghaddam A, Heller RA, Sun Q, *et al.* (2020) Selenium deficiency is associated with mortality risk from COVID-19. *Nutrients* **12**, E2098.
- Kocak OF, Ozgeris FB, Parlak E, *et al.* (2021) Evaluation of serum trace element levels and biochemical parameters of COVID-19 patients according to disease severity. *Biol Trace Elem Res* **200**, 3138–3146.
- Chanihoon GQ, Afridi HI, Unar A, *et al.* (2022) Selenium and mercury concentrations in biological samples from patients with COVID-19. *J Trace Elem Med Biol* **73**, 127038.
- Alkattan A, Alabdulkareem K, Kamel A, *et al.* (2021) Correlation between Micronutrient plasma concentration and disease severity in COVID-19 patients. *Alex J Med* **57**, 21–27.
- Al-Saleh I, Alrashed N, Alnuwaysir H, *et al.* (2022) Essential metals, vitamins and antioxidant enzyme activities in COVID-19 patients and their potential associations with the disease severity. *Biomaterials* **35**, 125–145.
- Bagher Pour O, Yahyavi Y, Karimi A, *et al.* (2021) Serum trace elements levels and clinical outcomes among Iranian COVID-19 patients. *Int J Infect Dis* **111**, 164–168.
- Razeghi Jahromi S, Moradi Tabriz H, Togha M, *et al.* (2021) The correlation between serum selenium, zinc, and COVID-19 severity: an observational study. *BMC Infect Dis* **21**, 899.
- Voelke M, Gregoriano C, Neyer P, *et al.* (2022) Prevalence of micronutrient deficiencies in patients hospitalized with COVID-19: an observational cohort study. *Nutrients* **14**, 1862.
- Zhang H-Y, Zhang A-R, Lu Q-B, *et al.* (2021) Association between fatality rate of COVID-19 and selenium deficiency in China. *BMC Infect Dis* **21**, 452.
- Zhang J, Taylor EW, Bennett K, *et al.* (2020) Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *Am J Clin Nutr* **111**, 1297–1299.
- Hackler J, Heller RA, Sun Q, *et al.* (2021) Relation of serum copper status to survival in COVID-19. *Nutrients* **13**, 1898.
- Heller RA, Sun Q, Hackler J, *et al.* (2021) Prediction of survival odds in COVID-19 by zinc, age and selenoprotein P as composite biomarker. *Redox Biol* **38**, 101764.
- Younesian O, Khodabakhshi B, Abdolahi N, *et al.* (2021) Decreased serum selenium levels of COVID-19 patients in comparison with healthy individuals. *Biol Trace Elem Res* **200**, 1526–1567.
- Maares M, Hackler J, Haupt A, *et al.* (2022) Free zinc as a predictive marker for COVID-19 mortality risk. *Nutrients* **14**, 1407.
- Im JH, Je YS, Baek J, *et al.* (2020) Nutritional status of patients with COVID-19. *Int J Infect Dis* **100**, 390–393.
- Skesters A, Kustovs D, Lece A, *et al.* (2022) Selenium, selenoprotein P, and oxidative stress levels in SARS-CoV-2 patients during illness and recovery. *Inflammopharmacology* **30**, 499–503.
- Zhou S, Zhang F, Chen F, *et al.* (2022) Micronutrient level is negatively correlated with the neutrophil-lymphocyte ratio in patients with severe COVID-19. *Int J Clin Pract* **2022**, 6498794.



31. Ozdemir K, Saruhan E, Benli TK, *et al.* (2022) Comparison of trace element (selenium, iron), electrolyte (calcium, sodium), and physical activity levels in COVID-19 patients before and after the treatment. *J Trace Elem Med Biol* **73**, 127015.
32. Galmés S, Serra F & Palou A (2020) Current state of evidence: influence of nutritional and nutrigenetic factors on immunity in the COVID-19 pandemic framework. *Nutrients* **12**, E2738.
33. Notz Q, Herrmann J, Schlesinger T, *et al.* (2021) Clinical significance of micronutrient supplementation in critically ill COVID-19 patients with severe ARDS. *Nutrients* **13**, 2113.
34. Erol SA, Polat N, Akdas S, *et al.* (2021) Maternal selenium status plays a crucial role on clinical outcomes of pregnant women with COVID-19 infection. *J Med Virol* **93**, 5438–5445.
35. Demircan K, Chillon TS, Sun Q, *et al.* (2022) Humoral immune response to COVID-19 mRNA vaccination in relation to selenium status. *Redox Biol* **50**, 102242.
36. Seale LA, Torres DJ, Berry MJ, *et al.* (2020) A role for selenium-dependent GPX1 in SARS-CoV-2 virulence. *Am J Clin Nutr* **112**, 447–448.
37. Alexander J, Tinkov A, Strand TA, *et al.* (2020) Early nutritional interventions with zinc, selenium and vitamin D for raising anti-viral resistance against progressive COVID-19. *Nutrients* **12**, 2358.
38. Khatiwada S & Subedi A (2021) A mechanistic link between selenium and coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Curr Nutr Rep* **10**, 125–136.
39. Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP, *et al.* (2020) Zinc and respiratory tract infections: perspectives for COVID-19. *Int J Mol Med* **46**, 17–26.
40. Fakhrolmabashi M, Mazaheri-Tehrani S, Kieliszek M, *et al.* (2021) COVID-19 and selenium deficiency: a systematic review. *Biol Trace Elem Res* **200**, 3945–3956.
41. Zeng HL, Zhang B, Wang X, *et al.* (2021) Urinary trace elements in association with disease severity and outcome in patients with COVID-19. *Environ Res* **194**, 110670. doi:10.1016/j.envres.2020.110670

Anexo E. Artículo de revisión, Immunomodulatory Role of Microelements in COVID-19 Outcome: a Relationship with Nutritional Status

Biological Trace Element Research
https://doi.org/10.1007/s12011-022-03290-8



Immunomodulatory Role of Microelements in COVID-19 Outcome: a Relationship with Nutritional Status

Roldán-Bretón Nuria Renata¹ · González-Rascón Anna Arely² · Leija-Montoya Ana Gabriela¹ · Mejía-León María Esther¹

Received: 21 March 2022 / Accepted: 16 May 2022

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2022

Abstract

The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) causes coronavirus disease 2019 (COVID-19). SARS-CoV-2 infection can activate innate and adaptive immune responses and result in massive inflammatory responses in the disease. A comprehensive understanding of the participation of micronutrients in the immune response to COVID-19 will allow the creation of prevention and supplementation scenarios in malnutrition states. Microelement deficiency can be decisive in the progression of diseases and their optimal levels can act as protective factors, helping to maintain homeostasis. Vitamin A, B, D, selenium, zinc, and copper, through their complementary and synergistic effects, allow the components of innate and adaptive immunity to counteract infections like those occurring in the respiratory tract.

Thus, alterations in nutritional status are related to metabolic diseases, systemic inflammation, and deterioration of the immune system that alter the response against viral infections, such as COVID-19. The aim of this review is to describe the micronutrients that play an important role as immunomodulators and its relationship between malnutrition and the development of respiratory infections with an emphasis on severe and critical COVID-19. We conclude that although an unbalanced diet is not the only risk factor that predisposes to COVID-19, a correct and balanced diet, which provides the optimal amount of micronutrients and favors an adequate nutritional status, could confer beneficial effects for prevention and improvement of clinical results. The potential usefulness of micronutrient supplementation in special cases is highlighted.

Keywords SARS-CoV-2 · COVID-19 · Nutritional status · Micronutrients · Immune system · Microelements

Introduction

SARS-CoV-2 has been spreading at high speed globally and with it, the emergence of the COVID-19 pandemic since December 2019. As of May 6, 2022, the World Health Organization (WHO) reported 513,955,910 confirmed cases of COVID-19 and more than 6.2 million deaths worldwide [1]. The lack of pharmacological treatments against COVID-19 urges us to highlight the importance of micronutrient-rich diets with a preventive approach. Immune system dysfunction due a poor diet and nutrient deficiency is a major risk

factor for respiratory virus infections that increase the burden of disease [2]. An optimal nutritional status is achieved through the consumption of a balanced and quality diet, which would provide all of the needed micronutrients in the appropriate quantity to guarantee an optimal response and thus prevent infections. Many studies suggest that nutrients are involved in the development of COVID-19 [2–5]; however, only a few of them directly assess nutrient deficiencies in patients with the disease, and fewer clinical assays study the influence of micronutrients in viral immune response.

There are several kinds of malnutrition: undernutrition, inadequate vitamins or minerals, overweight, obesity, and resulting diet-related non-communicable diseases [6]. Although the prevalence of malnutrition has decreased in recent decades, WHO [1] reported that 1.9 billion adults are overweight or obese, while 462 million are underweight. Obesity has increased uncontrollably and it coexists with underweight even in the same region of the world. The concept of the obesity-related double burden of malnutrition has

✉ Mejía-León María Esther
esther.mejia86@uabc.edu.mx

¹ Facultad de Medicina Mexicali, Universidad Autónoma de Baja California, Dr. Humberto Torres Sanginés S/N, Centro Cívico, 21000 Mexicali, Baja California, México

² Facultad de Odontología Mexicali, Universidad Autónoma de Baja California, Mexicali, Baja California, México

emerged with important clinical implications. When obesity occurs, micronutrient deficiencies and clinical manifestations of malnutrition are possible and complicate its clinical course. This effect is due to a combination of a sedentary lifestyle, an inadequate diet, and alterations inherent in the pathophysiology of obesity. Among its consequences are the inability to maintain body composition and function, loss of skeletal muscle, and a negative impact on both morbidity and mortality [7].

The effect of micronutrients on immune system function and their role as regulators of oxidative stress helps to understand the greater vulnerability of the patient with obesity to SARS-CoV-2 infection. For example, diets rich in vitamin A, B, D, zinc, selenium, and copper promote a better response of the immune system against viral infections, including severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) [4].

In this review, we aim to describe and summarize the role of micronutrients in the immune response against SARS-CoV-2 and the development of COVID-19 disease. We hypothesize that there is a strong correlation between malnutrition and the development of severe and critical illnesses. If we consider that micronutrients fulfill various biological functions and that their deficiency has a negative influence on nutritional status, it is possible to explain the increased vulnerability of individuals to viral infection and to identify key diet components as a possible preventive and therapeutic strategy against COVID-19.

SARS-CoV-2

SARS-CoV2 is an enveloped virus of 80–120 nm size and member of the betacoronavirus family, responsible for the coronavirus disease 2019 (COVID-19). Its viral genome consists of a single-stranded RNA-positive of up to 32 kb length that encodes 4 structural proteins, 16 nonstructural proteins (NSPs), and nine accessory proteins [8]. The spike (S) protein is essential for binding to the host; it is a glycosylated homotrimer that can be cleaved by furin-like protease in S1 and S2 functional subunits. S1 protein recognizes, through a receptor-binding domain (RBD), the human angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as its main receptor [8]. ACE2 is expressed in the host cellular membrane in many cell types, including alveolar, endothelial, and renal cells [9]. S2 harbors the fusion peptide (FP) which anchors to target membranes and mediates membrane fusion by connecting with lipid bilayers of the host cell, while S1 plays a key role in bringing viral and cellular membranes into close proximity to permit lipid bilayer fusion [10]. Following viral uptake and further release of RNA, translation of ORF1 and ORF2 results in pp1a and pp1b, which form the viral replication and transcription complex. Expression of NSPs and

the biogenesis of viral replication organelles establish a protective microenvironment that favors viral genomic RNA replication and transcription. Structural proteins translocate into endoplasmic reticulum, where newly produced genomic RNA binds into lumen of secretory vesicular compartments, which ends in secretion of virions by exocytosis [11].

Structural nucleocapsid protein (NP) protects the viral RNA genome and packages it into a ribonucleoprotein complex [12]. Moreover, N protein has been identified in mechanisms to antagonize the host human response involving interaction and suppression of cellular antiviral-RNAi [13]. The membrane (M) protein encircles the capsid and anchors the envelope (E) and S proteins. E protein participates in virus budding by regulation of viral lysis, viral genome release, and activation of host inflammasome [8, 14]. So far, many SARS-CoV-2 mutant strains or variants have been reported and mutations located at RBD-ACE2 are associated with loss efficacy of vaccines and neutralizing antibodies [15, 16]. These strains are classified as variants of concern (VOCs) [17], as the N501Y mutation present in variants from the UK (Alfa), South Africa (Beta), and Brazil (Gamma) that has shown an increase in ACE2 affinity causing enhanced infectivity and more severe COVID-19 [8, 18].

Pathophysiology and Stages of COVID-19 Disease

COVID-19 may manifest with symptoms such as fever, dry cough, fatigue, shortness of breath, muscle pain, confusion, headache, sore throat, rhinorrhea, chest pain, diarrhea, nausea, vomiting, chills, sputum production, hemoptysis, dyspnea, bilateral pneumonia, anorexia, chest pain, leukopenia, lymphopenia, olfactory and taste disorders, and higher levels of plasma cytokines, such as IL-2, IL-7, IL-10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A, and TNF α in critically ill patients [19]. COVID-19 disease is classified into three levels based on the severity of the disease: mild, severe, and critical, where most patients only present mild symptoms and recover [20]. The main symptoms of the mild disease are fever, cough, fatigue, ground-glass opacities in chest CT imaging, and mild pneumonia, while in severe disease, other symptoms may also appear, such as dyspnea, blood oxygen saturation \leq 93%, respiratory rate \geq 30/min, arterial oxygen partial pressure to inspired oxygen fraction ratio $<$ 300, and/or pulmonary infiltrates $>$ 50% in 24 to 48 h. Finally, at a critical stage, acute respiratory distress syndrome (ARDS), respiratory failure, septic shock and/or multiple organ dysfunction or failure, difficult to correct metabolic acidosis, septic shock, and coagulation dysfunction may occur [19]. Nevertheless, a large number of cases with asymptomatic infection not requiring hospitalization were also reported [21].

Lung Immune Function and Response Against SARS-CoV-2

The immune response developed in the presence of a viral infection activates innate and adaptive mechanisms. As part of the innate response, the skin and all mucous membranes that form physical and chemical barriers integrate the first line of defense against the virus. Upon infection with SARS-CoV-2 and when the virus has successfully overcome the first line of defense, virus antigens that are known as pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) activate the synthesis of antimicrobial substances in serum, such as interferons (IFN) and complement proteins. Respiratory tract epithelial cells are equipped with pathogen recognition receptors (PRRs) that recognize viral antigens and respond by producing inflammatory mediators such as IL-1 β , TNF α , and type 1 IFNs. These cytokines enhance recruitment of circulating cells as neutrophils, macrophages, and NK cells, which in turn cause phagocytosis and cytokine secretion and, as an antiviral response, can promote cell death. When innate-cell barriers are surpassed and infection of epithelial cells occur, their interaction with myeloid cells contributes to activation of adaptive antiviral responses [22, 23].

Myeloid cells act as detectors of viral infections and are a key component of the antiviral response, including the coordination of immune responses and tissue homeostasis repair mechanisms. Dendritic cells (DCs), monocytes, and macrophages modulate the immune response by releasing a variety of proinflammatory cytokines, such as IL-1 β , IL-6, IL-8, and TNF α , which influence the cellular and humoral response toward coronavirus infection and relate to its severity [24]. Patients with severe COVID-19 show increased numbers of mature and immature neutrophils and monocytes in the blood and a significant reduction in circulating lymphocytes as well as dendritic cells [23].

DCs are present in lung tissue; therefore, they recognize antigens from infected-tract respiratory epithelial cells and initiate adaptive immune responses by presenting antigens to naïve T lymphocytes, generating CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes. While CD4⁺ T cell subsets participate, producing an array of cytokines to coordinate immune responses, CD8⁺ T cells cause apoptosis of infected cells and secrete cytokines to promote NK activation. Alveolar macrophages are able to phagocytose large numbers of microorganisms, but also produce reactive oxygen species (ROS) and can migrate to nearby lymph tissue carrying antigen for presentation [25]. B lymphocytes produce a variety of antibodies that function as opsonins to facilitate phagocytosis and promote complement activation and antibody-dependent cellular cytotoxicity by NK cells. Patients with severe COVID-19 presented antibody titer to S protein, which was previously mentioned as fundamental for viral uptake [26].

As a consequence of immune defense and cell signaling mechanisms after infection, excessively generated ROS causes oxidative stress, a condition of imbalance between free radical generation and antioxidant defenses. Free radicals generated in excess are hydroxyl radical (OH \cdot), superoxide anion radical (O $_2^{\cdot-}$), hydrogen peroxide (H $_2$ O $_2$), and peroxy (ROO \cdot). These are toxic to the cell because they are capable of reacting with biomolecules such as DNA, RNA, proteins, carbohydrates, and lipids, damaging cells and tissues and initiating inflammatory processes [27]. In addition, neutrophils are among the main producers of ROS and are found to be elevated in critically ill patients. The mechanisms by which oxidative stress intervenes in viral virulence are still under study. Some authors hypothesize that it may be a consequence of immune response modulation or due to an increase in the mutation rate as a result of oxidative damage [28].

The antioxidant systems that evolved to alleviate ROS-associated damage in mammals are regulated by the expression of nuclear factor erythroid 2p45-related factor 2 (Nrf2). Under normal conditions, Nrf2 is retained in the cytoplasm by a group of proteins and rapidly degrades unless activated. However, during oxidative stress, Nrf2 is activated and stimulates a variety of genes responsible for cytoprotection and detoxification. It was found that some viruses can suppress the Nrf2 pathway, thus affecting the antioxidant response in the body. In particular, respiratory viral infections were shown to be associated with inhibition of Nrf2 and activation of the nuclear factor-kappa B (NF- κ B) pathway, leading to increased oxidative damage and promoting inflammation [29, 30]. Higher levels of lung inflammation caused by this abnormal proinflammatory immune response led to ARDS and worse outcomes and differential gene expression profiles identified NF- κ B signaling as a potential regulator in disease severity [28]. The production of ROS is mediated by the activity of the nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase (NOX) family, which consists of seven members: NOX1 to NOX5 and two dual oxidases, Duox1 and Duox2, expressed in most cell types. NOX4 isoform upregulates after viral infection in lung epithelial cells and is responsible for ROS generation, which activates protein kinases that favor viral ribonucleoprotein nuclear export and promote viral replication [31]. Interestingly, NOX4-derived ROS production has been shown to modulate the binding of SARS-CoV-2 to ACE2. Therefore, in COVID-19, the imbalance in the cellular redox state with an excess of free radicals (ROS) and activation of inflammatory signaling pathways cause tissue damage [27].

In older adults, Abouhashem et al. [32] found that some redox-active genes are downregulated in lung cells, when analyzing single-cell RNA sequencing data from healthy donors, compared to samples from young donors. Among

them, the superoxide dismutase 3 (SOD3) gene stands out, followed by activating transcription factor 4 (ATF4) and metallothionein 2A (M2TA). These findings suggest a weakening of the cellular antioxidant systems in the lung associated with aging, which could partly explain the severity in this age group.

Another group of proteins that mediate the antiviral response, which is especially important in the context of coronavirus infection, are IFN, a group of signaling molecules that play an important role in the impaired control of viral replication. This is due to an inadequate pre-existing immunity and the delayed or inadequate type I interferon-I (IFN-I) responses that likely contribute to the pathogenesis of severe COVID-19. IFN-I antagonism is a central mechanism of virulence for many viruses, and SARS-CoV-2 is no different in this regard [24].

Antiviral memory response involves the action of T and B lymphocytes. When the infection subsides, 10% of these cells persist overtime to protect the organism against reinfection. In COVID-19, T cells and virus-specific T cells are essential to protect against viral infection; however, the memory immune response is still being studied to understand SARS-CoV-2 infection. Lymphopenia is a typical profile in patients with COVID-19 and could be a key element related to disease severity and mortality, especially in elderly sick patients in whom marked CD8 + T cell lymphopenia and increased neutrophils are reported; on the other hand, patients who overcome the disease gradually recovered their basal T cell levels [33]. A clinical trial has reported an increase of immunoglobulin G (IgG) antibody titers in patients with follow-up after 2 weeks of hospital discharge [34]. This study also found that most patients showed serum neutralizing activity in a pseudotype entry assay. Notably, there was a strong correlation between neutralizing antibody titers and the number of virus-specific T cells. Moreover, a nucleocapsid protein (NP)-specific antibody response has been reported [35]. However, virus-specific T cells and their relationship to neutralizing antibody titers in patients with COVID-19 remain uncharacterized.

In a recent study of individuals recovered from mild symptomatic COVID-19, at 3 months post-infection, the formation of virus-specific immune memory cells with the protective function was detected. Recovered individuals had increased neutralizing antibodies, classical pathogen-specific memory B cells IgG + with BCRs that formed neutralizing antibodies, Th1 cytokine-producing CXCR5 + circulating Tfh and CXCR5- non-Tfh cells, proliferating CXCR3 + CD4 + memory cells, and IFN- γ -producing CD8 + T cells [36]. Regarding CD4 + memory T cells, in patients in the study by Rodda et al. [36], they showed the ability to proliferate after re-exposure to peak protein by rapidly increasing ICOS and CD40L levels in CXCR5 + and CXCR5,

as well as the expression of Th1- and Th17-associated cytokines. The duration of immune memory for SARS-CoV-2 infection is still under investigation to provide certainty on the defense mechanisms.

Impact of Nutritional Status on Immune Response and Severity of COVID-19 Disease

Recently, it has been proposed that nutrition is partly responsible for the wide differences in COVID-19 mortality rates observed between countries and even within regions of the same country [37], as is shown in Fig. 1. Nutrition can certainly affect the ability of the immune system to protect against viral infections. Malnutrition in the elderly in COVID-19 has been described in a Chinese study. This study of 182 elderly patients (age ≥ 65 years) with COVID-19 showed that 52.7% were “malnourished” and a further 27.5% were “at risk of malnutrition,” when using the Mini Nutritional Assessment score. The regression risk in the study also showed diabetes mellitus to be an independent risk factor for malnutrition (OR: 2.12; IC del 95%: 1.92–3.21; $p=0.006$) [38].

Optimal immune function depends on an adequate nutrition that ensures a good supply of nutrients (macro and micronutrients) for healthy immune response development and support. In this sense, different studies have associated low levels of micronutrients with the development of severe or critical disease [5, 39–42]. The main nutrients implicated in viral protection, by their antioxidant capacity or by being part of immune function, are vitamins A, C, D, E, B6, B12, folic acid, iron, zinc, copper, selenium, and magnesium. Antioxidant capacity and antioxidant response potential of the host are two of the key determinants of the outcome of SARS-CoV-2 infection. Hence, the higher antioxidant capacity of children and young adults combined with their higher expression of ACE2 is the likely explanation for the low incidence of severe infections in these age groups. This hypothesis also explains the occasional severe infections in the younger age groups because, regardless of age, anyone with a reduced antioxidant defense system would be expected to have a more severe infection. Also, an inadequate dietary intake of antioxidants, high intake of prooxidants, or excessive alcohol consumption, which decreases total antioxidant capacity, could be additional hidden risk factors in addition to age and comorbid conditions [28].

In elderly patients, there are more cases of malnutrition and comorbidities such as diabetes mellitus and cardiovascular disease, and a weakened immune system, causing an inefficient response to the virus. Micronutrient deficiency leads to an impaired immune response, with inadequate cytokine secretion, alterations in secretory antibody response, and

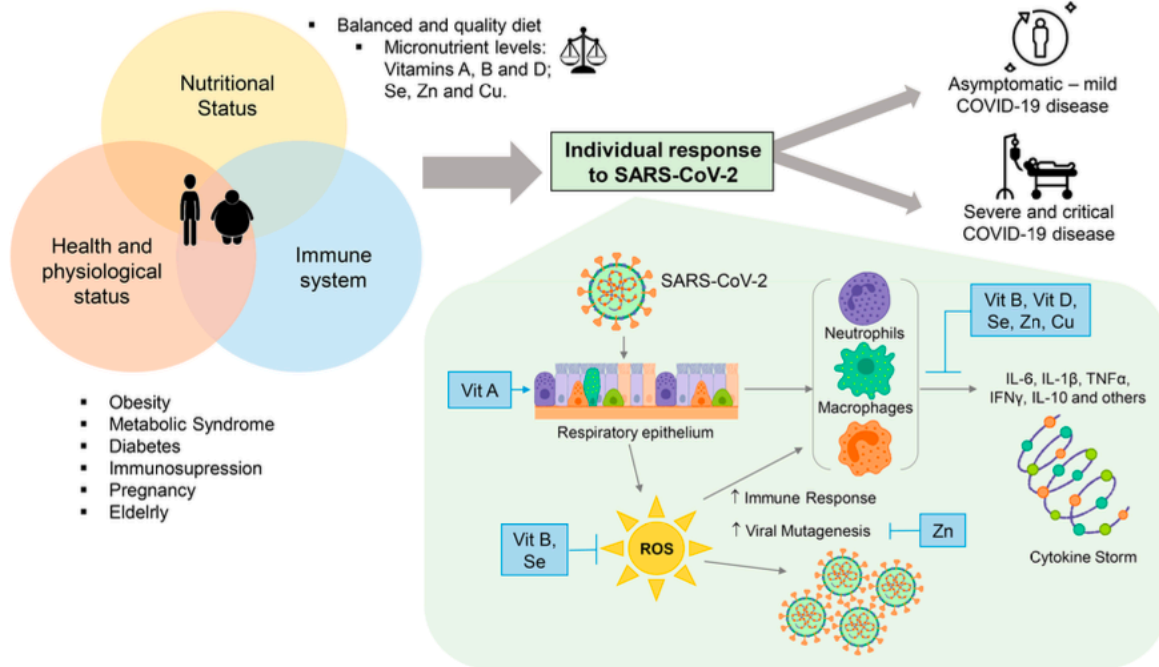


Fig. 1 Micronutrient regulation of individual response in SARS-CoV-2 infection. An optimal state of health can be achieved when the necessary quality and quantity of micronutrients such as Vit A, B, and D, as well as Se, Zn, and Cu, are provided through the diet. This brings benefits that are reflected in an adequate nutritional state that will provide the necessary elements that allow the immune system to respond to an infection. Serious health problems such as obesity, metabolic syndrome, diabetes, and immunosuppression are a result of the imbalance in the intake of foods with high caloric content and low amount of micronutrients. Currently, with the ongoing COVID-19 pandemic, it has become clear that the most vulnerable individuals to develop the infection are those in whom the balance of the physiological-nutritional status and immune system is lost. This

imbalance allows the SARS-CoV-2 virus to develop and causes the different clinical forms of the disease (asymptomatic, mild, moderate, and severe). Vit A deficiency leads to the first defense barrier lacking important components of innate immunity, which enhances the virus response. Vit B and Se play a role in the immune and antioxidant response against oxidative stress during infection. Vit B, D, Se, Zn, and Cu participate in a very important way, promoting the inhibition of the synthesis of pro-inflammatory cytokines that trigger the cytokine storm and therefore modulate the adaptive immune response by suppressing the Th1 response and promoting the production of cytokines by Th2 cells. Zn, for its part, is involved in the transduction of signals in the cell and, therefore, in the patterns of cellular and viral gene expression, thus avoiding viral mutagenesis

antibody affinity, resulting in an increased susceptibility to viral infection. It is widely recognized that in conditions of obesity and overweight, there is a micronutrient deficiency, and the reason is that diets rich in ultra-processed foods, high in fat and carbohydrates, not only promote weight gain but are also often poor in vitamins and minerals [43]. Nutritional transition has led the population to consume food with a low nutritional value affecting their health, but if nutritional information is available, people could improve their diet quality. As household income decreases, diets are likely to shift towards cheaper, more energy-dense and less micronutrient-dense foods. Promotion of an adequate and balanced diet could allow the consumer to experience food safety that favors better health and directly impacts the response of the immune system to infections [44].

Obesity represents an inflammatory state associated with chronic activation of the immune system due to accumulated fat and the endocrine role of the adipocyte producing adipocytokines. Inflammation associated with obesity has been related to an altered lung function and decreased defense mechanisms and immune system response, which consequently enhance infection rates and probability of vaccination failure. Excess fat has also been correlated with an overactivation of the complement system that leads to the development of the “cytokine storm,” as well as with overexpression of ACE2, produced by mature adipocytes [45]. If the effect of the obesity-related double burden of malnutrition is added to this clinical picture, it is possible to understand more clearly the susceptibility of the obese patient to COVID-19.

Role of Micronutrients During the Viral Infection of SARS-CoV-2

Vitamin A

Vitamin A (Vit A) and carotenoids, derived from plants, have three bioactive forms: retinoic acid (RA), retinal, and retinol that carry out very important biological functions like maintenance of vision, growth, and integrity of epithelial and mucosal tissue that lines every external surface exposed to microorganisms. Thus, Vit A plays a role in the first line of defense against pathogen invasion by promoting mucin secretion and participating as a promoter of cell morphology and differentiation, especially, in the respiratory and gut epithelium.

Vit A deficiency reduces the innate immune response affecting the mechanical barrier function of epithelia and enhances respiratory and intestinal infections [46]. Mucin production in these epithelia is regulated by retinoic acid; hence, moderate-dose vitamin A supplementation improves barrier integrity by regulating gene expression of epithelial growth factors and related cytokines [47].

RA exerts its effects on skin and mucous membranes through direct mechanisms that regulate gene expression by activating the nuclear retinoic acid receptor (RAR), which forms a heterodimer with the retinoid X receptor (RXR). Once in the cell nucleus, this complex binds to specific retinoic acid response elements (RARE), which dissociate the repressors and favors the transcription of target genes [48].

RXRs and RARs are also expressed in immune cells such as B and T lymphocytes, and in dendritic cells (DCs), the most important antigen-presenting cells that activate virgin T helper cells and lead to T cell differentiation according to the presented antigen. Vit A metabolite RA has a central role in the proliferation and differentiation of innate and adaptive immune cells. At normal RA levels, the differentiation of immune cells leads to a balanced population of anti-inflammatory regulatory T cells (Treg) and proinflammatory effector T cells, which can produce interferon-gamma. RA regulates the differentiation of dendritic cells, which present antigens to CD4+ T cells that induce Th17 inflammatory responses and secrete IL-17. On the other hand, in non-inflammatory states, RA promotes Treg cells by the reduction of IL-6 secretion that negatively regulates the Th17 response and prevents an excessive immune reaction [48]. A balance between Helper T cells and Regulatory T cells is necessary for the appropriate development of immune responses.

Vit A deficiency alters the phagocytic and bactericidal activity of other cells of the innate immune system such as neutrophils and macrophages; this situation leads to

further inflammation. In these cases, the number and activity of lymphoid cells decrease, such as natural killer cells, which can lead to an inefficient antiviral response [47]. Alterations in the epithelium and lung parenchyma have been described in infants with low levels of Vit A, a condition that is associated with an increased risk of respiratory diseases and pulmonary dysfunction [49]. It also has been reported that children with subclinical Vit A deficiency are more likely to have recurrent respiratory infections [50]. Critically ill COVID-19 patients have reduced levels of Tregs and interferon-gamma, so this balance is lost when SARS-CoV-2 infection occurs [51]. Thus, Vit A contributes to the maintenance of homeostasis between anti-inflammatory and proinflammatory stimuli.

In a study conducted by Tomasa-Irriguible et al. [5] in Badalona, Spain, 120 hospitalized COVID-19 patients, with ARDS criteria, were analyzed and 50 of these patients were admitted to the intensive care unit (ICU). Of them, 71.7% had low Vit A levels in plasma, with a mean value of 0.17 mg/L (normal levels > 0.3 mg/L). Low Vit A levels were associated with male sex (69% vs. 45%, $p=0.02$), with the need for ICU admission (62.1% vs. 20.7%; $p=0.048$), orotracheal intubation (OTI) rate (92.3% vs. 7.7%; $p=0.0001$), with the need for prone decubitus (93.6% vs. 6.4%; $p=0.0001$), the need for noradrenaline (92.9% vs. 7.1%; $p=0.001$), and a higher rate of bacterial respiratory superinfection (95.7% vs. 4.3%; $p=0.017$). All deceased patients from this study had low vitamin A levels, but a statistical association between Vit A deficiency and mortality was not found.

In contrast, in a multicenter, observational, cross-sectional, prospective analysis investigation conducted in Germany, the researchers detected a strong association between Vit A deficiency and the development of ARDS and mortality ($OR\ 5.21\ [1.06-25.5]$, $p=0.042$). Forty hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection and diagnosed with moderate, severe, and critical ARDS were included in the study. The control group consisted of 47 recovered patients with only mild symptoms who did not require hospitalization, and the results of the study revealed that Vit A deficiency was higher as ARDS severity increased and significantly lower in the recovered group ($p < 0.01$ to $p < 0.001$). In this study, a Vit A concentration > 2 mg/L was considered low [51] (see Table 1).

A theory presented by Sarohan [52] links defective metabolism of retinoic acid with COVID-19. Accordingly, the RIG-I pathway decreases, and the immune defense mechanism shifts to the activated TLR3, TLR7, TLR8, TLR9, MDA5, and UPS pathways found in neutrophil, macrophage, and dendritic cells. This causes a cytokine storm through the activation of NF- κ B pathway, resulting in severe clinical presentations. In this situation, stored Vit

Table 1 Summary of clinical studies findings regarding respiratory viral infections and COVID-19 in association with microelement concentrations

Authors, year	Country	Participants/study type	Outcomes
Vitamin A Zhang et al. 2020 [50]	China	277,064 children 0–14 years old Cross-sectional study	Subclinical Vit A deficiency (serum Vit A < 0.2 mg/L) prevalence of 10.4% Children with recurrent respiratory infections were more vulnerable to subclinical Vit A deficiency (21.3%, 95% CI: 20.5–22.2%)
Tepasse et al. 2021 [51]	Germany	40 COVID-19 hospitalized patients: -Moderate (n = 9): 54 (30–81) years old -Severe (n = 9): 50 (39–73) years old -Critical (n = 22): 58 (41–82) years old 47 age-matched convalescent persons (control group): 54 (41–70) years old Prospective, multicenter observational cross-sectional study	Gradual association between low Vit A levels and greater severity of COVID-19. Patients with serum Vit A < 0.2 mg/L were significantly associated with the development of acute respiratory distress syndrome (OR = 5.54 [1.01–30.26]; p = 0.048), mortality (OR 5.21 CI 1.06–25.5, p = 0.042), and inflammatory markers, such as c-reactive protein, ferritin, albumin, and lymphocyte count (p < 0.001)
Tomasa—Irriguable et al. 2021 [5]	Spain	120 hospitalized COVID-19 patients, with acute respiratory distress syndrome criteria Cross-sectional descriptive study	Low levels of Vit A in 71.7% of patients, with a mean value of 0.17 ± 0.06 mg/L (normal levels > 0.3 mg/L). Vit A deficiency was associated with male sex (69% vs. 45%, p = 0.02), with the need for ICU admission (62.1% vs. 20.7%; p = 0.048), the orotracheal intubation rate (92.3% vs. 7.7%; p = 0.000), the need for prone position (93.6% vs. 6.4%; p = 0.0001), the need for norepinephrine (92.9% vs. 7.1%; p = 0.001), and a higher rate of respiratory bacterial superinfection (92.6% vs. 7.4%; p = 0.016)
Al-Saleh et al. 2022 [53]	Saudi Arabia	155 COVID-19 patients 18–95 years old -Asymptomatic (n = 16) -Mild (n = 49) -Moderate (n = 68) -Severe (n = 22) Cross-sectional descriptive study	Low levels of Vit A in 36.5% of patients (normal levels > 0.34 µg/mL). A 23% decrease in Vit A in patients with severe symptoms, which disappeared after adjusting for inflammatory markers
Vitamin B Itelman et al. 2020 [58]	Israel	162 COVID-19 patients 52 ± 20 years old -Mild (n = 92) -Moderate (n = 44) -Severe (n = 26) Cohort study	Folic acid levels were significantly lower in severe patients when compared with moderate and mild cases (9.6 ng/mL vs. 12.9 ng/mL vs. 18.2 ng/mL, p = 0.005) A total of 80.8% of patients with severe COVID-19 were admitted to the intensive care unit (p = < 0.001). All deaths were in the severe disease subgroup (19.2%)
Deschasaux—Tanguy et al. 2021 [57]	France	7766 adults -311 positive for anti-SARS-CoV-2 antibodies NutriNet-Santé web-based cohort study	SARS-CoV-2 negative participants had a higher intake of Vit B9 when compared with positive patients (330 ± 90 µg/day and 320 ± 90 µg/day, respectively, p = 0.004). Dietary intake of Vit B9 (OR = 0.84 CI 0.72, 0.98, p = 0.02) was associated with a decreased probability of SARS-CoV-2 infection
Tan et al. 2020 [59]	Singapore	43 hospitalized COVID-19 patients > 50 years old -Intervention group: Vitamin B12, D, and Mg supplementation (n = 17) -Control group (n = 23) Cohort observational study	Patients with Vit B12, D, and Mg supplementation had a lower need to start oxygen therapy (OR 0.13, 95% CI 0.03–0.59) and intensive care support (OR 0.20 95% CI 0.04–0.93) than the control group, during their hospital stay

Table 1 (continued)

Vitamin D	Authors, year	Country	Participants/study type	Outcomes
	Rodriguez et al. 2020 [68]	Mexico	172 COVID-19 patients 51.44 ± 14 years old Cross-sectional observational study	Vit D deficiency in 68% of patients No significant differences were found between mortality and Vit D levels (deceased 13.6 ± 6.36 ng/mL vs. survivors 17.30 ± 7.44 ng/mL, $p = 0.25$). Patients with Vit D < 8 ng/mL have a 3.69-fold risk of dying compared to those with levels > 8 ng/mL (OR 3.69, CI 1.62–8.37, $p = 0.001$)
	Kaufman et al. 2020 [66]	USA	191,779 patients who underwent SARS-CoV-2 testing, who had Vit D testing results from the previous 12 months Retrospective, observational study	Patients with deficiency (< 20 ng/mL) of Vit D ($n = 39,190$) had a higher positivity rate for SARS-CoV-2 than those with adequate (30–34 ng/mL) Vit D levels (12.5%, CI, 12.2–12.8% vs. 8.1%, CI 7.8–8.4%) SARS-CoV-2 positivity was strongly and inversely associated with circulating Vit D ($R^2 = 0.96$), a relationship that persists across latitudes, races/ethnicities, both sexes, and age ranges
	Hastie et al. 2021 [67]	UK	341,484 UK Biobank participants -203 died due to COVID-19 Retrospective, observational study	Vit D serum concentration was associated with severe COVID-19 infection and mortality (HR 0.92; 95% CI 0.86–0.98; $p = 0.016$), but not after adjustment for confounders (HR 0.98; 95% CI 0.91–1.06; $p = 0.696$)
	Al-Saleh et al. 2022 [53]	Saudi Arabia	155 COVID-19 patients 18–95 years old -Asymptomatic ($n = 16$) -Mild ($n = 49$) -Moderate ($n = 68$) -Severe ($n = 22$) Cross-sectional observational study	Low levels of Vit D3 in 68% of patients (normal levels > 20.05 µg/mL) Twelve of sixteen deceased patients had Vit D3 levels < 12 µg/mL (mean 5.09 µg/mL), but without differences with Vit D3 levels in survivors (4.81 µg/mL) No association between vit D3 levels and severity, total antioxidant capacity, or superoxide dismutase was detected, after adjusting for inflammatory markers and laboratory parameters

Table 1 (continued)

Authors, year	Country	Participants/study type	Outcomes
Moghaddam, et al. 2020 [41]	Germany	33 COVID-19 patients 166 consecutive serum samples Cross-sectional observational study	A total of 44.4% of COVID-19 patient samples were Se deficient (normal levels 45.7–131.6 µg/L). Serum Se levels were significantly lower in deceased COVID-19 patients vs. survivors (40.8 ± 8.1 µg/L vs. 53.3 ± 16.2, $p < 0.001$) A total of 39.6% of COVID-19 patient samples were deficient in SELENOP (normal levels 2.56–6.63 mg/L) Serum Se and SELENOP showed the expected strong correlation ($r = 0.7758$, $p < 0.001$) A total of 64.7% of deceased COVID-19 patients were Se deficient and 70.6% were SELENOP deficient while 39.3% and 32.6% of surviving patients were Se and SELENOP deficient, respectively
Kocak, et al. 2021 [77]	Turkey	92 adults -SARS-CoV-2 infected ($n = 60$) -Healthy ($n = 32$) Observational study	Serum Se levels were significantly lower in SARS-CoV-2 infected patients when compared with healthy adults (255.23 ± 42.67 ppb vs 255.23 ± 42.67 ppb, respectively) Patients with mild, moderate, and severe disease had significantly lower selenium levels than healthy, asymptomatic patients ($p < 0.001$), suggesting that serum Se level is important in asymptomatic treatment of the disease
Razeghi, et al. 2021 [3]	Iran	84 COVID-19 patients -Mild ($n = 38$) -Moderate ($n = 27$) -Severe ($n = 19$) Observational study	Serum Se was as follows: 47.07 ± 20.82 ng/mL, 47.36 ± 25.6 ng/mL, 29.86 ± 11.48 ng/mL in the mild, moderate, and severe disease group, respectively Significant negative association between serum Se level and COVID-19 severity (standardized coefficient = -0.28, $p = 0.01$)
Al-Saleh, et al. 2022 [53]	Saudi Arabia	155 COVID-19 patients 18–95 years old -Asymptomatic ($n = 16$) -Mild ($n = 49$) -Moderate ($n = 68$) -Severe ($n = 22$) Cross-sectional observational study	Thirty percent of total participants were deficient in Se (< 70.08 µg/L) Patients with severe symptoms were Se deficient in 18% of the cases Se was independently associated with COVID-19 severity ($p = 0.214$)

Table 1 (continued)

Zinc	Authors, year	Country	Participants/study type	Outcomes
	Jothimani, et al. 2020 [88]	India	47 COVID-19 patients 45 healthy controls Prospective study	Low zinc levels in 57.4% of COVID-19 patients (normal reference levels: 71.8–79.6 µg/dl). COVID-19 patients had significantly lower Zn levels in comparison to the healthy controls: median 74.5 µg/dl (IQR 53.4–94.6 µg/dl) versus 105.8 µg/dl (IQR 95.65–120.90 µg/dl), $p < 0.0001$ COVID-19 patients with Zn deficiency had a higher risk for developing complications (OR 5.54, IC del 95%: 1.56–19.6, $p = 0.008$) and for mortality (OR 5.48, 95% CI 0.61–49.35, $p = 0.129$)
	Zeng, et al. 2021 [89]	China	306 hospitalized COVID-19 patients -Severe cases ($n = 104$, 34.0%) -Non-severe cases ($n = 202$, 66.0%) Retrospective cohort study	Non-severe cases had higher Zn levels 6.61 (5.91–7.25) µg/L than severe cases 6.18 (5.67–6.79) µg/L, $p < 0.0001$ Reference Zn normal levels: 4.3–7.8 mg/L A correlation between Zn and magnesium levels (CC 0.36 $p < 0.05$), as well as Zn and iron (CC 0.64 $p < 0.05$), was detected, suggesting a possible synergic effect in COVID-19
	Kocak, et al. 2021 [77]	Turkey	92 adults -SARS-CoV-2 infected ($n = 60$) -Healthy ($n = 32$) Observational study	Zn serum levels in COVID-19 patients were lower (588.17 ± 195.02 ppb) than those of healthy participants (873.4 ± 335.38 ppb, $p < 0.0001$) A gradual decrease between Zn levels and severity were detected when assigning COVID-19 patients into groups of mild, moderate, and severe disease manifestations ($p < 0.0001$)
	Al-Saleh, et al. 2022 [53]	Saudi Arabia	155 COVID-19 patients 18–95 years old -Asymptomatic ($n = 16$) -Mild ($n = 49$) -Moderate ($n = 68$) -Severe ($n = 22$) Cross-sectional observational study	Low levels of Zn in 25% of patients (Zn deficiency: < 0.693 µg/mL) No association between Zn levels and severity, vitamin E, and vitamin D3 serum levels was detected, after adjusting for inflammatory markers and laboratory parameters

Table 1 (continued)

Authors, year	Country	Participants/study type	Outcomes
Hackler, et al. 2021 [103]	Germany	35 hospitalized COVID-19 patients 173 consecutive serum samples	High levels of Cu were associated with survival (Cu: 1475.9 ± 22.7 µg/L vs. 1317.9 ± 43.9 µg/L; $p < 0.001$), the same way its biomarker, ceruloplasmin (CP; 547.2 ± 19.5 mg/L vs. 438.8 ± 32.9 mg/L, $p = 0.086$) A positive linear correlation between Cu and Se levels was detected in COVID-19 patients, but not consistent during the acute phase response ($R = 0.23$, $p = 0.003$)
Zeng, et al. 2021 [89]	China	306 hospitalized COVID-19 patients Severe cases ($n = 104$, 34.0%), non-severe cases ($n = 202$, 66.0%) Retrospective cohort study	Higher Cu levels in severe COVID-19 patients (929.73, 828.52–1080.02 µg/L) than in non-severe cases (838.55, 770.47–950.13 µg/L) Cu reference normal levels: 634.1–999.4 µg/L
Kocak, et al. 2021 [77]	Turkey	92 adults -SARS-CoV-2 infected ($n = 60$) -Healthy ($n = 32$) Observational study	No significant difference between COVID-19 patients Cu serum levels (952.48 ± 388.75 ppb) and healthy participants (2795.99 ± 9605.09 ppb) was detected, $p > 0.05$ The Zn/Cu ratio in COVID-19 patients (median ± SD, 0.68 ± 0.28) vs healthy patients (median ± SD, 0.86 ± 0.63) was not significant. However, the Zn/Cu ratio showed a significant positive correlation with hemoglobin
Al-Saleh, et al. 2022 [53]	Saudi Arabia	155 COVID-19 patients 18–95 years old -Asymptomatic ($n = 16$) -Mild ($n = 49$) -Moderate ($n = 68$) -Severe ($n = 22$) Cross-sectional observational study	Low levels of Cu in 3.2% of patients. Cu reference levels: 1 < 0.701 µg/mL Asymptomatic (1.30 ± 0.678 µg/mL), mild (1.31 ± 0.351 µg/mL), moderate (1.25 ± 0.341 µg/mL), and severe (1.22 ± 0.370 µg/mL) Eighty-three percent of patients having a Cu/Zn ratio > 1. This ratio is associated with COVID-19 severity when adjusted for inflammatory marker parameters ($p < 0.05$)

Vit A, vitamin A; mg/L, milligrams per liter; CI, confidence interval; OR, odds ratio; COVID-19, coronavirus disease 2019; SARS-CoV-2, respiratory syndrome coronavirus 2; ICU, intensive care unit; µg/mL, micrograms per milliliter; ng/mL, nanograms per milliliter; µg/day, micrograms per day; µg/L, micrograms per liter; Vit B9, vitamin B9; Vit B12, vitamin B12; Vit D, vitamin D; Mg, magnesium; Vit B3, vitamin B3; HR, hazard ratio; SELENOP, selenoprotein P; ppb, parts per billion; Cu, copper; Se, selenium; Zn, zinc; CP, ceruloplasmin

A is quickly depleted, because of an overuse of retinoic acid in the RIG-I pathway and the IFN-I synthesis pathway, a process that is called “*Retinoic Acid Depletion Syndrome*” (RADS). Such theories highlight the importance of further research into Vit A and its relationship to the development and response towards viral infections. A more recent study of 155 older patients (18–95 years) showed 36.5% were Vit A deficient (<0.343 mg/L); authors suggest that the patient with COVID-19 disease depletes serum Vit A storage. The immune response mechanism changes from innate to adaptive, preventing retinoic acids from being used, showing that inflammation balances the relationship between COVID-19 severity and Vit A levels [53].

Vitamin B

Thiamine (B1), riboflavin (B2), niacin (B3), pantothenic acid (B5), pyridoxine (B6), biotin (B7), folic acid (B9), and cobalamin (B12) are 8 compounds that form the water-soluble vitamin B (Vit B) complex that can be obtained through the diet, mainly from plants or red meat. Individual or as a complex, these vitamins can play an important role in the metabolism of proteins, lipids, and nucleic acids. They also play a role in the immune response and in the antioxidant response against oxidative stress [54].

Vit B12 is essential for DNA synthesis and regulation; its deficiency alters DNA and RNA synthesis because of its participation as a cofactor of methionine synthase. Transcobalamins exert their antioxidant mechanism facilitating the bioavailability of reduced glutathione in the cytosol and, therefore, promote the synthesis of oxidized glutathione. Cobalamin is produced by the intestinal microbiota and contributes to the regulation of the gut-brain axis, protects against intestinal dysbiosis, and favors the production of microbial metabolites in adequate proportions, with a positive impact at the metabolic level, contrary to what happens in a deficient state [55]. These processes are vital for DNA synthesis, cell homeostasis, hematopoiesis, and immunity.

Under physiological conditions, Vit B12 regulates the expression of anti-inflammatory cytokines and growth factors, which reduces systemic inflammation. In addition, by promoting the increase of NK cells and CD8 + T cells, it improves the immune response and regulates the antiviral response. Its modulatory participation in the function of phagocytic cells, interferon production, maturation of T lymphocytes, and viral replication has been described. When Vit B12 is deficient, there is a greater risk of infections and an increase in their severity [55]. Some factors such as age and the use of some drugs are associated with a higher risk of Vit B12 deficiency. In elderly, the decrease in the production of intrinsic factor results in B12 malabsorption, poor nutrition, or increased urinary and intestinal losses [38]. The administration of metformin as a treatment of type 2 diabetes

has also been associated with Vit B12 malabsorption triggering deficiency. Therefore, it could make these patients more susceptible to infections [4].

Several studies have reported a possible association between deficiency of Vit B compounds with COVID-19 (Table 1) [4, 38, 54, 56]. For example, in 311 French participants of the NutriNet-Santé study, a lower consumption of Vit B9 was detected in patients positive for SARS-CoV-2 when compared to 7455 healthy participants ($OR = 0.84$ (0.72,0.98), $p = 0.02$) [57]. In Israel, 162 patients diagnosed with severe COVID-19 showed lower folate levels than moderate and mild cases (9.6 ng/mL vs 12.9 ng/mL vs 18.2 ng/mL, respectively, $p = 0.005$) of which 12% were immunosuppressed, 9% required non-invasive oxygenation, and 15% were intubated [58]. In another cohort of patients from Singapore, in which 43 COVID-19 patients over 50 years old participated [59], it was detected that joint supplementation of Vit B12, Vit D, and magnesium, when admitted to the hospital, was associated with a decrease in severity of the disease. In supplemented patients, there was an association with less need for oxygen therapy (17.6 vs 61.5%, $p = 0.006$) and a decrease in the need for intensive care, when compared to those who did not receive supplements of these micronutrients. Although these studies support the involvement of B vitamins in COVID-19 severity, clinical trials are needed to prove a causal association.

Vitamin D

Vitamin D (Vit D) levels depend on diet and exposure to UVB radiation, where 7-dehydrocholesterol 25 (OH) D is obtained and then converted to its active form, calcitriol 1,25 (OH) D, in the liver, kidneys, or other cells, including alveolar macrophages, lung epithelial cells, dendritic cells, and lymphocytes. Although, the main studied effect of this fat-soluble vitamin is involved in bone homeostasis through the regulation of calcium and phosphorus metabolism, and participates in immune function regulation. Vit D stimulates innate cellular immunity by inducing the production of antimicrobial peptides that are involved in antiviral responses such as cathelicidins, IL-37, and defensins. Vit D inhibits the cytokine storm by reducing the production of proinflammatory cytokines (IFN γ , IFN β , TNF α , and IL6) and enhancing regulatory cytokine IL-10, and it also modulates the function of immune cells by regulating adaptive immune response, suppressing the Th1 response and promoting the production of Th2 cytokines [60]. It is possible that lung production of the active form of Vit D is associated with the role of this microelement in the immune response towards respiratory infections [23].

Different mechanisms that conduct to the described effects of Vit D have been reported. For example, Vit D can induce an increase in IKBa levels, NF- κ B inhibitor, in

pulmonary epithelial cells that are infected with the respiratory syncytial virus. The inhibition of this transcription factor decreases the expression of target genes such as IFN- β and CXCL10, regulating the inflammatory process [61]. Vit D also reduces the effect of TGF- β on the development of fibrosis, prevents apoptosis of alveolar epithelial cells, and participates in the maintenance of the pulmonary epithelium integrity by regulating the renin-angiotensin axis. Thus, as a whole, these mechanisms protect the pulmonary epithelium and favors the resolution of ARDS, as demonstrated by Zheng et al. [62] in a murine model with LPS-induced lung injury.

Vit D is one of the most studied micronutrients in the progression of COVID-19 as shown in Table 1. Since the beginning of the pandemic, its use as a supplement has been suggested around the world, due to its potential preventive effects. These theories arise from different studies that have reported Vit D deficiency in patients with COVID-19, in association with the severity of disease and with the admission to ICU, being a more pronounced deficiency in adults older than 70 years [39, 63, 64]. In addition to age, ethnicity is another factor that has been associated with Vit D deficiency and the possibility of being a risk factor for COVID-19. Research by Hastie et al. [40] shows an association of black and South Asian ethnicity with confirmed COVID-19 ($OR = 5.49$, 95% $CI = 3.82$ to 7.88 , $p < 0.001$; $OR = 2.76$, 95% $CI = 1.74$ to 4.39 , $p < 0.001$, respectively) when compared with white ethnicity. However, when adjusting the model considering Vit D values, the ORs remained with minimal changes without modifying statistical significance. Therefore, despite being related, their simultaneous presence does not potentiate the risk of COVID-19.

Marcola et al. [65] evaluated the results of different studies on Vit D, seeking to determine if the associations with the reduction in the severity of COVID-19 are due to a possible causal relationship. Their review gathers evidence that meets Hill's criteria for temporality, strength of association, dose-response relationship, consistency of findings, plausibility, accounting for alternate explanations, and consistency with known facts. However, there is a lack of clinical trials to experimentally confirm these associations, which makes associations inconclusive [39, 63, 64]. For example, in an observational study in the USA with 191,779 patients [66], a higher percentage of positivity for SARS-CoV-2 was found in those with Vit D levels below 20 ng/mL (12.5%, 95% CI , 12.2–12.8%) when compared with patients with levels above 55 ng/mL (5.9%, 95% CI , 5.5–6.4%). On the other hand, in 656 patients from the UK [67], baseline Vit D levels were evaluated in association to COVID-19 mortality. In this study, despite the fact that initially there seemed to be a clear relationship, after adjusting for confounding variables, no relationship was found with either the risk of developing COVID-19 or mortality, when taking as reference 502,624

UK Biobank participants (mortality per 10 nmol/L 25(OH)D HR 0.98; 95% $CI = 0.91$ – 1.06 ; $p = 0.696$). The same is confirmed by other research groups, one with a sample of 155 patients from Saudi Arabia [58], in which 103 participants (68.2%) had low vitamin D3 values but without association when performed bivariate analyses. Another study in 172 Mexican COVID-19 patients [68] detected an association only in those patients with Vit D levels < 8 ng/mL with a 3.69-fold risk of mortality, but without risk differences in patients with higher concentrations. Despite this, it is evident that the relationship of Vit D deficiency derived from comorbidities such as obesity, diabetes, or natural non-modifiable factors such as age and ethnicity has a relationship that adds to the nutritional status of the patient, leaving this population vulnerable to virus infection.

Selenium

Selenium (Se) is an essential micronutrient of relevance as part of the proteinogenic amino acid selenocysteine (Sec), for which an elaborate biochemical pathway has been developed and conserved in many species [69]. The main activity of Se in the organism is carried out due to its presence as a component in the structure of selenoproteins. Its functions include maintenance of the REDOX balance in cells, its antioxidant and anti-inflammatory activity, and the regulation of endoplasmic reticulum stress. A diet deficient in Se may result in a loss of immunocompetence leading to increased susceptibility to viral infections and cancer. Both its dietary restriction and the suppression in the expression of selenoproteins have been associated with higher levels of pro-inflammatory cytokines, IL-1 β , IL-6, and TNF- α , in a variety of tissues, including the gastrointestinal tract, uterus, mammary gland tissues, and lung tissue [70]. Therefore, Se appears to play an important role in fighting viral diseases, such as COVID-19 [27, 71].

To date, twenty-five genes encoding selenoproteins have been identified [71], such as selenoprotein F, K, M, N, and S that fold proteins and protect against oxidative stress from the endoplasmic reticulum [72]. There is also the SELENOP antioxidant defense role, which, as it is the most abundant, is used as a biomarker of Se status [73]. Glutathione peroxidase 1 (GPX1) is one of the selenoproteins most affected by Se deficiency [74]. Considering that virus infection increases oxidative stress, GPX1 comprises a key defense against ROS by its enzymatic function catalyzing the detoxification of hydrogen peroxide into water.

Moreover, Se is necessary for phagocytic cells, which are a major component of the innate immune system. Insufficient Se intake reduces the level of phagocytic activity, which may reduce the oxidative burst as has been observed in neutrophils [30]. In mice, low Se intake has shown to inhibit the macrophage phagocytic response by significantly

increasing the expression of inflammatory factors, such as iNOS, IL-1 β , IL-12, IL-10, PTGe, and NF- κ B; meanwhile, suppression of Se restricts macrophage production of TNF α [75].

Associations between the infection, its severity, and the reported COVID-19 cure rates with the Se status have been described (Table 1) [76] with cross-sectional studies where Se and selenoprotein P have been quantified in samples from patients who survived COVID-19, presenting higher concentrations when compared to non-survivors [41]. One of the first cross-sectional analyses quantified two important markers of Se status, SELENOP and total serum Se, both of which were significantly higher in samples from surviving COVID-19 patients compared to non-survivors (Se; 53.3 ± 16.2 vs. 40.8 ± 8.1 μ g/L, SELENOP; 3.3 ± 1.3 vs. 2.1 ± 0.9 mg/L) [41]. In the study by Kocak et al. [77], significantly higher levels of Se were found in healthy controls in relation to patients with COVID-19, mostly with moderate manifestations, who had concentrations of 255.23 ± 42.6 ng/dL and with 215.34 ± 49.8 ng/dL, respectively ($p > 0.001$). In addition to these reports, Razeghi et al. [3] found a negative association between Se and Zn levels with respect to the degree of clinical severity of COVID-19 in a sample of 84 patients who participated in the study. They found that Se levels were below the recommended normal ranges, being the patients with severe clinical manifestations the ones that presented the lowest levels, with a mean of 29.86 ± 11.48 ng/mL. Several cross-sectional studies show that regardless of the degree of severity, once the disease is established, selenium levels do not change significantly, being the most relevant difference between healthy subjects and those infected with SARS-CoV-2 [37, 53, 78, 79]. The possible protective effects of Se against COVID-19 could be due to its role as an essential cofactor in selenoproteins that act to reduce ROS formation, as well as its anti-inflammatory properties by modulating the production of proinflammatory cytokines, since both of them are key mechanisms in the pathophysiology of this infection.

Zinc

Zinc (Zn) is an essential trace element with important physiological functions such as its participation in growth and the immune system. Body Zn deficiency is frequently due to malabsorption and increased gastrointestinal losses, in addition to deficient intake through diet [80]. The lung epithelial barrier is the first to be exposed to respiratory viruses. It has been shown that Zn deficiency alters epithelial barrier function through positive regulation of IFN- γ and TNF- α , but also enhances FasR signaling and apoptosis so that Zn supplementation could prevent or decrease apoptosis [81]. Also, Zn deficiency modifies cellular functions that affect the immune response, for example, it affects Th1 cells and,

with it, the production of IL-1, IL-2, IL-4, and IFN- γ , disturbing the balance of Th1/Th2 profiles which influences the isotype change from CD4+ to CD8+ [22]. Zinc signals induce tolerogenic dendritic cells by suppressing MHC-II expression and enhancing PD-L1, dampening proinflammatory Th17 and Th9 cells by Treg generation [82]. Zn is involved in the development and function of cells involved in innate immunity regulation, such as monocytes, neutrophils, dendritic cells, and NK cells, and its deficiency affects cell function and antibody production [83]. The involvement of Zn in COVID-19 is related to at least two possible non-exclusive mechanisms. First, Zn is a known structural cofactor of viral proteins, suggesting that the accessibility of Zn ions in infected cells could be a potentially limiting factor in the virus life cycle. Second, Zn ions are involved in signal transduction in the cell and, therefore, in cellular and viral gene expression patterns [84]. In patients with COVID-19, low Zn levels have been associated with advanced age, with a higher rate of ICU admission and its clinical complications [5]. Cell culture studies of SARS-CoV and equine arteritis virus (EAV) have been conducted in combination with Zn²⁺ and Zn ionophores such as pyrithione (PT), resulting in direct inhibition of the *in vitro* activity of viral RNA polymerases, preventing RNA elongation in SARS-CoV [85]. Therefore, this mechanism could be similar in cases of SARS-CoV-2 infection. It has been shown that Zinc treatment in cells infected with rhinovirus increases the production of interferon α (IFN α) by leukocytes and improves antiviral activity. Considering that downstream signaling of JAK1/STAT1 and the positive regulation of antiviral enzymes mediate the antiviral effects of IFN α , it is possible that Zn could be favoring this mechanism [42].

Zn deficiency in aging and metabolic diseases such as diabetes, obesity, and cardiovascular diseases is indirectly related to susceptibility to COVID-19 [86]. The important role of Zn in immunity and in the viral cell cycle is evident and could have the potential to be studied as an adjuvant treatment for clinical management, seeking to increase antiviral resistance. To date, clinical trials related to Zn and COVID-19 have presented mixed results (Table 1). The report by Al-Saleh et al. [53] showed a percentage of 25% of COVID-19 patients with Zn deficiency (< 0.693 μ g/mL). However, when they performed a statistical adjustment to include inflammatory markers, no significant correlation was found to associate COVID-19 severity with Zn deficiency. In contrast, a cross-sectional comparative study reported that serum Zn levels decreased (median 56.61 μ g/dL, $n = 200$) in relation to disease severity, with the most reduced values in severe COVID-19 patients [87]. This result agreed with those of Jothimani et al. [88] who found significantly lower Zn levels in COVID-19 patients ($n = 47$) when compared to healthy controls ($n = 45$) (74.5 μ g/dl (IQR 53.4 – 94.6 μ g/dl) vs. 105.8 μ g/dl (IQR 95.65 – 120.90 μ g/dl), $p < 0.001$).

Similarly, in a retrospective cohort study conducted in China, they found a high correlation coefficient of severe COVID-19 disease with different transition metals, especially Zn, magnesium, and iron (*CC*: 0.64 for iron-zinc; *CC*: 0.55 for iron-magnesium; *CC*: 0.51 for iron-manganese) [89]. The aforementioned clinical studies present interesting findings that establish relevance to critical proteins involved in the antiviral immune response and containing zinc in their structure, mainly those that disrupt virus replication. Further investigation of this trace element in controlled trials will be necessary to verify the association between Zn and COVID-19.

Copper

Copper (Cu) is an essential micronutrient with two main biological functions, the first as a structural/catalytic cofactor of enzymes, and the second as a coactivator of key transcription factors [90]. Cu serves as a cofactor when present as an ion and is used in redox enzymatic reactions [91] or carrying out other functions such as the metabolism of biological amines, activation of neuropeptides, or cell respiration (cytochrome-c oxidase). Also, Cu has been linked to selenoprotein expression in animal models where it suppresses the mRNA levels of GPX1 selenoprotein and selenoprotein W, generally reducing the enzymatic activity of GPX and thyroxine reductase (TXNRD). This effect is achieved by decreasing the coding efficiency of the UGA codon in the cell but has been little explored and for this reason it is not conclusive [92]. Ceruloplasmin ferroxidase (CP) accounts for the majority of circulating Cu and serves as a transport protein. These data suggest that Cu has specific functions in viral replication in the cytoplasm, as well as in the interactions of viral proteins with the secretory pathway [93]. On the other hand, copper neutralizes toxic ROS as part of cytosolic and extracellular Cu(II)/Zn(II) superoxide dismutases (SOD1 and SOD3) [94]. Hence, its protective role against viral diseases is decisive. During the first stage of H5N1 influenza virus replication, virus-induced disruption of cytosolic Cu/Zn-SOD formation [95] unbalances the oxidative process and ATP7A, a protein that imports [Cu¹⁺] into trans-Golgi-derived compartments, is required for the synthesis of influenza viral RNA and proteins [96]. In vitro studies show a link between host proteins that transport Cu into the cell (CTR1) and the secretory pathway (ATP7A), with their role in influenza A (H1N1) virus protein and RNA synthesis [90].

Regarding immune function, Cu is an important factor for the proper functionality of immune cells such as B cells, T-helper cells, NK cells, neutrophils, and macrophages. Cu transport genes have been implicated in macrophage-mediated host defense [97, 98], its deficiency reduces IL-2 and T-cell proliferation, as well as reducing the number of

circulating neutrophils and their capacity to generate superoxide anion [99]. On viral infections and upon initiation of the oxidative response by ROS, Cu downregulates NF- κ B expression, causing suppression of inflammatory cytokines, chemokines, and adhesion molecules [100]. Cu dietary deficiency has been examined in humans and has been associated with the proliferation of peripheral blood mononuclear cells [101]. A meta-analysis of Cu consumption associated the occurrence of recurrent respiratory tract infections in Chinese children with immune function, genetic factors, and nutritional status. Among the results of this study, Zn and Cu deficiency may be contributing factors to children's susceptibility to respiratory infections [102]. Another group of researchers determined the presence of Cu by CP quantification in serum samples from patients with COVID-19, finding that surviving patients had higher serum concentrations of Cu and CP compared to non-survivors [103]. There is a relationship between trace elements Zn and Cu due to their antagonistic behavior and competitive absorption relationship. When Zn intake is exceeded for prolonged periods, it can contribute to a Cu deficiency and vice versa [100]. Al-Saleh et al. [53] describe a 1:1 Cu/Zn ratio in healthy adults and in COVID-19 patients from their study; this ratio remained high (Cu/Zn > 1.5 + -0.63, 83%), a result that significantly correlated with C-reactive protein, an indicator of inflammation. A similar result was obtained by Skalny et al. [42] who showed an increase of up to 45% in the Cu/Zn ratio in the case of disease with mild symptoms compared to patients with moderate symptoms, suggesting that this ratio could be a biomarker associated with exacerbation of an inflammatory process derived from the infection. In contrast, in the study by Kocak et al., [76] no differences were found when comparing this ratio between people positive for SARS-CoV-2 with healthy people (see Table 1).

As a result of the COVID-19 pandemic, there was an increase in the uncontrolled consumption of multivitamins, so there is a strong possibility of Cu deficiencies in people with COVID-19 who consumed Zn supplements without supervision. As an essential micronutrient, Cu is required for the maintenance of biological mechanisms and cellular homeostasis; therefore, it is necessary to maintain a balance and avoid both its deficiency and its excess, since there are no conclusive studies relating it to the severity of COVID-19.

Perspectives

The enormous impact that the COVID-19 pandemic has had worldwide is due, in part, to the nutritional deficiency of the population. We have gone through an era of technological, epidemiological, and nutritional transition, where, regardless of the benefits, we also faced the greatest challenges in

public health. The consumption of low micronutrient foods, but fat- and carbohydrate-dense, along with a sedentary lifestyle has increased the prevalence of non-communicable diseases, such as obesity, diabetes, and hypertension. In addition to the negative medium and long-term effects of these diseases, the limited consumption of micronutrients causes a weakening of the immune system function and, therefore, a greater susceptibility to developing infections. On the other hand, famine has not been eradicated; hence, energy- and micronutrient-deficient diets predispose a large amount of the world's population to disease.

The pandemic arrived at a moment of global vulnerability, so it is important to highlight the need to acquire the habits for a healthy diet, where there is an optimal consumption of micronutrients in variety, quality, and quantity. An unbalanced diet is not the only risk factor that predisposes an individual to develop the disease, but it does have many beneficial effects regarding prevention, or it could even accelerate the recovery of patients by the use of micronutrient supplementation.

Conclusion

There is scientific evidence supporting the relationship between micronutrient status and the response against SARS-CoV-2, as a crucial factor that influences the clinical severity of COVID-19, mainly through immunomodulatory and antioxidant mechanisms. The cohort and observational studies carried out to date support a relationship between nutritional status and COVID-19, based on biological gradient, plausibility, analogy, and temporality. However, in order to confirm a causal relationship to the severity of the disease and/or mortality, it is necessary to carry out more clinical trials to demonstrate it and to explore its involvement in the antiviral response.

Acknowledgements RBNR thanks Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) for her Ph.D. scholarship. The authors are grateful to Mejía-León AM for editing the figure.

Author Contribution All authors contributed to the study conception and design. Material preparation, data collection, and analysis were performed by Roldán-Bretón Nuria Renata. The first draft of the manuscript was written by Roldán-Bretón Nuria Renata and Mejía-León María Esther. González-Rascón Anna Arely and Lejja-Montoya Ana Gabriela commented and participated on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Declarations

Competing Interests RBNR receives a CONACYT grant number 2021-000018-02NACF-06760 to pursue doctoral studies. The authors declare that they have no known competing financial interests or per-

sonal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

References

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int>. Accessed 28 Apr 2022
2. Alexander J, Tinkov A, Strand TA, Alehagen U, Skalny A, Aaseth J (2020) Early nutritional interventions with zinc, selenium and vitamin D for raising anti-viral resistance against progressive COVID-19. *Nutrients* 12:2358
3. Razeghi Jahromi S, Moradi Tabriz H, Togha M et al (2021) The correlation between serum selenium, zinc, and COVID-19 severity: an observational study. *BMC Infect Dis* 21:899
4. Jovic TH, Ali SR, Ibrahim N, Jessop ZM, Tarassoli SP, Dobbs TD, Holford P, Thornton CA, Whitaker IS (2020) Could vitamins help in the fight against COVID-19? *Nutrients* 12:2550
5. Tomasa-Irriguible T-M, Bielsa-Berrocal L, Bordejé-Laguna L, Tural-Llàcher C, Barallat J, Manresa-Domínguez J-M, Torán-Monserrat P (2021) Low levels of few micronutrients may impact COVID-19 disease progression: an observational study on the first wave. *Metabolites* 11:565
6. Fact sheets - Malnutrition. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition>. Accessed 25 Apr 2022
7. Barazzoni R, Gortan Cappellari G (2020) Double burden of malnutrition in persons with obesity. *Rev Endocr Metab Disord* 21:307–313
8. Yang H, Rao Z (2021) Structural biology of SARS-CoV-2 and implications for therapeutic development. *Nat Rev Microbiol* 19:685–700
9. Devaux CA, Rolain J-M, Raoult D (2020) ACE2 receptor polymorphism: susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome. *J Microbiol Immunol Infect* 53:425–435
10. Santopolo S, Riccio A, Santoro MG (2021) The biogenesis of SARS-CoV-2 spike glycoprotein: multiple targets for host-directed antiviral therapy. *Biochem Biophys Res Commun* 538:80–87
11. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V (2021) Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol* 19:155–170
12. Jack A, Ferro LS, Trnka MJ et al (2021) SARS-CoV-2 nucleocapsid protein forms condensates with viral genomic RNA. *PLOS Biol* 19:e3001425
13. Mu J, Xu J, Zhang L et al (2020) SARS-CoV-2-encoded nucleocapsid protein acts as a viral suppressor of RNA interference in cells. *Sci China Life Sci* 63:1413–1416
14. Nieto-Torres JL, Verdía-Báguena C, Jimenez-Guardeño JM, Regla-Nava JA, Castaño-Rodríguez C, Fernandez-Delgado R, Torres J, Aguilera VM, Enjuanes L (2015) Severe acute respiratory syndrome coronavirus E protein transports calcium ions and activates the NLRP3 inflammasome. *Virology* 485:330–339
15. Liang K-H, Chiang P-Y, Ko S-H et al (2021) Antibody cocktail effective against variants of SARS-CoV-2. *J Biomed Sci* 28:80
16. Mengist HM, Kombe Kombe AJ, Mekonnen D, Abebaw A, Getachew M, Jin T (2021) Mutations of SARS-CoV-2 spike protein: implications on immune evasion and vaccine-induced immunity. *Semin Immunol* 101533
17. Yang L, Li J, Guo S et al (2021) SARS-CoV-2 variants, RBD mutations, binding affinity, and antibody escape. *Int J Mol Sci* 22:12114

18. Liu H, Wei P, Zhang Q, et al (2021) 501Y.V2 and 501Y.V3 variants of SARS-CoV-2 lose binding to bamlanivimab in vitro. *mAbs* 13:1919285
19. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L (2020) Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 1–14
20. Wang M-Y, Zhao R, Gao L-J, Gao X-F, Wang D-P, Cao J-M (2020) SARS-CoV-2: structure, biology, and structure-based therapeutics development. *Front Cell Infect Microbiol* 10:587269
21. Wu Z, McGoogan JM (2020) Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 323:1239–1242
22. Sadeghsoltani F, Mohammadzadeh I, Safari M-M, Hassanpour P, Izadpanah M, Qujeq D, Moein S, Vaghari-Tabari M (2021) Zinc and respiratory viral infections: important trace element in anti-viral response and immune regulation. *Biol Trace Elem Res* 1–16
23. Vaghari-Tabari M, Mohammadzadeh I, Qujeq D, Majidinia M, Alemi F, Younesi S, Mahmoodpoor A, Maleki M, Yousefi B, Asemi Z (2021) Vitamin D in respiratory viral infections: a key immune modulator? *Crit Rev Food Sci Nutr* 1–16
24. Merad M, Subramanian A, Wang TT (2021) An aberrant inflammatory response in severe COVID-19. *Cell Host Microbe* 29:1043–1047
25. Braciale TJ, Sun J, Kim TS (2012) Regulating the adaptive immune response to respiratory virus infection. *Nat Rev Immunol* 12:295–305
26. Yoshida S, Ono C, Hayashi H, Fukumoto S, Shiraishi S, Tomono K, Arase H, Matsuura Y, Nakagami H (2021) SARS-CoV-2-induced humoral immunity through B cell epitope analysis in COVID-19 infected individuals. *Sci Rep* 11:5934
27. Khatiwada S, Subedi A (2021) A mechanistic link between selenium and coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Curr Nutr Rep* 10:125–136
28. Keles ES (2020) Mild SARS-CoV-2 infections in children might be based on evolutionary biology and linked with host reactive oxidative stress and antioxidant capabilities. *New Microbes New Infect* 36:100723
29. Kozlov EM, Ivanova E, Grechko AV, Wu W-K, Starodubova AV, Orekhov AN (2021) Involvement of oxidative stress and the innate immune system in SARS-CoV-2 infection. *Diseases* 9:17
30. Laforge M, Elbim C, Frère C, Hémadi M, Massaad C, Nuss P, Benoliel J-J, Becker C (2020) Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nat Rev Immunol* 20:515–516
31. Checconi P, De Angelis M, Marcocci ME, Fraternali A, Magnani M, Palamara AT, Nencioni L (2020) Redox-modulating agents in the treatment of viral infections. *Int J Mol Sci* 21:4084
32. Abouhashem AS, Singh K, Azzazy HME, Sen CK (2020) Is low alveolar type II cell SOD3 in the lungs of elderly linked to the observed severity of COVID-19? *Antioxid Redox Signal* 33:59–65
33. Luo X-H, Zhu Y, Mao J, Du R-C (2021) T cell immunobiology and cytokine storm of COVID-19. *Scand J Immunol* 93:e12989
34. Ni L, Ye F, Cheng M-L et al (2020) Detection of SARS-CoV-2-specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals. *Immunity* 52:971–977.e3
35. Zhu N, Zhang D, Wang W et al (2020) A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 382:727–733
36. Rodda LB, Netland J, Shehata L et al (2021) Functional SARS-CoV-2-specific immune memory persists after mild COVID-19. *Cell* 184:169–183.e17
37. Im JH, Je YS, Baek J, Chung M-H, Kwon HY, Lee J-S (2020) Nutritional status of patients with COVID-19. *Int J Infect Dis* 100:390–393
38. Wee AKH (2021) COVID-19's toll on the elderly and those with diabetes mellitus – is vitamin B12 deficiency an accomplice? *Med Hypotheses* 146:110374
39. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, Cusato J, De Nicolò A, Lucchini R, Keller F, Cantù M (2020) 25-hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients* 12:1359
40. Hastie CE, Mackay DF, Ho F et al (2020) Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab Syndr* 14:561–565
41. Moghaddam A, Heller RA, Sun Q et al (2020) Selenium deficiency is associated with mortality risk from COVID-19. *Nutrients* 12:E2098
42. Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP et al (2020) Zinc and respiratory tract infections: perspectives for COVID-19 (Review). *Int J Mol Med* 46:17–26
43. Fedele D, De Francesco A, Riso S, Collo A (2021) Obesity, malnutrition, and trace element deficiency in the coronavirus disease (COVID-19) pandemic: an overview. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif* 81:111016
44. Ragasa C, Lambrecht I, Mahrt K, Zhao H, Aung ZW, Scott J (2021) Can nutrition education mitigate the impacts of COVID-19 on dietary quality? Cluster-randomised controlled trial evidence in Myanmar's Central Dry Zone. *Matern Child Nutr* 17:e13259
45. Zhou Y, Chi J, Lv W, Wang Y (2021) Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Diabetes Metab Res Rev* 37:e3377
46. Huang Z, Liu Y, Qi G, Brand D, Zheng SG (2018) Role of vitamin A in the immune system. *J Clin Med* 7:258
47. Stephensen CB, Lietz G (2021) Vitamin A in resistance to and recovery from infection: relevance to SARS-CoV2. *Br J Nutr* 126:1663–1672
48. Elmadfa I, Meyer AL (2019) The role of the status of selected micronutrients in shaping the immune function. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 19:1100–1115
49. Iddir M, Brito A, Dingo G, Fernandez Del Campo SS, Samouda H, La Frano MR, Bohn T (2020) Strengthening the immune system and reducing inflammation and oxidative stress through diet and nutrition: considerations during the COVID-19 crisis. *Nutrients* 12:E1562
50. Zhang Y, Du Z, Ma W, Chang K, Zheng C (2020) Vitamin A status and recurrent respiratory infection among Chinese children: a nationally representative survey. *Asia Pac J Clin Nutr* 29:566–576
51. Tepasse P-R, Vollenberg R, Fobker M, Kabar I, Schmidt H, Meier JA, Nowacki T, Hüsing-Kabar A (2021) Vitamin A plasma levels in COVID-19 patients: a prospective multicenter study and hypothesis. *Nutrients* 13:2173
52. Sarohan AR (2020) COVID-19: endogenous retinoic acid theory and retinoic acid depletion syndrome. *Med Hypotheses* 144:110250
53. Al-Saleh I, Alrushud N, Alnuwaysir H, Elkhatib R, Shoukri M, Aldayel F, Bakheet R, Almozaini M (2022) Essential metals, vitamins and antioxidant enzyme activities in COVID-19 patients and their potential associations with the disease severity. *Biometals* 35:125–145
54. Lindschinger M, Tatzber F, Schimetta W, Schmid I, Lindschinger B, Cvirn G, Stanger O, Lamont E, Wonisch W (2019) A randomized pilot trial to evaluate the bioavailability of natural versus synthetic vitamin b complexes in healthy humans and their effects on homocysteine, oxidative stress, and antioxidant levels. *Oxid Med Cell Longev* 2019:6082613

55. Batista KS, Cintra VM, Lucena PAF, Manhães-de-Castro R, Toscano AE, Costa LP, Queiroz MEBS, de Andrade SM, Guzman-Quevedo O, Aquino J de S (2022) The role of vitamin B12 in viral infections: a comprehensive review of its relationship with the muscle-gut-brain axis and implications for SARS-CoV-2 infection. *Nutr Rev* 80:561–578
56. Lai Y-J, Chang H-S, Yang Y-P, Lin T-W, Lai W-Y, Lin Y-Y, Chang C-C (2021) The role of micronutrient and immunomodulation effect in the vaccine era of COVID-19. *J Chin Med Assoc* 84:821–826
57. Deschasaux-Tanguy M, Srour B, Bourhis L et al (2021) Nutritional risk factors for SARS-CoV-2 infection: a prospective study within the NutriNet-Santé cohort. *BMC Med* 19:290
58. Itelman E, Wasserstrum Y, Segev A et al (2020) Clinical characterization of 162 COVID-19 patients in Israel: preliminary report from a large tertiary center. *Isr Med Assoc J IMAJ* 22:271–274
59. Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S et al (2020) Cohort study to evaluate the effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on progression to severe outcomes in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif* 79–80:111017
60. Carpagnano GE, Di Lecce V, Quaranta VN, Zito A, Buonamico E, Capozza E, Palumbo A, Di Gioia G, Valerio VN, Resta O (2021) Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *J Endocrinol Invest* 44:765–771
61. Hansdottir S, Monick MM, Lovan N, Powers L, Gerke A (1950) Hunninghake GW (2010) Vitamin D decreases RSV induction of NF- κ B-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state. *J Immunol Baltim Md* 184:965–974
62. Zheng S, Yang J, Hu X, Li M, Wang Q, Dancer RCA, Parekh D, Gao-Smith F, Thickett DR, Jin S (2020) Vitamin D attenuates lung injury via stimulating epithelial repair, reducing epithelial cell apoptosis and inhibits TGF- β induced epithelial to mesenchymal transition. *Biochem Pharmacol* 177:113955
63. Baktash V, Hosack T, Patel N, Shah S, Kandiah P, Van Den Abbeele K, Mandal AKJ, Missouri CG (2020) Vitamin D status and outcomes for hospitalised older patients with COVID-19. *Postgrad Med J postgradmedj* 2020–138712
64. Panagiotou G, Tee SA, Ihsan Y, et al (2020) Low serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels in patients hospitalised with COVID-19 are associated with greater disease severity. *Clin Endocrinol (Oxf)* <https://doi.org/10.1111/cen.14276>
65. Mercola J, Grant WB, Wagner CL (2020) Evidence regarding vitamin D and risk of COVID-19 and its severity. *Nutrients* 12:E3361
66. Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, Bi C, Holick MF (2020) SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS ONE* 15:e0239252
67. Hastie CE, Pell JP, Sattar N (2021) Vitamin D and COVID-19 infection and mortality in UK Biobank. *Eur J Nutr* 60:545–548
68. Rodríguez Tort A, Montelongo Mercado EA, Martínez-Cuazitl A, Puente Nieto AV, Adriana Reyes Pérez R (2020) La deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19. *Rev Sanid Mil* 74
69. Beck MA, Nelson HK, Shi Q, Van Dael P, Schiffrin EJ, Blum S, Barclay D, Levander OA (2001) Selenium deficiency increases the pathology of an influenza virus infection. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* 15:1481–1483
70. Avery JC, Hoffmann PR (2018) Selenium, selenoproteins, and immunity. *Nutrients*. <https://doi.org/10.3390/nu10091203>
71. Taylor EW, Radding W (2020) Understanding selenium and glutathione as antiviral factors in COVID-19: does the viral Mpro protease target host selenoproteins and glutathione synthesis? *Front Nutr* 7:143
72. Zhang J, Saad R, Taylor EW, Rayman MP (2020) Selenium and selenoproteins in viral infection with potential relevance to COVID-19. *Redox Biol* 37:101715
73. Bermanno G, Méplán C, Mercer DK, Hesketh JE Selenium and viral infection: are there lessons for COVID-19? *Br J Nutr* 1–10
74. Seale LA, Torres DJ, Berry MJ, Pitts MW (2020) A role for selenium-dependent GPX1 in SARS-CoV-2 virulence. *Am J Clin Nutr* 112:447–448
75. Xu J, Gong Y, Sun Y, Cai J, Liu Q, Bao J, Yang J, Zhang Z (2020) Impact of selenium deficiency on inflammation, oxidative stress, and phagocytosis in mouse macrophages. *Biol Trace Elem Res* 194:237–243
76. Zhang J, Taylor EW, Bennett K, Saad R, Rayman MP (2020) Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *Am J Clin Nutr* 111:1297–1299
77. Kocak OF, Ozgeris FB, Parlak E, Kadioglu Y, Yuce N, Yaman ME, Bakan E (2021) Evaluation of serum trace element levels and biochemical parameters of COVID-19 patients according to disease severity. *Biol Trace Elem Res*. <https://doi.org/10.1007/s12011-021-02946-1>
78. Alkattan A, Alabdulkareem K, Kamel A, Abdelseed H, Almutairi Y, Alsalameen E Correlation between micronutrient plasma concentration and disease severity in COVID-19 patients. *Alex J Med* 57:21–27
79. Bagher Pour O, Yahyavi Y, Karimi A, Khamaneh AM, Milani M, Khalili M, Sharifi A (2021) Serum trace elements levels and clinical outcomes among Iranian COVID-19 patients. *Int J Infect Dis* 111:164–168
80. Livingstone C (2015) Zinc. *Nutr Clin Pract* 30:371–382
81. Bao S, Knoell DL (2006) Zinc modulates cytokine-induced lung epithelial cell barrier permeability. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 291:L1132–1141
82. Wessels I, Maywald M, Rink L (2017) Zinc as a gatekeeper of immune function. *Nutrients* 9:1286
83. Jarosz M, Olbert M, Wyszogrodzka G, Młyniec K, Librowski T (2017) Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF- κ B signaling. *Inflammopharmacology* 25:11–24
84. Lazarczyk M, Favre M (2008) Role of Zn²⁺ ions in host-virus interactions. *J Virol* 82:11486–11494
85. te Velthuis AJW, van den Worm SHE, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ (2010) Zn²⁺ inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog* 6:e1001176
86. Mayor-Ibarguren A, Busca-Arenzana C, Robles-Marhuenda Á (2020) A hypothesis for the possible role of zinc in the immunological pathways related to COVID-19 infection. *Front Immunol* 11:1736
87. PVSN KK, Tomo S, Purohit P, et al (2022) Comparative analysis of serum zinc, copper and magnesium level and their relations in association with severity and mortality in SARS-CoV-2 patients. *Biol Trace Elem Res* 1–8
88. Jothimani D, Kailasam E, Danielraj S et al (2020) COVID-19: poor outcomes in patients with zinc deficiency. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis* 100:343–349
89. Zeng H, Yang Q, Yuan P, Wang X, Cheng L (2021) Associations of essential and toxic metals/metalloids in whole blood with both disease severity and mortality in patients with COVID-19. *FASEB J* 35:e21392
90. Puchkova LV, Kiseleva IV, Polishchuk EV, Brogginini M, Ilyechova EYu (2021) The crossroads between host copper metabolism and influenza infection. *Int J Mol Sci* 22:5498

91. Govind V, Bharadwaj S, Sai Ganesh MR, Vishnu J, Shankar KV, Shankar B, Rajesh R (2021) Antiviral properties of copper and its alloys to inactivate COVID-19 virus: a review. *Biometals* 1–19
92. Schwarz M, Lossow K, Schirl K, Hackler J, Renko K, Kopp JF, Schwerdtle T, Schomburg L, Kipp AP (2020) Copper interferes with selenoprotein synthesis and activity. *Redox Biol* 37:101746
93. Jonathan C. Rupp ML (2017) Host cell copper transporters CTR1 and ATP7A are important for influenza A virus replication. *Virology*. <https://doi.org/10.1186/s12985-016-0671-7>
94. Linder MC (2020) Copper homeostasis in mammals, with emphasis on secretion and excretion. a review. *Int J Mol Sci* 21:4932
95. Lin X, Wang R, Zou W, Sun X, Liu X, Zhao L, Wang S, Jin M (2016) The influenza virus H5N1 infection can induce ROS production for viral replication and host cell death in A549 cells modulated by human Cu/Zn superoxide dismutase (SOD1) over-expression. *Viruses* 8:13
96. Influenza versus host: the role of novel copper-related host factors in antiviral immunity - Dagdag - 2020 - The FASEB Journal - Wiley Online Library. <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/https://doi.org/10.1096/fasebj.2020.34.s1.06545>. Accessed 1 May 2022
97. Raha S, Mallick R, Basak S, Duttaroy AK (2020) Is copper beneficial for COVID-19 patients? *Med Hypotheses* 142:109814
98. Stafford SL, Bokil NJ, Achard MES, Kapetanovic R, Schembri MA, McEwan AG, Sweet MJ (2013) Metal ions in macrophage antimicrobial pathways: emerging roles for zinc and copper. *Biosci Rep* 33:e00049
99. Percival S (1998) Copper and immunity. *Am J Clin Nutr*. <https://doi.org/10.1093/ajcn/67.5.1064S>
100. Rani I, Goyal A, Bhatnagar M, Manhas S, Goel P, Pal A, Prasad R (2021) Potential molecular mechanisms of zinc- and copper-mediated antiviral activity on COVID-19. *Nutr Res N Y N* 92:109–128
101. Kelley DS, Daudu PA, Taylor PC, Mackey BE, Turnlund JR (1995) Effects of low-copper diets on human immune response. *Am J Clin Nutr* 62:412–416
102. Mao S, Zhang A, Huang S (2014) Meta-analysis of Zn, Cu and Fe in the hair of Chinese children with recurrent respiratory tract infection. *Scand J Clin Lab Invest* 74:561–567
103. Hackler J, Heller RA, Sun Q, Schwarzer M, Diegmann J, Bachmann M, Moghaddam A, Schomburg L (2021) Relation of serum copper status to survival in COVID-19. *Nutrients* 13:1898

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.