

[r e v i s i ó n]

Verdades y mitos sobre el tratamiento nutricional en el COVID-19 (La nutrición y la evidencia científica en el COVID-19)

Juan José López-Gómez, Daniel A. de Luis-Román

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición. Universidad de Valladolid.

Palabras clave

COVID-19, vitaminas, elementos traza, inmunonutrientes, nutracéuticos

>>RESUMEN

La pandemia debida a la infección COVID19 ha irrumpido de manera muy brusca dentro de nuestra sociedad. Es una situación completamente nueva para todos nosotros a la que no nos habíamos enfrentado. Es conocido que la gravedad del desarrollo de la infección SARS-CoV-2 tiene relación con el estado nutricional del paciente. En primer lugar, es una patología que suele afectar más al paciente de edad avanzada y pluripatológico que parte de una

situación nutricional desfavorable y, además, otra patología nutricional como la obesidad parece causar cuadros más severos.

En este contexto pueden surgir distintas afirmaciones respecto al beneficio o perjuicio de determinados nutrientes sobre la enfermedad. De esta manera, durante el período más agudo de la pandemia han aparecido distintos tratamientos de base nutricional tanto para prevenir el desarrollo de la infección, como para tratar la enfermedad y sus efectos adversos modulando la respuesta inmune asociada.

El objetivo de esta revisión es plantear las distintas alternativas de tratamiento nutricional que se han hipotetizado durante esta crisis y evaluar la evidencia científica existente tras ellas.

Al analizar la evidencia científica existente con respecto a la utilización de nutrientes en el contexto de la infección por SARS-CoV-2 no existen suficientes estudios de calidad para hacer recomendaciones sobre alimentos o nutrientes específicos. Existen distintas hipótesis para la utilización de algunos nutrientes como la vitamina C, la vitamina D, el zinc y los ácidos grasos omega-3 pero son precisos estudios bien diseñados para poder valorar su utilización en dosis por encima de las ingestas diarias recomendadas para el tratamiento de la infección o la modulación de la inflamación.

Nutr Clin Med 2020; XIV (2): 85-96

DOI: 10.7400/NCM.2020.14.2.5091

Correspondencia

Juan José López Gómez
Email: jilopez161282@hotmail.com

Key words

COVID-19; vitamins;
trace elements;
immunonutrients;
nutraceutical

<<ABSTRACT

The COVID19 pandemic infection has broken out within our society. It is a new situation for all of us that we had not faced. The severity of the development of the SARS-CoV-2 infection is known to be related to the nutritional status of the patient. It is a pathology that usually affects the elderly and multipathological patient with an unfavorable nutritional situation and, in addition, another

nutritional pathology such as obesity seems to cause more severe symptoms.

In this context, different statements may arise regarding the benefit or harm of certain nutrients on the disease. Thus, during the most acute period of the pandemic, different nutritional-based treatments have appeared, both to prevent the development of the infection and to treat the disease and its adverse effects by modulating the associated immune response.

The objective of this review is to propose the different nutritional treatment alternatives that have been hypothesized during this crisis and to evaluate the scientific evidence behind them.

When we analyzed the scientific evidence regarding the use of nutrients in the context of SARS-CoV-2 infection, there are not enough quality studies to make recommendations about specific foods or nutrients. There are different hypotheses for the use of some nutrients such as vitamin C, vitamin D, zinc and omega-3 fatty acids, but well-designed studies are required to assess their use at doses above the recommended daily intakes for treatment of infection or modulation of inflammation.

Nutr Clin Med 2020; XIV (2): 85-96

DOI: 10.7400/NCM.2020.14.2.5091

>>INTRODUCCIÓN

La pandemia debida a la infección COVID19 ha irrumpido de manera muy brusca dentro de nuestra sociedad. Es una situación completamente nueva para todos nosotros a la que no nos habíamos enfrentado, dado que la última epidemia de estas características ocurrió hace más de 100 años. En el momento actual esta patología muestra 5.690.182 casos confirmados con un total de 355.575 muertes y que ha afectado a 188 territorios a lo largo de todo el mundo¹.

Es conocido que la gravedad del desarrollo de la infección SARS-CoV-2 tiene relación con el estado nutricional del paciente. En primer lugar, es una patología que suele afectar más al paciente de edad avanzada y pluripatológico que parte de una situación nutricional desfavorable y, además, otra patología nutricional como la obesidad parece causar cuadros más severos.

Por otra parte, la enfermedad se relaciona con un deterioro nutricional importante en relación con la sintomatología gastrointestinal de la infección (anorexia (26,8%), diarrea (12,5%), náuseas/vómitos (10,2%) y dolor abdominal (9,2%))², el gasto energético elevado debido a la situación de inflamación producida³; y, por último, las secue-

las en relación con la enfermedad como el ictus o el deterioro relacionado con la estancia en unidades de críticos⁴. En un estudio realizado por Li et al. se detectó un 53% de pacientes malnutridos y un 27% en riesgo de malnutrición entre la población de mayores de 65 años hospitalizados utilizando el Mini-Nutritional Assessment (MNA)⁵.

Este deterioro del estado nutricional se asocia a una disminución de las proteínas corporales y un déficit en micronutrientes que puede asociarse a un aumento de la estancia media y la severidad de la enfermedad medido mediante NRS-2002⁶. El soporte nutricional, por tanto, es un componente básico a tener en cuenta en el tratamiento de la enfermedad por COVID19⁷. Dentro de este soporte hay que evaluar el propio soporte relacionado basado en la prevención y tratamiento de la desnutrición relacionada con la enfermedad (DRE)⁸ adaptado a las idiosincrasias de la propia enfermedad por SARS-Cov-2. En esta circunstancia hay que decidir la manera de tratar tanto con alimentación natural y nutrición artificial al paciente y el aporte de macronutrientes y micronutrientes (vitaminas y oligoelementos) necesarios dentro de las recomendaciones^{7,9}.

Por otra parte, es necesario evaluar la utilización de determinados nutrientes que pueden actuar

como fármacos. La capacidad de estos “farmacodnutrientes” de actuar de manera aislada o incluidos dentro de un soporte nutricional artificial específico es un tema más controvertido que hay que valorar con cuidado sobre todo en una patología emergente de la que no tenemos evidencia previa.

En este contexto pueden surgir distintas afirmaciones respecto al beneficio o perjuicio de determinados nutrientes sobre la enfermedad. De esta manera, durante el período más agudo de la pandemia han aparecido distintos tratamientos de base nutricional tanto para prevenir el desarrollo de la infección, como para tratar la enfermedad y sus efectos adversos modulando la respuesta inmune asociada. Es básico conocer la evidencia existente y saber diferenciar que terapias nutricionales pueden ser útiles, cuáles no tienen evidencia suficiente para hacer recomendaciones y cuáles carecen de base científica alguna para evitar crear falsas esperanzas terapéuticas y para hacer primar la premisa básica de no hacer daño al paciente.

El objetivo de esta revisión es plantear las distintas alternativas de tratamiento nutricional que se han hipotetizado durante esta crisis y evaluar la evidencia científica existente tras ellas.

>>DIETOTERAPIA

La dieta oral es la primera barrera que tenemos a la hora de combatir la infección por SARS-CoV-2. La ingesta adecuada y el mantenimiento de un adecuado estado nutricional puede influir en el desarrollo de un cuadro más o menos grave de infección. De hecho, tanto la desnutrición como la obesidad se pueden asociar con casos más graves de esta enfermedad¹⁰. No obstante, en el contexto de emergencia sanitaria en la que nos hemos movido en los últimos meses, y debido a la inseguridad existente en gran parte de la población, han surgido opiniones respecto a determinados alimentos y patrones alimentarios que podrían prevenir, mejorar o empeorar la evolución de la enfermedad. En este punto estas opiniones no siempre venían de fuentes fiables y contrastadas con la evidencia científica (tabla I).

Alimentos

Durante el desarrollo de esta pandemia han surgido multitud de posibles alimentos “milagrosos” que ayudan a combatir la infección como el ajo, la cebolla, el limón o el jengibre. Se ha planteado de la misma manera que los alimentos ricos en vitamina C pueden tener un efecto pro-

TABLA I. MITOS Y REALIDADES SOBRE LA DIETOTERAPIA EN LA INFECCIÓN COVID-19

Dietoterapia en COVID-19			
	Hechos	Mitos	Perspectivas
Alimentos	Los componentes de algunos alimentos han demostrado efectos <i>in vitro</i> o en condiciones muy controladas sobre determinadas infecciones, pero no sobre el COVID19	No hay evidencia científica de que haya alimentos que disminuyan el riesgo de padecer la infección por SARS-CoV-2 o reducir sus síntomas	Es muy difícil plantear que determinados alimentos por sí mismos puedan actuar sobre una infección, quizá la utilización de determinados componentes de estos en forma de extractos farmacológicos podría considerarse como hipótesis para futuros ensayos clínicos
Patrones Alimentarios	La adherencia a un patrón dietético mediterráneo a largo plazo influye sobre el desarrollo de factores de riesgo como la obesidad, diabetes, hipertensión y dislipemia que se han asociado a casos más graves de COVID	No existe un patrón dietético que seguido durante un período corto de tiempo prevenga o cure la enfermedad	Es necesario realizar estudios retrospectivos tras la pandemia sobre el patrón dietético seguido por los pacientes que han desarrollado la enfermedad para conocer su influencia en la misma

tector frente a esta enfermedad. La evidencia de estas afirmaciones normalmente es muy pequeña o fuera de contexto¹¹.

El uso del ajo en esta enfermedad se empezó a plantear por la difusión de distintos comentarios en redes sociales que atribuían a este condimento la posibilidad de evitar la infección o incluso curarla. El efecto medicinal del ajo y sus componentes, como la alicina, se ha estudiado ampliamente debido a su potencialidad de efecto en la presión arterial, el colesterol y la enfermedad cardiovascular. Además se ha estudiado el efecto de sus componentes para una función bactericida, fungicida y antiviral¹². La actividad antiviral de esta planta se ha evaluado con múltiples virus como influenza B, rinovirus humano tipo 2, citomegalovirus, virus parainfluenza tipo 3..., mostrando este efecto y la producción de anticuerpos neutralizadores¹³. No obstante, estos estudios se han realizado en animales y se usó un extracto específico de este alimento. Por tanto, no podemos generalizar según estos hallazgos, que el aumento de consumo de ajo puede conseguir evitar o curar infecciones (especialmente COVID19) en humanos.

El jengibre, o más bien la infusión de esta raíz, se ha propugnado como un protector de la infección por coronavirus. La base de esta utilización se encuentra en la zingerona, un componente del jengibre que ha mostrado propiedades antiinflamatorias en estudios *in vitro* y ocasionalmente en algunas infecciones¹⁴. No obstante, esto es una hipótesis de investigación que no está desarrollada en infecciones víricas y no existen estudios a este nivel.

El uso de determinados frutos rojos como el sauco también se ha concebido como posible terapia para la reducción de los síntomas de esta enfermedad¹⁵. Esto se debe a la capacidad para modular las citocinas inflamatorias en distintos estudios *in vitro* e *in vivo* contra distintos virus. Los componentes fenólicos han demostrado efecto antiviral *in vitro* contra el coronavirus HCoV-NL63¹⁶ pero esto no puede extrapolarse al coronavirus SARS-CoV-2 y menos aún recomendar su uso. Se han realizado estudios de la utilidad de comprimidos o jarabes basados en el sauco para el control de síntomas de la gripe y catarro común, pero no el consumo de este alimento por sí mismo¹⁵. Sin embargo, no se puede propugnar el uso de este alimento en la infección COVID19 dado que no existe evidencia de su utilidad en el

momento actual, y, por otra parte si este alimento no se consume bien cocinado y con moderación, presenta un riesgo aumentado de producir intoxicación por cianuros, y, puede producir síntomas como náuseas, vómitos, diarrea, taquicardia, hipopotasemia y aumento de diuresis (y deshidratación)¹⁷.

Patrones alimentarios

Es muy difícil aislar los efectos de un único alimento sobre el efecto de distintos eventos de salud, en especial en una enfermedad tan nueva y compleja como la infección COVID-19. En alimentación humana es más adecuado considerar el efecto de la frecuencia de consumo y cantidad de determinados alimentos contenidos en distintos patrones alimentarios. Se ha evaluado el efecto de alguno de estos patrones como la dieta mediterránea sobre la modulación del sistema inmune y la respuesta a la infección.

La dieta mediterránea tiene un alto contenido en alimentos con potencialidad antiinflamatoria e inmunomoduladora que incluyen nutrientes como vitaminas (C, D y E) y minerales (zinc, cobre, calcio...), además de compuestos bioactivos como polifenoles, ácidos grasos mono y poliinsaturados (omega-3)¹⁸. No obstante, este efecto se ha observado únicamente con parámetros inflamatorios subrogados, que parecen tener influencia sobre todo a nivel cardiovascular donde influyen procesos inflamatorios de bajo grado¹⁹. Se ha observado que la adherencia a una dieta mediterránea puede disminuir el riesgo de sepsis en adultos²⁰ y de catarros recurrentes en niños²¹. No obstante, la hipótesis de que la adherencia a este tipo de dieta pueda proteger de la infección COVID-19 aún no está estudiada ni comprobada.

De hecho, es curioso que las zonas donde este tipo de dieta es más prevalente como Italia y España hayan sido las más castigadas por los casos más graves del coronavirus. Esto puede ser explicado por el progresivo cambio del patrón mediterráneo clásico a un patrón dietético más conocido como Patrón Occidental con un aumento de cereales refinados, bebidas azucaradas y grasa saturada que ha demostrado aumentar la obesidad y patologías metabólicas como la diabetes, dislipemia e hipertensión arterial, además de generar un entorno inflamatorio agresivo²². La obesidad y sus comorbilidades asociadas se han

mostrado como factores de riesgo de infecciones más severas por el nuevo coronavirus^{23,24}.

>> SUPLEMENTOS ALIMENTICIOS

La importancia de la nutrición sobre el sistema inmune está contrastada. Es bien conocido que el déficit de vitaminas (A, B₆, B₁₂, C, D, E y fólico) y de elementos traza (hierro, zinc, selenio, magnesio y cobre) se relacionan con alteraciones del sistema inmune innato y adquirido²⁵. Lo que no está tan claro es que la administración de dosis de estos elementos por encima de las ingestas diarias recomendadas (IDR) y en personas sin déficit puedan tener un beneficio en potenciar este sistema inmune frente a agresiones externas como el COVID-19 y puedan disminuir las complicaciones y mejorar el pronóstico (tabla II).

Vitamina C

La vitamina C es un nutriente básico para el funcionamiento del organismo. Puede neutralizar radicales libres y previene o repara el daño celular como antioxidante; asimismo influye en otros muchos procesos biológicos entre los que se incluye el sistema inmune²⁶. Varios estudios muestran que la vitamina C afecta a la maduración de los linfocitos T y natural killer²⁷.

Se ha observado cierta potencialidad como agente antiviral en un estudio para evaluar su efecto en la gripe (H3N2) en ratones mostrando un efecto al inicio de la gripe con un aumento de la respuesta inmune²⁸.

El uso más extendido de la vitamina C es en el resfriado común. La administración de dosis de

TABLA II. MITOS Y REALIDADES SOBRE LOS COMPLEMENTOS ALIMENTICIOS EN LA INFECCIÓN POR COVID-19

Complementos alimenticios			
	Hechos	Mitos	Perspectivas
Vitamina C	La vitamina C en forma de complemento alimenticio puede reducir el tiempo de sintomatología en el resfriado común, aunque la evidencia es débil y no se ha estudiado en el COVID-19	Los alimentos ricos en vitamina C o la vitamina C como complemento alimenticio no previenen la infección por SARS-CoV-2	La vitamina C intravenosa a alta dosis puede tener un papel en la inflamación relacionada con los casos graves de neumonía por COVID, pero es necesaria más evidencia para usarlo como tratamiento
Vitamina D	La vitamina D se encuentra disminuida en pacientes con infección por el nuevo coronavirus, pero puede asociarse a múltiples factores de confusión (edad avanzada, déficit de exposición UVA, obesidad...)	No existe evidencia de que la suplementación por encima de las IDR con vitamina D generalizada o en personas sin déficit consiga prevenir la infección	Es necesario realizar estudios de suplementación con vitamina D en pacientes en relación con la prevención y tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 para evaluar su efecto potencial
Otras vitaminas	Es necesario administrar un aporte de vitaminas dentro de las IDR, y sólo hay evidencia de que es efectivo suplementar en pacientes con deficiencia o en riesgo de deficiencia de vitaminas	Consumir vitaminas en su forma aislada o en forma de complejo multivitamínico no protege ni mejora la infección por COVID19	Sería interesante evaluar los déficits vitamínicos desarrollados durante la infección COVID o en pacientes de riesgo y el efecto de la suplementación vitamínica en estos casos, con estudios bien desarrollados
Elementos traza	El tratamiento con elementos traza (cobre, zinc) en pacientes con déficit puede mejorar el sistema inmune y prevenir infecciones	El uso de elementos traza a dosis por encima de las IDR no ayuda a combatir la infección por COVID19	El zinc puede tener un efecto coadyuvante en la respuesta antiviral del organismo o con ciertos fármacos, pero son necesarios más estudios para recomendar su uso

al menos 200 mg/día ha mostrado una reducción del tiempo del mismo aunque, según concluye una revisión Cochrane que lo evalúa, con resultados muy variables para poder hacer una recomendación clara²⁹.

En paciente crítico se han utilizado altas dosis de vitamina C intravenosas en el tratamiento de la sepsis, observándose una reducción de la estancia media en UCI y del uso de vasopresores³⁰. Por otra parte, también se han utilizado altas dosis intravenosas de esta vitamina junto con otros antioxidantes en síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto (SDRA) en pacientes quirúrgicos (principalmente traumatológicos) con una disminución de la mortalidad³¹.

En COVID-19 se realizó un estudio en 50 casos con dosis entre 10-20 g/día y bolos adicionales observándose una mejoría en el índice de oxigenación³². No obstante, esto es simplemente una serie de casos, y por ello se ha iniciado un ensayo clínico fase II (NCT04264533) sobre vitamina C intravenosa a altas dosis en pacientes con neumonía severa por COVID-19³³.

Vitamina D

La vitamina D es considerada desde hace años como una hormona con múltiples funciones más allá del metabolismo óseo entre las que se incluyen un efecto inmunomodulador con potencial antiinflamatorio y sobre la infección. Las células pulmonares tienen capacidad de convertir 25-OH vitamina D intracelularmente en 1,25-OH vitamina D que puede reducir las citocinas proinflamatorias³⁴. Además, la vitamina D ha demostrado suprimir el angiotensinógeno y regular su expresión³⁵.

Los datos observacionales asocian niveles bajos de vitamina D con las infecciones agudas de tracto respiratorio³⁶. De la misma manera los pacientes con SDRA parecen estar en riesgo de tener niveles más bajos de vitamina D³⁷. Los datos en la infección por SARS-Cov-2 son más controvertidos pues en algunos estudios se observa una disminución de los niveles en pacientes con la infección³⁸; mientras que en otros estudios como el realizado en el Reino Unido se observó que niveles más bajos se asociaban a infección pero que al ajustar por factores confusores se perdía esa relación³⁹; y lo que parece más dudoso es su relación con la gravedad y la mortalidad del cuadro debi-

do a la existencia de multitud de cofactores que pueden interferir en el déficit de vitamina D⁴⁰.

El efecto modulador de la respuesta inmune y los estudios observacionales planteando que los pacientes con infección presentan niveles más bajos, han generado diferentes estudios en los que se utilizaban distintas dosis de vitamina D para la prevención y tratamiento de distintas infecciones respiratorias. De hecho, en un metaanálisis de 2017 de 25 ensayos clínicos aleatorizados se objetivó que la suplementación con vitamina D era segura y podría proteger contra infecciones respiratorias. No obstante, se observaba un mayor beneficio en pacientes que tenían déficits severos y en aquellos que no recibían dosis de vitamina D en bolo⁴¹. No existen estudios que evalúen el posible efecto beneficioso de este tratamiento cuando ya se ha producido la infección.

Al observar los datos de deficiencia de vitamina D en pacientes con infección y el posible efecto beneficioso del tratamiento sobre la respuesta inmune se ha planteado la utilidad del uso de la vitamina D en el COVID-19⁴². En el caso de la prevención del virus no se puede hacer una recomendación a tal efecto más allá del consumo de las ingestas diarias recomendadas (800-1.200 UI vitamina D/día) para prevenir el déficit, dado que no hay estudios que avalen su uso y es peligroso extrapolar resultados de otras enfermedades que se comportan de manera diferente¹⁵. Por otra parte, el uso terapéutico de la vitamina D para fortalecimiento del sistema inmune es controvertido debido a la escasa evidencia en este sentido que existe.

Otras vitaminas

Más allá de la potencialidad en la prevención y tratamiento de las vitaminas C y D, con algunos estudios de mayor evidencia realizados previamente en situaciones similares. Se ha valorado también la funcionalidad de otras vitaminas en esta enfermedad.

La vitamina A tiene una utilidad básica en el funcionamiento de la visión, pero también tiene un papel destacado en el funcionamiento del sistema inmune regulando la respuesta inmune humoral. En niños se ha observado que esta vitamina puede potenciar el efecto de algunas vacunas como por ejemplo frente al sarampión o la antirrábica⁴³. Asimismo, también se ha observado una mejoría en

la respuesta en la vacunación de la gripe en niños al suplementarlos en sujetos con niveles circulantes insuficientes de dicha vitamina previamente⁴⁴. No obstante, más allá de esta escasa evidencia en la potenciación de la inmunidad en pacientes vacunados no existe evidencia en uso de alimentos ricos en vitamina A, suplementos de vitamina A o complejos vitamínicos con vitamina A en la prevención o tratamiento de enfermedades infecciosas respiratorias más allá de mantener las IDR o suplementar si existe déficit de la misma⁴⁵.

Otra diana planteada es la vitamina E. Esta vitamina es un potente antioxidante con la capacidad de modular la respuesta inmune. Su deficiencia ha demostrado alterar la inmunidad celular y humoral⁴⁶. La suplementación con vitamina E independientemente del déficit no ha demostrado efecto en las infecciones de tracto respiratorio inferior⁴⁷. Aunque se han observado efectos positivos en la inmunidad en pacientes con hepatitis B crónicas pero muy sutiles⁴⁸. Por tanto, no existe una clara evidencia de que la suplementación de vitamina E en pacientes no deficientes en dicha vitamina pueda mejorar la evolución de la enfermedad.

En la mayor parte de los estudios se objetiva que el déficit de vitaminas y micronutrientes se asocia a un deterioro de la respuesta inmune (respuesta por células T y la respuesta de anticuerpos adquirida), además de un deterioro de las barreras epiteliales que ayudan a la defensa de individuo⁴⁵. Por esta razón existe múltiples estudios que evalúan la suplementación con polivitamínicos sobre pacientes en riesgo de déficit de micronutrientes. En un ensayo clínico realizado en ancianos institucionalizados se observó un mejor título de anticuerpos ante la vacuna de la gripe y un menor desarrollo de infecciones del tracto respiratorio en pacientes que recibieron suplementos vitamínicos con elementos traza⁴⁹. No obstante, otro ensayo clínico en pacientes ancianos bien nutridos el uso de suplementos alimenticios de vitaminas no mostró mejoría en el desarrollo de infecciones respiratorias, e incluso se observaron peores comorbilidades en aquellos con suplementación extra de vitamina E⁵⁰.

Elementos traza

Los *elementos traza* son iones con una concentración muy baja en plasma pero que tienen funciones importantes como cofactores en procesos

como la formación de células sanguíneas y en la modulación del sistema inmune. Las deficiencias de estos nutrientes se han asociado con la alteración de la función del sistema inmune y puede causar una alteración en la resistencia a las infecciones. Algunos de estos elementos como el zinc o el cobre se han postulado como posibles favorecedoras de la respuesta a la inflamación en pacientes con infecciones respiratorias e incluso como coadyuvantes de alguno de los fármacos utilizados en el tratamiento de la infección COVID-19⁴⁵.

El déficit de zinc puede producir un defecto en la inmunidad celular y aumentar la susceptibilidad a distintas enfermedades incluyendo la neumonía⁵¹. La mayoría del zinc dietético se encuentra en carne, lácteos y legumbres, pero, en personas con deficiencia, habitualmente es necesario una suplementación oral con preparados específicos.

No está claro que la suplementación con zinc en pacientes con niveles adecuados pueda tener una influencia positiva sobre las infecciones. Existen varios estudios en resfriado común en los que se observa la reducción discreta del tiempo con síntomas (1,65 días), pero con limitaciones metodológicas importantes⁵². Varios metaanálisis muestran resultados variables en cuanto a la significación del efecto sobre la duración del catarro o sobre la influencia del mismo sobre el efecto de los tratamientos^{53,54}. Existe mucha variabilidad sobre la edad en el uso, la dosis de zinc a utilizar y la forma farmacológica del mismo. Además, se observaba cierto aumento en los efectos adversos en el grupo de tratamiento con Zinc.

Además de estos datos se ha sugerido que el aumento de consumo de zinc puede ayudar en la reducción de la replicación viral y la reducción de efectos gastrointestinales en virus RNA como la gripe y el COVID19⁵¹. El zinc también puede interferir en la infección incluyéndose en la estructura de la proteína viral y provocando su inactivación debido a los efectos vistos en el MERS-CoV⁵⁵. Por último, se ha considerado que el mecanismo de acción de la cloroquina a través del incremento del flujo de zinc dentro de la célula podría potenciarse con el uso de suplementos de zinc, aunque sólo existen estudios *in vitro* que apoyen esta afirmación^{56,57}. No obstante, no existen estudios que validen el uso del Zinc en la infección por COVID-19 aunque existe algún estudio activo que están evaluando el uso del zinc como parte del régimen para el tratamiento del COVID-19¹⁵.

La deficiencia de cobre se ha asociado con una alteración de la respuesta inmune y un aumento de la frecuencia de infecciones. Estudios en ratones han demostrado que su suplementación podría mejorar las infecciones respiratorias y estudios *in vitro* han mostrado que el cobre tiene propiedades antivirales, pero en humanos su exceso se puede relacionar con toxicidad pulmonar⁴⁵. El único estudio que muestra un beneficio en el consumo de altas concentraciones de cobre mejora el estado antioxidante sería el de Turnlund et al⁵⁸, pero en este trabajo no se estudiaron repercusiones clínicas.

>>NUTRACÉUTICOS

La utilización de determinados alimentos o nutrientes como método terapéutico en algunas enfermedades es una tendencia cada vez más frecuente. En la mayor parte de los casos estos nutrientes se usan para la modulación de la respuesta inmune. El uso de determinados nutrientes (omega-3 o probióticos) han demostrado un efecto en la inflamación en otros contextos. En el caso de la infección COVID-19 estas funciones podrían tener cierta utilidad, aunque la evidencia sobre los mismos es escasa (tabla III).

Ácidos Grasos Omega-3

Los ácidos grasos, en especial, los omega-3 tienen un efecto inmunomodulador v. de hecho. se

ha observado que en algunas infecciones víricas y bacterianas tienen propiedades antiinflamatorias y pueden influir en la resolución de la inflamación⁵⁹.

En el caso de las infecciones respiratorias la administración de ácidos grasos poliinsaturados puede mejorar las complicaciones en pacientes con neumonía regulando la inmunidad del huésped⁶⁰. La evidencia sobre el uso de ácidos grasos poliinsaturados en la población general es controvertida dado en algunos casos pueden incrementar la susceptibilidad a infecciones. Existen pocos estudios en mamíferos sobre el uso de ácidos grasos en infecciones víricas. No existe ninguna evidencia de que estos nutrientes disminuyan la progresión o las complicaciones de la enfermedad.

En el caso del COVID-19 es más importante la utilidad del uso de este tipo de ácidos grasos en el SDRA, complicación frecuente en estos pacientes. Singer et al sugirieron que la administración enteral de ácidos grasos omega-3 podrían mejorar la oxigenación y las complicaciones del paciente crítico⁶¹. Un metaanálisis de Li et al. de 2015 mostraron que la administración enteral de este tipo de suplementos conseguía una mejoría en las complicaciones en los casos con mayor mortalidad⁶². Aun así, en el metaanálisis de Dushianthan et al de 2019 la administración de omega-3 enteral en forma de inmunonutrición o

TABLA III. MITOS Y REALIDADES SOBRE LOS NUTRACÉUTICOS EN LA INFECCIÓN POR COVID-19

Nutracéuticos			
	Hechos	Mitos	Perspectivas
Ácidos grasos omega-3	Los ácidos grasos omega-3 pueden mejorar la evolución del paciente con SDRA en situaciones de alta mortalidad	Los suplementos orales ácidos grasos omega-3 no curan la infección COVID-19	Evaluar de manera retrospectiva el uso de fórmulas enterales y parenterales con omega-3 en el desarrollo de la actual pandemia. Diseñar estudios de calidad elevada sobre el uso de estos nutrientes en COVID
Probióticos	Los probióticos tienen una modesta eficacia en el tratamiento de la diarrea asociada a antibióticos.	Los probióticos no previenen ni hay evidencia de que tengan eficacia sobre la infección por SARS-CoV-2	Sería interesante, en primer lugar, recabar datos retrospectivos del efecto de probióticos utilizados para la diarrea asociada a los tratamientos por COVID-19. Por otra parte, son necesarios estudios prospectivos para evaluar la utilidad de los probióticos en la prevención de la diarrea y la modulación de la enfermedad

de suplementos alimenticios mostró un discreto efecto sobre la mortalidad, aunque los efectos sobre la estancia en UCI y el tiempo de ventilador todavía precisa de mayor evidencia⁶³.

En el caso de la administración parenteral de este tipo de ácidos grasos se ha observado en la reducción de especies reactivas de oxígeno y citocinas proinflamatorias, aunque son necesarios más estudios clínicos para poder dilucidar su efecto⁶⁴.

Las distintas guías clínicas varían en sus planteamientos en cuanto a la recomendación de los ácidos grasos omega-3. Mientras que las guías de la American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) no realizan una recomendación clara⁶⁵, las guías clínicas del paciente crítico de la European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN) plantean que se puede considerar el uso de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 en el SDRA de manera individualizada³. Aun así no existen evidencias en el momento actual que avalen o descarten su uso en la neumonía o el SDRA producido por COVID-19.

Probióticos

Los probióticos se definen como microorganismos vivos que pueden conferir un beneficio al huésped, al administrarlos en cantidades adecuadas.

Se ha postulado el posible uso de algunos tipos de probióticos como *Lactobacillus rhamnosus* o *Bifidobacterium lactis* en el paciente con COVID-19 debido a la diarrea producida como síntoma de la enfermedad y como secuela del tratamiento antibiótico^{66,67}. La evidencia sobre la influencia de los probióticos en la diarrea relacionada con antibióticos es controvertida, el metaanálisis de 2012 de Hempel et al mostraba una modesta eficacia de este tratamiento⁶⁸, por el contrario el ensayo clínico de Allen et al de 2013 no mostró efecto alguno sobre la diarrea⁶⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Johns Hopkins University. «COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU)». ArcGIS. [Internet]. «COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU)». Disponible en: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
2. Cheung KS, Hung IF, Chan PP, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 3 de abril de 2020;

Por otra parte, estas sustancias tienen la capacidad de estimular la respuesta inmune aumentando la producción de anticuerpos⁷⁰. Existe evidencia sobre su efecto en distintas infecciones, así un metaanálisis de 2013 mostró una leve mejoría sobre su uso en el resfriado común⁷¹. Existen otros estudios en infecciones de tracto respiratorio superior con *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* han demostrado reducción en la severidad de la infección⁴⁵. Por otra parte, también se ha observado una relación entre el *bifidobacterium* y el aumento de la función inmune y la microbiota intestinal en los ancianos⁷².

>>CONCLUSIONES

Al analizar la evidencia científica existente con respecto a la utilización de nutrientes en el contexto de la infección por SARS-CoV-2 no existen suficientes estudios de calidad para hacer recomendaciones sobre alimentos o nutrientes específicos.

En la prevención de la enfermedad lo básico es mantener una dieta equilibrada para evitar situaciones de obesidad y un estado nutricional adecuado con un aporte de macronutrientes, micronutrientes y oligoelementos según las ingestas diarias recomendadas.

Tanto en la prevención como en el manejo de la enfermedad cualquiera que sea su gravedad los suplementos de nutrientes o complejos vitamínicos no están recomendados a menos que exista algún déficit.

Existen distintas hipótesis para la utilización de algunos nutrientes como la vitamina C, la vitamina D, el zinc y los ácidos grasos omega-3 pero son precisos estudios bien diseñados para poder valorar su utilización en dosis por encima de las ingestas diarias recomendadas para el tratamiento de la infección o la modulación de la inflamación.

3. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2019; 38 (1): 48-79.
4. Carda S, Invernizzi M, Bavikatte G, Bensmail D, Bianchi F, Deltombe T, et al. COVID-19 pandemic. What should PRM specialists do? A clinician's perspective. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2020;
5. Li T, Zhang Y, Gong C, Wang J, Liu B, Shi L, et al. Prevalence of malnutrition and analysis of related factors in elderly patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Eur J Clin Nutr.* 2020;
6. Liu G, Zhang S, Mao Z, Wang W, Hu H. Clinical significance of nutritional risk screening for older adult patients with COVID-19. *Eur J Clin Nutr.* 2020;
7. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Krznaric Z, Nitzan D, et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2020;
8. Schuetz P, Fehr R, Baechli V, Geiser M, Deiss M, Gomes F, et al. Individualised nutritional support in medical inpatients at nutritional risk: a randomised clinical trial. *Lancet Lond Engl.* 2019; 393 (10188): 2312-21.
9. Jin Y-H, Cai L, Cheng Z-S, Cheng H, Deng T, Fan Y-P, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res.* 2020; 7 (1): 4.
10. Briguglio M, Pregliasco FE, Lombardi G, Perazzo P, Banfi G. The Malnutritional Status of the Host as a Virulence Factor for New Coronavirus SARS-CoV-2. *Front Med.* 2020; 7: 146.
11. Fariñas F, Robles B. Guía sobre bulos de alimentación en el COVID-19 [Internet]. Salud sin Bulos. Disponible en: <https://saludsinbulos.com/coronavirus/bulos-alimentacion-covid19/>
12. El-Saber Batiha G, Magdy Beshbishy A, G Wasef L, Elewa YHA, A Al-Sagan A, Abd El-Hack ME, et al. Chemical Constituents and Pharmacological Activities of Garlic (*Allium sativum* L.): A Review. *Nutrients.* 2020; 12 (3).
13. Jang H-J, Lee H-J, Yoon D-K, Ji D-S, Kim J-H, Lee C-H. Antioxidant and antimicrobial activities of fresh garlic and aged garlic by-products extracted with different solvents. *Food Sci Biotechnol.* 2018; 27 (1): 219-25.
14. Woo H-M, Kang J-H, Kawada T, Yoo H, Sung M-K, Yu R. Active spice-derived components can inhibit inflammatory responses of adipose tissue in obesity by suppressing inflammatory actions of macrophages and release of monocyte chemoattractant protein-1 from adipocytes. *Life Sci.* 2007; 80 (10): 926-31.
15. Adams KK, Baker WL, Sobieraj DM. Myth Busters: Dietary Supplements and COVID-19. *Ann Pharmacother.* 2020; 1060028020928052.
16. Weng J-R, Lin C-S, Lai H-C, Lin Y-P, Wang C-Y, Tsai Y-C, et al. Antiviral activity of Sambucus Formosana Nakai ethanol extract and related phenolic acid constituents against human coronavirus NL63. *Virus Res.* 2019; 273: 197767.
17. Ulbricht C, Basch E, Cheung L, Goldberg H, Hammerness P, Isaac R, et al. An evidence-based systematic review of elderberry and elderflower (*Sambucus nigra*) by the Natural Standard Research Collaboration. *J Diet Suppl.* 2014; 11 (1):80-120.
18. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44 (1): 152-8.
19. Casas R, Sacanella E, Estruch R. The immune protective effect of the Mediterranean diet against chronic low-grade inflammatory diseases. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2014; 14 (4): 245-54.
20. Gray MS, Wang HE, Martin KD, Donnelly JP, Gutiérrez OM, Shikany JM, et al. Adherence to Mediterranean-style diet and risk of sepsis in the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) cohort. *Br J Nutr.* 2018; 120 (12): 1415-21.
21. Calatayud FM, Calatayud B, Gallego JG, González-Martín C, Alguacil LF. Effects of Mediterranean diet in patients with recurring colds and frequent complications. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017; 45 (5): 417-24.
22. Sergi D, Boulestin H, Campbell FM, Williams LM. The Role of Dietary Advanced Glycation End Products in Metabolic Dysfunction. *Mol Nutr Food Res.* 2020; e1900934.
23. Butler MJ, Barrientos RM. The impact of nutrition on COVID-19 susceptibility and long-term consequences. *Brain Behav Immun.* 2020.
24. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol.* 2020.
25. Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients.* 2020; 12 (4): 1181.
26. Carr A, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients.* 2017; 9 (11): 1211.
27. van Gorkom G, Klein Wolterink R, Van Elssen C, Wieten L, Germeeraad W, Bos G. Influence of Vitamin C on Lymphocytes: An Overview. *Antioxidants.* 2018; 7 (3): 41.

28. Kim Y, Kim H, Bae S, Choi J, Lim SY, Lee N, et al. Vitamin C Is an Essential Factor on the Anti-viral Immune Responses through the Production of Interferon- α/β at the Initial Stage of Influenza A Virus (H3N2) Infection. *Immune Netw.* 2013; 13 (2): 70.
29. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (1): CD000980.
30. Li J. Evidence is stronger than you think: a meta-analysis of vitamin C use in patients with sepsis. *Crit Care Lond Engl.* 2018; 22 (1): 258.
31. Nathens AB, Neff MJ, Jurkovich GJ, Klotz P, Farver K, Ruzinski JT, et al. Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients. *Ann Surg.* 2002; 236 (6): 814-22.
32. Cheng RZ. Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Med Drug Discov.* 2020; 5:100028.
33. Clinical Trials.
34. Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* 2011; 50 (3): 194-200.
35. Kara M, Ekiz T, Ricci V, Kara Ö, Chang K-V, Özçakar L. Scientific Strabismus» or Two Related Pandemics: COVID-19 & Vitamin D Deficiency. *Br J Nutr.* 2020; 1-20.
36. Jolliffe DA, Griffiths CJ, Martineau AR. Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013; 136: 321-9.
37. Dancer RCA, Parekh D, Lax S, D'Souza V, Zheng S, Bassford CR, et al. Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax.* 2015; 70 (7): 617-24.
38. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, Cusato J, De Nicolò A, Lucchini R, et al. 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients.* 2020; 12 (5).
39. Hastie CE, Mackay DF, Ho F, Celis-Morales CA, Katikireddi SV, Niedzwiedz CL, et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14 (4): 561-5.
40. Marik PE, Kory P, Varon J. Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection? *Med Drug Discov.* 2020; 100041.
41. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017; i6583.
42. Tian Y, Rong L. Letter: does vitamin D have a potential role against COVID-19? Authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;
43. Huang Z, Liu Y, Qi G, Brand D, Zheng SG. Role of Vitamin A in the Immune System. *J Clin Med.* 2018; 7(9).
44. Patel N, Penkert RR, Jones BG, Sealy RE, Surman SL, Sun Y, et al. Baseline Serum Vitamin A and D Levels Determine Benefit of Oral Vitamin A&D Supplements to Humoral Immune Responses Following Pediatric Influenza Vaccination. *Viruses.* 2019;11(10).
45. Jayawardena R, Sooriyaarachchi P, Chourdakis M, Jeewandara C, Ranasinghe P. Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14 (4): 367-82.
46. Lee GY, Han SN. The Role of Vitamin E in Immunity. *Nutrients.* 2018; 10 (11).
47. Meydani SN, Leka LS, Fine BC, Dallal GE, Keusch GT, Singh MF, et al. Vitamin E and respiratory tract infections in elderly nursing home residents: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 292 (7): 828-36.
48. Andreone P, Fiorino S, Cursaro C, Gramenzi A, Margotti M, Di Giammarino L, et al. Vitamin E as treatment for chronic hepatitis B: results of a randomized controlled pilot trial. *Antiviral Res.* 2001; 49 (2): 75-81.
49. Girodon F, Galan P, Monget AL, Boutron-Ruault MC, Brunet-Lecomte P, Preziosi P, et al. Impact of trace elements and vitamin supplementation on immunity and infections in institutionalized elderly patients: a randomized controlled trial. MIN. VIT. AOX. geriatric network. *Arch Intern Med.* 1999; 159 (7): 748-54.
50. Graat JM, Schouten EG, Kok FJ. Effect of daily vitamin E and multivitamin-mineral supplementation on acute respiratory tract infections in elderly persons: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288 (6): 715-21.
51. Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP, Aschner M, Gritsenko VA, Alekseenko SI, et al. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19 (Review). *Int J Mol Med.* 2020;
52. Science M, Johnstone J, Roth DE, Guyatt G, Loeb M. Zinc for the treatment of the common cold: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 2012; 184 (10): E551-561.
53. Hemilä H. Zinc lozenges and the common cold: a meta-analysis comparing zinc acetate and zinc gluconate, and the role of zinc dosage. *JRSM Open.* 2017; 8 (5): 2054270417694291.

54. Hemilä H, Fitzgerald JT, Petrus EJ, Prasad A. Zinc Acetate Lozenges May Improve the Recovery Rate of Common Cold Patients: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2017; 4 (2): ofx059.
55. Lin M-H, Moses DC, Hsieh C-H, Cheng S-C, Chen Y-H, Sun C-Y, et al. Disulfiram can inhibit MERS and SARS coronavirus papain-like proteases via different modes. *Antiviral Res.* 2018; 150: 155-63.
56. Xue J, Moyer A, Peng B, Wu J, Hannafon BN, Ding W-Q. Chloroquine is a zinc ionophore. *PloS One.* 2014; 9(10): e109180.
57. Derwand R, Scholz M. Does zinc supplementation enhance the clinical efficacy of chloroquine/hydroxychloroquine to win today's battle against COVID-19? *Med Hypotheses.* 2020; 142: 109815.
58. Turnlund JR, Jacob RA, Keen CL, Strain JJ, Kelley DS, Domek JM, et al. Long-term high copper intake: effects on indexes of copper status, antioxidant status, and immune function in young men. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79 (6): 1037-44.
59. Sansbury BE, Spite M. Resolution of Acute Inflammation and the Role of Resolvins in Immunity, Thrombosis, and Vascular Biology. *Circ Res.* 2016; 119 (1): 113-30.
60. Sharma S, Chhibber S, Mohan H, Sharma S. Dietary supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids ameliorates acute pneumonia induced by *Klebsiella pneumoniae* in BALB/c mice. *Can J Microbiol.* 2013; 59 (7): 503-10.
61. Singer P, Shapiro H. Enteral omega-3 in acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009; 12 (2): 123-8.
62. Li C, Bo L, Liu W, Lu X, Jin F. Enteral Immunomodulatory Diet (Omega-3 Fatty Acid, γ -Linolenic Acid and Antioxidant Supplementation) for Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2015; 7 (7): 5572-85.
63. Dushianthan A, Cusack R, Burgess VA, Grocott MP, Calder P. Immunonutrition for Adults With ARDS: Results From a Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *Respir Care.* 2020; 65 (1): 99-110.
64. García de Acilu M, Leal S, Caralt B, Roca O, Sabater J, Masclans JR. The Role of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in the Treatment of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Clinical Review. *Bio Med Res Int.* 2015; 2015: 653750.
65. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *J Parenter Enter Nutr.* 2016; 40 (2): 159-211.
66. Di Renzo L, Merra G, Esposito E, De Lorenzo A. Are probiotics effective adjuvant therapeutic choice in patients with COVID-19? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020; 24 (8): 4062-3.
67. Mak JWY, Chan FKL, Ng SC. Probiotics and COVID-19: one size does not fit all. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 24 de abril de 2020;
68. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JNV, Shanman R, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2012; 307 (18):1959-69.
69. Allen SJ, Wareham K, Wang D, Bradley C, Hutchings H, Harris W, et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Lond Engl.* 2013; 382 (9900): 1249-57.
70. Kanauchi O, Andoh A, AbuBakar S, Yamamoto N. Probiotics and Paraprobiotics in Viral Infection: Clinical Application and Effects on the Innate and Acquired Immune Systems. *Curr Pharm Des.* 2018; 24 (6): 710-7.
71. Kang E-J, Kim SY, Hwang I-H, Ji Y-J. The effect of probiotics on prevention of common cold: a meta-analysis of randomized controlled trial studies. *Korean J Fam Med.* 2013; 34 (1): 2-10.
72. Akatsu H, Iwabuchi N, Xiao J-Z, Matsuyama Z, Kurihara R, Okuda K, et al. Clinical effects of probiotic *Bifidobacterium longum* BB536 on immune function and intestinal microbiota in elderly patients receiving enteral tube feeding. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013; 37 (5): 631-40.