

EJE INTESTINO-PULMÓN COMO FACTOR DE COMPILACIÓN EN EL COVID-19

ROLE OF GUT-LUNG AXIS AS A COMPLICATION FACTOR IN COVID-19

Marian Ortiz-Hernández
Guadalupe Soto-Rodríguez

ISSN 2448-5829

Año 11, No. 32, 2025, pp. 83 - 96

RD-ICUAP

Laboratorio de Nutrición Clínica, Facultad de Medicina, Autónoma de Puebla.

(Autor de correspondencia: Guadalupe Soto-Rodríguez* Cel: 2225845554)

(marianortiz.hdez@gmail.com)

guadalupe.sotorod@correo.buap.mx)

<https://orcid.org/0009-0008-7518-3573>
<https://orcid.org/0000-0003-3195-8177>

Resumen

A finales del año 2019 surgió en Wuhan, China, un virus que marca un precedente histórico y la necesidad de estudiarlo en diversas áreas de la salud. El virus SARS-CoV-2 es responsable de la enfermedad conocida como COVID-19, la cual incluye manifestaciones clínicas como dolor de cabeza, fiebre, tos, cansancio, dolor de garganta, anosmia, ageusia, e incluso náuseas, vómito y diarreas, hasta cuadros más complejos como el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), e incluso la muerte. (Seyed Hosseini et al., 2020) (Kang & Xu, 2020)

Un estado nutricional óptimo y una microbiota intestinal en eubiosis tiene importantes repercusiones sobre el sistema inmunológico, ya que ayuda a modular la respuesta inmune y a prevenir cuadros patológicos importantes, por lo que, estudiar la relación entre el eje intestino-pulmón, microbiota intestinal y la nutrición resulta de amplio interés para comprobar la influencia y repercusiones que pueden estar debilitando la respuesta inmunológica. (Dumas et al., 2018). Por lo anterior es relevante ofrecer información basada en evidencia científica que describa la conexión del eje intestino-pulmón con el desarrollo de la enfermedad de COVID-19, además la importancia de la nutrición en la modulación y respuesta inmunológica frente a la infección.

Palabras clave: Eje intestino-pulmón, COVID-19, microbiota intestinal, nutrición.

Abstract

Introduction: At the end of 2019, a virus emerged in Wuhan, China, marking a historical precedent and the need to study it in various areas of health. The SARS-CoV-2 virus is responsible for the disease known as COVID-19, which includes clinical manifestations such as headache, fever, cough, fatigue, sore throat, anosmia, ageusia, and even nausea, vomiting, and diarrhea, as well as more complex cases like the development of acute respiratory distress syndrome (ARDS) and even death.

An optimal nutritional status and a balanced intestinal microbiota have significant implications for the immune system, as they help modulate the immune response and prevent important pathological conditions. Therefore, studying the relationship between the gut-lung axis, intestinal microbiota, and nutrition is of great interest to understand the influence and consequences that may be weakening the immune response. Therefore is relevant to provide evidence-based information describing the connection between the gut-lung axis and the development of COVID-19, as well as the importance of nutrition in modulating and responding to the immune system in the face of infection.

Keywords: Gut-lung axis, COVID-19, intestinal microbiota, nutrition.

Introducción

Los pulmones que se consideraban previamente como un lugar estéril, tienen una microbiota específica, distinta de la intestinal. Aunque ambas son similares a nivel de phylum, Bacteroidetes y Firmicutes predominan en el intestino, mientras que Bacteroidetes, Firmicutes, y Proteobacteria lo hacen en el pulmón. (Dumas et al., 2018) (Zhang et al., 2020)

La principal vía de entrada del virus SARS-CoV-2 es a través del tracto respiratorio, su mecanismo de transmisión es a través de gotas grandes que contienen una carga viral lo suficientemente alta. (Delgado-Gonzalez et al., 2021). Sin embargo, el virus SARS-CoV-2 no solo se multiplica en los pulmones sino también en el tracto gastrointestinal (TGI) y los síntomas gastrointestinales (SGI) se encuentran entre los más frecuentes en los pacientes infectados con SARS-CoV-2. Donde un 59.1% de los afectados presenta diarrea, náuseas (34.1%) y vómito (15.9%). (Agarwal et al., 2020) (Sociedad Iberoamericana de Microbiota, 2024).

En el TGI la barrera epitelial protege contra microorganismos patógenos, mantiene la tolerancia a los antígenos alimentarios, y está involucrada en funciones inmunes, sistémicas y pulmonares. Así, cuando existe un daño, los patógenos se trasladan a través del torrente sanguíneo a órganos distantes como los pulmones, ocasionando alteraciones como septicemia o síndrome de dificultad respiratoria aguda. (de Oliveira et al., 2021)

La mayoría de los pacientes infectados con el virus SARS-CoV-2 no presentan síntomas graves, sin embargo, existen factores de riesgo, como el estado nutricional, que pueden ocasionar que una infección leve, progrese a un estado grave o potencialmente mortal. (Skrajnowska et al., 2021). El confinamiento generó un aumento en la ingesta calórica y sedentarismo, lo que representa un aumento en la grasa corporal, visceral y, por tanto, en la

producción de citocinas proinflamatorias, que pueden incrementar la gravedad de la enfermedad (Álvarez et al., 2020)

Un sistema inmunológico fuerte es la clave para reducir la gravedad de la infección por SARS-CoV-2, a través de una dieta equilibrada que asegure una ingesta óptima de energía, macronutrientes y micronutrientes, lo que tiene repercusiones positivas en el mantenimiento del sistema inmunológico debido a sus beneficios antioxidantes y antiinflamatorios. (Skrajnowska et al., 2021)

Por otro lado, los probióticos y prebióticos también regulan la respuesta inmunológica e inflamatoria, generando efectos antiinflamatorios y antivirales en la mucosa intestinal y en órganos distantes ante alergias e infecciones respiratorias. (Kiouisi et al., 2019) (Akour, 2020)

Por ello, la finalidad de este artículo es ofrecer información actualizada acerca de la relación entre el eje intestino-pulmón como un factor de complicación en el desarrollo de COVID-19, mostrando las pautas nutricionales que han demostrado beneficios en la salud intestinal y pulmonar.

Eje intestino-pulmón y COVID-19.

Los pulmones poseen una microbiota diferente a la intestinal, (Zhang et al., 2020) sin embargo, están influenciados por señales de ésta última, (Wypych et al., 2019) por ejemplo, el consumo de antibióticos (Dumas et al., 2018) afecta de manera negativa la respuesta a infecciones tanto sistémicas como respiratorias, (Sencio et al., 2021) al alterar la microbiota intestinal y debilitar la respuesta inmunológica, tanto innata como la adaptativa. (Abt et al., 2012)

Asimismo, una infección viral generará cambios transitorios en la microbiota intestinal, que pueden observarse hasta

14 días después de la infección, (Kang & Xu, 2020) aun cuando el virus no se encuentre localmente en el intestino, por ejemplo, durante la infección por SARS-CoV-2 se ha comprobado la reducción de familias productoras de butirato, (Sencio et al., 2021) como Ruminococcaceae y Lachnospiraceae, con una mayor abundancia de bacterias oportunistas. (Johnson et al., 2021)

La microbiota intestinal impacta en la producción de interferón tipo 1 (IFN-1) una potente citocina, a nivel pulmonar, influyendo así sobre las infecciones virales pulmonares, incluido el síndrome respiratorio agudo severo, presente en la enfermedad de COVID-19. (Busnadiego et al., 2020)

El IFN-1 es el principal inductor de la activación en la respuesta inmune respiratoria, que limita la replicación viral del SARS-CoV-2. Se produce principalmente, a través de una bacteria presente en la microbiota intestinal humana: *Clostridium orbiscindens*, la cual aumenta la señalización del IFN-1 mediante el metabolito desaminotirosina (DAT), resultante de la digestión de flavonoides provenientes de plantas, y que es capaz de difundirse hacia torrente sanguíneo, llegando hasta los pulmones, estimulando al receptor IFN- α/β para preparar al sistema inmune innato. (Sencio et al., 2021) (Steed et al., 2017)

Por lo tanto, los metabolitos liberados por una microbiota intestinal sana (eubiosis) preparan y protegen a los pulmones contra las infecciones respiratorias virales, mientras que factores como el envejecimiento y las comorbilidades están asociados con la alteración de la función de la microbiota intestinal (disbiosis) y una mayor predisposición y riesgo a contraer infecciones respiratorias. (Figura 1)

Relación fisiopatológica de SARS-CoV-2 con la microbiota intestinal

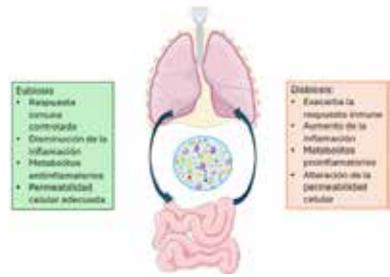


Figura 1. Bidireccionalidad del eje intestino-pulmón, el estado de eubiosis o disbiosis que tiene el paciente genera alteraciones en la microbiota de manera bidireccional e influye en la respuesta inmunitaria, haciendo más o menos susceptible el desarrollo de enfermedades. (Esta figura se realizó con Servier Medical Art Templates, bajo licencia de Creative Commons Attribution 3.0 Unported License; <http://smart.servier.com>)

Aunque no se conocen con exactitud los mecanismos fisiopatológicos que relacionan al proceso infeccioso COVID-19 con la microbiota intestinal, se han establecido los siguientes puntos: (Viana et al., 2020) (Villena & Kitazawa, 2020)

- 1) Todos los tejidos mucosos están interconectados, así que la activación de las células inmunes en una mucosa, influyen y alcanzan sitios distantes. (Figura 2)
- 2) Las citocinas y los factores de crecimiento secretados en el TGI en respuesta a la microbiota, pueden llegar a la circulación y actuar sobre otras mucosas.
- 3) Los patrones moleculares asociados a microbios (MAMPs) pueden ser absorbidos y conducidos a tejidos extraintestinales donde activan a la respuesta innata.
- 4) Los metabolitos de la microbiota absorbidos en la mucosa intestinal se relacionan con la modulación de la inmunidad mucosa, efecto conocido como "reprogramación metabólica", destacan los ácidos grasos de cadena corta que aumentan la respuesta antiviral pulmonar.

Existe una gran similitud (cerca del 80%)

entre el SARS y el SARS-CoV-2, mostrando tropismo por el tracto gastrointestinal, al detectar muestras del virus SARS-CoV-2 en muestras de materia fecal de pacientes infectados y con diarrea, aun después de la infección. (Delgado-Gonzalez et al., 2021)

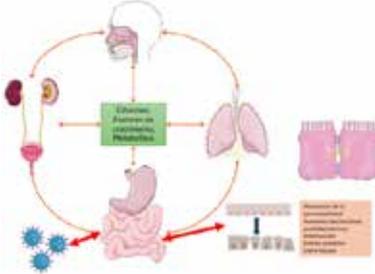


Figura 2. Todos los tejidos mucosos están interconectados, por lo que una disbiosis en la microbiota intestinal puede afectar la respuesta inmunológica en tejidos mucosos distantes y favorecer la infección por SARS-CoV2 (Esta figura se realizó con Servier Medical Art Templates, bajo licencia de Creative Commons Attribution 3.0

Unported License; <http://smart.servier.com>)

Importancia de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC).

La microbiota intestinal con una dieta alta en fibra y mediante la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) es capaz de aumentar la hematopoyesis en médula ósea, genera un incremento de macrófagos y la función efectora de los linfocitos T CD8+, disminuyendo así el tiempo de infección. (Trompette et al., 2018). Por lo que una dieta alta en fibra disminuye el riesgo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (Zhang et al., 2020) y mejora la función pulmonar, debido a una mejora en la presencia y actividad de las bacterias beneficiosas y de la integridad epitelial.

Por tanto, los AGCC producidos por la mi-

crobiota intestinal influyen el estado inflamatorio del paciente, y la respuesta inmune tanto innata como adaptativa, empleando el sistema mesentérico linfático para la translocación de bacterias ya sean intactas o sus metabolitos a través de la barrera intestinal. (Uzzan et al., 2020) En especial, el butirato, mediante la vía mTOR-S6K, disminuye la diferenciación de las células T y la expresión de citocinas, al tiempo que aumenta la expresión de Foxp3, estimulando así la diferenciación hacia células Treg. (Johnson et al., 2021)

COVID-19 y Microbiota intestinal

Tanto en los pulmones como en el intestino se expresan los receptores ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2), y a los receptores TMPRSS2, necesarios para la infección por SARS-CoV-2, que en el intestino puede representar una complicación de COVID-19 a través de 3 pasos; (Delgado-Gonzalez et al., 2021)

1. La expresión de citocinas proinflamatorias (que a su vez pueden estar influenciadas y estimuladas por enfermedades y comorbilidades como la obesidad, diabetes, hipertensión, asma, enfermedades cardiovasculares y otros factores como la edad generando disbiosis intestinal).
2. Disminuye la expresión del receptor ACE2 lo que altera a su vez la respuesta inmune.
3. Se ejerce un efecto citopático directo debido a cambios estructurales de la célula generados por la infección, alterando la integridad intestinal. (Figura 3)

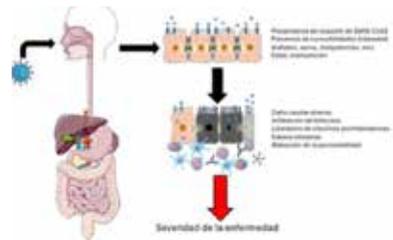


Figura 3. La presencia de comorbilidades contribuye a la severidad de la enfermedad COVID-19, porque aumenta la expresión de citocinas proinflamatorias y el daño a la barrera epitelial a través de diferentes mecanismos. (Esta figura se realizó con Servier Medical Art templates, bajo licencia de Creative Commons Attribution 3.0 Unported License; <https://smart.servier.com>)

El SARS-Cov-2 puede infectar el tracto gastrointestinal, donde existe una alta tasa de replicación de virus, principalmente en las células epiteliales del intestino, ya que se ha encontrado la presencia del virus en el TGI, desde el esófago, estómago, duodeno y recto, además en muestras fecales de pacientes con COVID-19. (de Oliveira et al., 2021) Aunque no existe una relación de los SGI con la mortalidad, si lo hubo en la admisión a cuidados Intensivos (UCI). (Britton et al., 2021) (Pan et al., 2020)

Por otro lado, la disbiosis intestinal presente en diabetes tipo 2 (DT2), (Jafar et al., 2016) obesidad, hipertensión, enfermedad coronaria, participa en la alteración de la respuesta inmune en respuesta al SARS-CoV-2, lo que favorece la diseminación y gravedad de la enfermedad. (Villena & Kitazawa, 2020) Así, la disbiosis y el daño epitelial induce la expresión de ACE₂, aumentando la replicación viral en el TGI y su diseminación, lo que explicaría por qué los pacientes con mayores SGI tienen una peor prognosis. (Pan et al., 2020) (Viana et al., 2020)

Por otro lado, la infección por SARS-CoV2 aumenta la permeabilidad de las uniones estrechas y permite el paso de bacterias hacia torrente sanguíneo, lo que activa al sistema inmune y se liberan mediadores inflamatorios, alterando la función intestinal y metabólica, esto puede contribuir a la severidad de COVID-19 (Giron et al., 2021) (Figura 4)

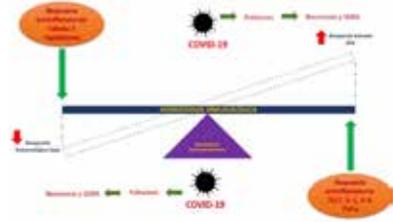


Figura 4. Alteraciones en la respuesta inmunológica generadas por la microbiota intestinal y la respuesta inmune ante la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19). (Esta figura se realizó con Servier Medical Art templates, bajo licencia de Creative Commons Attribution 3.0 Unported License; <https://smart.servier.com>)

La microbiota intestinal de pacientes graves, incluso con pruebas PCR negativas para SARS-CoV-2, tienen niveles más elevados de *Ruminococcus gnavus*, (Johnson et al., 2021) *Ruminococcus torques* y *Bacteroides dorei* y una disminución dramática de *F. prausnitzii*, bifidobacteria y *Eubacterium rectale*. Destaca la reducción de *F. prausnitzii* que constituye aproximadamente el 5-15% del microbioma intestinal sano y que se sabe es un importante productor de butirato. (Konturek, 2021)

Asimismo, se ha propuesto que dentro de la patogénesis de la enfermedad de COVID-19 el triptófano puede verse comprometido debido a que el virus SARS-CoV-2 puede interferir con su absorción. El triptófano estimula la vía mTOR para la producción de péptidos antimicrobianos, los cuales ayudan a mantener la homeostasis intestinal. (Delgado-Gonzalez et al., 2021) (Sociedad Iberoamericana de Microbiota, 2024)

Así el TGI de los pacientes infectados con SARS CoV-2 'puede actuar como un nicho fértil para una replicación viral persistente. Ya que es capaz de infectar a los enterocitos maduros ACE₂+ en el intestino delgado, lo que conduce a la disrupción de la barrera intestino-sanguínea generando una dispersión de bacterias, endotoxinas, y metabolitos microbianos que comprometen la respuesta inmune del hospedero y potencian una alteración fisiológica severa, llevando finalmente a un choque séptico. (Villena & Kitazawa, 2020) (Viana

Zinc: La mortalidad es dos veces más alta en personas con niveles bajos de Zn, especialmente en adultos de edad avanzada con neumonía. (Iddir et al., 2020)

Hierro: En pacientes graves con COVID-19 puede presentarse hiperferritinemia, por lo una ingesta adecuada de este mineral en los pacientes contribuye a mejorar el pronóstico del paciente. (Galmés et al., 2020)

Cobre: Un nivel adecuado estimula la actividad de las células NK, macrófagos, neutrófilos y monocitos. (Calder, 2021)

Selenio: Genera una buena producción de IL-2, la cual posee funciones inmunomoduladoras. (Sies & Parnham, 2020)

Omega-3: Los ácidos grasos poliinsaturados tienen un papel importante en la regulación de la respuesta inflamatoria. (Skrajnowska et al., 2021) (Pecora et al., 2020). Por otro lado, algunos componentes nutricionales como los fitoquímicos (polifenoles y carotenoides) poseen efectos inmunomoduladores, ya que se ha estudiado su influencia en la disminución de la replicación viral. (Iddir et al., 2020)

Probióticos y prebióticos:

Los probióticos definidos por la Organización Mundial de la Salud como "microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud", (Akour, 2020) participan en la modulación de la microbiota intestinal, regulan el sistema inmunológico y reducen la gravedad de algunas patologías.

Por su parte, los prebióticos también han mostrado muchos beneficios para la salud, son "sustratos que son utilizados selectivamente por los microorganismos del huésped y confieren un beneficio para la salud", (Neri-Numa et al., 2020) participan como inhibidores de patógenos y, además, ayudan a modular funciones inmunitarias. (Akour, 2020)

Los probióticos pueden generar efectos antiinflamatorios y antivirales en la mucosa intestinal y en órganos distantes ante alergias e infecciones respiratorias. (Kiouisi et al., 2019) (Akour, 2020) Por lo que la hipótesis de que los probióticos dentro del tratamiento pueden contribuir como parte de la prevención y en el curso de la enfermedad, frenando la replicación viral gracias a su efecto antiinflamatorio representa una herramienta muy útil en la terapéutica nutricional para la población infectada por SARS-CoV-2. (Pham et al., 2021)

Por ejemplo, un estudio en ratones señala el impacto de la administración del probiótico *Lactobacillus rhamnosus* CRL1505 durante infecciones respiratorias virales, sobre la inmunomodulación distal y la respuesta inmune en el pulmón al aumentar los niveles de IFN I en el tracto respiratorio. (Villena & Kitazawa, 2020)

Por otro lado, *Lactobacillus paracasei* y *Lactobacillus plantarum* generan una disminución de citocinas proinflamatorias como IL-6 e IL-8. Las cepas *L. rhamnosus* GG GR-1 y 4B15 inhiben al factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en macrófagos de ratón. Asimismo, *Lactobacillus mucosae* o *fermentum* disminuyen a IL-6 y el TNF- α tanto en la inflamación aguda como en la crónica en ratones suplementados con estos probióticos. (Pham et al., 2021) (Ayyanna et al., 2018) .

duras, legumbres y granos enteros. Esta falta de fibra puede llevar a problemas digestivos, como el estreñimiento, y en algunos casos puede provocar irritación en el sistema digestivo (Masood W. et al., 2023) Además, algunas personas experimentan un desequilibrio en la microbiota intestinal debido a la falta de diversidad en su dieta, lo que puede afectar su salud digestiva a largo plazo (Paoli, A. et al., 2019).

CONCLUSIONES

El estado nutricional y las comorbilidades del paciente, afectan la respuesta inmunológica del individuo y por ende la gravedad de la infección por el SARS-CoV-2, estos pacientes requieren apoyo nutricional ya sea ambulatorio u hospitalario. Siempre el objetivo de la intervención nutricional es mantener y asegurar una ingesta correcta de energía, macronutrientes y micronutrientes, cubriendo los requerimientos diarios (RDA) asegurando así los beneficios antioxidantes y antiinflamatorios, buscando priorizar siempre la vía oral, fortificando o alimentando por vía enteral o parental optimizando el tiempo de recuperación del paciente.

(Skrajnowska et al., 2021) (Stachowska et al., 2020) (Álvarez et al., 2020)

Conflicto de interés

Los autores de este manuscrito declaran no tener ningún tipo de conflicto de interés

Declaración de privacidad

Los datos de este artículo, así como los detalles técnicos para la realización del experimento, se pueden compartir a solicitud directa con el autor de correspondencia.

Los datos personales facilitados por los autores a RD-ICUAP se usarán exclusivamente para los finales declarados por la misma, no estando disponibles para ningún otro propósito ni proporcionado a terceros..

Agradecimientos

Las autoras agradecen a D.C. Enrique Torres Rasgado y D.C. Bertha Alicia León Chávez por su valiosa contribución a este trabajo.

Referencias

- Abt, M. C., Osborne, L. C., Monticelli, L. A., Doering, T. A., Alenghat, T., Sonnenberg, G. F., Paley, M. A., Antenus, M., Williams, K. L., Erikson, J., Wherry, E. J., & Artis, D. (2012). Commensal Bacteria Calibrate the Activation Threshold of Innate Antiviral Immunity. *Immunity*, 37(1), 158–170. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.04.011>
- Agarwal, A., Chen, A., Ravindran, N., To, C., & Thuluvath, P. J. (2020). Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 10(3), 263–265. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2020.03.001>
- Akour, A. (2020). Probiotics and COVID-19: is there any link? *Letters in Applied Microbiology*, 71(3), 229–234. <https://doi.org/10.1111/lam.13334>
- Álvarez, J., Lallena, S., & Bernal, M. (2020). Nutrition and the COVID-19 pandemic. *Medicine (Spain)*, 13(23), 1311–1321. <https://doi.org/10.1016/j.j.med.2020.12.013>
- Ayyanna, R., Ankaiah, D., & Arul, V. (2018). Anti-inflammatory and Antioxidant Properties of Probiotic Bacterium *Lactobacillus mucosae* AN1 and *Lactobacillus fermentum* SNR1 in Wistar Albino Rats. *Frontiers in Microbiology*, 9(December), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03063>
- Britton, G. J., Chen-Liaw, A., Cossarini, F., Livanos, A. E., Spindler, M. P., Plitt, T., Eggers, J., Mogno, I., Gonzalez-Reiche, A. S., Siu, S., Tankelevich, M., Grinspan, L. T., Dixon, R. E., Jha, D., van de Guchte, A., Khan, Z., Martinez-Delgado, G., Amanat, F., Hoagland, D. A., ... Faith, J. J. (2021). Limited intestinal inflammation despite diarrhea, fecal viral RNA and SARS-CoV-2-specific IgA in patients with acute COVID-19. *Scientific Reports*, 11(1), 13308. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92740-9>
- Busnadiago, I., Fernbach, S., Pohl, M. O., Karakus, U., Huber, M., Trkola, A., Stertz, S., & Hale, B. G. (2020). Antiviral activity of type i, ii, and iii interferons counterbalances ace2 inducibility and restricts sars-cov-2. *MBio*, 11(5), 1–10. <https://doi.org/10.1128/mBio.01928-20>
- Calder, P. C. (2021). Nutrition and immunity: lessons for COVID-19. *Nutrition and Diabetes*, 11(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41387-021-00165-0>
- Calder, P. C., Carr, A. C., Gombart, A. F., & Eggersdorfer, M. (2020). Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. *nutrients* 2020, 12, 1181". *Nutrients*, 12(8), 1–3. <https://doi.org/10.3390/nu12082326>

de Oliveira, G. L. V., Oliveira, C. N. S., Pinzan, C. F., de Salis, L. V. V., & Cardoso, C. R. de B. (2021). Microbiota Modulation of the Gut-Lung Axis in COVID-19. *Frontiers in Immunology*, 12(February). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.635471>

Delgado-Gonzalez, P., Gonzalez-Villarreal, C. A., Roacho-Perez, J. A., Quiroz-Reyes, A. G., Islas, J. F., Delgado-Gallegos, J. L., Arellanos-Soto, D., Galan-Huerta, K. A., & Garza-Treviño, E. N. (2021). Inflammatory effect on the gastrointestinal system associated with COVID-19. *World Journal of Gastroenterology*, 27(26), 4160–4171. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i26.4160>

Dumas, A., Bernard, L., Poquet, Y., Lugo-Villarino, G., & Neyrolles, O. (2018). The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cellular Microbiology*, 20(12), 1–9. <https://doi.org/10.1111/cmi.12966>

Galmés, S., Serra, F., & Palou, A. (2020). Current state of evidence: Influence of nutritional and nutrigenetic factors on immunity in the COVID-19 pandemic framework. *Nutrients*, 12(9), 1–33. <https://doi.org/10.3390/nu12092738>

Ghoshal, U. C., Ghoshal, U., & Dhiman, R. K. (2020). Gastrointestinal and Hepatic Involvement in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A Review. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 10(6), 622–628. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2020.06.002>

Giron, L. B., Dweep, H., Yin, X., Wang, H., Damra, M., Goldman, A. R., Gorman, N., Palmer, C. S., Tang, H. Y., Shaikh, M. W., Forsyth, C. B., Balk, R. A., Zilberstein, N. F., Liu, Q., Kossenkov, A., Keshavarzian, A., Landay, A., & Abdel-Mohsen, M. (2021). Plasma Markers of Disrupted Gut Permeability in Severe COVID-19 Patients. *Frontiers in Immunology*, 12(June), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.686240>

Iddir, M., Brito, A., Dingeo, G., Del Campo, S. S. F., Samouda, H., La Frano, M. R., & Bohn, T. (2020). Strengthening the immune system and reducing inflammation and oxidative stress through diet and nutrition: Considerations during the covid-19 crisis. *Nutrients*, 12(6), 1–43. <https://doi.org/10.3390/nu12061562>

Jafar, N., Edriss, H., & Nugent, K. (2016). The effect of short-term hyperglycemia on the innate immune system. *American Journal of the Medical Sciences*, 351(2), 201–211. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2015.11.011>

Johnson, S. D., Olwenyi, O. A., Bhyravbhatla, N., Thurman, M., Pandey, K., Klug, E. A., Johnston, M., Dyavar, S. R., Acharya, A., Podany, A. T., Fletcher, C. V., Mohan, M., Singh, K., & Byrareddy, S. N. (2021). Therapeutic implications of SARS-CoV-2 dysregulation of the gut-brain-lung axis. *World Journal of Gastroenterology*, 27(29), 4763–4783. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i29.4763>

Kang, Y., & Xu, S. (2020). Comprehensive overview of COVID-19 based on current evidence. *Dermatologic Therapy*, 33(5), 1–8. <https://doi.org/10.1111/dth.13525>

- Kioui, D. E., Karapetsas, A., Karolidou, K., Panayiotidis, M. I., Pappa, A., & Galanis, A. (2019). Probiotics in extraintestinal diseases: Current trends and new directions. *Nutrients*, 11(4), 1–26. <https://doi.org/10.3390/nu11040788>
- Konturek, P. C. (2021). Wie wirkt sich COVID-19 auf die intestinale Mikrobiota aus? *MMW - Fortschritte Der Medizin*, 163(S5), 17–20. <https://doi.org/10.1007/s15006-021-0200-5>
- Neri-Numa, I. A., Arruda, H. S., Geraldi, M. V., Maróstica Júnior, M. R., & Pastore, G. M. (2020). Natural prebiotic carbohydrates, carotenoids and flavonoids as ingredients in food systems. *Current Opinion in Food Science*, 33, 98–107. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2020.03.004>
- Pan, L., Mu, M., Yang, P., Sun, Y., Wang, R., Yan, J., Li, P., Hu, B., Wang, J., Hu, C., Jin, Y., Niu, X., Ping, R., Du, Y., Li, T., Xu, G., Hu, Q., & Tu, L. (2020). Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: A descriptive, cross-sectional, multicenter study. *American Journal of Gastroenterology*, 115(5), 766–773. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000620>
- Pecora, F., Persico, F., Argentiero, A., Neglia, C., & Esposito, S. (2020). The role of micronutrients in support of the immune response against viral infections. *Nutrients*, 12(10), 1–45. <https://doi.org/10.3390/nu12103198>
- Pham, M. T., Yang, A. J., Kao, M. S., Gankhuyag, U., Zayabaatar, E., Jin, S. L. C., & Huang, C. M. (2021). Gut probiotic *Lactobacillus rhamnosus* attenuates PDE4B-mediated interleukin-6 induced by SARS-CoV-2 membrane glycoprotein. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 98, 108821. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2021.108821>
- Qing Ye, MD, Bili Wang, Ting Zhang, Jian Xu, Shiqiang Shang, M. (2020). The mechanism and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19. *REVIEW Inflammation, Immunity, Fibrosis, and Infection*.
- Sencio, V., Machado, M. G., & Trottein, F. (2021). The lung–gut axis during viral respiratory infections: the impact of gut dysbiosis on secondary disease outcomes. *Mucosal Immunology*, 14(2), 296–304. <https://doi.org/10.1038/s41385-020-00361-8>
- Seyed Hosseini, E., Riahi Kashani, N., Nikzad, H., Azadbakht, J., Hassani Bafrani, H., & Haddad Kashani, H. (2020). The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology*, 551(August), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2020.08.011>
- Sies, H., & Parnham, M. J. (2020). Potential therapeutic use of ebsefen for COVID-19 and other respiratory viral infections. *Free Radical Biology and Medicine*, 156(June), 107–112. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.06.032>

Singer, P., Blaser, A. R., Berger, M. M., Alhazzani, W., Calder, P. C., Casaer, M. P., Hiesmayr, M., Mayer, K., Montejo, J. C., Pichard, C., Preiser, J. C., van Zanten, A. R. H., Oczkowski, S., Szczeklik, W., & Bischoff, S. C. (2019). ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clinical Nutrition*, 38(1), 48–79. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.037>

Skrajnowska, D., Brumer, M., Kankowska, S., Matysek, M., Miazio, N., & Bobrowska-Korczak, B. (2021). Covid 19: Diet composition and health. *Nutrients*, 13(9). <https://doi.org/10.3390/nu13092980>

Sociedad Iberoamericana de Microbiota, P. y P. (2024). *Anales de Microbiota, Probióticos y Prebióticos*. 35–39. <https://semipp.es/wp-content/uploads/2024/02/AMPP-5-1.pdf>

Stachowska, E., Folwarski, M., Jamiol-Milc, D., Maciejewska, D., & Skonieczna-zydecka, K. (2020). Nutritional support in coronavirus 2019 disease. *Medicina (Lithuania)*, 56(6), 1–14. <https://doi.org/10.3390/medicina56060289>

Steed, A. L., Christophi, G. P., Kaiko, G. E., Sun, L., Goodwin, V. M., Jain, U., Esaulova, E., Artyomov, M. N., Morales, D. J., Holtzman, M. J., Boon, A. C. M., Lenschow, D. J., & Stappenbeck, T. S. (2017). The microbial metabolite desaminotyrosine protects from influenza through type I interferon. *Science*, 357(6350), 498–502. <https://doi.org/10.1126/science.aam5336>

Trompette, A., Gollwitzer, E. S., Pattaroni, C., Lopez-Mejia, I. C., Riva, E., Pernot, J., Ubags, N., Fajas, L., Nicod, L. P., & Marsland, B. J. (2018). Dietary Fiber Confers Protection against Flu by Shaping Ly6c⁺ Patrolling Monocyte Hematopoiesis and CD8⁺ T Cell Metabolism. *Immunity*, 48(5), 992–1005.e8. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.04.022>

Uzzan, M., Corcos, O., Martin, J. C., Treton, X., & Bouhnik, Y. (2020). Why is SARS-CoV-2 infection more severe in obese men? The gut lymphatics – Lung axis hypothesis. *January*.

Viana, S. D., Nunes, S., & Reis, F. (2020). ACE2 imbalance as a key player for the poor outcomes in COVID-19 patients with age-related comorbidities – Role of gut microbiota dysbiosis. *Ageing Research Reviews*, 62(May), 101123. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101123>

Villena, J., & Kitazawa, H. (2020). The Modulation of Mucosal Antiviral Immunity by Immunobiotics: Could They Offer Any Benefit in the SARS-CoV-2 Pandemic? *Frontiers in Physiology*, 11(June), 1–20. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00699>

Wypych, T. P., Wickramasinghe, L. C., & Marsland, B. J. (2019). The influence of the microbiome on respiratory health. In *Nature Immunology* (Vol. 20, Issue 10, pp. 1279–1290). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0451-9>

Zhang, Q., Hu, J., Feng, J. W., Hu, X. T., Wang, T., Gong, W. X., Huang, K., Guo, Y. X., Zou, Z., Lin, X., Zhou, R., Yuan, Y. Q., Zhang, A. D., Wei, H., Cao, G., Liu, C., Chen, L. L., & Jin, M. L. (2020). Influenza infection elicits an expansion of gut population of endogenous *Bifidobacterium animalis* which protects mice against infection. *Genome Biology*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s13059-020-02007-1>