

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO**  
**DIVISIÓN CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**LICENCIATURA EN QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA**

**INFORME DE ACTIVIDADES DEL SERVICIO SOCIAL**

**USO DE PROBIÓTICOS COMO ALTERNATIVA DE APOYO TERAPÉUTICO PARA LA**  
**COVID-19**

**PERTENECE AL PROYECTO GENERICO:**

**OBTENCION DE MATERIA PRIMAS, PRINCIPIOS ACTIVOS, MEDICAMENTOS Y**  
**PRODUCTOS BIOLÓGICOS**

**ETAPA: DISEÑO Y DESARROLLO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS POR MÉTODOS**  
**BIOTECNOLÓGICOS O DE INGENIERÍA GENÉTICA**

**ALUMNO:**

**ARAM MIRANDA HERNANDEZ**

**MATRÍCULA:**

**2173082474**

**ASESOR:**

**DRA. MARÍA ANGÉLICA GUTIÉRREZ NAVA**

**FECHA DE INICIO: 3 DE NOVIEMBRE DEL 2021**

**FECHA DE TERMINACIÓN: 3 MAYO DEL 2022**

# USO DE PROBIÓTICOS COMO ALTERNATIVA DE APOYO TERAPÉUTICO PARA LA COVID-19

## INTRODUCCIÓN

A finales de diciembre de 2019 comenzaron los reportes de casos del nuevo SARS CoV-2 en la ciudad de Wuhan, China (Jiang *et al.*, 2020; Singhal, 2020). La pandemia declarada por la OMS afectó en gran medida el ámbito económico debido a las restricciones en territorios (Chiatchoua *et al.*, 2020; Nicola *et al.*, 2020); y el ámbito de salud, reflejado por los millones de infectados y fallecidos por la enfermedad denominada COVID-19 (WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard, 2021). Fiebre, tos seca, dolor de garganta y cabeza, disnea (Lan *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2020) son unos de los síntomas comunes en esta afección originada por el betacoronavirus, otros como diarrea, náuseas, vómito son asociados particularmente con la disbiosis de la microbiota intestinal, es decir, una alteración o reducción de microorganismos benéficos que yacen en nuestro intestino, o bien un aumento de microorganismos patógenos a los que somos susceptibles por un sistema inmunológico desregulado. Tras el avance de la vacunación se ha logrado reducir la mortalidad, el número de contagios y hospitalizaciones; sin embargo, el virus continúa mutando, volviéndose más resistente y evadiendo la detección del sistema inmune, aunado a que cierta parte de la población todavía no recibe la vacuna. Debido a la disbiosis por infección de COVID-19, es importante mantener una microbiota intestinal saludable, pues la relación que existe entre una alteración de esta con el sistema inmune tiene un impacto en el organismo ya sea benéfico o negativo, por las interacciones que tienen los microorganismos con diferentes células que producen citocinas, péptidos antimicrobianos, entre otros (Cunningham *et al.*, 2021). Una forma de conservar la buena salud intestinal es el uso de probióticos, microorganismos (hongos, bacterias, virus) que al consumirse generan efectos positivos en la salud y a otras funciones fisiológicas. Otra manera de equilibrar la microbiota sería con una dieta adecuada, por ejemplo, dieta basada en vegetales, legumbres y semillas en lugar de un consumo excesivo de alimentos procesados y grasas saturadas (Álvarez *et al.*, 2018), ya que los primeros contienen compuestos que promueven el crecimiento de las bacterias benéficas de nuestro intestino. Aunque existen diferentes causalidades para comorbilidades como la diabetes y obesidad, una de ellas implica la alteración de comunidades bacterianas, lo que supone un factor de riesgo para desarrollar tales enfermedades no

contagiosas (Maslowski y Mackay, 2010). A lo largo de la pandemia, se ha observado la afinidad del virus de SARS CoV-2 con pacientes que cuentan con las morbilidades ya mencionadas, esto es por la excesiva cantidad de receptores afines del virus que presenta dicha población *grosso modo* (Liu *et al.*, 2020). En estas situaciones cuando, por el momento, no se cuenta con un tratamiento idóneo para tratar eficazmente la enfermedad del coronavirus lo más recomendable es la búsqueda de alternativas, en este caso modificando la dieta y administrando probióticos que pueden ser auxiliares para reducir el agravamiento del estado mórbido. Desde el inicio de la pandemia se han llevado a cabo estudios donde se administran probióticos a pacientes y, a pesar de su modesto efecto, efectos positivos se han visualizado (Lara *et al.*, 2020).

En el presente trabajo se realizará una revisión bibliográfica acerca del uso de probióticos que podrían considerarse una terapia alternativa para la prevención o el tratamiento de COVID-19.

## **CONTENIDO**

### **Microbiota intestinal**

Se dice que el ser humano tiene 2 genomas, el propio como especie y el microbiano, el cual tiene 3 veces más genes que los del primero; este microbioma incluye el de distintas partes del cuerpo, como lo son la piel, el tracto respiratorio, el intestino, entre otros (Abbas *et al.*, 2018). Las comunidades microbianas están compuestas de bacterias, virus, protozoos, arqueas y hongos, y tienen una relación simbiótica con el huésped, en este caso el humano (Dhar y Mohanti, 2020; Olaimat *et al.*, 2020). La más representativa y estudiada ha sido la intestinal; las bacterias comensales residentes y sus derivados (metabolitos, entre otros) (Ahmadi *et al.*, 2021) cumplen diversas funciones fisiológicas como la síntesis de vitaminas, regulación de respuestas inflamatorias, absorción de vitaminas (Maslowski y Mackay, 2010), activación y destrucción de toxinas, genotoxinas y mutágenos, posee cierta influencia sobre la permeabilidad del intestino, regula su motilidad (Olaimat *et al.*, 2020), o simplemente confiere una protección contra patógenos (Dhar y Mohanti, 2020).

## Efecto de la dieta en la microbiota

El tipo de microbios intestinales varía en cada persona, aunque de forma general se encuentran géneros comunes; por ejemplo, en un estudio en el cual se analizaron las muestras fecales de pobladores de la etnia Hazda de Tanzania, se halló el género *Prevotella*, mientras que en muestras de una población industrializada como la europea hay un predominio del género *Bacteroides* (Álvarez *et al.*, 2018). En otra revisión se observó una tendencia similar del tipo de bacterias en niños de África y del occidente de Europa, los primeros enriquecidos de *Bacteroidetes*, y los segundos con el filo *Firmicutes* (Maslowski y Mackay, 2010). Un factor decisivo de la diferente composición microbiana intestinal es la dieta, que también tiene un impacto en la salud (Dhar y Mohanti, 2020). Aquellos que llevan una alimentación rica en fibra, frutas y verduras pueden albergar especies como *Prevotella* o *Xylanibacter*, esta última que ayuda en la hidrólisis de polisacáridos tales son xilano o celulosa, los cuales son importantes sustratos para la fermentación de ácidos grasos de cadena corta (SCFA, por sus siglas en inglés de «*short chain fatty acids*»), conjunto de compuestos importantísimos con efecto en la inmunoregulación (Maslowski y Mackay, 2010); en cambio, la persona puede contar con otra microbiota, pero no se limita a clostridios y proteobacterias, que pueden llegar a ser dañinos (Álvarez *et al.*, 2018), debido al consumo de alimentos con alto contenido calórico o ácidos grasos saturados e insaturados, considerados como agonistas y antagonistas de receptores TLR (Dhar y Mohanti, 2020). Los patógenos no son el único problema, la dieta en sí puede conducir a la génesis de enfermedades como la obesidad o la acumulación anormal o excesiva de grasa que llega a ser perjudicial; tras la revisión de diversos artículos realizada por los autores Velasco, Orozco y Zúñiga (2018) se determinó en la mayoría de los casos que la calidad de la dieta, definida como el consumo de alimentos de una forma diversa, saludable y equilibrada necesaria para que se obtenga la energía y componentes requeridos para una vida saludable (OIEA, n. d.), es un elemento asociado al sobrepeso de las personas que tienen distintos hábitos nutricionales como el consumo de comida rápida, alta ingesta proteica o la falta de fibra en la dieta. Cabe aclarar que la obesidad es una enfermedad no transmisible que puede ser originada por otras causas como predisposiciones genéticas o ambientales tales son la ingesta calórica, actividad física, entre otros (Lazar *et al.*, 2019). Una enfermedad que se suele observar junto con la obesidad es la diabetes (especialmente el tipo 2), enfermedad crónica de prevalencia mundial con casi 400,000,000 personas diagnosticadas (Lazar *et al.*,

2019), asociación a menudo denominada «diabesidad»; se sugiere que un tratamiento para la diabetes ha sido el enfoque en la dieta para evitar la obesidad ya que en diversos casos la obesidad puede conducir a ser propenso como diabético siendo ejemplificados como la ganancia de peso a lo largo del tiempo que conlleva a la obesidad y con eso una resistencia a la acción de la insulina, además de ambos padecimientos, suele acompañarse con hipertensión o hipercolesterolemia, los cuales resultan en problemas cardiovasculares graves; todo esto ha sido discutido por Pilar (2018) en la interrelación de dieta y diabesidad, con ello la pauta dietética que se podría aplicar a personas diabéticas con tipo 1 o 2 como lo son el aporte energético, proteico, edulcorantes y el balance que se debe tener con los carbohidratos consumidos, dejando claro que lo más recomendable es seguir una dieta personalizada debido al mejor efecto que tendría sobre el individuo, todo esto con base en los estudios que revisó en donde hubo una reducción en la incidencia de diabetes entre grupos control y de estudio.

Como ejemplificación, una característica que se ha denotado en sujetos con obesidad es una falta tanto de diversidad como riqueza de microorganismos (Cunningham, 2021). A pesar de que no hay signos definidos de la microbiota de una persona con obesidad, la evidencia ha denotado diversas “huellas” que lo caracterizan, además: disminución de bacterias productoras de butirato como *Faecali prausnitzii* que provee protección contra translocación bacteriana, el aumento de otras familias bacterianas ya sean *Prevotellaceae* que muchas de ellas son productoras de hidrógeno (H<sub>2</sub>) y conduce a una fermentación disminuida por la inhibición de la microbiota intestinal responsable de tal proceso, colonización por oportunistas como *S. aureus* encontrado en mayor cantidad en niños con sobrepeso (Cunningham, 2021).

Como se ha venido mencionando muchos factores de la microbiota dependen de distintos factores, pero puede encontrarse un patrón como en la diabetes: en el tipo 1 un posible originario es el género *Bacteroides* sp., para ambos tipos (1 y 2) hay bajos niveles de productores de butirato como *Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium* sp., *Eubacterium rectale*, y *Faecalibacterium* sp., así como degradantes de mucina ya sean *Akkermansia* sp. o *Prevotella* sp (Cunningham, 2021; Lazar *et al.*, 2019); cuando se trata de patógenos colonizadores están los géneros *Desulfovibrio*, *E. coli* y *Bacteroidaceae* (Lazar *et al.*, 2019).

## Eje intestino-pulmón

La comunicación bidireccional existente entre pulmones e intestino se denomina eje intestino-pulmón (Olaimat *et al.*, 2020), además de ser un canal de comunicación, se refiere a la influencia que tiene la microbiota intestinal sobre la inmunidad pulmonar o bien su microbiota pulmonar (Dumas *et al.*, 2018), y viceversa; asimismo puede modular la inmunidad local de dichos órganos, todo esto a través de la sangre (Conte y Toraldo, 2020). A pesar de lo inédito que ha sido este tema, la evidencia acumulativa en diversos estudios continúa confirmado la intercomunicación entre ambos órganos, uno de estos argumentos es la plétora de funciones que efectúa la microbiota intestinal y tienen alcance tanto local como sistémico (Dang y Marsland, 2019), primordialmente regulando las respuestas innatas y adaptativas mediante la influencia sobre células dendríticas, células B, T, etcétera, o conferir protección contra patógenos ya sea en el intestino o en otros órganos como los pulmones (Ahmadi *et al.*, 2021).

Un posible mecanismo, sugerido por Olaimat y colaboradores (2020), consiste en que dicha microbiota intestinal puede migrar hacia los pulmones por una permeabilidad incrementada del tracto gastrointestinal (GI), con el fin de regular las respuestas inmunitarias al igual que su microbiota local (pulmonar); por otra parte, también viajan componentes o metabolitos como SCFA o lipopolisacáridos (LPS), células del sistema inmune (SI) o mediadores de la inflamación que se trasladan del tracto GI a los pulmones, produciendo la inflamación pulmonar. Entre otros efectos que pueden tener estos productos son efectos antiinflamatorios, reducen la quimiotaxia y adherencia de células inmunitarias, inducen la apoptosis de células tumorales o prevenir la filtración de endotoxinas a las barreras mucosas (Conte y Toraldo, 2020; Allali *et al.*, 2021)

La gran mayoría de evidencia sugiere que el sentido de influencia del eje va desde el intestino a los pulmones, aunque durante el decaimiento por desórdenes crónicos sean asma o influenza, se induce indirectamente un daño a la microbiota intestinal y la inmunidad del órgano; en otras palabras los cambios que pueda haber en alguna de las dos microbiotas incrementan la susceptibilidad de enfermedades respiratorias o gastrointestinales y llegan a modificar la homeostasis o respuestas inmunes (Allali *et al.*, 2021). Se ha confirmado por la disminución de *Lactobacilli* y *Lactococci*, y el aumento de *Enterobacteriaceae* como contraparte (Dang y Marsland, 2019). Otros estudios también revelan el lazo de dicho eje donde investigadores

asociaron *Bacteroides* con mayor probabilidad de padecer asma además de haber caracterizado perfiles de la microbiota fecal con bronquiolitis (estos 4 fueron *Escherichia*, *Bifidobacterium*, *Veillonella* y *Bacteroides*), otro grupo de investigadores observaron el cambio de microbiota intestinal y daño a los intestinos por padecer influenza (Allali *et al.*, 2021).

### **Disbiosis por enfermedades respiratorias**

La relación simbiótica que tenemos con nuestra microbiota es sensible a cambios de distintos tipos (Dumas *et al.*, 2018), ejemplificando varios de ellos son la dieta, tratamientos con antibióticos, predisposiciones genéticas, alérgenos en el entorno, el estrés, exposición a toxinas o la edad, entre otros (Dang y Marsland, 2019; Olaimat *et al.*, 2020). Estos factores desregulan la cantidad o qué tipo de microorganismos habitan con nosotros, a dicha alteración se le define como disbiosis, y trae consigo afectos adversos no solo relacionados con la composición microbiana, también en la inmunidad. Una vez en ese estado, puede resultar en enfermedad, agravación de alguna ya presente o ser susceptible a una morbilidad debido a una infección por organismos oportunistas (Dumas *et al.*, 2018; Olaimat *et al.*, 2020). Desde hace una década otras investigaciones han descrito cambios tanto en la microbiota pulmonar, cuando se presentan comorbilidades como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística y asma (Dumas *et al.*, 2018), como en la microbiota intestinal (Olaimat *et al.*, 2020). Asimismo, durante la disbiosis hay un descontrol en la homeostasis en tejidos e inmunidad, malestares en el tracto gastrointestinal, o de forma más conjunta, en el eje intestino-pulmón, y conduce a una alta susceptibilidad de presentar infecciones por vías respiratorias (Dang y Marsland, 2019; Din *et al.*, 2021).

### **COVID-19**

A finales de 2019 emergió en Wuhan, China una nueva enfermedad denominada por la OMS COVID-19 (por sus siglas en inglés Coronavirus Disease), ocasionada por el SARS-CoV-2, es decir, un coronavirus (Lara *et al.*, 2020); en la década de los 60 se descubrieron los coronavirus, virus con un genoma de gran tamaño entre los virus de ARN que van desde 27 a 32 kilopares

de bases (kpb), y se agrupan en 4 subgrupos: alfa, beta, gamma y deltacoronavirus, con base en genotipos y propiedades serológicas (Ahmadi *et al.*, 2021).

Durante nuestra existencia nos hemos expuesto al menos una vez a un tipo de coronavirus y se ha determinado que la mayoría no es peligrosa ya que se pueden tratar fácilmente o no requieren terapéutica. No obstante, siete variedades de ellos son consideradas patógenos humanos, corresponden 4 al subgrupo alfa, y 3 a los betacoronavirus, los cuales son responsables de las últimas 3 pandemias ocurridas en el siglo XXI (Lara *et al.*, 2020).

La COVID-19 afecta el sistema respiratorio con una sintomatología similar a la de una neumonía (Din *et al.*, 2021). Su patogénesis se describe como un incremento desmesurado de citocinas proinflamatorias, asimismo, la desregulación de la barrera epitelial del lumen, inflamación y disbiosis (Din *et al.*, 2021); los signos y síntomas más comunes durante la enfermedad son: fiebre, tos seca, daño alveolar disnea, mialgia o fatiga, y linfopenia (Lara *et al.*, 2020).

Otros síntomas que son asociados son infección gastrointestinal, diarrea y colitis ulcerosa. Se ha observado que empeora la gravedad sintomatológica de pacientes quienes exhiben estas dolencias gastrointestinales (Din *et al.*, 2021) y aquellos inmunodeprimidos o manifestantes de padecimientos crónicos (diabetes, hipertensión, o enfermedades pulmonares), en donde la enfermedad puede ir desde un fallo renal, neumonía o la muerte (Maroto y Piédrola, 2020).

Para que el SARS CoV-2 pueda comenzar la infección a las células y comenzar su replicación es importante la presencia de un receptor. Se trata de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), una metaloproteinasa que se encarga de convertir la angiotensina 1 en angiotensina 2 cuyo rol es esencial para la regulación de la presión sanguínea y requiere zinc como cofactor para que tenga actividad de proteasa (Jackson *et al.*, 2022); por otra parte se encuentra la serina proteasa transmembrana tipo 2 (TMPRSS2), una proteína con gran cantidad de sustratos y es usada por muchos virus respiratorios para activar las glicoproteínas de entrada y que desempeña un papel importante en qué tipo de entrada usará el virus: mediante endosomas o por superficie celular (Jackson *et al.*, 2022). La expresión del receptor ACE2 se da en los pulmones con los pneumocitos tipo 2, pero es mayor en vías aéreas respiratorias como en epitelios bronquial y nasal en las células ciliares; también se encuentran en altas concentraciones en el intestino, riñones, músculo cardíaco, etc. (Ahmadi *et al.*, 2021; Zhang *et*

*al.*, 2021; Jackson *et al.*, 2022). La TMPRSS2 se encuentra en los epitelios urogenital, respiratorio e intestinal y son altamente expresadas por pneumocitos tipo 2, enterocitos del íleon y células caliciformes (Jackson *et al.*, 2022).

Para que el virus inserte su material genético es necesario que haga cambios conformacionales en su dominio de unión a receptor (RBD), en su complejo de subunidades de la proteína spike (S) S1-S2, entre otras áreas que corresponden a la proteína spike, y se mantenga estable antes y durante la fusión de las membranas víricas y celulares, todo esto en tiempo real cuando se está uniendo al receptor ACE2. Una vez ocurre esto, el cambio conformacional en la subunidad deja expuesta una zona denominada S2' y es escindida por distintas proteasas del huésped como TMPRSS2, furina o catepsinas B/L (Zhang *et al.*, 2021). Como se menciona anteriormente, la presencia de TMPRSS2 puede determinar el modo por el que el virus infectará la célula, si no hay suficiente expresión de esta proteasa, o bien el virus no la reconoce, opta por otro medio de internalización mediante clatrin hasta envolver el virus en endolisosomas. Ya que se encuentra encapsulado el virus, es menester que el entorno sea acidificado para que pueda comenzar la actividad de las catepsinas y ellas se encarguen de escindir el sitio S2'. El resultado en este punto será el mismo si se realiza en la superficie celular o en el endolisosoma, consecuentemente la escisión del sitio S2' dejará expuesto el péptido de fusión (FP), un péptido hidrofóbico que se encargará de mediar la fusión entre membranas vírica y celular, al mismo tiempo que se separan las subunidades S1 y S2. Finalmente, esta fusión realizará un poro ya sea en el endosoma o la superficie celular, liberará el RNA en el citoplasma y comenzará la replicación (Zhang *et al.*, 2021; Jackson *et al.*, 2022).

## **Microbiota y COVID-19**

Anteriormente se mencionaron los síntomas y se observa cómo varios corresponden a sistemas respiratorio y digestivo, con ello se ve afectada la microbiota y en diversos estudios se ha determinado que en pacientes infectados por SARS CoV-2 tienen menos microorganismos benéficos y hay un incremento por las infecciones secundarias por patógenos oportunistas. Primeramente, los géneros de bacterias benéficas reducidas en el intestino son: *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Eubacterium* (Allali *et al.*, 2021); *F. prausnitzii*, *Parabacteroides merdae*, *Bacteroides stercoris*, *Alistipes onderdonkii* y *Lachnospiraceae bacterium* quienes

fueron identificados en muestras fecales y son identificados como productores de SCFA (Ahmadi *et al.*, 2021; Yang *et al.*, 2021); otras 4 especies de *Bacteroides* reducidas que ayudan a regular a la baja la expresión del receptor ACE2 son *Bacteroides dorei*, *B. thetaiotaomicron*, *B. massiliensis* y *B. ovatus*, cuyo rol es importante para personas que tienen un alto riesgo de empeoramiento de la enfermedad por la alta expresión de estos receptores en el tracto digestivo (Yang *et al.*, 2021). En cambio, la evidencia de patógenos ha sido gracias al ADN bacteriano y LPS en el plasma sanguíneo que puede desembocar en sepsis, empeoramiento de la enfermedad, una tormenta de citocinas desregulada e infecciones secundarias (Ahmadi *et al.*, 2021; Yang *et al.*, 2021), entre ellos se encuentran: *Ruthenibacterium*, *Corynebacterium* (Allali *et al.*, (2021) *Coprobacillus*, *Clostridium ramosum* y *Clostridium hathwayi* estos 3 últimos positivamente correlacionados con la severidad de COVID-19; los hallados en muestras fecales se encuentran *Collinsella aerofaciens*, *C. tanakaei*, *Streptococcus infantis* y *Morganella morganii* (Yang *et al.*, 2021).

Como una opción para controlar los efectos negativos que conlleva la disbiosis en pacientes con COVID la microbiota saludable puede ejercer sus efectos mediante varias formas, por ejemplo, con la expresión de componentes señalizadores de interferones de células estromales pulmonares que provean efectos antivirales en el epitelio pulmonar, también puede controlar las respuestas antivíricas mediante citocinas como CD4, CD8 y linfocitos B, principalmente mediante el inflammasoma (Ahmadi *et al.*, 2021; Yang *et al.*, 2021). Si se prefiere dar énfasis a microorganismos, podemos encontrar a la bacteria *Clostridium orbiscindens*, quien ha demostrado protección pulmonar a través de un metabolito producido llamado desaminotirosina (DAT) y sus efectos son notorios en etapas tempranas de infección vírica (Yang *et al.*, 2021), o bien, en el caso de la bacteria *Staphylococcus aureus* puede reducir el daño tisular de los pulmones, logrado mediante la polarización de los macrófagos alveolares que conllevan a la liberación de citocinas antiinflamatorias, dicho efecto se ha visto en infección por influenza (Ahmadi *et al.*, 2021). Finalmente, en observaciones por Jeżewska *et al.*, (2021) se explica que la microbiota intestinal puede mejorar los niveles de mucosa de células T y las productoras de inmunoglobulina A, de esta forma se regula para que sea lugar apto para el crecimiento de microorganismos comensales o prevenir eventos como translocación bacteriana o la inflamación; de igual manera, recalca la conclusión a la que llegaron diversos autores respecto

a bacterias que pueden activar TLR-2 en las vías respiratorias, y es que pueden “sanar” las heridas del tejido pulmonar por infecciones como influenza.

## **Probióticos**

Se definen a los probióticos como microorganismos vivos o componentes de bacterias muertas (Din *et al.*, 2021) que al ingerirse en una cantidad adecuada proporcionan una influencia positiva en la salud o fisiología de nuestro organismo (Lara *et al.*, 2020), ejemplo de esto es conferir protección al organismo contra antibióticos, xenobióticos y otros factores, mediante el fortalecimiento inmunitario intestinal (Chalbaud y Mogollón, 2020; Din *et al.*, 2021). Con base en los postulados de Huchetson se establecen qué microbios se pueden usar como probióticos, y consisten en 5 puntos:

1. Proveen efectos benéficos al consumirse
2. Metabolizan carbohidratos y absorben vitaminas
3. Estimulan las defensas del macroorganismo con efectos locales y sistémicos, al igual que fortalecen, alteran o equilibran el microbioma gastrointestinal
4. Pueden administrarse solos o con antibióticos
5. Cuentan con período corto de reproducción y son estables desde su producción hasta que el consumidor obtiene los microorganismos al embocarlos (Chalbaud y Mogollón, 2020).

Los microorganismos que son usados como probióticos se encuentran las bacterias ácido-lácticas (BAL), los géneros de importancia son *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* (Chalbaud y Mogollón, 2020). Pueden provenir de variedad de productos como alimentos o bebidas lácteos que contengan probióticos e incluso formas farmacéuticos como cápsulas, soluciones rehidratantes orales, entre otros (Lara *et al.*, 2020).

La suma de funciones de probióticos resulta en diversas actividades: fermentación de sustratos que no podemos digerir, producción de SCFA (butirato, acetato) que son importantes para la reabsorción de minerales, ya sean Ca, Fe y Mg; la regulación del metabolismo de la glucosa,

síntesis de vitaminas de, etcétera (Lara *et al.*, 2020). Recientemente, se elucidó que los probióticos ejercen su efecto inmunomodulatorio a través de sus componentes como peptidoglicano, ácido lipoteicoico que estimula los TLR, y el muramil dipéptido estimula los NLR (Mirzaei *et al.*, 2021).

El consumo de probióticos puede prevenir padecimientos gastrointestinales por terapéutica de antibióticos o la posible infección viral o bacteriana (Chalbaud y Mogollón, 2020), esto se ha descrito en estudios donde su ingesta puede reducir la incidencia de infecciones respiratorias en infantes (Lara *et al.*, 2020; Din *et al.*, 2021). A continuación, se mencionan ejemplos de resultados por administración de probióticos y cómo auxilian en la enfermedad o prevención.

*Lactobacillus* spp., se ha utilizado ampliamente en pacientes con morbilidades respiratorias tales son la neumonía nosocomial o fibrosis cística, *Lactobacillus plantarum* demuestra su efecto antiviral contra coronavirus en células epiteliales del intestino (hasta ahora solo se ha demostrado en modelos animales), en otro estudio administrado por vía intranasal u oral, por ofrecer una protección al sistema respiratorio contra una infección por el virus de la influenza A al modular actividades de células dendríticas y macrófagos, y el incremento de la interleucina 12 e interferón gamma, y en un tercer ensayo en donde se administró a recién nacidos causó una reducción en sepsis e infecciones del tracto respiratorio (Mogollon y Chalbaud, 2020; Ahmadi *et al.*, 2021; Allali *et al.*, 2021); finalmente *Lactobacillus rhamnosus* GG ha tenido varias atribuciones a la salud como mantener la homeostasis de la barrera intestinal, aumento de células T reguladores o la disminución de citocinas proinflamatorias tanto en el intestino como en pulmones, lo que reduce la incidencia de infecciones del tracto respiratorio que están estrechamente relacionadas a los virus, especialmente a rinovirus (Mogollon y Chalbaud, 2020; Allali *et al.*, 2021). Por otra parte, Ahmadi y colaboradores (2021) describieron los resultados positivos del uso del probiótico *Lactobacillus plantarum* DK119, ya sea por vía intranasal u oral, por ofrecer una protección al sistema respiratorio contra una infección por el virus de la influenza A al modular actividades de células dendríticas y macrófagos, y el incremento de la interleucina 12 (IL-12) e interferón gamma. Otro probiótico que se ha estudiado en infecciones virales por administración oral es *L. paracasei* CNCM I-1518, se encarga de reunir células inmunitarias y estimular citocinas proinflamatorias para depurar la presencia o actividad del virus de la influenza; asimismo, activar y mejorar la actividad de células T para que puedan producir

interleucinas 13 y 15, efecto que desemboca en mejorar la homeostasis tisular de los pulmones (Ahmadi *et al.*, 2021). Una cepa del probiótico *Lactobacillus rhamnosus* administrado por vía sublingual confirió protección contra el virus de la influenza mediante un efecto antiinflamatorio (Lara *et al.*, 2020)

Mogollon y Chalbaud (2020) en su detallada revisión de probióticos encontraron que el consumo de *Lactobacillus brevis* en niños redujo la incidencia de gripe y otras infecciones virales, e incluso mencionan que con el fin de reducir la incidencia de neumonía asociada al ventilador u otras infecciones virales de las vías respiratorias es imprescindible el consumo de probióticos.

## **Estudios de probióticos durante la pandemia**

Aunque las vacunas se encuentran en fase de administración para la población y han sido de gran ayuda para reducir la mortalidad, todavía no se cuenta con un tratamiento o medicamento aprobado contra la COVID-19, por eso en este trabajo se habla de los probióticos que puedan consumirse para reducir la severidad de dicha enfermedad y cómo es que pueden ejercer sus efectos.

### *1. Probióticos como auxiliares*

Los probióticos suponen una terapia alternativa, ya que los pacientes que padecen COVID-19 y son sometidos a un tratamiento con antibióticos, por las infecciones secundarias de patógenos, tienen una composición microbiana radicalmente alejada de lo que es una microbiota saludable, además de que igualmente hay bajos niveles de microorganismos benéficos (Yang *et al.*, 2021). Inclusive se ha reducido la infección en pacientes en cuidado intensivo por COVID usando dos cepas de probióticos como *Lactobacillus rhamnosus* GG y *Bifidobacterium longum* (Din *et al.*, 2021).

### *2. Mecanismos de acción sugeridos de probióticos*

De acuerdo con Yang *et al* (2021) los SCFA de bacterias comensales pueden moldear las respuestas inmunes de las mucosas. Al reestablecer la microbiota intestinal puede mejorar la fisiología como la modulación de la expresión de niveles de interferones (citocinas importantes con efecto antivírico) y los efectos en el epitelio pulmonar en una etapa

temprana de la enfermedad de COVID-19, o eventualmente mejorando las respuestas ejercidas por los sistemas inmunitarios innato y adaptativo. Otros autores han compilado más observaciones y sugieren que pueden disminuir el pH a niveles por debajo de 4, mejorar la función de la barrera epitelial intestinal (Baud *et al.*, 2020; Din *et al.*, 2021), reducir la tormenta de citocinas que se relaciona con la actividad antiinflamatoria reportada en probióticos (Din *et al.*, 2021), inhibir el crecimiento de patógenos o mejorar la resistencia a infección produciendo sustancias antimicrobianas como ácido láctico, diacetil, succinato, bifidocinas, lactocinas, helveticinas, nicinas y curvacinas, tal como lo sintetizan tanto lactobacilos como bifidobacterias (Baud *et al.*, 2020; Lara *et al.*, 2020). Incluso se ha teorizado de su acción en la que pueden extenderse a otros órganos cuando se administran y son engullidos por células dendríticas o macrófagos para transportarse a través de la sangre; recientemente, se ha documentado que al administrar una forma soluble del receptor ACE2 puede reducirse la entrada de un virus, lo que conlleva a una reducción de la infección, teniendo en cuenta esto, estudios identificaron que el probiótico *Lactobacillus paracasei* puede expresar un codón optimizado para el receptor ACE2 y como prueba de ello fue la actividad elevada de este receptor tanto en tejidos como en suero (Din *et al.*, 2021). Respecto al ACE2, Olaimat *et al* (2020) discuten sobre cómo las células de probióticos muertos pueden actuar como inhibidores del receptor del virus, lo que funcionaría como bloqueador de ACE2 y negar el acceso al SARS CoV-2.

Otros mecanismos de acción de los probióticos sugeridos compilados por la revisión de Mirzaei *et al* (2021) son la activación de respuestas inmune como la producción de IgA, sustancias antivirales (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) o activación de interleucinas, células natural killer (NK) o maduración de células T CD4 a Th1 y Th2, diferenciación de células T CD8, o producción de mucinas para adherirse a los virus y reducir la infección y replicación.

### *3. Microorganismos que se usan en estudios con pacientes COVID o podrían servir para el tratamiento*

Se recomienda que antes de implementar los probióticos se realicen estudios para corroborar que es seguro y en qué cantidades se deben consumir para restablecer la microbiota, puedan ejercer sus efectos y disminuir la situación de salud (Din *et al.*, 2021).

Una vez considerado esto, se han puesto en marcha pruebas clínicas que relacionan el tratamiento de COVID-19 con probióticos y pocos estudios han determinado efectos positivos de su uso, en la tabla 1 se mencionan algunos.

**Tabla 1. Estudios o ensayos clínicos que involucran el uso de probióticos para el tratamiento de COVID-19**

Estudio	Descripción	Resultados	Referencia
The efficacy of probiotics in patients with severe COVID-19	Se realizó un estudio retrospectivo para determinar la sintomatología de pacientes con COVID-19, donde se prestó más atención a quienes presentaban diarrea. Al grupo de tratamiento se le administró probióticos ( <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> y <i>Streptococcus thermophilus</i> ) por vía oral, además de otro tratamiento estándar para COVID.	El estudio fue completado y se determinó que la duración de la diarrea usando probióticos fue menor que en el grupo control, además que hubo una disminución en los niveles de inflamación.	Wang <i>et al.</i> , 2021
WHO COVID-19 - Evaluation of the Efficacy of Probiotics to Reduce the Occurrence of Long COVID (PROVID-LD)	Ensayo clínico en donde se busca reducir el estado mórbido de pacientes que fueron diagnosticados por COVID-19 desde hace 90 días utilizando cápsulas de placebo o probióticos (2 cepas con una cantidad de $10 \times 10^9$ UFC/cápsula). Dicho estudio pretende reducir en un 25% la cantidad de pacientes con COVID.	En proceso de reclutamiento, sin resultados disponibles	(National Library of Medicine [NLM], NCT05080244)
Symprove (Probiotic) as an add-on to COVID-19 Management	Ensayo clínico donde se administra Symprove (formulación a base de agua que contiene 4 cepas bacterianas: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> y	Aún sin reclutar pacientes	(NLM, NCT04877704)

	<p><i>Enterococcus faecium</i>) diariamente por 3 meses a pacientes hospitalizados por COVID, en el que se busca reducir los síntomas gastrointestinales y la reducción del tiempo con ventilación mecánica.</p>		
<p>Effect of a NSS to Reduce Complications in Patients with Covid-19 and Comorbidities in Stage III</p>	<p>Estudio en donde se determina si un apoyo nutricional puede reducir las complicaciones de pacientes con COVID-19 y presentan comorbilidades (diabetes mellitus tipo 2, obesidad, entre otras), esto incluye la administración de probióticos usando la cepa <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745, también conocido como Floratil® que se encuentra en cápsulas (50 millones UFC). La guía de administración es 2 cápsulas los primeros 6 días, además de combinación de vitaminas del complejo B y el sistema de soporte nutricional (NSS)</p>	<p>Finalizado y resultados publicados. En las tablas donde se catalogan los resultados dependiendo de distintas observaciones se hacen notar los efectos positivos de la actividad conjunta de la dieta, las vitaminas y sobre todo los probióticos. Por ejemplo, en el grupo de intervención (con admón. de probióticos) hubo una reducción de pacientes que requerían la ventilación mecánica, en la prueba de saturación de oxígeno sin la administración suplementaria de oxígeno fue mayor en el grupo intervención, relacionado al oxígeno también en este grupo se observó una reducción de los días de uso de oxígeno suplementario una vez dados de alta del hospital. Respecto a las sensaciones</p>	<p>(NLM, NCT04507867)</p>

		gastrointestinales como náusea, vómito o dolor abdominal, la cantidad de pacientes que recibieron la intervención con probióticos fue menor que el grupo control.	
Efficacy of Probiotics in Reducing Duration and Symptoms of COVID-19 (PROVID-19)	Ensayo clínico en donde se administran a dos grupos un suplemento alimenticio placebo y probióticos (2 cepas con dosificación de $10 \times 10^9$ UFC/cápsula) en pacientes que presentan la enfermedad del coronavirus y se diagnosticaron en los últimos 5 días. El análisis busca evaluar el efecto de probióticos en la duración y gravedad de estos pacientes, así como el efecto de las 2 cepas en las microbiotas fecal y oral.	Completado, pero sin resultados publicados	(NLM, NCT04621071)
Impact of Lp299v on Vascular Function in Patients With PASC	Ensayo clínico en donde los pacientes deben contar con secuelas post-agudas de infección por SARS CoV-2 (PASC, por sus siglas en inglés) y se administrará un probiótico oralmente en forma de una bebida de avena que contiene <i>Lactobacillus plantarum</i> 299v (dosis de 20 millones de UFC/día) con el fin de determinar que puede reducir los niveles circulantes de ADN mitocondrial extracelular (cf-mtDNA), la activación de TLR9 (conlleva a la producción de IL-6) y con ello reducir la inflamación.	Sin resultados ni inicio aún, finalización aproximada en marzo de 2026	(NLM, NCT05227170)

<p>Oral Probiotics and Secondary Bacterial Pneumonia in Severe COVID-19</p>	<p>Ensayo clínico en fase 2 en el cual se busca determinar que los probióticos administrados, <i>Lactobacillus brevis</i> CD2 y <i>Streptococcus salivarius</i> K12, pueden prevenir la infección o reducir la progresión de la neumonía bacteriana, que es identificada comúnmente después de la infección por SARS CoV-2. Aquí se administró esta mezcla de probióticos con una dosis de 2 billones de UFC en el caso del estreptococo y 4 billones de UFC para el lactobacilo, cada 8 horas en pacientes que se admitieron a unidad de cuidado intensivo.</p>	<p>Completado, pero sin resultados publicados</p>	<p>(NLM, NCT05175833)</p>
<p>Efficacy of Intranasal Probiotic Treatment to Reduce Severity of Symptoms in COVID19 Infection</p>	<p>Ensayo clínico en el que se tratarán pacientes con COVID-19 que no requieren ser hospitalizados con Probiorinse, un probiótico de <i>Lactobacillus lactis</i> W138 de una cantidad de 2.4 billones de UFC, el cual será administrado dos veces por día durante 14 días y se observarán los cambios. De forma general lo que se planeó evaluar es la evolución de la enfermedad, el tiempo que presentaron anosmia (pérdida del olfato), entre otros.</p>	<p>Completado, pero sin resultados publicados</p>	<p>(NLM, NCT04458519)</p>
<p>Evaluation of a Probiotic Supplementation in the Immune Response of Participants With COVID-19</p>	<p>Ensayo intervencional donde los pacientes que dieron positivo a la detección de SARS CoV-2 se les administrará una guía alimentaria de vitamina D, citrato de zinc y el probiótico <i>Lactobacillus salivarius</i> (1</p>	<p>Aún sin finalizar</p>	<p>(NLM, NCT04937556)</p>

(Coronavirus Disease). (PROVID)	×10 <sup>9</sup> UFC), todo esto dentro de una cápsula durante 28 días. Los objetivos son determinar la concentración de inmunoglobulinas M y G, así como los niveles de citocinas pro y antiinflamatorias que se encuentren en muestras de sangre, además de observar la evolución de la enfermedad con los parámetros de duración y severidad de los síntomas en los pacientes.		
Efficacy of <i>L. Plantarum</i> and <i>P. Acidilactici</i> in Adults With SARS-CoV-2 and COVID-19	Este ensayo clínico busca evaluar cómo la combinación de 4 probióticos puede reducir el riesgo de que la COVID se torne severa en pacientes diagnosticados con el virus, además de que reduzcan anormalidades en los pulmones, efectos en el tracto GI, reducir la carga viral, entre otros. La formulación diseñada para este estudio contiene a 4 especies de probióticos: <i>Lactobacillus plantarum</i> CECT 30292, <i>Lactobacillus plantarum</i> CECT 7484, <i>Lactobacillus plantarum</i> CECT 7485, y <i>Pediococcus acidilactici</i> CECT 7483	Completado, pero sin resultados publicados	(NLM, NCT04517422)
Challenges in the Management of SARS-CoV2 Infection: The Role of Oral Bacteriotherapy as Complementary Therapeutic Strategy to Avoid the	En este estudio con 70 pacientes infectados por SARS CoV-2 se realizó la comparación de los efectos entre un tratamiento con bacterioterapia y otro sin probióticos durante 14 días, además del tratamiento con medicamentos que se les administraba que consistía en	Se obtuvieron resultados en los que el grupo que recibió bacterioterapia tuvo mejoría más rápida que el que no recibió probiótico alguno, por ejemplo, el grupo de intervención (probióticos) tuvo una reducción de	d'Ettorre <i>et al.</i> , 2020

<p>Progression of COVID-19</p>	<p>hidroxicloroquina, azitromicina y tocilizumab. La formulación de probióticos que comercialmente se conoce como Sivomixx® está constituida por diversas especies: <i>Streptococcus thermophilus</i> DSM 32345, <i>L.acidophilus</i> DSM32241, <i>L. helveticus</i> DSM 32242, <i>L. paracasei</i> DSM 32243, <i>L. plantarum</i> DSM 32244, <i>L. brevis</i> DSM 27961, <i>B. lactis</i> DSM 32246, <i>B. lactis</i> DSM 32247</p>	<p>síntomas como la diarrea entre 24-72 h, mientras que el otro grupo demoró hasta 7 días. Los que recibieron bacterioterapia también disminuyeron las probabilidades de presentar una falla respiratoria y se requiriera ventilación mecánica.</p>	
--------------------------------	--	---	--

## DISCUSIÓN

La microbiota intestinal es un conjunto de microorganismos que cuenta con diversas funciones, tales son la regulación de la homeostasis, absorción de vitaminas, efectos regulatorios en las respuestas inflamatorias o la defensa contra patógenos (Olaimat *et al.*, 2020). Por cuestiones como el cambio en la dieta, padecimiento de una comorbilidad o infección, este sistema microbiano puede desequilibrarse y conducir al estado denominado como «disbiosis», en el que los microorganismos benéficos disminuyen y aumentan los patógenos oportunistas (Dhar y Mohanti, 2020). Dicho estado de disbiosis se ha presentado en pacientes infectados por SARS CoV-2, el nuevo coronavirus que se detectó en China a finales de 2019 y con el cual, a pesar de contar con vacunas, se continúa sin un tratamiento específico (Lara *et al.*, 2020). Sin embargo, diversos investigadores proponen el uso de probióticos para aliviar la sintomatología pulmonar y gastrointestinal que ocasiona la infección de este virus, las infecciones secundarias de patógenos oportunistas tras presentar COVID-19 o reducir la inflamación.

Aunque se cuenta con poca información del modo de acción de estos microorganismos benéficos y se ha hipotetizado sobre cuáles tendrían un efecto antivírico, los estudios o ensayos clínicos se han puesto en marcha usando cepas individuales o mezclas, además de la terapia coadyuvante u otros suplementos. De estos estudios, los resultados que se encuentran disponibles muestran un futuro prominente a los probióticos como terapia alternativa. Con el estudio de Wang y colaboradores (2021) se evidenció que el conjunto de pacientes que recibió la mezcla de probióticos (*Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus*) tuvo menor tiempo de diarrea y disminuyeron la inflamación, estos resultados pueden sugerir que la administración de estos microorganismos logró que liberaran metabolitos microbianos como SCFA o LPS, lo que a través del sistema linfático disminuyeron las citocinas proinflamatorias en la mayor parte del organismo, debido al efecto inmunomodulatorio que tienen estas sustancias (Mirzaei *et al.*, 2021) Y en el caso del cese de diarrea pudo ser por la liberación de bacteriocinas o sustancias antivirales como el peróxido de hidrógeno (Baud *et al.*, 2020), o la competencia de nutrientes en el intestino, esto pudo lograr que se eliminaran los microorganismos patógenos que yacían en esa zona (sea vírico o bacteriano), aunado al efecto propio de la diarrea por aumentar la secreción de mucosa en el área de infección y la alta motilidad para deshacerse del patógeno (Guyton y Hall, 2016). Con respecto al ensayo que

implicaba un apoyo nutricional junto con vitaminas y la marca comercial Floratil® que contiene la cepa *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, se observó la disminución de la sintomatología GI como diarrea, náusea o vómito, cuyo mecanismo de acción del probiótico pudo ser el mismo que con el estudio anterior: secreción de sustancias antimicrobianas (diacetil, lactocinas, ácido láctico) (Lara *et al.*, 2020) o competitividad por nutrientes en el área infectada; bien pudo ser no solamente por alguna infección secundaria sino por el mismo SARS CoV-2, recordemos que el área intestinal está constituida por enterocitos, los cuales expresan receptores de ACE2 (Zhang *et al.*, 2021; Jackson *et al.*, 2022); por otro lado, se visualizó que los pacientes que recibieron bacterioterapia no necesitaban como antes la administración de oxígeno y se redujeron las probabilidades de necesidad ventilación mecánica, el cómo pudo actuar el microorganismo se puede explicar con el eje intestino-pulmón, una vez el probiótico llega al intestino pudo filtrarse por el aumento de permeabilidad GI y de ahí migrar al pulmón, como lo ha sugerido Olaimat *et al.* (2020), al llegar a la zona donde se encuentra el virus, puede activar células dendríticas, linfocitos B o células T colaboradoras, posteriormente activan macrófagos para que liberen sustancias como IFN- $\alpha$ , que tiene efecto antivírico y esta active a linfocitos NK, con esto lograr la inmunomodulación y produzca IFN- $\gamma$ , o reduciendo la producción de citocinas proinflamatorias y aumentando las antiinflamatorias como IL-12 (Abbas, Lichtman y Pillai, 2018; Ahmadi *et al.*, 2021).

Para finalizar, en el estudio de d'Ettorre *et al.*, (2020) igualmente se notó una mejoría más avanzada en el grupo al que se administró Sivomixx®, la mezcla de probióticos, lo más prevalente fue la reducción de diarrea y de probabilidades de requerir ventilación mecánica durante el tratamiento; de acuerdo con los mismos autores también los que recibieron bacterioterapia mostraron una mejoría en un período de 24-72 h en otra sintomatología como fiebre, tos, disnea, etc., y una explicación que se intenta dar es una similar a la propuesta por Olaimat y colaboradores (2020), aquí mencionan que el canal entre los pulmones e intestino es el sistema linfático mesentérico, en donde los metabolitos bacterianos o fragmentos de estas células viajan desde la barrera intestinal, de ahí a la circulación sistémica hasta llegar al órgano diana en donde pueden ejercer sus efectos inmunomoduladores. Como comentarios finales incluso mencionan que las cepas que contiene el producto mejoran la producción de 2 compuestos que ejercen actividad antiviral mediante el estrés oxidativo y han evidenciado eficacia contra otros virus sean el VIH, la influenza, el dengue, entre otros, estos son la hemo

oxigenasa 1 (HO-1) y el factor 2 relacionado al factor nuclear eritroide 2p45 (Nrf2) (d'Ettorre *et al.*, 2020). Mientras que el resto de los ensayos clínicos no presentan resultados o siguen sin finalizar o empezar, se puede hipotetizar que se tendrán resultados similares a los ya revisados, entre los cuales abarca *Lactobacillus rhamnosus* (NLM, NCT04877704) que demostraron reducción de infección en pacientes en cuidado intensivo, reducir la producción de citocinas proinflamatorias y ser de gran ayuda en la prevención de rinovirus (Mogollon y Chalbaud, 2020; Din *et al* 2021); otro destacado y ampliamente utilizado es *Lactobacillus plantarum* de acuerdo con la repetitividad en los estudios de la **Tabla 1** (NLM, NCT04877704; NCT05227170; NCT04517422), probiótico que tiene actividad antiviral evidenciada en modelos animales contra coronavirus o bien contra el virus de la influenza y su relación con la activación de células fagocíticas del sistema inmune (Ahmadi *et al.*, 2021; Allali *et al.*, 2021), y recientemente disminuyendo la probabilidad en pacientes infectados por COVID de presentar fallas respiratorias en el estudio de d'Ettorre *et al.*, (2020). Para generalizar e identificar patrones dentro de los estudios, muchos provienen del género *Lactobacillus* al cual se le atribuye una exorbitante cantidad de efectos benéficos: los principales residentes de la microbiota GI son lactobacilos, muchos producen SCFA que regulan el sistema inmune o mediante sus componentes celulares (peptidoglicano), modulan la actividad de macrófagos o células dendríticas, producen IFN- $\gamma$ , la expresión de un codón para el receptor ACE2, y así sucesivamente (Mogollon y Chalbaud, 2020; Allali *et al.*, 2021; Din *et al.*, 2021; Mirzaei *et al.*, 2021).

Como comentarios finales, solo queda atribuir el efecto modesto pero efectivo que tienen los probióticos y se ha demostrado hasta ahora en unos estudios contra la COVID-19, sin olvidar mencionar que el éxito de sus efectos en los pulmones y en el resto del organismo por los elevados niveles de inflamación, a pesar de ser administrados oralmente, es por el eje intestino-pulmón, la conexión que permite comunicar ambos órganos y los dos se vean beneficiados por la actividad que puedan ejercer los microorganismos comensales.

## BIBLIOGRAFÍA

Abbas, A., Lichtman, A. and Pillai, S., 2018. *Inmunología celular y molecular, novena edición*. 9th ed. Barcelona: Elsevier España, pp. 17-18, 301.

AB Biotics, SA., 2021. Efficacy of *L. Plantarum* and *P. Acidilactici* in Adults With SARS-CoV-2 and COVID-19. Identifier: NCT04517422.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04517422?term=probiotic&cond=COVID-19&draw=2&rank=23>

Ahmadi Badi, S., Tarashi, S., Fateh, A., Rohani, P., Masotti, A. and Siadat, S., 2021. From the Role of Microbiota in Gut-Lung Axis to SARS-CoV-2 Pathogenesis. *Mediators of Inflammation*, 12, pp.1-12. 10.1155/2021/6611222

Allali, I., Bakri, Y., Amzazi, S. and Ghazal, H., 2021. Gut-Lung Axis in COVID-19. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, 2021, pp.1-6.

Álvarez, G., Guarner, F., Requena, T. and Marcos, A., 2018. Dieta y microbiota. Impacto en la salud. *Nutrición Hospitalaria*, 35(6).

Baud, D., Dimopoulou Agri, V., Gibson, G., Reid, G. and Giannoni, E., 2020. Using Probiotics to Flatten the Curve of Coronavirus Disease COVID-2019 Pandemic. *Frontiers in Public Health*, 8.

Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). 2021. Efficacy of Intranasal Probiotic Treatment to Reduce Severity of Symptoms in COVID19 Infection. Identifier: NCT04458519.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04458519?term=probiotic&cond=COVID-19&draw=2&rank=8>

Chalbaud, E. y Mogollón, L. M. 2020 Potencialidades de los probióticos en el escenario de pandemia COVID-19, *Observador del Conocimiento*, 5, pp. 33 - 45. Disponible en: [http://www.oncti.gob.ve/ojs/index.php/rev\\_ODC/article/view/79](http://www.oncti.gob.ve/ojs/index.php/rev_ODC/article/view/79)

Chiatchoua, C., Lozano, C. and Macías-Durán, J., 2020. Análisis de los efectos del COVID-19 en la economía mexicana. *Revista del Centro de Investigación de la Universidad la Salle*, 14(53), pp.265-290.

Conte, L. and Toraldo, D., 2020. Targeting the gut–lung microbiota axis by means of a high-fibre diet and probiotics may have anti-inflammatory effects in COVID-19 infection. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 14, p.175346662093717.

Covid19.who.int. 2021. *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard*. [online] Available at: <<https://covid19.who.int/>>

Cunningham, A., Stephens, J. and Harris, D., 2021. A review on gut microbiota: a central factor in the pathophysiology of obesity. *Lipids in Health and Disease*, 20(1).

d'Ettorre, G., Ceccarelli, G., Marazzato, M., Campagna, G., Pinacchio, C., Alessandri, F., Ruberto, F., Rossi, G., Celani, L., Scagnolari, C., Mastropietro, C., Trinchieri, V., Recchia, G., Mauro, V., Antonelli, G., Pugliese, F. and Mastroianni, C., 2020. Challenges in the Management of SARS-CoV2 Infection: The Role of Oral Bacteriotherapy as Complementary Therapeutic Strategy to Avoid the Progression of COVID-19. *Frontiers in Medicine*, 7.

Dang, A. and Marsland, B., 2019. Microbes, metabolites, and the gut–lung axis. *Mucosal Immunology*, 12(4), pp.843-850.

Dhar, D. and Mohanty, A., 2020. Gut microbiota and Covid-19- possible link and implications. *Virus Research*, 285, p.198018.

Din, A., Mazhar, M., Waseem, M., Ahmad, W., Bibi, A., Hassan, A., Ali, N., Gang, W., Qian, G., Ullah, R., Shah, T., Ullah, M., Khan, I., Nisar, M. and Wu, J., 2021. SARS-CoV-2 microbiome dysbiosis linked disorders and possible probiotics role. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 133, p.110947.

Dumas, A., Bernard, L., Poquet, Y., Lugo-Villarino, G. and Neyrolles, O., 2018. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cellular Microbiology*, 20(12), p.e12966.

Fornari, F., 2021. Oral Probiotics and Secondary Bacterial Pneumonia in Severe COVID-19. Identifier: NCT05175833. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05175833?term=probiotic&cond=COVID-19&draw=2&rank=14>

Guyton, A. and Hall, J., 2016. *Guyton & Hall, tratado de fisiología médica*. 13th ed. Barcelona: Elsevier España, p.846.

iaea.org. n.d. *Evaluación de la calidad de la dieta mediante isótopos estables | OIEA*. [online] <https://www.iaea.org/es/temas/calidad-de-la-dieta>

Jackson, C.B., Farzan, M., Chen, B. et al. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol*

*Cell Biol* **23**, 3–20 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00418-x>

Jeżewska, J., Łubkowska, B., Sobolewski, I. and Skowron, P., 2021. Probiotics in the times of COVID-19. *Acta Biochimica Polonica*.

Jiang, F., Deng, L., Zhang, L., Cai, Y., Cheung, C. and Xia, Z., 2020. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Journal of General Internal Medicine*, 35(5), pp.1545-1549.

King's College Hospital NHS Trust, 2021. Symprove (Probiotic) as an add-on to COVID-19 Management. Identifier: NCT04877704. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04877704?term=probiotic&cond=COVID-19&draw=2&rank=3>

Lan, F., Filler, R., Mathew, S., Buley, J., Iliaki, E., Bruno-Murtha, L., Osgood, R., Christophi, C., Fernandez-Montero, A. and Kales, S., 2020. COVID-19 symptoms predictive of healthcare workers' SARS-CoV-2 PCR results. *PLOS ONE*, 15(6), p.e0235460.

Lara, I., Santiesteban, N., Cerón, T. and Morales, Y., 2020. The role of probiotics in times of the COVID-19 pandemic. *ECORFAN Journal Republic of Guatemala*, pp.12-23.

Leal, M., 2021. Effect of a NSS to Reduce Complications in Patients with Covid-19 and Comorbidities in Stage III. Identifier: NCT045078674. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04507867?term=probiotic&cond=COVID-19&draw=2&rank=33>

Liu, H., Chen, S., Liu, M., Nie, H. and Lu, H., 2020. Comorbid Chronic Diseases are Strongly Correlated with Disease Severity among COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aging and disease*, 11(3), p.668.

Maroto, M. and Piédrola, G., 2020. Coronaviruses. *ANALES RANM*, 136(03), pp.235-238.

Maslowski, K. and Mackay, C., 2010. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nature Immunology*, 12(1), pp.5-9.

Mirzaei, R., Attar, A., Papizadeh, S., Jeda, A., Hosseini-Fard, S., Jamasbi, E., Kazemi, S., Amerkani, S., Talei, G., Moradi, P., Jalalifar, S., Yousefimashouf, R., Hossain, M., Keyvani, H. and Karampoor, S., 2021. The emerging role of probiotics as a mitigation strategy against coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Archives of Virology*, 166(7), pp.1819-1840.

Nicola, M., Alsafi, Z., Sohrabi, C., Kerwan, A., Al-Jabir, A., Iosifidis, C., Agha, M. and Agha, R., 2020. The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review. *International Journal of Surgery*, 78, pp.185-193.

Olaimat, A., Aolymat, I., Al-Holy, M., Ayyash, M., Abu Ghoush, M., Al-Nabulsi, A., Osaili, T., Apostolopoulos, V., Liu, S. and Shah, N., 2020. The potential application of probiotics and prebiotics for the prevention and treatment of COVID-19. *npj Science of Food*, 4(1).

Pasquier, J.C., 2021. Efficacy of Probiotics in Reducing Duration and Symptoms of COVID-19 (PROVID-19). Identifier: NCT04621071. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04621071?term=probiotic&cond=COVID-19&draw=2&rank=2>

Pasquier, J.C. 2021. WHO COVID-19 - Evaluation of the Efficacy of Probiotics to Reduce the Occurrence of Long COVID (PROVID-LD). Identifier: NCT05080244. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05080244?term=probiotic&cond=COVID-19&draw=2&rank=1>

ProbiSearch SL., 2021. Evaluation of a Probiotic Supplementation in the Immune Response of Participants With COVID-19 (Coronavirus Disease). (PROVID). Identifier: NCT04937556. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04937556?term=probiotic&cond=COVID-19&draw=2&rank=7>

Singhal, T., 2020. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *The Indian Journal of Pediatrics*, 87(4), pp.281-286.

Velasco Estrada, A., Orozco González, C. and Zúñiga Torres, M., 2018. Asociación de calidad de dieta y obesidad. *Población y Salud en Mesoamérica*, 1(1).

Wang, H., Wang, Y., Lu, C., Qiu, L., Song, X., Jia, H., Cui, D. and Zhang, G., 2021. The efficacy of probiotics in patients with severe COVID-19. *Annals of Palliative Medicine*, 10(12), pp.12374-12380.

Widlansky, M.E., 2022. Impact of Lp299v on Vascular Function in Patients With PASC. Identifier: NCT05227170. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05227170?term=probiotic&cond=COVID-19&draw=2&rank=292>

Yang, Y., Huang, W., Fan, Y. and Chen, G., 2021. Gastrointestinal Microenvironment and the Gut-Lung Axis in the Immune Responses of Severe COVID-19. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 8.

Zhang, Q., Xiang, R., Huo, S., Zhou, Y., Jiang, S., Wang, Q. and Yu, F., 2021. Molecular mechanism of interaction between SARS-CoV-2 and host cells and interventional therapy. *Signal Transduction*

*and Targeted Therapy*, 6(1).

Zhou, Z., Zhao, N., Shu, Y., Han, S., Chen, B. and Shu, X., 2020. Effect of Gastrointestinal Symptoms in Patients With COVID-19. *Gastroenterology*, 158(8), pp.2294-2297.