



Revisión

Influencia de la dieta en el riesgo de infección y de gravedad de la COVID-19: una revisión sistemática

Influence of diet in COVID-19 infection and severity risk: a systematic review

Ester Leno-Durán¹, Marcos Micha Mabale², Marina García-Pérez², Aurora Bueno-Cavanillas^{2,3,4}, Rocío Barrios-Rodríguez^{2,3,4}, Pilar Requena^{2,3,4}

¹Departamento de Obstetricia y Ginecología. Universidad de Granada. Granada. ²Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Granada. Granada.

³Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibsGRANADA). Granada. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid

Resumen

Introducción: el riesgo y/o el pronóstico de la COVID-19, causado por el virus SARS-CoV-2, se han relacionado con enfermedades crónicas como obesidad, diabetes *mellitus* y enfermedades cardiovasculares, siendo la dieta de mala calidad un factor predisponente para estas enfermedades.

Objetivo: sintetizar la evidencia científica sobre el efecto de la dieta en el riesgo de infección por SARS-CoV-2 y de COVID-19 grave.

Métodos: revisión sistemática realizada siguiendo las guías PRISMA. La búsqueda bibliográfica se hizo en las bases de datos Web of Science, Scopus y Medline (a través del buscador PubMed). El análisis del riesgo de sesgo se realizó mediante las escalas *Newcastle-Ottawa* y *Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross-Sectional Studies*.

Resultados: se incluyeron 14 estudios. Una buena adherencia a la dieta mediterránea se asoció con una disminución del riesgo de infección por SARS-CoV-2 (razón de momios RM = 0,44; IC 95 %: 0,22-0,88, para adherencia alta *versus* baja, y RM significativas de 0,88 y 0,95 en los estudios que analizaron la adherencia de forma cuantitativa) pero no con la gravedad de la COVID-19. Una dieta basada en plantas presentó una asociación protectora frente a la infección y la enfermedad grave. Concretamente, un alto consumo de verdura, legumbres y cereales, y una baja ingesta de lácteos y carnes rojas mostraron un efecto protector frente a la infección y/o la COVID-19 grave, según el estudio. Los suplementos vitamínicos y probióticos también disminuyeron el riesgo de infección.

Conclusión: la evidencia disponible sugiere que una dieta saludable, basada en un patrón de dieta mediterránea o en alimentos vegetales, con consumo de lácteos y carnes rojas moderado, ejerce un efecto protector frente a la COVID-19.

Palabras clave:

Dieta. Dieta mediterránea.
COVID-19. SARS-CoV-2.
Nutrientes.

Recibido: 20/09/2022 • Aceptado: 30/11/2022

Autoría: Marcos Micha Mabale y Marina García-Pérez contribuyeron por igual.

Financiación: Universidad de Granada. Plan Propio de Investigación. Proyectos de Investigación Precompetitivos para Jóvenes Investigadores del Plan Propio 2021. PP/JIA2021-36. El financiador no participó en el proceso de revisión, solo en la financiación de las cuotas de la revista.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés en esta revisión sistemática.

Leno-Durán E, Micha Mabale M, García-Pérez M, Bueno-Cavanillas A, Barrios-Rodríguez R, Requena P. Influencia de la dieta en el riesgo de infección y de gravedad de la COVID-19: una revisión sistemática. *Nutr Hosp* 2023;40(2):444-456

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04448>

Correspondencia:

Pilar Requena. Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Campus Universitario de Cartuja. 18071 Granada
e-mail: prequena@ugr.es

Abstract

Introduction: the risk and/or prognosis of COVID-19, caused by the SARS-CoV-2 virus, have been related to chronic diseases such as obesity, diabetes *mellitus*, and cardiovascular diseases, with poor-quality diet being a predisposing factor for these diseases.

Objective: to synthesize the scientific evidence on the effect of diet on the risk of SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19.

Methods: a systematic review was carried out following the PRISMA guidelines. The bibliographic search was made in the databases Web of Science, Scopus and Medline (through the PubMed search engine). Risk of bias analysis was performed using the Newcastle-Ottawa and Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross-Sectional Studies scales.

Results: 14 studies were included. Good adherence to the Mediterranean diet was associated with a decreased risk of SARS-CoV-2 infection (OR = 0.44; 95 % CI, 0.22-0.88, for high versus low adherence, and significant ORs of 0.88 and 0.95 in studies that analyzed adherence quantitatively) but not with the severity of COVID-19. A plant-based diet also had a protective association against both COVID-19 infection and severity. Specifically, a high consumption of vegetables, legumes and cereals, and a low intake of dairy products and red meat showed a protective effect against infection and/or COVID-19 severity, depending on the study. Vitamin and probiotic supplements also lowered the risk of infection.

Conclusion: the available evidence suggests that a healthy diet, based on a Mediterranean or plant-based diet, with moderate consumption of dairy and red meat, exerts a protective effect against COVID-19.

Keywords:

Diet. Mediterranean diet.
COVID-19. SARS-CoV-2.
Nutrients.

INTRODUCCIÓN

La pandemia de COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2 se encuentra todavía en curso, afectando a la salud y economía de las personas, y modificando el estilo de vida en todo el mundo. Desde el 31 de diciembre de 2019 que se comunicó el primer brote de COVID-19 a la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1) hasta la fecha de septiembre de 2022, la pandemia ha causado más de 603 millones de casos y 6,49 millones de fallecidos (2).

Para la primera variante del SARS-CoV-2, durante la primera onda epidémica, la letalidad de la infección se estableció en un 6-7 % a nivel global, llegando a superar el 10 % en España, Italia y Suecia (3). Los principales factores de riesgo de enfermedad grave y/o fallecimiento que se han descrito son el sexo (masculino), la edad y ciertas comorbilidades como la obesidad, la hipertensión, la diabetes y el cáncer (4-6).

Aunque la aparente menor virulencia de las nuevas variantes del virus, junto con la inmunidad (natural y artificial) adquirida por la población, parece haber disminuido la morbimortalidad de la enfermedad (7), siguen produciéndose ondas epidémicas con resultados adversos, especialmente en las poblaciones envejecidas y con elevada prevalencia de obesidad y sus enfermedades cardiometabólicas asociadas.

Una dieta inadecuada es un factor predisponente a enfermedades crónicas como obesidad, diabetes *mellitus* y enfermedades cardiovasculares (8,9). Estas patologías presentan un estado proinflamatorio crónico (10) que posiblemente contribuye al aumento de la cascada de citoquinas que se ha detectado en casos graves de COVID-19 (11,12), ofreciendo una explicación al peor resultado de salud en los pacientes con dichas comorbilidades (6). Además, la desnutrición afecta al sistema inmunológico (13,14), por lo que una dieta insuficiente podría ser también un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones respiratorias como la COVID-19 (15).

La dieta mediterránea (DMed) es un patrón dietético saludable que se ha relacionado con bajas tasas de enfermedades crónicas (16-19). De hecho, ha demostrado reducir la inflamación y mejorar el perfil lipídico (20), por lo que se ha postulado que una mayor adherencia a la DMed podría representar un factor

protector frente a la infección por COVID-19 y/o el agravamiento de la enfermedad (21). De la misma manera, otros patrones de dieta saludables podrían proteger frente a la COVID-19 grave. Por este motivo, el objetivo de este trabajo fue sintetizar la evidencia científica sobre el efecto de la dieta en el riesgo de infección por SARS-CoV-2 y de COVID-19 grave mediante la realización de una revisión sistemática.

MATERIALES Y MÉTODOS

La realización de la revisión sistemática se basó en la guía para la publicación de revisiones sistemáticas PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis*) (Tabla suplementaria I). La pregunta de investigación se formuló siguiendo el formato PECO: P) Población/Paciente: personas de cualquier edad; E) Exposición: una dieta saludable u óptima; C) Comparación: dieta no saludable; O) Resultados (*outcome*): riesgo y pronóstico de la infección por COVID-19, medida mediante gravedad, parámetros analíticos, mortalidad, complicaciones, duración de la hospitalización y/o salida/entrada en la unidad de cuidados intensivos.

La búsqueda se realizó independientemente por dos autores (MMM y MGP) el 24/02/2022. Se usaron tres bases de datos, Web of Science, Scopus y Medline (a través del buscador PubMed). Para la estrategia de búsqueda se usaron los operadores booleanos "AND" y "OR" y los siguientes términos o sus equivalentes: *diet, mediterranean diet, nutritional status, food quality, SARS-CoV-2, COVID-19, Coronavirus, 2019-new coronavirus, incidence, risk, relative risk, odds ratio, prognosis, evolution, mortality, lethality, severity, hospitalization, intensive care unit, death*. El algoritmo completo de búsqueda para cada base de datos está detallado en la tabla suplementaria II. Por último, se realizó una búsqueda basada en el principio de bola de nieve.

Los criterios de inclusión de los artículos fueron: a) artículos escritos en inglés o español; b) artículos publicados después del 2020. Se excluyeron las revisiones narrativas, revisiones sistemáticas o metaanálisis, estudios de casos, comentarios, cartas al editor, estudios realizados en animales, estudios que abordaban otros factores del estilo de vida que no incluían la dieta, y estudios en los que se medía exclusivamente la ingesta dietética

sin determinar su calidad. Los artículos se seleccionaron primero por título y resumen, y en una segunda criba, por la lectura del texto completo.

La selección de artículos la realizaron dos autores de manera independiente (MMM y MGP); en caso de discrepancia, se resolvió la duda consultando con un tercer autor (PR). Se extrajeron los siguientes datos: título, primer autor, lugar de realización del estudio, tipo de diseño epidemiológico del estudio, tamaño muestral, método de medición de la dieta, principales características de la muestra, tiempo de seguimiento, método de medición de la variable resultado, resultados principales, realización o no de análisis ajustado y variables de ajuste, así como las principales conclusiones y limitaciones del estudio. En caso de existir varios modelos analíticos, se escogió aquel con mayor nivel de ajuste por variables confusoras. Y en caso de existir varias definiciones de infección, se escogió la más objetiva, es decir, aquella basada en pruebas analíticas o historias clínicas. La extracción de datos la realizaron tres autores de manera independiente (ELD, MMM y MGP) en una hoja Excel; en caso de discrepancia, se resolvió la duda consultando con un tercer autor (PRM).

El riesgo de sesgo, también llamado calidad metodológica, de los estudios individuales incluidos se evaluó mediante las herramientas "Newcastle-Ottawa Scale" (NOS) (22), para los estudios longitudinales observacionales, y la escala "Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross-Sectional Studies" (JBI) para los estudios transversales analíticos (23). La escala NOS contiene ocho ítems divididos en tres dimensiones: selección, comparabilidad y, según el tipo de estudio, resultado (estudios de cohortes) o exposición (estudios de casos y controles). Se utiliza un sistema de puntos para proporcionar una evaluación semicuantitativa de la calidad del estudio, de modo que los estudios de mayor calidad reciben un máximo de un punto por cada ítem, con la excepción del ítem sobre comparabilidad, que permite la concesión de dos puntos. Así, la puntuación final oscila de cero a nueve puntos. La escala JBI utiliza ocho criterios para evaluar la calidad metodológica general de un estudio. Los criterios incluyen: criterios de inclusión de la muestra; descripción de temas y escenarios; medida de exposición válida y fiable; medida objetiva y estándar de la condición; identificar factores de confusión; estrategias para hacer frente a los factores de confusión; medida de resultado válida y fiable; y análisis estadístico adecuado. La puntuación final oscila entre 0 y 8 puntos.

No existe un criterio de clasificación para la calidad de los estudios. Para facilitar la interpretación, se clasificó el resultado de la calidad metodológica, independientemente de la escala usada, como: baja (0-3 puntos), media (4-6 puntos) y alta (> 6 puntos).

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

El proceso detallado de los resultados de búsqueda y selección de artículos se recoge en la figura 1. Se identificaron 5137 estudios en las bases de datos consultadas. Tras la eliminación

de duplicados, quedaron 3155 artículos para el análisis del título y del resumen. De estos, 3055 fueron eliminados tras la lectura del título/resumen por no corresponder con la pregunta PECO o no cumplir los criterios de selección. De los 100 artículos restantes, que fueron evaluados por texto completo, 13 estudios (24-36) fueron seleccionados por cumplir con los criterios de selección. A través de la estrategia de búsqueda en bola de nieve se añadió un artículo, por lo que el número total de artículos seleccionados fue de 14 (29).

De los 14 estudios, en 4 se abordó la relación entre la DMed y la COVID-19; en 3 estudios, otros patrones dietéticos; en 9 se estudió la asociación entre grupos de alimentos o nutrientes específicos y la COVID-19; y en 2 se analizó el efecto del uso de suplementos dietéticos y la COVID-19. No se encontró ningún estudio experimental y hubo 3 estudios ecológicos. Los 11 estudios no ecológicos incluyeron 1465256 participantes (rango desde 206 a 592571 pacientes), con 6 estudios de cohortes, 2 de casos y controles, y 3 transversales. La calidad de los estudios individuales se valoró como media en 7 estudios y como alta en 4 estudios (Tablas I, II y III). La puntuación detallada (para cada ítem) del análisis de calidad de los artículos evaluados se describe en las tablas suplementarias III, IV y V.

PATRONES DIETÉTICOS Y COVID-19

Efecto de la adherencia a la DMed en el riesgo de COVID-19

En 4 de los estudios se analizó la asociación entre la adherencia a la DMed y el riesgo de infección por SARS-CoV-2 (24-27); además, uno de ellos también determinó el riesgo de mortalidad asociada (26). Dos de ellos fueron estudios de cohortes (24,27), uno transversal (25) y uno ecológico (26). Sus características se describen en la tabla I.

Los resultados recogidos en los 3 estudios individuales indican que la adherencia a la DMed tiene una asociación protectora frente a la infección por SARS-CoV-2, con una razón de momios (RM, también conocida por el término inglés *odds ratio*) = 0,44; IC 95 %: 0,22-0,88 (27) cuando se compara la alta adherencia con la baja; y con RM = 0,88; IC 95 %: 0,81-0,97 (24) y RM = 0,95; IC 95 %: 0,91-0,99 (25) por cada punto de más en la escala de adherencia. Cabe destacar que, en el último estudio, los autores calculan la RM de no estar infectado; aquí se ha calculado el inverso, es decir, la RM de estar infectado, para mejor comparabilidad con el resto de estudios. Ninguno de los tres estudios encontró asociación entre la adherencia a la DMed y la gravedad de la COVID-19.

El análisis de la calidad de los artículos demostró que estos tres artículos tenían una calidad media, debido principalmente al uso de cuestionarios autoadministrados para la medición de la exposición (dieta) y del resultado (COVID-19), y de la falta de comparabilidad con la población general al usar cohortes con características muy específicas o bien omitir información sobre los criterios de selección.

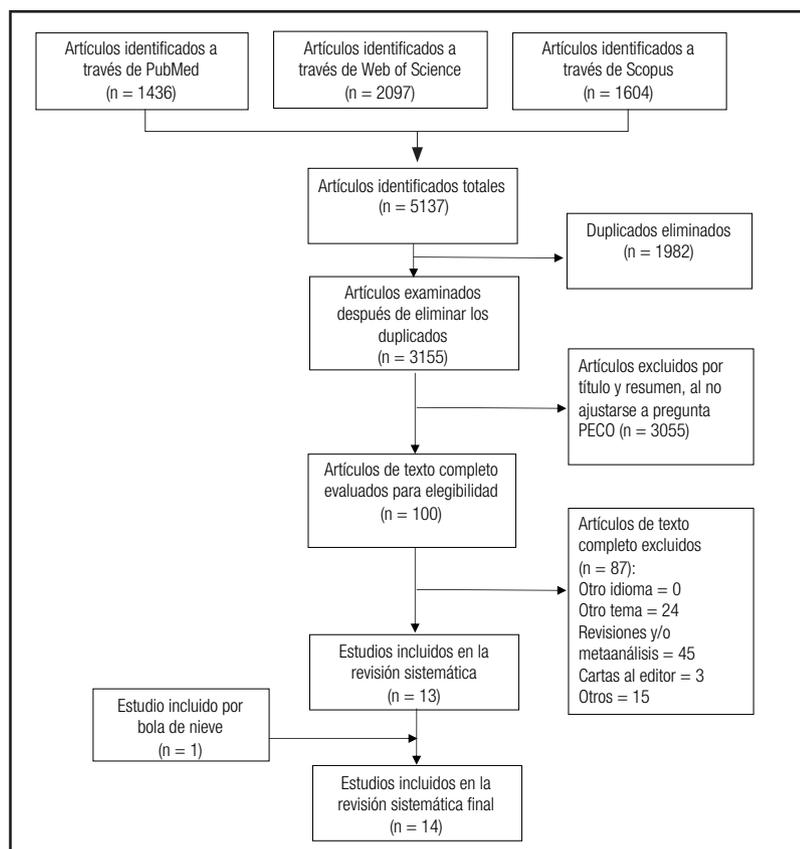


Figura 1. Diagrama de flujo de la revisión sistemática.

Tabla I. Características de los estudios que miden la adherencia a la dieta mediterránea (DM)

Referencia / País	Tipo de estudio / Tamaño muestral	Medición dieta-escala adherencia DM / Medición COVID-19	Análisis ajustado / Variables de ajuste	Calidad Puntuación
Pérez-Araluce et al., (2022) / España (26)	Cohortes, prospectivo / 9485	CFA autoadministrado – <i>Mediterranean diet score</i> / Cuestionario autoadministrado	Sí / Edad, sexo, años de estudios universitarios, estado civil, hábito tabáquico, IMC, actividad física, tiempo de seguimiento, comorbilidades	Media 5
El Khoury et al., (2021) / Líbano (24)	Transversal / 399	CFA autoadministrado – <i>MedDiet score</i> / Cuestionario autoadministrado	Sí / Edad, comorbilidades	Media 4
Ponzo et al., (2021) / Italia (23)	Cohortes, retrospectivo / 900	CFA autoadministrado – <i>Medi-lite score</i> / Cuestionario autoadministrado	Sí, variables significativas (regresión <i>stepwise</i>) / <i>Modelo 1</i> – <i>Medi-lite score</i> : ingesta carbohidratos, ingesta grasas saturadas, ingesta proteica, ingesta fibra. <i>Modelo 2</i> – componentes DM: ingesta carbohidratos, ingesta grasas saturadas, ingesta proteica, ingesta fibra, ingesta fruta, ingesta verdura, ingesta cereales, ingesta aceite de oliva	Media 5
Greene et al., (2021) / Múltiples países, CC. AA. España (25)	Ecológico / CC. AA. España y 24 países	<i>Mediterranean Adequacy Index score</i> / Diferentes bases de datos para cada país	Sí / <i>Modelo Regiones España</i> : ingresos económicos del hogar, nivel educativo, número de habitaciones por persona en hogar, exposición a contaminación aire, escala satisfacción personal autopercebida. <i>Modelo 24 países</i> : ingresos económicos del hogar, nivel educativo, número de habitaciones por persona en hogar, exposición a contaminación aire, escala satisfacción personal autopercebida, actividad física	NA

CFA: cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos. IMC: índice de masa corporal. NA: no aplicable.

Tabla II. Características de los estudios que miden otros patrones, grupos de alimentos y/o nutrientes

Referencia / País	Tipo de estudio / Tamaño muestral	Medición dieta / Medición COVID-19	Análisis ajustado / Variables de ajuste	Calidad Puntuación
Deschasaux-Tanguy et al., (2021) / Francia (29)	Cohortes, retrospectivo / 7766	Registro dietético 24 h (6 en dos años previos a pandemia) / Anticuerpos anti-COVID-19	Sí / Sexo, edad, nivel educativo, situación laboral, hábito tabáquico, presencia de hijos y/o nietos en el hogar, zona residencial, actividad física, comorbilidades, área geográfica, IMC, tiempo de seguimiento, número registros dietéticos, ingesta calórica, consumo de alcohol	Media 6
Tavakol et al., (2021) / Irán (35)	Transversal / 206	CFA mediante entrevista / Historias clínicas	No	Media 5
Kim et al., (2021) / Múltiples países (37)	Casos y controles / 2884	CFA autoadministrado / Cuestionario autoadministrado	Sí / Edad, sexo, raza/etnia, país, especialidad médica, hábito tabáquico, actividad física, IMC, comorbilidades	Alta 7
Merino et al., (2021) / Reino Unido y EE. UU. (34)	Cohortes, prospectivo / 592571	CFA autoadministrado / Cuestionario autoadministrado	Sí / Edad, sexo, raza/etnicidad, país, fecha reclutamiento, deprivación socio-económica, densidad de población, contacto pacientes COVID-19, comorbilidades, IMC, hábito tabáquico, actividad física	Media 6
Abdulah et al., (2020) / Múltiples países (32)	Ecológico / 158 países	<i>Global Dietary Database</i> / Registro Organización Mundial de la Salud	No	NA
Li et al., (2021) / Múltiples países (33)	Ecológico / 155 países	Registros estatales de consumo de alimentos / Registro <i>Johns Hopkins Coronavirus Resource Center</i>	No	NA
Ahmadi et al., (2021) / Reino Unido (33)	Cohortes, prospectivo / 468569	CFA autoadministrado / registro estatal	Sí / Edad, sexo, deprivación socio-económica, etnia, IMC, uso de corticoides, comorbilidades	Alta 8
Mohseni et al. (2021) / Irán (28)	Casos y controles, retrospectivo / 505	CFA mediante entrevista / Historias clínicas	Sí / Actividad física, IMC, ingesta calórica, consumo suplementos dietéticos	Alta 7

CFA: cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos. IMC: índice de masa corporal. NA: no aplicable.

Tabla III. Características de los estudios que miden suplementos dietéticos

Referencia / País	Tipo de estudio / Tamaño muestral	Medición dieta / Medición COVID-19	Análisis ajustado / Variables de ajuste	Calidad Puntuación
Louca et al., (2021) / Reino Unido (30)	Cohortes, retrospectivo / 372720	Cuestionario autoadministrado / Cuestionario autoadministrado	Edad, sexo, IMC, etnia, comorbilidades, hábito tabáquico, deprivación socio-económica, estado de salud	Media 6
Aldwihi et al. (2021) / Arabia Saudita (31)	Transversal / 738	Entrevista telefónica / Registro estatal	Edad, sexo, IMC, estado civil, comorbilidades	Alta 8

IMC: índice de masa corporal.

Por otro lado, en el estudio ecológico (26), usando un modelo ajustado por factores de bienestar, se observó que la adherencia a la DMed se asoció negativamente tanto con los casos de COVID-19 ($\beta = -0,032$; error estándar $-EE = 0,014$; $p = 0,045$) como con las muertes relacionadas con la enfermedad

($\beta = -0,003$; $EE = 0,001$; $p = 0,043$) en 17 regiones de España. Sin embargo, al estudiar los 23 países de la OCDE, solo se encontró una asociación negativa significativa con el riesgo de mortalidad por COVID-19 ($\beta = -0,597$; $EE = 0,176$; $p = 0,010$) pero no con el de infección.

Otros patrones dietéticos y COVID-19

Otros tres estudios abordaron el efecto de un patrón dietético saludable en la COVID-19 (Tabla II). Un estudio de cohortes de calidad alta (28) no encontró asociación entre la dieta y la mortalidad por COVID-19. Los otros dos estudios, de calidad media y alta, encontraron que una dieta basada en el consumo de productos vegetales reduce el riesgo de padecer COVID-19 (35,37). Así, en un estudio de casos y controles dirigido a los trabajadores sanitarios de 6 países diferentes se observó que la dieta vegetariana o a base de plantas reducía en un 72 % (RM = 0,28; IC 95 %: 0,10-0,82) la probabilidad de padecer COVID-19 moderada o grave, y la dieta a base de plantas y pescado reducía el riesgo en un 59 % (RM = 0,41; IC 95 %: 0,16-0,99) (37). Estos resultados son avalados por el otro estudio de cohortes, donde se observó que una dieta de calidad basada en el consumo de productos vegetales disminuyó el riesgo de padecer COVID-19 (HR = 0,91; IC 95 %: 0,88-0,94) y COVID-19 grave (HR = 0,59; IC 95 %: 0,47-0,74) (35).

Grupos de alimentos, nutrientes y COVID-19

Se han encontrado un total de 8 artículos que analizan el efecto del consumo de grupos de alimentos y/o nutrientes específicos en la COVID-19, cuyas características se describen en la tabla II. La calidad de estos artículos fue media o alta. Además, algunos de los artículos que medían el efecto de la adherencia a la DMed también estudiaron grupos específicos de alimentos y/o nutrientes.

En sintonía con los dos estudios que evaluaron patrones dietéticos basados en plantas, un estudio de cohortes prospectivo observó que el consumo de frutas y verduras se asociaba con un menor riesgo de infección por SARS-CoV-2 (RM = 0,85; IC 95 %: 0,74-0,97) (30). Igualmente, en un estudio ecológico (llevado a cabo en 154 países más los 50 estados de Estados Unidos) se vio una asociación significativa e inversa entre el consumo de verdura y el riesgo de COVID-19 y muertes asociadas ($\beta = -7,2 \times 10^{-4}$ y $\beta = -3,1 \times 10^{-3}$, respectivamente; variables seleccionadas en una regresión Lasso, valores p o intervalos de confianza no indicados) (34). No obstante, aunque no se han hallado estudios que encuentren una asociación positiva (de riesgo) entre el consumo de verdura y el COVID-19, 5 estudios no encontraron una asociación significativa (ni negativa ni positiva) entre ambas variables (24,25,27,29,36).

Con respecto al consumo de fruta, en dos estudios ecológicos (33,34) se encontró una asociación positiva entre el consumo de frutas y el riesgo de COVID-19 ($\beta = 0,237$; $p = 0,006$ y $\beta = 0,003$; regresión Lasso, valor p no proporcionado) pero una asociación negativa entre la mortalidad por COVID-19 y el consumo de frutas ($\beta = -0,226$; $p = 0,047$). Estos resultados van en sintonía con los de Tavakol y cols., que relacionaron el consumo de fruta con la reducción de la severidad en la enfermedad ($p = 0,020$) (36). Por último, otros estudios llevados a cabo por Pérez-Araluce y cols., El Khoury y cols., Mohseni y cols., Ponzó

y cols. y Kim y cols. no encontraron ninguna relación entre el consumo de frutas y la COVID-19 (24,25,27,29,37).

En línea con los resultados descritos sobre los grupos de alimentos vegetales, la alta ingesta de legumbres se ha relacionado con una disminución en la tasa tanto de infección ($\beta = -0,145$; $p = 0,038$) como de mortalidad ($\beta = -0,176$; $p = 0,046$) (33), si bien Pérez-Araluce y cols. (27), Deschasaux-Tanguy y cols. (30), El Khoury y cols. (25), Ponzó y cols. (24) y Mohseni y cols. (29) no encontraron relación entre el consumo de legumbres y la COVID-19.

Otro grupo de alimentos de origen vegetal que puede tener un efecto protector en la COVID-19 por los nutrientes que contienen son los cereales. Ponzó y cols. detectaron que el consumo de cereales está inversamente relacionado con el riesgo de infección por SARS-CoV-2 (RM = 0,64; IC 95 %: 0,45-0,90) (24). Esta asociación no fue comprobada en otros dos estudios que analizaron este grupo de alimentos (25,27).

Con respecto a las grasas de adición, destaca el papel del aceite de oliva; en dos estudios, los casos de COVID-19 consumían menos aceite oliva que los controles sin dicha enfermedad (consumo de aceite de oliva en infectados = $1,59 \pm 0,66$ y en no infectados = $1,74 \pm 0,55$, sobre una puntuación máxima de 2 puntos, $p = 0,004$; y consumo diario de aceite de oliva: infectados = 18,7 % y no infectados = 33,3 %, $p = 0,004$) (24,25). No obstante, Pérez-Araluce et al. no encontraron ningún efecto asociado al aceite de oliva (27).

Entre los alimentos que se han relacionado con un aumento del riesgo de infección por COVID-19 se encuentran los de origen animal. Así, en el estudio de Kim y cols. (37), la dieta con mayor consumo de carne roja y procesada y de aves fue más frecuente en los casos de COVID-19 graves (21,7 %) que en los leves (14,2 %, $p = 0,040$). Sin embargo, no está claro el efecto de la carne de ave sobre la COVID-19. En un estudio transversal, el consumo elevado (≥ 17 veces al mes) fue más frecuente en los casos de COVID-19 (17,3 %) que en los controles (7,2 %, $p = 0,014$) (25); por el contrario, en otro estudio transversal, el consumo elevado de carne de ave (≥ 3 veces por semana) fue más frecuente en las personas con enfermedad moderada (53 %) que en aquellas con enfermedad grave (29 %, $p = 0,050$) (36). Por otra parte, otros 2 trabajos que han examinado el consumo de carne no han encontrado relación con la COVID-19 (24,29).

Otro grupo de alimentos de origen animal que se ha asociado con un aumento del riesgo de infección por COVID-19 son los productos lácteos (RM = 1,19; IC 95 %: 1,06-1,33) y, por ende, elementos como el calcio (RM = 1,16; IC 95 %: 1,01-1,35) (30). Igualmente, Pérez-Araluce y cols. (27) observaron que el menor consumo de productos lácteos enteros disminuyó el riesgo de infección por COVID-19 (RM = 0,65; IC 95 %: 0,33-0,94), del mismo modo que el yogur, aunque en este caso el resultado no fue significativo. Estos resultados son avalados por los dos estudios ecológicos, en los que se determinó que la leche y el calcio ($\beta = 0,045$; $p = 0,010$ y $\beta = 0,113$; $p = 0,003$, respectivamente) (33) o los productos lácteos en general ($\beta = 0,001$; regresión Lasso, valor p no proporcionado) (34) aumentaron el riesgo

de infección y/o de mortalidad asociada. Por el contrario, Mohseni y cols. encontraron un efecto protector entre la ingesta de yogur (RM = 0,74; IC 95 %: 0,56-0,98) pero no de leche (RM = 0,78; IC 95 %: 0,52-1,17) y la aparición de sintomatología de COVID-19 (29). Por último, cabe mencionar que otros estudios no han encontrado relación entre la COVID-19 y los productos lácteos (24,25,36,37).

En otro grupo de artículos se analizó el efecto de nutrientes específicos en la COVID-19. Concretamente, la probabilidad de infección por SARS-CoV-2 disminuyó con un consumo alto de vitamina B9 (RM = 0,84; IC 95 %: 0,72-0,98), vitamina C (RM = 0,86; IC 95 %: 0,75-0,98), vitamina K (RM = 0,86; IC 95 %: 0,74-0,99) y fibra (RM = 0,84; IC 95 %: 0,72-0,98) (30). En otro estudio ecológico se observó que, aunque la vitamina D y la vitamina K estaban asociadas a menores tasas de infección y/o de fallecimientos debidos a la COVID-19, la vitamina C y B se relacionaban con un aumento de dichas tasas (34).

Por último, en un estudio ecológico se asoció el elevado consumo de bebidas azucaradas con un mayor riesgo de infección por COVID-19 ($\beta = 0,340$; $p < 0,001$) (33). Del mismo modo, las dietas a base de vegetales en las que se observó un menor consumo de bebidas azucaradas ($p = 0,010$) se relacionaron con una menor gravedad de la COVID-19 (37).

Utilización de suplementos dietéticos frente al COVID-19

Dos artículos analizaron la utilización de suplementos dietéticos en el desarrollo de COVID-19 (Tabla III). El primero es un estudio de cohortes, de calidad media (6 puntos), donde se evaluaba de forma retrospectiva y autorreferida el consumo de suplementos en los 3 meses previos y el riesgo de infección por SARS-CoV-2 (31). El segundo estudio, de carácter transversal y calidad alta (8 puntos), evaluó el consumo de suplementos durante la infección y el riesgo de hospitalización, recogiendo la información mediante entrevista e historia clínica, respectivamente.

El consumo de complejos vitamínicos generales disminuyó el riesgo de infección (RM = 0,87; IC 95 %: 0,84-0,90) (31). Entre las vitaminas, los dos estudios mostraron datos relativamente contradictorios con respecto a los suplementos de vitamina D; uno de ellos encontró una asociación negativa para el riesgo de hospitalización (RM = 0,91; IC 95 %: 0,88-0,94) (32) y el otro, asociación positiva para el riesgo de infección (RM = 1,89; IC 95 %: 1,20-2,98) (31). Otra vitamina suplementada de manera individual que mostró una asociación negativa con el riesgo de hospitalización por COVID-19 fue la vitamina C (RM = 0,51; IC 95 %: 0,33-0,79) (32). En sintonía con este resultado, la suplementación natural con limón y la naranja (alimentos ricos en vitamina C) también mostró un efecto protector frente a la hospitalización (RM = 0,54; IC 95 %: 0,33-0,88) (32).

Otros suplementos cuyo consumo mostró una asociación estadísticamente significativa con la COVID-19 fueron los probióticos (RM = 0,86; IC 95 %: 0,81-0,92) y los ácidos grasos

omega-3 (RM = 0,88; IC 95 %: 0,84-0,92). Ambos mostraron una reducción del riesgo de infección por SARS-CoV-2 (31) y, a su vez, el consumo de menta (RM = 0,53; IC 95 %: 0,31-0,90) se asoció con una menor hospitalización de los pacientes con COVID-19 (32).

DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática se ha buscado sintetizar la evidencia científica disponible sobre la asociación de la dieta, estudiada como patrón dietético, grupos de alimentos, nutrientes específicos y suplementos dietéticos, con el riesgo y/o pronóstico de la COVID-19.

Los resultados encontrados sobre el efecto de la DMed sobre el número de casos de COVID-19 son consistentes, mostrando un efecto protector de la misma en los 4 estudios. Estos resultados pueden explicarse de dos maneras. Por un lado, la DMed podría tener un efecto directo sobre el sistema inmune, ayudando a combatir la infección. En este sentido, la DMed tiene componentes inmunomoduladores y antiinflamatorios como vitaminas, polifenoles, fibra y ácidos grasos no saturados e insaturados como el omega-3 (23-26) que podrían tener un papel importante en la respuesta inmunitaria (23,24,26,36). Una fuente importante de estos nutrientes en la DMed es el aceite de oliva y cabe destacar que dos de los tres estudios individuales asociaron un mayor consumo de este alimento con un menor riesgo de COVID-19 (23,24), lo que podría deberse a su contenido en vitamina E, además de a sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias.

Por otro lado, el efecto de la DMed podría ser indirecto y deberse al conocido efecto protector de este patrón sobre las comorbilidades que se asocian a un peor pronóstico de la COVID-19, como obesidad, diabetes y enfermedad cardiovascular (15-18). A la luz de los resultados de los estudios encontrados, esto parece menos probable, ya que ninguno de los tres estudios individuales encontró asociación entre la adherencia a la DMed y la gravedad de la COVID-19, y dos de ellos realizaron un análisis multivariable controlando precisamente dichas comorbilidades. Pero este efecto de la DMed sobre las comorbilidades podría ser suficiente para disminuir la probabilidad de un diagnóstico, especialmente cuando este se recogió mediante cuestionarios autoadministrados y en la primera onda epidémica, donde los test se realizaban solo a pacientes de COVID-19 graves/sintomáticos.

Se han encontrado otros estudios que abordan la medida de la dieta en su globalidad. Un estudio de cohortes (28) no encontró asociación entre la dieta y la mortalidad por COVID-19. Pese a que fue de calidad alta, cabe destacar que, en este estudio, la dieta se evaluó en el reclutamiento, que aconteció entre 2006 y 2010, por lo que los hábitos alimentarios podrían haber cambiado hasta que aconteció la pandemia. Otros dos estudios encontraron un efecto protector de la dieta a base de plantas frente al riesgo y/o gravedad de la COVID-19. Pese a las limitaciones de estos dos estudios, en los que tanto la dieta como la COVID-19

fueron autorreportadas a través de aplicaciones móviles o páginas web, y donde la población del estudio pudo no ser representativa de la población general, la consistencia de los resultados justifica la necesidad de hacer nuevos estudios con mejor diseño para demostrar esta hipótesis. Las personas que toman dietas basadas en plantas tienen mayor ingesta de ciertos nutrientes, como fibra, vitaminas A, C y E, folato y minerales (hierro, potasio, magnesio) (38). Algunos de estos nutrientes podrían reforzar el sistema inmunitario (39) y, como se ha visto en el último apartado de esta revisión, la suplementación con complejos vitamínicos o ciertas vitaminas también disminuye el riesgo de COVID-19 o de enfermedad grave.

En relación a los estudios que abordaron grupos de alimentos/nutrientes específicos, en general se ha observado bastante consistencia en las asociaciones protectoras entre los alimentos de origen vegetal y el riesgo y/o la gravedad de la COVID-19. Solo se encontró una excepción: dos estudios ecológicos que encontraron un aumento del riesgo de infección entre las personas con alto consumo de fruta, si bien este resultado contradictorio y no esperado debe interpretarse con cautela, puesto que los estudios ecológicos suelen tener menos validez que los estudios individuales y, además, uno de dichos estudios ecológicos y otro transversal encontraron una asociación protectora entre el consumo de fruta y la mortalidad por COVID-19, en línea con lo esperado y descrito para otros alimentos vegetales.

La asociación protectora entre alimentos de origen vegetal y la COVID-19 es consistente con el efecto protector de la dieta vegetariana, y los potenciales mecanismos explicados anteriormente pueden aplicarse también aquí. Parece haber más controversia sobre la asociación entre el consumo de alimentos de origen animal y la COVID-19, con asociaciones positivas o negativas según el estudio, aunque con predominancia de los estudios que encuentran asociaciones de riesgo. La heterogeneidad en los resultados podría deberse a las grandes diferencias existentes entre los distintos estudios, desde el diseño epidemiológico al análisis estadístico, pasando por la definición de COVID-19, o la medición de la exposición y el desenlace. Y aunque la calidad de los estudios puede indicar en cierta medida la validez y la relevancia de los mismos (40), se requiere mayor volumen de evidencia científica para poder confirmar estos resultados que, en cualquier caso, irían en la línea de los estudios que encuentran una asociación protectora de la DMed y la dieta vegetariana con la COVID-19.

Dos artículos analizaron el efecto de la utilización de suplementos dietéticos en el desarrollo de la COVID-19, mostrando una asociación protectora. La presencia de diversos minerales y vitaminas en estos complejos, combinando propiedades antioxidantes y de refuerzo del sistema inmune, podrían explicar el efecto observado. Los dos estudios mostraron datos relativamente contradictorios con respecto a los suplementos de vitamina D, con asociación negativa y positiva para el riesgo de hospitalización y el riesgo de infección, respectivamente. El efecto de los niveles séricos de vitamina D en la COVID-19 ha sido ampliamente estudiado, encontrándose en general un efecto protector frente a infección o la enfermedad grave

(41-44). También una dosis elevada y única de calcifediol (derivado de la vitamina D), administrada a pacientes con COVID-19 hospitalizados, ha mostrado una disminución de la mortalidad (45). Por tanto, son necesarios más estudios que ayuden a verificar el efecto de una suplementación con vitamina D a largo plazo sobre la COVID-19.

Otra vitamina suplementada de manera individual que mostró una asociación negativa con el riesgo de hospitalización por COVID-19 fue la vitamina C. Este efecto era posiblemente esperable debido a que son conocidas las propiedades antioxidantes e inmunomoduladoras de dicha vitamina. Igualmente, los probióticos, los ácidos grasos omega-3 y la menta tuvieron una asociación protectora en uno de los estudios. Los probióticos mejoran la microbiota intestinal y pueden generar metabolitos antivirales, lo que podría mejorar el sistema inmunológico (46). Aunque no está claro el mecanismo protector, los omega-3 y la menta podrían reducir el riesgo debido a sus propiedades antiinflamatorias (47-51).

Aunque los estudios recogidos en esta revisión muestran resultados interesantes y consistentes sobre el efecto de la dieta en la COVID-19, hay que tener en cuenta sus limitaciones: a) la calidad metodológica de los estudios, clasificada como "media" en 7 de los 11 estudios evaluados; b) el diseño observacional de todos los estudios incluidos, lo que puede introducir sesgos, ya que no es posible controlar todas las posibles variables confusoras; c) la inclusión de tres estudios ecológicos y tres transversales, lo que impide o dificulta cualquier inferencia causal; y d) el uso de cuestionarios autoadministrados para medir la dieta y, en algunos estudios, también la COVID-19, lo cual puede introducir sesgos de información y de memoria. Además, el proceso de revisión ha tenido *per se* otra limitación: el criterio de incluir solo artículos publicados en español o inglés.

Esta revisión sistemática también tiene importantes fortalezas. Se ha realizado de acuerdo con la guía PRISMA y es, hasta donde hemos podido saber, la primera revisión sistemática que aborda el efecto de la calidad de la dieta sobre la COVID-19.

CONCLUSIONES

La evidencia disponible, aunque escasa, permite sugerir que un patrón de dieta saludable como la DMed o las dietas basadas en plantas ejerce un efecto protector frente al riesgo de COVID-19, aunque no sobre su gravedad. En concreto, puede señalarse un efecto protector para los alimentos de origen vegetal y un efecto negativo de los alimentos de origen animal, y aunque la evidencia actual es muy débil, también para los suplementos vitamínicos. En cualquier caso, el bajo número de artículos encontrados y la limitada calidad de algunos de ellos hacen necesario que se realicen más estudios para poder concluir que la dieta equilibrada tiene un efecto protector sobre la COVID-19. Dado que la buena tasa de inmunidad en la población a fecha de publicación de esta revisión dificulta la realización de nuevas investigaciones, se sugieren estudios retrospectivos en cohortes nutricionales ya reclutadas al inicio de la pandemia.

Tabla suplementaria I. Lista de verificación de las guías PRISMA

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Line 1
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	Line 24
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	Lines 102-106
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	Lines 106-108
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	Lines 128-133
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	Lines 120-121
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	Supplementary information
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Lines 135-136
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Lines 144-146
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	Lines 136-144
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	Lines 136-144
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Lines 147-162
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	Along the Result section
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis [item #5]).	Not applicable
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	Not applicable
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	Not performed, very few articles were included in the review, so each one has been described in the main text
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	Not applicable
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	Not applicable
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	Not applicable

(Continúa en página siguiente)

Tabla suplementaria I (Cont.). Lista de verificación de las guías PRISMA

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
METHODS			
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	Not applicable
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	Not applicable
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	Figure 1 and lines 168-175
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	Figure 1
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	Tables 1, 2 and 3
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	Tables 1, 2 and 3
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	Not performed, very few articles were included in the review, so each one has been described in the main text
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	Along the Result and Discussion section
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	Not applicable
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	Not applicable
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	Not applicable
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	Not applicable
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	Not applicable
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	Along the Discussion section
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	Lines 394-402
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	Lines 402-403
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	Lines 408-412
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	Not performed
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	Not performed
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	Not performed
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	Lines 12-15
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	Lines 16-17
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

Tabla suplementaria II. Algoritmos de la búsqueda bibliográfica

Medline/PubMed:
((Diet [Mesh]) OR (Diet, Mediterranean [Mesh]) OR (Nutritional Status [Mesh]) OR (Food Quality [Mesh]) OR (diet, food, and nutrition [Mesh]) OR (diet* [Title/Abstract])) AND ((COVID-19 [Mesh]) OR (SARS-CoV-2 [Mesh]) OR (COVID [Title/Abstract]) OR (COVID19 [Title/Abstract]) OR (coronavirus [Title/Abstract]) OR (COVID 19 [Title/Abstract]) OR (2019-new coronavirus [Title/Abstract]) OR (2019-nCoV [Title/Abstract])) AND ((incidence [Title/Abstract]) OR (risk [Title/Abstract]) OR (relative risk [Title/Abstract]) OR (odds ratio [Title/Abstract]) OR (prognosis [Title/Abstract]) OR (evolution [Title/Abstract]) OR (mortality [Title/Abstract]) OR (lethality [Title/Abstract]) OR (severity [Title/Abstract]) OR (hospitalization [Title/Abstract]) OR (intensive care unit [Title/Abstract]) OR (death [Title/Abstract])).
Web of Science:
("Diet" OR "Diet, Mediterranean" OR "Nutritional Status" OR "Food Quality" OR "diet, food, and nutrition" OR "diet*") AND ("COVID-19" OR "SARS-CoV-2" OR "COVID" OR "COVID19" OR "Coronavirus" OR "coronavirus" OR "COVID 19" OR "2019-new coronavirus" OR "2019-nCoV") AND ("incidence" OR "risk" OR "relative risk" OR "odds ratio" OR "prognosis" OR "evolution" OR "mortality" OR "lethality" OR "hospitalization" OR "intensive care unit" OR "death").
Scopus:
TITLE-ABS-KEY ("Diet" OR "Diet, Mediterranean" OR "Nutritional Status" OR "Food Quality") AND TITLE-ABS-KEY ("COVID-19" OR "SARS-CoV-2" OR "COVID" OR "COVID19" OR "Coronavirus" OR "COVID 19" OR "2019-new coronavirus" OR "2019-nCoV") AND TITLE-ABS-KEY ("incidence" OR "risk" OR "relative risk" OR "odds ratio" OR "prognosis" OR "evolution" OR "mortality" OR "lethality" OR "hospitalization" OR "intensive care unit" OR "death")

Tabla suplementaria III. Detalle de la puntuación del análisis de calidad de los estudios de cohortes. Escala "Newcastle-Ottawa"

Primer autor / Año de publicación (referencia)	Selección				Comparabilidad	Resultado			Puntuación (*)
	Representatividad cohorte expuesta	Selección cohorte no expuesta	Medida de exposición	Demstración resultado no presente inicialmente	Factores de confusión	Medida resultado	Duración seguimiento adecuado	Seguimiento adecuado	
Ahmadi. et al. / 2021 (27)	*	*		*	**	*	*	*	8
Deschasaux-Tanguy et al. / 2021 (29)		*		*	**	*	*		6
Louca S. et al. / 2021 (30)		*		*	**		*	*	6
Merino et al. / 2021 (34)		*		*	**		*	*	6
Perez-Araluce et al. / 2021 (26)		*		*	**		*		5
Ponzo et al. / 2021 (23)		*		*	**		*		5

Tabla suplementaria IV. Detalle de la puntuación del análisis de calidad de los estudios de casos y controles. Escala "Newcastle-Ottawa"

Primer autor / Año publicación (referencia)	Selección				Comparabilidad	Exposición			Puntuación (*)
	Definición de caso adecuada	Representatividad de los casos	Selección de controles	Definición de controles	Factores de confusión	Medida de exposición	Igual método para casos y controles	Tasa de no respuesta	
Kim et al. / 2021 (37)		*	*	*	**		*	*	7
Mohseni et al. / 2021 (28)	*		*	*	**		*	*	7

Tabla suplementaria V. Detalle de la puntuación del análisis de calidad de los estudios transversales. Escala “JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross-Sectional Studies”

Primer autor / Año publicación (referencia)	Tavakol et al. / 2021 (35)				Aldwihi et al. / 2021 (31)				El Khoury et al. /2021 (24)			
	Sí	No	Poco aplicable	No aplicable	Sí	No	Poco aplicable	No aplicable	Sí	No	Poco aplicable	No aplicable
¿Se definieron claramente los criterios de inclusión en la muestra?	X				X					X		
¿Se describieron en detalle los sujetos del estudio y el entorno?	X				X				X			
¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	X				X					X		
¿Se utilizaron criterios estándares y objetivos para medir la afección?	X				X					X		
¿Se identificaron factores de confusión?		X			X				X			
¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?		X			X				X			
¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	X				X					X		
¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?		X			X				X			
Total	5				8				4			

BIBLIOGRAFÍA

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382(8):727-33. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
- COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet] [citado el 19 septiembre 2022]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- Our World in Data. Mortality Risk of COVID-19 [Internet] [citado el 27 julio 2022]. Disponible en: <https://ourworldindata.org/mortality-risk-covid>
- Figliozzi S, Masci PG, Ahmadi N, Tondi L, Koutli E, Aimo A, et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest* 2020;50(10):e13362. DOI: 10.1111/eci.13362
- Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect* 2020;81(2):e16-e25. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.021
- Li J, He X, Yuan Y, Zhang W, Li X, Zhang Y, et al. Meta-analysis investigating the relationship between clinical features, outcomes, and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pneumonia. *Am J Infect Control* 2021;49(1):82-9. DOI: 10.1016/j.ajic.2020.06.008
- Larrauri BJ, Malbrán A, Larrauri JA, Larrauri B. Omicron and vaccines: An analysis on the decline in COVID-19 mortality. *medRxiv* 2022;2022.05.20.22275396. DOI: 10.1101/2022.05.20.22275396
- Dominguez LJ, Di Bella G, Veronese N, Barbagallo M. Impact of Mediterranean Diet on Chronic Non-Communicable Diseases and Longevity. *Nutrients* 2021;13(6):2028. DOI: 10.3390/nu13062028
- Ezzati M, Riboli E. Behavioral and dietary risk factors for noncommunicable diseases. *N Engl J Med* 2013;369(10):954-64. DOI: 10.1056/NEJMra1203528
- Hamjane N, Benyahya F, Nourouti NG, Mechita MB, Barakat A. Cardiovascular diseases and metabolic abnormalities associated with obesity: What is the role of inflammatory responses? A systematic review. *Microvasc Res* 2020;131:104023. DOI: 10.1016/j.mvr.2020.104023
- Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant* 2020;39(5):405-7. DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.012
- Miossec P. Understanding the cytokine storm during COVID-19: Contribution of preexisting chronic inflammation. *Eur J Rheumatol* 2020;7(Suppl 2):S97-8. DOI: 10.5152/eurjrheum.2020.2062
- Calder PC, Jackson AA. Undernutrition, infection and immune function. *Nutr Res Rev* 2000;13(1):3-29. DOI: 10.1079/095442200108728981
- Bourke CD, Jones KDJ, Prendergast AJ. Current Understanding of Innate Immune Cell Dysfunction in Childhood Undernutrition. *Front Immunol* 2019;10:1728. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01728
- Alexander J, Tinkov A, Strand TA, Alehagen U, Skalny A, Aaseth J. Early Nutritional Interventions with Zinc, Selenium and Vitamin D for Raising Anti-Viral Resistance Against Progressive COVID-19. *Nutrients* 2020;12(8):2358. DOI: 10.3390/nu12082358
- Martinez-Lacoba R, Pardo-Garcia I, Amo-Saus E, Escribano-Sotos F. Mediterranean diet and health outcomes: a systematic meta-review. *Eur J Public Health* 2018;28(5):955-61. DOI: 10.1093/eurpub/cky113
- Tosti V, Bertozzi B, Fontana L. Health Benefits of the Mediterranean Diet: Metabolic and Molecular Mechanisms. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2018;73(3):318-26. DOI: 10.1093/gerona/glx227
- Sánchez-Sánchez ML, García-Vigara A, Hidalgo-Mora JJ, García-Pérez MÁ, Tarín J, Cano A. Mediterranean diet and health: A systematic review of epidemiological studies and intervention trials. *Maturitas* 2020;136:25-37. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.03.008
- Carlos S, De La Fuente-Arrillaga C, Bes-Rastrollo M, Razquin C, Rico-Campà A, Martínez-González MA, et al. Mediterranean Diet and Health Outcomes in the SUN Cohort. *Nutrients* 2018;10(4):439. DOI: 10.3390/nu10040439
- Tosti V, Bertozzi B, Fontana L. Health Benefits of the Mediterranean Diet: Metabolic and Molecular Mechanisms. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2018;73(3):318-26. DOI: 10.1093/gerona/glx227

21. Angelidi AM, Kokkinos A, Katechaki E, Ros E, Mantzoros CS. Mediterranean diet as a nutritional approach for COVID-19. *Metabolism* 2021;114:154407. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154407
22. GA Wells, B Shea, D O'Connell, J Peterson, v Welch, M Losos, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet] [citado el 27 julio 2022]. Disponible en: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
23. Joanna Briggs Institute. Checklist for Analytical Cross Sectional Studies Critical Appraisal [citado el 27 julio 2022]; 2017. Disponible en: <http://joanna-briggs.org/research/critical-appraisal-tools.html>
24. Ponzo V, Pellegrini M, D'Eusebio C, Bioletto F, Goitre I, Buscemi S, et al. Mediterranean Diet and SARS-COV-2 Infection: Is There Any Association? A Proof-of-Concept Study. *Nutrients* 2021;13(5):1721. DOI: 10.3390/nu13051721
25. El Khoury CN, Julien SG. Inverse Association Between the Mediterranean Diet and COVID-19 Risk in Lebanon: A Case-Control Study. *Front Nutr* 2021;8:707359. DOI: 10.3389/fnut.2021.707359
26. Greene MW, Roberts AP, Frugé AD. Negative Association Between Mediterranean Diet Adherence and COVID-19 Cases and Related Deaths in Spain and 23 OECD Countries: An Ecological Study. *Front Nutr* 2021;8:591964. DOI: 10.3389/fnut.2021.591964
27. Perez-Araluce R, Martínez-González MÁ, Gea A, Carlos S. Components of the Mediterranean Diet and Risk of COVID-19. *Front Nutr* 2022;8:805533. DOI: 10.3389/fnut.2021.805533
28. Ahmadi MN, Huang BH, Inan-Eroglu E, Hamer M, Stamatakis E. Lifestyle risk factors and infectious disease mortality, including COVID-19, among middle aged and older adults: Evidence from a community-based cohort study in the United Kingdom. *Brain Behav Immun* 2021;96:18-27. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.04.022
29. Mohseni H, Amini S, Abiri B, Kalantar M, Kaydani M, Barati B, et al. Are history of dietary intake and food habits of patients with clinical symptoms of COVID 19 different from healthy controls? A case-control study. *Clin Nutr ESPEN* 2021;42:280-5. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.01.021
30. Deschasaux-Tanguy M, Srour B, Bourhis L, Arnault N, Druesne-Pecollo N, Esseddik Y, et al. Nutritional risk factors for SARS-CoV-2 infection: a prospective study within the NutriNet-Santé cohort. *BMC Med*. 2021;19(1):290. DOI: 10.1186/s12916-021-02168-1
31. Louca P, Murray B, Klaser K, Graham MS, Mazidi M, Leeming ER, et al. Modest effects of dietary supplements during the COVID-19 pandemic: insights from 445 850 users of the COVID-19 Symptom Study app. *BMJ Nutr Prev Health* 2021;4(1):149-57. DOI: 10.1136/bmjnph-2021-000250
32. Aldwihi LA, Khan SI, Alamri FF, AlRuthia Y, Alqahtani F, Fantoukh OI, et al. Patients' Behavior Regarding Dietary or Herbal Supplements before and during COVID-19 in Saudi Arabia. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(10):5086. DOI: 10.3390/ijerph18105086
33. Abdulah DM, Hassan AB. Relation of Dietary Factors with Infection and Mortality Rates of COVID-19 across the World. *J Nutr Health Aging* 2020;24(9):1011-8. DOI: 10.1007/s12603-020-1434-0
34. Li M, Zhang Z, Cao W, Liu Y, Du B, Chen C, et al. Identifying novel factors associated with COVID-19 transmission and fatality using the machine learning approach. *Sci Total Environ* 2021;764:142810. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.142810
35. Merino J, Joshi AD, Nguyen LH, Leeming ER, Mazidi M, Drew DA, et al. Diet quality and risk and severity of COVID-19: a prospective cohort study. *Gut* 2021;70(11):2096-104. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-325353
36. Tavakol Z, Ghannadi S, Tabesh MR, Halabchi F, Noormohammadpour P, Akbarpour S, et al. Relationship between physical activity, healthy lifestyle and COVID-19 disease severity: a cross-sectional study. *Z Gesundh Wiss* 2023;31(2):267-75. DOI: 10.1007/s10389-020-01468-9
37. Kim H, Rebholz CM, Hegde S, LaFiura C, Raghavan M, Lloyd JF, et al. Plant-based diets, pescatarian diets and COVID-19 severity: a population-based case-control study in six countries. *BMJ Nutr Prev Health* 2021;4(1):257-66. DOI: 10.1136/bmjnph-2021-000272
38. Kim H, Rebholz CM, Garcia-Larsen V, Steffen LM, Coresh J, Caulfield LE. Operational Differences in Plant-Based Diet Indices Affect the Ability to Detect Associations with Incident Hypertension in Middle-Aged US Adults. *J Nutr* 2020;150(4):842-50. DOI: 10.1093/jn/nxz275
39. Calder PC. Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ Nutr Prev Health* 2020;3(1):74-92. DOI: 10.1136/bmjnph-2020-000085
40. Khan KS, Bueno Cavanillas A, Zamora J. Systematic reviews in five steps: III. Assessing the quality of the literature. *Semergen. Ediciones Doyma, S.L.*; 2022.
41. Im JH, Je YS, Baek J, Chung MH, Kwon HY, Lee JS. Nutritional status of patients with COVID-19. *Int J Infect Dis* 2020;100:390-3. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.08.018
42. Karahan S, Katkat F. Impact of Serum 25(OH) Vitamin D Level on Mortality in Patients with COVID-19 in Turkey. *J Nutr Health Aging* 2021;25(2):189-96. DOI: 10.1007/s12603-020-1479-0
43. Radujkovic A, Hippchen T, Tiwari-Heckler S, Dreher S, Boxberger M, Merle U. Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients. *Nutrients* 2020;12(9):2757. DOI: 10.3390/nu12092757
44. Ye K, Tang F, Liao X, Shaw BA, Deng M, Huang G, et al. Does Serum Vitamin D Level Affect COVID-19 Infection and Its Severity? - A Case-Control Study. *J Am Coll Nutr* 2021;40(8):724-31. DOI: 10.1080/07315724.2020.1826005
45. Alcalá-Díaz JF, Limia-Pérez L, Gomez-Huelgas R, Martín-Escalante MD, Cortes-Rodríguez B, Zambrana-García JL, et al. Calcifediol Treatment and Hospital Mortality Due to COVID-19: A Cohort Study. *Nutrients* 2021;13(6):1760. DOI: 10.3390/nu13061760
46. Ahern PP, Maloy KJ. Understanding immune-microbiota interactions in the intestine. *Immunology* 2020;159(1):4-14. DOI: 10.1111/imm.13150
47. Calder PC. Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid derived specialised pro-resolving mediators: Concentrations in humans and the effects of age, sex, disease and increased omega-3 fatty acid intake. *Biochimie* 2020;178:105-23. DOI: 10.1016/j.biochi.2020.08.015
48. Calder PC. n-3 PUFA and inflammation: from membrane to nucleus and from bench to bedside. *Proc Nutr Soc* 2020;22:1-13. DOI: 10.1017/S0029665120007077
49. Nabavi SF, Braidy N, Gortzi O, Sobarzo-Sanchez E, Daglia M, Skalicka-Woźniak K, et al. Luteolin as an anti-inflammatory and neuroprotective agent: A brief review. *Brain Res Bull* 2015;119(Pt A):1-11. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2015.09.002
50. Babaei F, Nassiri-Asl M, Hosseinzadeh H. Curcumin (a constituent of turmeric): New treatment option against COVID-19. *Food Sci Nutr* 2020;8(10):5215-27. DOI: 10.1002/fsn3.1858
51. Khalil A, Tazeddinova D. The upshot of Polyphenolic compounds on immunity amid COVID-19 pandemic and other emerging communicable diseases: An appraisal. *Nat Prod Bioprospect* 2020;10(6):411-29. DOI: 10.1007/s13659-020-00271-z