

Los probióticos en enfermedad viral respiratoria y el eje intestino pulmón

Jaime Forero Gómez

*Médico Pediatra Intensivista. Asesor Científico Fundación Hispanoamericana. Bucaramanga (Colombia).
Asesor Científico. www.ubits.com*

Correspondencia: jforerogomez@gmail.com

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2022;3(2):??-??

Resumen o Abstract

Se definen las bacterias probióticas como microorganismos vivos que afectan en forma benéfica al huésped al mejorar el balance microbiano intestinal del mismo cuerpo humano. Las bacterias probióticas son consideradas suplementos nutricionales y pueden administrarse por vía oral, ejerciendo un efecto preventivo o benéfico en casos de enfermedad de origen viral. Las bacterias localizadas en el intestino actúan sobre la inmunidad sistémica y las defensas pulmonares a través del denominado eje intestino-pulmón previniendo o disminuyendo la severidad de las infecciones respiratorias de origen viral previniendo las infecciones secundarias. Esta revisión analiza los virus más frecuentes causales de infección, los principios elementales del eje intestino-pulmón, las actividades antivirales asociadas a probióticos y algunos ensayos relacionados con el virus SARS-CoV-2.

Palabras clave: COVID-19; Eje intestino-pulmón; Probióticos; SARS-CoV-2.

Abstract

Probiotic bacteria are defined as living microorganisms that beneficially affect the host by improving the intestinal microbial balance of the human body itself. Probiotic bacteria are considered nutritional supplements and can be administered orally, exerting a preventive or beneficial effect in cases of viral disease. Bacteria located in the intestine act on systemic immunity and pulmonary defenses through

the so-called intestine-lung axis, preventing or reducing the severity of respiratory infections of viral origin, preventing secondary infections. This review analyzes the most frequent viruses that cause infection, the elementary principles of the intestine-lung axis, the antiviral activities associated with probiotics, and some trials related to the SARS-CoV-2 virus.

Keywords: COVID-19; Gut-lung axis; Probiotics; SARS-CoV-2.

Introducción

Embriológicamente el tubo digestivo y el árbol respiratorio, provienen del intestino anterior y comparten muchos factores estructurales y fisiológicos incluyendo la mucosa. Ambos sistemas tienen un epitelio largo, vascularizado cubierto de una capa mucosa con tejido linfóide asociado a mucosa que facilita la respuesta inmune local. Además, tienen un comportamiento microbiano similar^(1,2).

Los humanos y su microbiota intestinal forman un organismo compuesto ahora llamado holobionte. Los holobiontes son entidades formadas por la asociación de diferentes especies que dan lugar a unidades ecológicas y los genomas combinados dan lugar al hologenoma⁽³⁾. Estas comunidades microbianas dan origen al sistema inmune y protegen al cuerpo de diversos patógenos.

El microbioma humano debe ser considerado como un "sistema metabólico" que interactúa con el huésped y realiza muchas funciones benéficas para la salud humana⁽⁴⁾. La

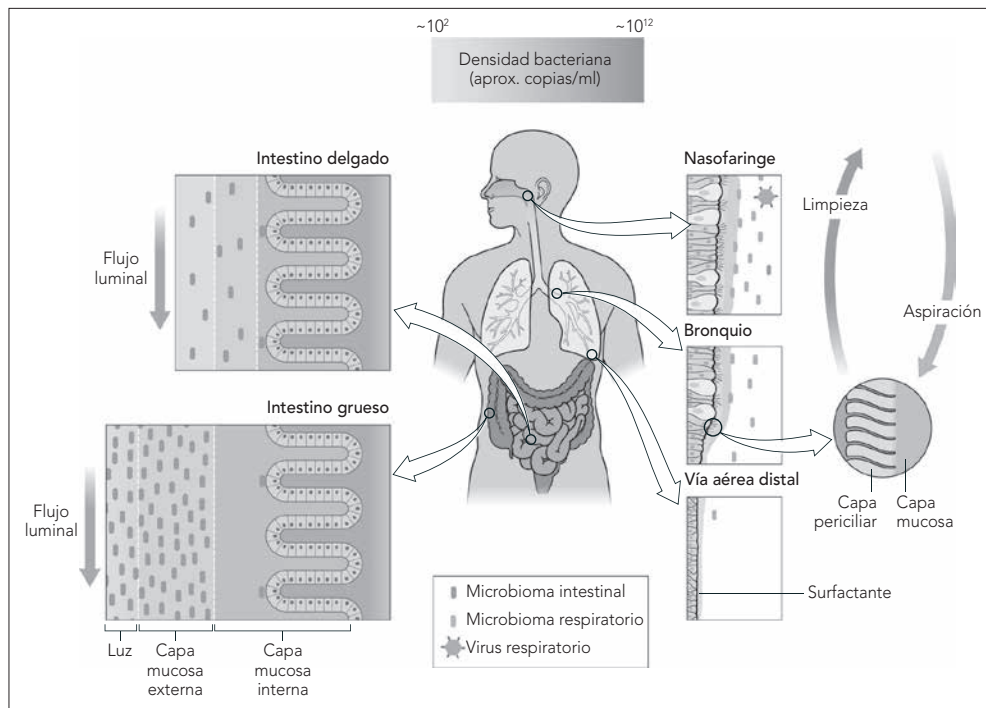


Figura 1. Sistema mucoso en sistema gastrointestinal y respiratorio destacando la diversidad en epitelio, capa mucosa y colonización bacteriana en cada lado. (Modificado de: *Cellular Microbiology* 2016; 18: 652-62)⁽¹⁵⁾.

relación entre las bacterias intestinales y los diferentes sitios del cuerpo, domina los denominados ejes: intestino-cerebro, intestino-pulmón, intestino piel⁽⁵⁾.

El sistema digestivo y respiratorio hace parte del sistema inmune mucoso conocido en la actualidad como **eje intestino-pulmón**. Las células del sistema inmune viajan del intestino al pulmón a través del sistema mucoso común⁽⁶⁾. El desequilibrio de la inmunidad intestinal por alteración de la flora bacteriana intestinal (disbiosis), altera la respuesta inmune pulmonar.

Microbiota intestinal

La mayoría de la microbiota intestinal está compuesta de bacterias del tronco *Bacteroidetes* (incluyen *Bacteroides*) seguido por el *Firmicutes* (incluye *Lactobacillus*, *Clostridium* y *Enterococcus*); en menor concentración encontramos bacterias del tronco actinobacteria (bifidobacterias), proteobacterias (*Escherichia coli*), fusobacterias, verrucomicrobia y cianobacterias^(2,4,7,8).

La microbiota intestinal afecta la respuesta inflamatoria sistémica al modular diversas vías inmunes como la población extraintestinal de células T, producir ácidos grasos de cadena corta con efectos locales y sistémicos, desarrollo de la tolerancia oral y el control de la respuesta inmune innata y adaptativa⁽⁹⁾.

Diversos mecanismos inmunológicos participan en la colonización bacteriana en el intestino y en las vías respiratorias. Los monocitos y macrófagos alveolares así como las células dendríticas, células T CD4⁺ y células linfoides innatas que residen en el tronco respiratorio superior tienen la

función de prevenir el establecimiento de abundantes poblaciones bacterianas en la vía respiratoria inferior. Además, una capa mucosa densa rica en nutrientes, está presente en el árbol respiratorio superior, la cual facilita el crecimiento bacteriano y la replicación de bacterias “buenas” (microbioma respiratorio), mientras la vía aérea inferior está cubierta de un surfactante bajo en nutrientes (Fig. 1) que impide el desarrollo de poblaciones bacterianas y virales⁽⁵⁾.

La disbiosis causa translocación bacteriana, de endotoxinas, metabolitos y de citocinas en la circulación sistémica transportándolos a órganos sistémicos como el pulmón. Por otro lado, la inflamación respiratoria (debida a diversas causas como los virus), causa disbiosis local y a la vez, translocación de metabolitos bacterianos y toxinas a otros órganos como el intestino. Los cambios fisiológicos en la microbiota humana con la edad, producen “disbiosis fisiológica” causando menos diversidad en la composición bacteriana, la cual se agrava cuando hay comorbilidades (como la obesidad, diabetes, hipertensión, enfermedad autoinmune o intestinal inflamatoria) (Fig. 2). Por esto para establecer nuevamente la eubiosis, se necesita la presencia y/o administración de “bacterias buenas” o probióticas.

Además, los metabolitos producidos por las bacterias probióticas colónicas como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) actúan como moléculas de señalización local y sistémica para mantener la homeostasis inmunológica⁽¹⁰⁾. Ellos translocan al pulmón a través del sistema linfático mesentérico y el circulatorio, produciendo activación de la respuesta inmune en el sistema respiratorio. Por otro lado, protegen al huésped de la aparición de infección respiratoria. En mode-

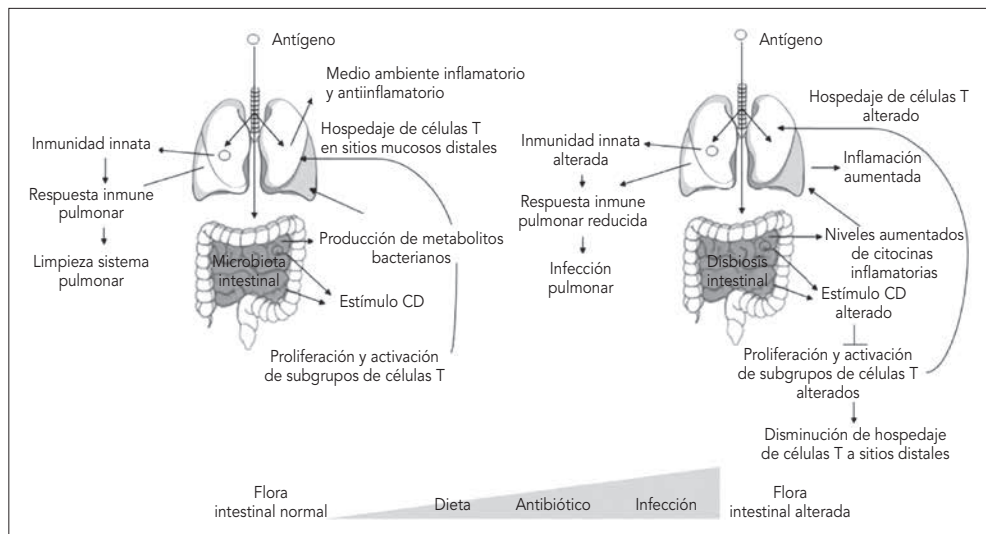


Figura 2. Disbiosis intestinal afecta respuesta inmune sistémica. Los antígenos son procesados por las células dendríticas (CD) del tubo gastrointestinal. Las CD promueven la activación y expansión de varios subgrupos de células T. Las células T luego se hospedan en sitios de antígenos. Luego se producen diversos metabolitos antiinflamatorios. La disbiosis intestinal altera la proliferación de subgrupo de células T, aumenta la inflamación, desequilibra la producción de metabolitos, alterando la respuesta inmune sistémica. (Modificado de: Zhang Q, Hu J, Feng JW et al. *Genome Biol.* 2020; 21: 99)⁽¹⁾.

los animales abacterianos, la ausencia de bacterias produce disminución notoria de respuesta inmune innata y adaptativa a nivel local y sistémico causando infecciones virales y bacterianas graves. La interacción entre el pulmón e intestino es bilateral y la inflamación de cualquier origen en el pulmón, produce cambios importantes en la microbiota intestinal^(5,11).

La infección respiratoria aguda especialmente de origen viral, es causal de gran mortalidad en niños y adultos y produce otras complicaciones graves.

La flora probiótica intestinal regula la activación de la señalización y producción del interferón (IFN), la cual es esencial en el control de la mayoría de defensas contra los virus existentes, con activación de los inflamomas, una vía de señalización del sistema de defensa innato, vital en el control de los virus. Las moléculas de señalización producidas por las bacterias intestinales regulan el transductor de señal de bajo nivel y activador de la molécula de transcripción-1 (STAT1), fundamental en la señalización del interferón (IFN) e involucrado en la expresión de genes de defensa antiviral que participan en la resistencia inmunológica. El AGCC acetato, ingresa a la circulación sistémica y activa el receptor 43 acoplado a la proteína G (GPR43) realizando esta función⁽¹¹⁾.

Los IFN tipo I, son citocinas expresadas ubicuamente que contribuyen a la inmunidad innata (a través de su secreción por las células dendríticas plasmocitoides y otros leucocitos) y a la inmunidad intrínseca celular (en la mayoría de células contra infección viral). Sus receptores están ubicuamente expresados⁽¹¹⁾.

En la tabla 1 describimos las principales bacterias del cuerpo con efecto probiótico.

VIRUS

En la actualidad se conocen más de 320.000 especies de virus en los mamíferos. Es más fácil describir que definir un virus. Cada partícula consta de un tramo de instrucciones

Tabla 1. Composición bacteriana principal de la microbiota humana en las diferentes áreas del cuerpo.

Sitio del cuerpo	Bacterias prevalentes
	Phyla
Piel	Actinobacteria, firmicutes, proteobacterias
Oral	Bacteroides, firmicutes, fusobacteria, proteobacteria
Vías aéreas	Bacteroides, firmicutes, proteobacterias
Gastrointestinal	Actinobacterias, bacteroides, firmicutes
Urogenital	Firmicutes

*Se observa que los Bacteroidetes están presentes en vías respiratorias, boca y tubo gastrointestinal. Los Firmicutes están presentes en todas las áreas del cuerpo. (Modificado de: Marland BJ, Trompette A, Gollwitzer ES. The Gut-Lung Axis in Respiratory Disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2015, 12 Suppl 2: S150-6)⁽²⁾.*

genéticas (escritas en el ADN o en la otra molécula portadora de información, el ARN) empaquetadas en una cápsula de proteínas llamada cápside. En ocasiones, la cápside está rodeada de una envoltura membranosa que la protege. Un virus puede copiarse a sí mismo única y exclusivamente si penetra dentro de una célula y se adueña de la maquinaria de impresión 3D intracelular que convierte la información genética en proteínas. Si la célula invadida tiene mala suerte, fabricará gran número de partículas virales nuevas que saldrán en avalancha y la dejarán convertida en una zona catastrófica destruida; ejemplo, el que produce el virus SARS-CoV-2 en las células epiteliales de las vías respiratoria⁽²⁴⁾.

El modelo viral más estudiado es el producido por virus de influenza y el sincitial respiratorio (VSR) y en los últimos meses la infección por SARS-CoV-2.

Virus de influenza

La influenza es una enfermedad respiratoria que compromete el árbol respiratorio superior e inferior. Anualmente la influenza afecta en forma grave a 3 a 5 millones de personas produciendo 500.000 muertes^(9,12). Un ejemplo de virus de influenza es el H7N9.

La influenza cursa con síntomas como tos, fiebre, cefalea y debilidad. Estos síntomas se acompañan de manifestaciones similares a gastroenteritis como dolor abdominal, náusea, vómito y diarrea especialmente en lactantes⁽¹³⁾.

La microbiota intestinal juega papel influyente en la configuración del sistema de defensa contra el virus y mejoría sin secuelas de la enfermedad.

El virus de influenza es reconocido por el sistema inmune innato a través de los receptores Toll (TLR), incluyendo el TLR-7 y el gen 1 inducible por el ácido retinoico (*RIG-I*), localizados en las células presentadoras de antígenos como las células dendríticas, activando parcialmente la respuesta de las células T. Las células T CD4⁺ y T CD8⁺ proceden a limpiar el pulmón. La producción de citocinas pro y anti-inflamatorias como la IL-1 α , IL-1 β , IL-6, FNT- α , IL-4, IL-10 y el interferón, son esenciales en la articulación del sistema de defensa y controlar los síntomas. Si se administran antibióticos que desequilibren la flora probiótica del cuerpo, la infección por virus de influenza empeora.

La infección por influenza respiratoria causa lesión intestinal cuando produce lesión pulmonar, al reclutar células T CCR9⁺CD4⁺ en el intestino delgado y estimular la producción de INF- γ en esas células. Estos estudios han demostrado también que la diseminación viral dura más tiempo en intestino que árbol respiratorio⁽¹⁴⁾.

Los estudios realizados han permitido analizar las alteraciones en la microbiota de acuerdo a tipo de virus que produce la infección.

En casos de *influenza* H1N1 la infección produce una disminución de la tasa *Bacteroidetes/Firmicutes* debido a un incremento del S24-7 (también conocido como *Muribaculaceae*) y las familias *Porphyromonadaceae*. También encuentran abundancia de gérmenes potencialmente patógenos como la *Prevotella*, *Finnegoldia* y el *Peptoniphilus*^(3,14).

En contraste, las cepas H3N2 y H5N1, mostraron una reducción de la familia S24-7.

Las cepas H3N2 y H5N1 también producen un aumento de verrucocomobia (principalmente compuesta por el género *Akkermansia*). Estas bacterias son conocidas de degradar la capa de moco intestinal como lo hacen algunos *Ruminococcus* los cuales también se incrementaron durante epidemias de influenza. Una disminución de las actinobacterias (debido principalmente a una reducción del género *Bifidobacteriaceae*) ha sido observado durante epidemias de influenza.

Rothia mucilaginosa contribuye en la patogénesis de neumonía especialmente en pacientes inmunocomprometidos y pacientes con catéteres. En estudios previos han demostrado

que *Rothia* y *Streptococcus* se asocian a susceptibilidad a infecciones bacterianas secundarias en pulmón en pacientes con infección por H7N9⁽¹⁴⁾.

Por otra parte, basados en secuenciación metagenómica y DL50 de microbios se ha observado el papel benéfico en bloquear el virus influenza por parte del *Bifidobacterium animalis* en roedores libres de gérmenes y tratados con antibióticos^(1,5,14). Otras bacterias que han demostrado eficacia son el *Bifidobacterium longum*⁽¹²⁾, *Lactobacillus casei*⁽¹³⁾, *L. rhamnosus*⁽¹⁵⁾ y *L. pentosus*⁽⁶⁾.

Virus sincital respiratorio (VSR)

El VSR es el causal más común de bronquiolitis y neumonía en niños menores de 2 años. Produce más del 80% de infecciones de tracto respiratorio inferior. También causa infección en adultos mayores y brotes estacionales que matan un promedio de 118.000 muertes por año.

En forma similar a pacientes infectados por virus de influenza, en casos de VSR, la administración de antibióticos de amplio espectro empeora la infección al bloquear el sistema inmune innato y adaptativo por pérdida de regulación de la microbiota intestinal⁽⁵⁾.

En un modelo de roedor, el VSR produce al 7 día de infección una alteración significativa de la diversidad de la microbiota intestinal pero no en abundancia ni en alfa diversidad, con un aumento del tronco *Bacteroidetes* y una disminución del *Firmicutes*. Este aumento del tronco *Bacteroidetes* se debe principalmente a un incremento en la familia *Bacteroidaceae* y S24-7 mientras la disminución de los *Firmicutes*, está relacionada con disminución de las familias *Lachnospiraceae* y *Lactobacillaceae*⁽⁵⁾.

CORONAVIRUS

Los coronavirus son una familia feno y genotípicamente perteneciente a la subfamilia *Orthocoronaviridae* de la familia *Coronaviridae* (orden nidovirales)⁽¹⁶⁾. El virus SARS-CoV-2 pertenece a la familia coronavirus.

El SARS-CoV-2 es un virus monocatenario con envoltura de ARN proporcionando una glicoproteína con espícula similar a una corona en la superficie externa que le da su nombre. La interacción espícula-ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2) produce la endocitosis de las partículas virales y liberación subsecuente del material genómico a través de la internacionalización con el ACE2.

La ACE2, una glicoproteína ubicua de tipo I anclada a membrana que encierra 805 aminoácidos, es una contrarreguladora de la actividad de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) principalmente por transformar la angiotensina I (AngI) dentro de un nonapéptido (Ang1-9) y la angiotensina II (AngII) dentro de un hexapéptido vasoprotector (Ang1-7) en el sistema renina-angiotensina (SRA)⁽¹⁶⁾.

La ACE2 tiene papel importante por fuera del SRA. Se ha visto expresión no constitutiva del ACE2 en la superfi-

cie luminal de células epiteliales diferenciadas del intestino delgado y el colon. La ACE2 tiene gran homología (más del 50%) con la collectrina, una proteína transmembrana tipo I que regula el transporte de aminoácidos neutros en el riñón. Otros estudios demuestran que la ACE2 funciona como un acompañante para el tráfico de membranas de los transportadores, que median el ingreso de aminoácidos neutros dentro de las células intestinales de una manera dependiente del sodio aún en la ausencia de collectrina⁽¹⁶⁾.

Los pacientes con COVID y síntomas gastrointestinales tienen enfermedades más graves y críticas indicando la importancia del eje intestino-pulmón en la evolución. La evidencia disponible sugiere que el SARS-CoV-2 altera la barrera intestinal, produciendo translocación bacteriana sistémica, endotoxemia y metabolitos microbianos^(17,18). Esto lleva a falla orgánica múltiple, choque séptico y la tormenta inflamatoria sistémica que ocurre en la segunda fase del SARS-CoV-2, causal de gran mortalidad. El descubrimiento que la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) es el receptor que permite la entrada del SARS-CoV-2 a la célula humana, ha permitido desarrollar diversas medidas terapéuticas.

El SARS-CoV-2 produce diversas alteraciones en la respuesta inmune. Hay un aumento importante en la presencia de plasmablastos y células T CD8⁺ efectoras en sangre periférica⁽¹⁹⁾. En forma importante las células T continúan aumentando hasta 40 días después del inicio de los síntomas. El SARS-CoV-2 induce apoptosis de células T. A diferencia de la fuerte activación de células T y B, hay una disminución y pérdida de funcionalidad importante de las células dendríticas plasmocitoides (pDC). Por esto, la señalización de mTOR en las pDC se reduce en forma significativa en pacientes con COVID-19 siendo incapaces de producir IFN- α en respuesta al estímulo de receptores TLR. Recordemos que las pDC son los principales productores de IFN tipo I⁽¹⁹⁾.

Estudios recientes han demostrado el impacto de los coronavirus en la microbiota intestinal.

El SARS-CoV-2 disminuye la abundancia de bacterias productoras de butirato semejantes al género de las familias *Ruminococcaceae* y *Lachnospiraceae* (*Roseburia*). También se observó un aumento significativo de bacterias patógenas como *Streptococci* (clase *Bacilli*), *Rothia* y *Actinomyces*. Otro estudio por metagenómica reveló la presencia de patógenos oportunistas como el *Collinsella aerofaciens* y *Morganella morganii* así como el *Streptococcus infantis* (un colonizador importante del tracto respiratorio superior) en muestras fecales de pacientes con SARS-CoV-2^(5,20,21).

En contraste, los productores de AGCC y triptófano se encontraron aumentados en muestras fecales de pacientes sin o leve SARS-CoV-2. De interés, las muestras fecales de pacientes gravemente enfermos con COVID tenían una capacidad elevada funcional del microbioma para biosíntesis *de novo* de nucleótidos, aminoácidos y glicolisis. Vale la pena

anotar el sobrecrecimiento de hongos patógenos oportunistas (especies de *Aspergillus* y *Candida*)⁽⁵⁾.

Estudios en pacientes con SARS-CoV-2 han demostrado que *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Coprococcus*, *Parabacteroides*, *Roseburia*, *Faecalibacterium* y *Bacteroidetes* se encuentran bastante disminuidos⁽²⁰⁻²²⁾. Los *Firmicutes* tienen influencia importante en la expresión de células ACE2 a nivel intestinal. Los *Bacteroides dorei*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides massiliensis* y *Bacteroides ovatus*, tienen un efecto protector contra la inflamación^(2,4) al expresar en forma negativa la ACE2 en intestino murino correlacionándose negativamente con la carga viral de SARS-CoV-2 en muestras fecales⁽²²⁾.

Hay bacterias asociadas a la severidad del COVID-19 la mayoría pertenecientes al tronco *Firmicutes*, correlacionándose con otros informes que demuestran como ciertos géneros de *Firmicutes* tienen relación directa con la expresión de la regulación del ACE2⁽²²⁾. Tres miembros de géneros de *Firmicutes* son los principales asociados a la severidad del COVID: del género *Coprobacillus*, las especies *Clostridium ramosum* y *C. hathewayi*. Las bacterias *Coprobacillus* fuertemente sobrerregulan la expresión colónica del ACE2 en el intestino murino. Por otro lado, dos especies benéficas, la *Alistipes onderdonkii* y la *Faecalibacterium prausnitzii* fueron bacterias correlacionadas inversamente con la severidad del COVID-19^(3,22).

Las especies *Alistipes* son indol positiva, comprometidas en el metabolismo del triptófano, precursor de la serotonina y en mantener la homeostasis inmune intestinal mientras que el *F. prausnitzii* tiene propiedades antiinflamatorias⁽²²⁾.

PROBIÓTICOS EN INFECCIONES POR CORONAVIRUS

Las especies de *Lactobacillus* y de *Bifidobacterium* son los principales probióticos que pueden ser utilizados para balancear el ecosistema y combatir la infección por SARS-CoV-2. Algunos estudios experimentales y evidencias indirectas, han demostrado la utilidad de estas especies de probióticos en ejercer un efecto antiinflamatorio y prevenir las superinfecciones⁽²⁾. Recomiendan utilizar probióticos y sus metabolitos (AGCC) para fortalecer la inmunidad innata y adaptativa como estrategia adyuvante contra complicaciones en los pacientes con COVID^(20,22).

La administración de tabletas con probióticos multiespecie (*L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii*, *B. longum*, *B. infantis*, *B. breve*, *S. salivarius*) ha mejorado los niveles de interleucinas antiinflamatorias y la producción de anticuerpos antivirales reduciendo la carga viral en sistema respiratorio⁽²⁰⁾. La administración de *Lactobacillus delbrueckii bulgaricus* OLL1073R-1 y el *L. plantarum* L-137 redujo la carga viral de virus H1N1 en ratones infectados.

Los efectos inmunomoduladores de los probióticos pueden ser relevantes para prevenir complicaciones graves en COVID-19. Los probióticos interfieren con la entrada del

virus y su replicación en las células del huésped. La *Bifidobacterias animalis* inhibe la replicación de los coronavirus con un efecto anti-interleucinas. El *Lactobacillus casei* ATCC 39392 estimula la expresión de IL-17 durante cuadros de gastroenteritis por coronavirus. Algunas hipótesis han indicado que la administración oral de *Streptococcus salivarius* K12, reduce la concentración de IL-8 plasmática y los niveles de IFN- γ en saliva en pacientes con COVID^(20,22).

Modelos experimentales de coronavirus han demostrado que la administración de *Enterococcus faecium* NCIMB 10415 aumenta los niveles de óxido nítrico con aumento de la expresión de IL-6 y IL-8 modificando los niveles de citocinas (FNT- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17)^(20,22).

Dos metaanálisis de 12 y 13 ensayos clínicos mostraron el efecto benéfico de *Lactobacillus* y *Bifidobacterias* en pacientes con ventilación mecánica, mostrando baja incidencia de infecciones respiratorias y neumonía^(3,5,23,24). Otro estudio demostró baja incidencia de sobreinfección bacteriana en pacientes tomando 2.400 billones de bacterias por día de una mezcla de probióticos que contenían (*L. acidophilus* DSM 32241, *L. helveticus* DSM 32242, *L. paracasei* DSM 32243, *L. plantarum* DSM 32244, *L. brevis* DSM 27961, *B. lactis* DSM 32246, *B. lactis* DSM 32247) reduciendo el riesgo de admisión a UCI siendo portadores de COVID-19⁽³⁾.

Zeng y cols. encontraron que los pacientes con COVID-19 a quienes se les dan probióticos, disminuyen la necesidad del uso de ventilación mecánica⁽³⁾.

Kioui y cols. demostraron que la administración de probióticos pueden reducir la producción de citocinas localmente o en órganos distantes a intestino; en caso de infección respiratoria viral los pre y probióticos estimulan las células dendríticas plasmocitoides (pDC) vía receptor TLR-9 y a la vez la producción de interferón reduce la replicación viral e infectividad controlando el “ciclo disbiótico del desequilibrio inmunitario”⁽³⁾.

Conclusiones

La enfermedad viral respiratoria cada día es más frecuente y grave con aparición de nuevos virus difíciles de tratar. Factores diferentes como la edad, comorbilidades, tratamientos asociados, uso indiscriminado de antibióticos, alimentación inadecuada, produce desequilibrio y alteraciones en los ejes principales de funcionamiento del cuerpo dependientes de la microbiota intestinal como el eje intestino-pulmón.

La eficacia comprobada de los probióticos ha sido demostrada en el pasado con gran eficacia en infecciones virales graves del sistema respiratorio con efectos antiinflamatorios e inmunostimulantes. Los beneficios inmunomoduladores son especialmente importantes en las personas con más riesgo de contraer infección grave por SARS-CoV-2. Los probióticos se encuentran disponibles en todas partes y no son muy costosos, fáciles de administrar por vía oral y no tienen efectos secundarios de ninguna clase.

Conflicto de interés

Para la realización de la presente revisión no existen conflictos de interés.

Revisión realizada sin apoyo financiero de alguna institución.

El Dr. Jaime Forero ha dictado diferentes conferencias, seminarios y talleres en varios congresos nacionales e internacionales, donde existe patrocinio por laboratorios distribuidores de suplementos fabricados con bacterias probióticas.

Bibliografía

1. Zhang Q, Hu J, Feng JW, Hu XT, Wang T, Gong WX, et al. Influenza infection elicits an expansion of gut population of endogenous *Bifidobacterium animalis* which protects mice against infection. *Genome Biol.* 2020; 21; 99.
2. Marsland BJ, Trompette A, Gollwitzer ES. The Gut-Lung Axis in Respiratory Disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2015; 12 Suppl 2: S150-6.
3. Donati Zeppa S, Agostini D, Piccoli G, Stocchi V, Sestili P. Gut Microbiota Status in COVID-19: An Unrecognized Player? *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10: 576551.
4. Van de Wouw M, Schellekens HF, Dinan T, Cryan JF. Microbiota Gut-Brain axis: modulator of Host Metabolism and Appetite. *J Nutr.* 2017; 147: 727-45.
5. Cryan J, O'Riordan KJ, Cowan C, Sandhu KV, Bastiaansen TFS, Boehme M, et al. The microbiota -Gut-Brain-Axis. *Physiol Rev.* 2019; 99(4): 1877-2013.
6. Shahbazi R, Yasavoli-Sharahi H, Alsadi N, Ismail N, Matar C. Probiotics in Treatment of Viral Respiratory Infections and Neuroinflammatory Disorders. *Molecules.* 2020; 25(21): 4891.
7. Liu H, Wang J, He T, Becker S, Zhang G, Ma X. Butyrate: A double-edged sword for health. *Adv Nutr.* 2018; 9: 21-9.
8. Pfefferle PI, Renz H. The mucosal microbiome in shaping health and disease. *F1000Prime Rep.* 2014; 6: 11.
9. Samuelson DR, Welsh DA, Shellito JE. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Front Microbiol.* 2015; 6: 1085.
10. Shahbazi R, Yasavoli-Sharahi H, Alsadi N, Ismail N, Matar C. Probiotics in Treatment of Viral Respiratory Infections and Neuroinflammatory Disorders. *Molecules.* 2020; 25(21) :4891.
11. Zhou W, Wang W. Auto-antibodies against type I IFNs are associated with severe COVID-19 pneumonia. *Sig Transduct Target Ther.* 2021; 6(1): 96.
12. Ichinohe T, Pang IK, Kumamoto Y, Peaper DR, Ho JH, Murray TS, et al. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011; 108(13): 5354-9.
13. Wang J, Li F, Wei H, Lian ZX, Sun R, Tian Z. Respiratory influenza virus infection induces intestinal immune injury via microbiota-mediated Th17 cell-dependent inflammation. *J Exp Med.* 2014; 211(12): 2397-410.
14. Gu S, Chen Y, Wu Z, Chen Y, Gao H, Lv L, et al. Alterations of the Gut Microbiota in Patients With Coronavirus Disease 2019 or H1N1 Influenza. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(10): 2669-78.
15. Taylor SL, Wesselingh S, Rogers GB. Host-microbiome interactions in acute and chronic respiratory infections. *Cell Microbiol.* 2016; 18(5): 652-62.
16. Viana SD, Nunes S, Reis F. ACE2 imbalance as a key player for the poor outcomes in COVID-19 patients with age-related comorbidities - Role of gut microbiota dysbiosis. *Ageing Res Rev.* 2020; 62: 101123.
17. Hooper LV, Wong MH, Thelin A, Hansson L, Falk PG, Gordon JI. Molecular analysis of commensal hostmicrobial relationships in the intestine. *Science.* 2001; 291: 881-4.

18. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*. 2004; 118: 229-41.
19. Arunachalam PS, Wimmers F, Mok CKP, Perera RAPM, Scott M, Hagan T, et al. Systems biological assessment of immunity to mild versus severe COVID-19 infection in humans. *Science*. 2020; 4; 369(6508): 1210-220.
20. Santacrose L, Inchingolo F, Topi S, Del Prete R, Di Cosola M, Charitos IA, et al. Potential beneficial role of probiotics on the outcome of COVID-19 patients: An evolving perspective. *Diabetes Metab Syndr*. 2021; 15(1): 295-301.
21. Yu L, Tong Y, Shen G, Fu A, Lai Y, Zhou X, et al. Immunodepletion with Hypoxemia: A Potential High Risk Subtype of Coronavirus Disease 2019. medRxiv. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.03.20030650>
22. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, Yeoh YK, Li AYL, Zhan H, et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients with COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology*. 2020; 159(3): 944-55.e8.
23. Kazmierczak-Siedlecka K, Vitale E, Makarewicz W. Covid-19 gastrointestinal and gut microbiota related aspects. *European Rev Med Pharmacol Sci*. 2020; 24: 10853-9.
24. Quammen D. De como los virus moldean nuestro mundo. *National geographic*. 2021; 2: 2-29.