Revista Postgrado
Scientiarvm P. 15 - 21
Julio 2020 Volumen 6 - Número 2
DOI: 10.26696/sci.epg.0115

ISSN Versión electrónica 2518- 2811
ISSN Versión impresa 2411- 8826

MICROBIOMA: AMIGO O ENEMIGO EN PACIENTES CON COVID - 19

MICROBIOME: FRIEND OR ENEMY IN PATIENTS WITH COVID - 19

Katherine Milagros Quispe Medina[1,3], Angel Sixto Mamani Ruelas[2, 4], Brenda Jasmin Alvarez Vera[3], Yasmin Yessenia Silvestre Gutierrez[3].

(1) Universidad Católica de Santa María, Arequipa - Perú.
(2) Centro de Investigación de Biología Molecular del Cáncer y Microbioma, Universidad Católica de Santa María, Arequipa - Perú
(3) Servicio de Emergencia COVID. Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Sur - IREN - Sur. Arequipa - Perú
(4) Departamento de Emergencias y Áreas Críticas - Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo EsSalud, Arequipa - Perú.

RESUMEN: *La investigación del microbioma sobre diversas enfermedades ha crecido en los últimos diez años debido a los avances en biología molecular y secuenciación de próxima generación, encontrando interacciones con diversas patologías. La nueva pandemia de coronavirus 19 (SARS-COV 2) ha despertado interés en el estudio de múltiples factores que podrían influir en el desarrollo de los síntomas, principalmente por la interacción de la microbiota, ya sea del tracto respiratorio o gastrointestinal, y finalmente en el pronóstico. Por ello, en este estudio nos centramos en revisar y analizar la bibliografía actual de investigaciones y casos clínicos sobre la relación entre la microbiota pulmonar e intestinal y el COVID-19, destacando su posible efecto en pacientes infectados, con el objetivo de contribuir a esta nueva línea de investigación.*

Palabras clave: *Microbioma, COVID-19, SARS-COV 2, microbioma intestinal, microbioma pulmonar.*

ABSTRACT: *The research of the microbiome concerning various diseases has grown in the last ten years due to the advances in molecular biology and next-generation sequencing, finding interactions with various pathologies. The new coronavirus 19 (SARS-COV 2) pandemic has aroused interest in the study of multiple factors that could influence in the development of symptoms mainly due to the interaction of the microbiome whether of the respiratory or gastrointestinal tract finally in the prognosis. Therefore, in this study, we focus on reviewing and analyzing the current bibliography of research and clinical cases about the relationship between the lung and gut microbiome and COVID-19, highlighting its effect on infected patients, aiming to contribute to this new line of research.*

Keywords: *Microbiome, COVID-19, SARS-COV 2, gut microbiome, lung microbiome.*

INTRODUCCION

A lo largo de la historia de la humanidad se ha estudiado la relación entre el microbioma y el huésped de forma antagónica, considerándola únicamente desde el punto de vista patogénico, centrando la atención en el desarrollo de nuevos antibióticos frente a su resistencia. Sin embargo, esta relación es mucho más compleja[1].

La investigación del microbioma humano ha crecido exponencialmente en la última década, principalmente por el Proyecto del Microbioma Humano[2], y su importancia en el proceso salud-enfermedad es cada vez más evidente[3].

El microbioma ha estado implicado en múltiples enfermedades autoinmunes, cáncer, obesidad, síndrome metabólico, riesgo cardiovascular y actualmente en la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)[4,6].

Correspondencia:
Katherine Milagros Quispe Medina
E-mail: *katherine.quispem@ucsm.edu.pe*

El COVID-19 es causado por el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) coronavirus 2 (SARS-CoV-2)[7], que comenzó con un brote de neumonía en China y luego se extendió rápidamente por todo el mundo, junto con varios estudios clínicos, e investigaciones sobre hallazgos, signos y síntomas y búsqueda de posibles tratamientos[8]. Dentro de estos estudios, se están investigando posibles relaciones favorables o desfavorables del microbioma en el eje intestino-pulmón como parte del proceso de patogénesis o como opciones terapéuticas[9].

Con todo este nuevo conocimiento, la medicina ha mostrado interés en analizar esta relación para desarrollar tratamientos individualizados[10]. Por estas razones, esta revisión busca resumir los informes actuales sobre el papel potencial del microbioma en COVID-19 y contribuir a este tema de investigación.

MICROBIOMA Y VIRUS

La comunidad microbiana en nuestro cuerpo se denomina microbioma y comprende virus, bacterias y hongos, la mayoría de los cuales se encuentran en el sistema digestivo y son beneficiosos para la salud[11].

Sin embargo, el impacto del microbioma en los virus no está claro pudiendo tener efectos directos o indirectos sobre la infección viral. Por otro lado, el microbioma puede afectar indirectamente la infección viral al inducir un "cebado inmunológico" que favorece al receptor Toll-Like (TLR), ayudando a la respuesta inmune frente al virus[12]. Se han probado probióticos para alterar la microbiota y la translocación microbiana[13]. En el estudio realizado por Lynch (2014)[14], se verifica cómo los microorganismos, particularmente el género *Lactobacillus*, son trascendentes para el desenlace de la infección viral de las vías respiratorias. Años más tarde, se describe que la respuesta del sistema inmunológico frente a virus, luego de infecciones respiratorias agudas, está relacionada con cambios en las comunidades microbianas[15]. De estos diversos estudios se deduce que los virus podrían alterar la microbiota.

MICROBIOMA Y COVID - 19: ¿QUÉ SABEMOS?

Según estudios, se presume que el origen de la enfermedad es zoonótico, siendo transmitida de persona a persona, y tanto pacientes sintomáticos como asintomáticos con COVID-19 pueden transmitir el virus. La vía respiratoria es la forma primaria de transmisión[16], y la transmisión por fómites es una hipótesis aún estudiada. Las manifestaciones clínicas gastrointestinales en la enfermedad y la identificación del ARN del SARS-CoV-2 en muestras de heces sirven como evidencia y sustento a la idea de una posible transmisión oral-fecal de la enfermedad[17]. Se observó la infección intestinal y la replicación de este nuevo coronavirus en pacientes recuperados, identificando una alta abundancia de microorganismos oportunistas del género *Collinsela* spp., *Streptococcus* spp. y *Morganella* spp.[18].

En cuanto al mecanismo de ingreso, los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) son la principal puerta de entrada para que el SARS-CoV-2 infecte las células de las vías respiratorias y el parénquima pulmonar mediante la unión de la proteína S a estos receptores[19]. Se ha encontrado que en los enterocitos del sistema digestivo también existen estos receptores[20]. Estos hallazgos sugieren la posible participación del eje intestino-pulmón en diferentes enfermedades y probablemente también en el COVID-19[21] (Figura 1). Se observan niveles elevados de ECA 2 en pacientes con comorbilidades como hipertensión, problemas cardiovasculares y diabetes[22].

En la actualidad, se sabe que este nuevo virus podría regular negativamente los niveles de ECA 2 en las células debido a su patogenicidad que resulta en un desequilibrio del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), agravando así el proceso de inflamación[23]

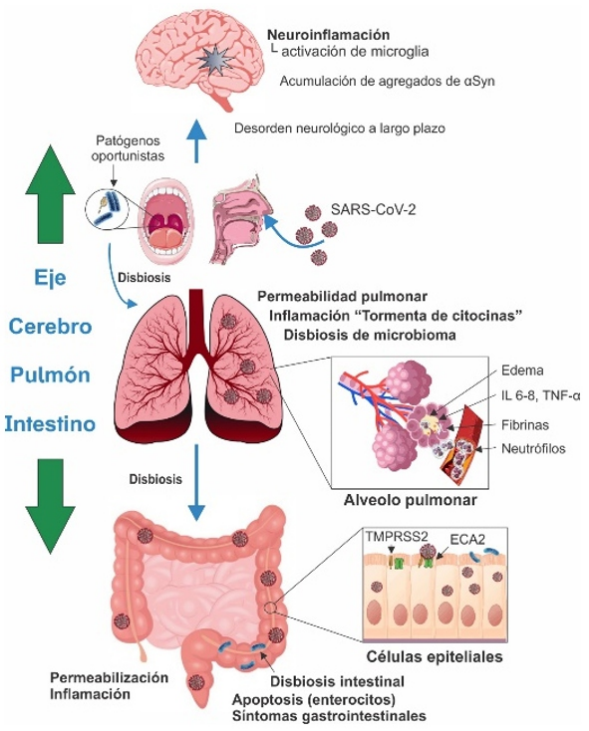

Fig. 1 Representación de la hipótesis de "eje cerebro-intestino-pulmón" en el COVID-19 y el mecanismo de infección.

El SARS-CoV-2 se une a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2) y al TMPRSSS2 para entrar en las células huésped y provocar una "tormenta de citocinas". El proceso inflamatorio conduce a la disbiosis intestinal y la permeabilidad al unirse a los receptores ECA 2 en los enterocitos produciendo anomalías y síntomas gastrointestinales. La neuroinflamación y la activación de la microglía debido a la acumulación de agregados de α-sinucleína (αSyn) también son supuestas consecuencias del desequilibrio intestinal.

Por otro lado, las infecciones causadas por virus respiratorios alteran la relación huésped-microbiota y producen disbiosis intestinal, contribuyendo a la evolución de la enfermedad y posteriores sobreinfecciones bacterianas y la proliferación de bacterias potencialmente dañinas[15]. Otro ejemplo de la respuesta inmune frente a la infección por virus, son estudios que se han realizado sobre la eficacia de las vacunas, que demuestran que si la microbiota intestinal está en disbiosis, la eficacia puede verse comprometida[24]. La diversidad de la microbiota intestinal y del tracto respiratorio podría considerarse como determinantes críticos para la evolución de la enfermedad del COVID-19[25].

EL SARS-COV-2 Y EL TRACTO GASTROINTESTINAL: ¿CÓMO SE RELACIONAN?

Como se mencionó anteriormente, el SARS-CoV-2 causa síntomas gastrointestinales, en algunas personas, el mecanismo exacto aún se desconoce, pero el vínculo de conexión puede ser de la tráquea al esófago, debido al hallazgo de receptores ECA 2 en la parte superior del esófago, íleon y colon26. Desde el punto de vista fisiológico, los receptores ECA 2 son un vehículo para la entrada de aminoácidos; cuando estos disminuyen, la absorción de triptófano se altera, provocando la secreción de péptidos antimicrobianos, incrementando el número de microorganismos patógenos[27].

La proteína TMPRSS2, responsable de la producción de proteína S viral (necesaria para el proceso de infección), también está altamente expresada en enterocitos[28].

Existen estudios en curso sobre la influencia de la disbiosis intestinal y la permeabilidad en la sintomatología asociada a la falta de producción de butirato[29]–regulador del sistema inmunológico y regulador epigenético– y la transferencia de lipopolisacáridos (LPS) al torrente sanguíneo desencadenando una respuesta inflamatoria[30]. Según Follmer, 2020[31], el LPS podría desencadenar la activación microglial y la neuroinflamación, estimulando la acumulación de agregados de la proteína α -sinucleína (αSyn) en los nervios entéricos observados en pacientes con enfermedad de Parkinson. La investigación sugiere ampliar el estudio sobre el impacto de este nuevo coronavirus en algunos trastornos neurológicos a largo plazo.

En un estudio piloto realizado por Zuo et al., 2020[32,] demostraron que los pacientes infectados por COVID-19 presentaban alteraciones significativas en el microbioma fecal, con disbiosis a pesar de su recuperación, los microorganismos caracterizados en este estudio fueron *Coprobacillus*, *Clostridium ramosum*, y *Clostridium hathewayi*, correlacionados con la gravedad de COVID-19.

Por lo mencionado anteriormente, no solo el SARS-COV-2 estaría relacionado con la composición de la microbiota intestinal, sino también con otros virus respiratorios[33]. Dentro de la clínica del COVID-19, en su forma más grave: neumonía y síndrome de dificultad respiratoria aguda se dan, con una mayor frecuencia en pacientes geriátricos con inmunodeficiencias[34]. Dichos pacientes tienen menor diversidad de microbioma beneficiosa y procesos inflamatorios más elevados. Una consecuencia de la disbiosis es la colonización de géneros comensales beneficiosos *Firmicutes* por géneros oportunistas como *Parabacteroides*, *Faecalibacterium* y *Clostridium*, lo que explica el impacto de las infecciones virales en esta población[35]. Por ello, es recomendable realizar más estudios sobre la relación de este grupo de pacientes con una evolución abrupta y pronóstico desfavorable y la interacción entre el pulmón y la microbiota intestinal[6].

¿PODRÍAN LOS SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES ESTAR INVOLUCRADOS EN LA GRAVEDAD DEL SARS-COV-2?

Nuevos estudios informan una relación directa entre la gravedad de COVID-19 y algunos síntomas y lesiones gastrointestinales observados en ratones infectados con SARS-CoV-2, en los que se observan signos de descamación de enterocitos, edema, dilatación de vasos pequeños e infiltración de linfocitos, hemorragia y necrosis[36].

Según Pan et al., 2020[37], la mayoría de los pacientes infectados por COVID-19 presentaron diarrea como síntoma gastrointestinal, siendo una alerta de posible infección cuando síntomas respiratorios no son observados. La ocurrencia de estos síntomas fue del 50% entre 204 pacientes en Hubei[38] y del 17% en 4000 pacientes[37]. Otros síntomas pueden aparecer junto con la diarrea, tales como anorexia y náuseas[39].

Existen algunos estudios clínicos en los que la enfermedad se mantuvo positiva hasta 12 días después del inicio de la enfermedad, incluso a pesar de las pruebas respiratorias negativas. Un estudio realizado por Han et al., 2020[40] mostró que los pacientes con síntomas gastrointestinales tardaron más en disminuir la concentración viral en comparación con aquellos con solo síntomas respiratorios[41].

El coronavirus se observó en el 54% de las muestras de heces de los pacientes infectados y los niveles de calprotectina también fueron mayores[41]. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal crónica y otras alteraciones digestivas deben ser considerados un grupo de alto riesgo para COVID-19[42].
Hasta la fecha, existen algunas recomendaciones para un cribado previo del SARS-CoV-2 de los donantes de heces para evitar cualquier riesgo de infección de los donantes asintomáticos a los receptores[43].

La relación directa entre el nuevo coronavirus y la respuesta gastrointestinal y la consideración de una vía de transmisión sigue sin estar clara.

SARS-COV-2 Y EL EJE INTESTINO-PULMÓN

La esterilidad de los pulmones era una creencia entre la comunidad médica. Sin embargo, gracias a la nueva investigación de secuenciación del gen 16S, se identificaron microorganismos en los pulmones[44]. A diferencia de la microbiota intestinal, la microbiota pulmonar, incluso en concentraciones bajas, es esencial para la inmunidad humana. Cuando estos microorganismos se desequilibran, favorecen la aparición de patologías pulmonares[45]. En el caso del COVID-19 se cree que la microbiota intestinal contribuye al curso del COVID-19 a través de una relación sistema inmunológico-pulmonar bidireccional. Por lo tanto, un entorno intestinal disbiótico proinflamatorio da como resultado la permeabilidad intestinal (paso de microorganismos del intestino al torrente sanguíneo), lo que conduce a una infección secundaria y falla orgánica múltiple[46]. Al mismo tiempo, la producción mejorada de citocinas y quimiocinas tiende a producir la "tormenta de citocinas" que conduce a un síndrome respiratorio agudo severo en el pulmón e insuficiencia orgánica múltiple[6].

Se ha descubierto que el coronavirus del SARS infecta a las células inmunitarias además del epitelio pulmonar (sitio de la lesión primaria), y la hiperreacción tiene un papel esencial en el daño inmunológico y la patogénesis del virus[47].

El eje intestino-pulmón implica la gravedad de COVID- 19 con la asociación de disbiosis (que afecta la integridad de la barrera intestinal provocando la translocación del virus del pulmón a la luz intestinal a través del sistema circulatorio y linfático)[46].

Según la investigación realizada por Shen et al., 2020[48], la composición microbiana en el líquido de lavado broncoalveolar de pacientes infectados por COVID-19 fueron de patógenos encontrados en el tracto respiratorio oral y superior (bacteria de periodontitis) que se asociaron con un alto riesgo de sufrir complicaciones graves como inflamación sistemática, bacteriemia, neumonía e incluso la muerte[49]. Un estudio realizado por Kamio et al., 2015[50] sugirió que el incremento de neuraminidasa producida por bacterias oportunistas orales (*Streptococcus oralis* y *S. mitis*) podría aumentar la gravedad y el riesgo de infección por influenza. Adicionalmente, otro patógeno oportunista *P. gingivalis*, durante un proceso de infección por influenza, podría desencadenar apoptosis y necrosis en las células epiteliales pulmonares, realizando también citocinas inflamatorias, todo esto debido a la eliminación incompleta por parte de las células hospedadoras[51].

Según diferentes autores, existen numerosos casos de coinfecciones con otros virus, bacterias y hongos de la cavidad bucal, como microorganismos del género *Acinetobacter*, *Klebsiella*, *Aspergillus*, *Candida*, así como con rinovirus[52]. En otros estudios piloto, *Leptotrichia*, *Veilonella*, *Prevotella* y *Capnocytophaga* se identificaron mediante secuenciación genética en pacientes infectados con COVID-19[53]. Por lo tanto, también se puede observar una regulación a la baja de la expresión de ECA 2 y en la microbiota intestinal, causada por *Fusobacterium periodonticum*, un microorganismo beneficioso[54].

Sin embargo, se deben realizar estudios adicionales para corroborar estas hipótesis y relaciones.
Considerando el papel protector de los microorganismos bacterianos para mantener la homeostasis pulmonar, se propone mejorar la interacción del sistema inmunológico, microbiota-huésped para la prevención y tratamiento de enfermedades respiratorias, como por ejemplo mediante la administración de probióticos y prebióticos[42].

NUTRICIÓN Y PROBIÓTICOS: ¿UNA PROPUESTA DE APOYO TERAPÉUTICO?

Estudios recientes sugieren que COVID-19 induce inflamación intestinal aguda a través de los receptores ECA 2 y la proteína serina proteasa 2 transmembrana, mostrando infiltración de neutrófilos, macrófagos y células T[55]. Por lo tanto, la microbiota intestinal y la dieta juegan un papel importante en la salud del huésped, demostrando que los factores ambientales y la dieta pueden modular el microbioma intestinal[56]. Por tanto, dado que la microbiota intestinal podría verse alterada por la dieta, se ha sugerido implementar dietas personalizadas para complementar las terapias de tratamiento. La inclusión de prebióticos y probióticos como oligosacáridos de frutas, fibras, galactooligosacáridos y diversas cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* podría mejorar la disbiosis intestinal y la respuesta inmune[9], contribuyendo a un proceso de recuperación de pacientes adultos y con deficiencias inmunes. Una hipótesis del efecto beneficioso de los probióticos (Tabla 1) sobre la infección viral es la inhibición de la ECA 2 por péptidos producidos durante el proceso de fermentación[57].

Las dietas ricas en extractos de proteínas y bajas en grasas saturadas aumentan la población de *Bifidobacterium*, contribuyendo a una mejor respuesta inmune y digestión[58]. Estos microorganismos pueden generar múltiples metabolitos que estimulan el mecanismo antiinflamatorio como productos de un proceso de fermentación de las fibras presentes en la dieta.

Un ejemplo es la producción de ácidos grasos de cadena corta capaces de regular el sistema inmunológico y la proliferación celular, actuando como moléculas de señalización en la producción de citocinas antiinflamatorias[59]. Las personas con dietas ricas en purinas o hiperuricemia pueden ser consideradas como poblaciones de alto riesgo en casos de la infección por COVID-19, debido al uso de nucleótidos de purina por el virus para la síntesis de ARN[60].

Los efectos de los probióticos (*Lactobacillus* y *Bacillus*) en pacientes con ventilación mecánica fueron favorables en el control de la neumonía asociada al ventilador, especulando una posible mejoría en pacientes con COVID-19[61].

Tabla 1. Lista de probióticos beneficiosos y sus efectos contra la gravedad de COVID-19.

PROBIOTICOS	EFECTOS	REFERENCIA
Lactobacillus casei	Regulación positiva en la fagocitosis, incremento de los niveles de IgA y TNF-α.	62
Lactobacillus acidophilus	Estimulación de la reacción inmune antiviral.	63
Lactobacillus rhamnosus	Mejora de la eficacia de las vacunas inmunes.	64
Bifidobacterium		
Lactobacillus casei Shirota (LcS)	Modulación de la actividad de las células natural killer.	65
Lactobacillus delbrueckii ssp. Bulgaricus OLL1073R-1 (R-1)	La prevención del resfriado en ancianos, sus polisacáridos mejoraron las funciones del sistema inmunológico (activación de las células NK). Prevención de infecciones respiratorias.	66
Lactobacillus casei strain DN-114 001 (DN-114)	Reducción de síntomas gastrointestinales como diarrea.	67
Lactobacillus plantarum L-137	Incrementar la producción de IFN tipo 1 e interleucina (IL) -12	68
Saccharomyces boulardii	Reducción de síntomas gastrointestinales como diarrea.	69
Bifidobacterium animalis Bb12	Incremento de IgA anti-poliovirus específico	70
Lactococcus lactis JCM 5805	Estimulación de la expresión de IFN-α	71
Pediococcus pentosaceus 5-33:3	Reducción del riesgo de sepsis, la gravedad de los síndromes respiratorios agudos y la ventilación mecánica	72
Lactobacillus gasseri	Estimulación de la producción de interferones y citocinas proinflamatorias.	73
Weissella cibaria (JW15)	Regulación negativa de la expresión de citocinas proinflamatorias, IL-1b, IL-6 y TNF-α	74

Las propiedades atribuidas al consumo de probióticos podrían hacer frente a las consecuencias del COVID-19, es decir, reduciendo los niveles de citocina IL-6 (proinflamatoria) y el incremento de los niveles de IL-10 en el plasma sanguíneo.

Estos beneficios se han observado en personas con una dieta rica en fibra y carbohidratos complejos, actuando como agentes prebióticos[9]. Varios autores sugieren que el consumo de productos lácteos fermentados, fuentes de *Lactobacillus delbrueckii* y *L. plantarum*, puede disminuir la carga viral, siendo observado en ratones infectados con el virus de la influenza[75,76].

Resultados similares se observaron en la producción de anticuerpos estimulados por el consumo de *Bacillus* y *Lactobacillus*., Que estimularon la formación de células CD3 + CD69 + e interferón-gamma (IFN-gamma) así como IgA, IgG1 contra el virus de la influenza A (H1N1) y B[77]. Un estudio realizado por Akatsu et al., 2013[78], reveló la asociación positiva entre la administración de *Bifidobacterium* y el aumento de IgA, el aumento de la función inmune óptima y la microbiota intestinal.

CONCLUSIONES

Los estudios del microbioma humano y su relación con el proceso salud-enfermedad es en la actualidad un tema ampliamente investigado, muchas veces provocado por el fracaso de tratamientos agresivos y prolongados que no han obtenido los resultados esperados.

Varios estudios ya han demostrado una relación agonista, pero en muchas ocasiones el microbioma forma parte de la defensa del organismo en esa fina línea de equilibrio y simbiosis.

En esta nueva enfermedad del COVID-19, pocos estudios todavía se relacionan con el descubrimiento de nuevos paradigmas en la relación microbioma-huésped, pero se vuelven urgentes por la ausencia de un tratamiento antiviral eficaz o una vacuna capaz de frenar la progresión de la enfermedad.

Los primeros estudios son prometedores en la búsqueda de nuevas alternativas de tratamiento que tengan como objetivo que el microbioma intestino-pulmón logre una mejora en la inmunidad antiviral, comportándose como un "amigo" o en el otro extremo como un "enemigo", lo que lleva a la disbiosis con un aumento de patógenos y el consecuente aumento de la morbilidad y mortalidad de esta enfermedad por infecciones secundarias.

ABREVIATURAS

TLR: receptor tipo Toll;
ARN: ácido ribonucleico;
ECA 2: enzima convertidora de angiotensina II,
TMPRSS2: proteína proteasa transmembrana de serina tipo 2.

AGRADECIMIENTOS

A la Escuela de Posgrado de la Universidad Católica de Santa Maria, Al Dr. Julio Cesar Bernabé Ortiz y Dr. Jose Villanueva Salas por la motivación y la guía en la redacción de esta revisión.

Contribuciones de los autores

Redacción: preparación del borrador original: Quispe K, y Mamani A.; conceptualización: Alvarez B. J.; Redacción, revisión y edición: Silvestre Y. y Alvarez B.

Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento en los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

Aprobación ética y consentimiento informado

No aplica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen intereses en competencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

[1] Young VB. The role of the microbiome in human health and disease: an introduction for clinicians. BMJ. 2017;356:j831. Doi: 10.1136/bmj.j831.

[2] The Integrative Human Microbiome Project. Nature. 2019;569(7758):641–8. Doi: 10.1038/s41586-019-1238-8.

[3] Costello EK., Lauber CL., Hamady M., Fierer N., Gordon JI., Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. Science. 2009;326(5960):1694–7. Doi: 10.1126/science.1177486.

[4] Nogueira AR., Shoenfeld Y. Microbiome and autoimmune diseases: cause and effect relationship. Curr Opin Rheumatol. 2019;31(5):471–4. Doi: 10.1097/BOR.0000000000000628.

[5] Kasselman LJ., Vernice NA., DeLeon J., Reiss AB. The gut microbiome and elevated cardiovascular risk in obesity and autoimmunity. Atherosclerosis. 2018;271:203–13. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.036.

[6] Kalantar-Zadeh K., Ward SA., Kalantar-Zadeh K., El-Omar EM. Considering the Effects of Microbiome and Diet on SARS-CoV-2 Infection: Nanotechnology Roles. ACS Nano. 2020;14(5):5179–82. Doi: 10.1021/acsnano.0c03402.

[7] Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497–506. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

[8] Shah A., Kashyap R., Tosh P., Sampathkumar P., O'Horo JC. Guide to Understanding the 2019 Novel Coronavirus. Mayo Clin Proc. 2020;95(4):646–52. Doi: 10.1016/j.mayocp.2020.02.003.

[9] Dhar D., Mohanty A. Gut microbiota and Covid-19- possible link and implications. Virus Res. 2020;285:198018. Doi: 10.1016/j.virusres.2020.198018.

[10] Galloway-Peña J., Brumlow C., Shelburne S. Impact of the Microbiota on Bacterial Infections during Cancer Treatment. Trends Microbiol. 2017;25(12):992–1004. Doi: 10.1016/j.tim.2017.06.006.

[11] Pascale A., Marchesi N., Marelli C., et al. Microbiota and metabolic diseases. Endocrine. 2018;61(3):357–71. Doi: 10.1007/s12020-018-1605-5.

[12] Ichinohe T., Pang IK., Kumamoto Y., 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. Doi: 10.1073/pnas.1019378108.

[13] D'Angelo C., Reale M., Costantini E. Microbiota and Probiotics in Health and HIV Infection. Nutrients. 2017;9(6). Doi: 10.3390/nu9060615.

[14] Lynch S V. Viruses and microbiome alterations. Ann Am Thorac Soc. 2014;11 Suppl 1:S57-60. Doi: 10.1513/AnnalsATS.201306-158MG.

[15] Hanada S., Pirzadeh M., Carver KY., Deng JC. Respiratory Viral Infection-Induced Microbiome Alterations and Secondary Bacterial Pneumonia . Front Immunol . 2018:2640.

[16] Rothe C., Schunk M., Sothmann P., et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. N Engl J Med. 2020;382(10):970–1. Doi: 10.1056/NEJMc2001468.

[17] Yuen K-S., Ye Z-W., Fung S-Y., Chan C-P., Jin D-Y. SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions. Cell Biosci. 2020;10:40. Doi: 10.1186/s13578-020-00404-4.

[18] Zuo T., Liu Q., Zhang F., et al. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. Gut. 2020.

[19] Datta PK., Liu F., Fischer T., Rappaport J., Qin X. SARS-CoV-2 pandemic and research gaps: Understanding SARS-CoV-2 interaction with the ACE2 receptor and implications for therapy. Theranostics. 2020;10(16):7448–64. Doi: 10.7150/thno.48076.

[20] Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. Gastroenterology. 2020:1518–9. Doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.

[21] He Y., Wen Q., Yao F., Xu D., Huang Y., Wang J. Gut-lung axis: The microbial contributions and clinical implications. Crit Rev Microbiol. 2017;43(1):81–95. Doi: 10.1080/1040841X.2016.1176988.

[22] Magrone T., Magrone M., Jirillo E. Focus on receptors for coronaviruses with special reference to angiotensin-converting enzyme 2 as a potential drug target-a perspective. Endocrine, Metab Immune Disord Targets (Formerly Curr Drug Targets-Immune, Endocr Metab Disord. 2020;20(6):807–11.

[23] Dijkman R., Jebbink MF., Deijs M., et al. Replication-dependent downregulation of cellular angiotensin-converting enzyme 2 protein expression by human coronavirus NL63. J Gen Virol. 2012;93(9):1924–9.

[24] Vlasova AN., Takanashi S., Miyazaki A., Rajashekara G., Saif LJ. How the gut microbiome regulates host immune responses to viral vaccines. Curr Opin Virol. 2019;37:16–25. Doi: https://doi.org/10.1016/j.coviro.2019.05.001.

[25] Gasmi A., Noor S., Tippairote T., Dadar M., Menzel A., Bjørklund G. Individual risk management strategy and potential therapeutic options for the COVID-19 pandemic. Clin Immunol. 2020;215:108409. Doi: 10.1016/j.clim.2020.108409.

[26] Zhang H., Kang Z., Gong H., et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCov infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. BioRxiv. 2020:2020.01.30.927806. Doi: 10.1101/2020.01.30.927806.
[27] Zhao Y., Chen F., Wu W., et al. GPR43 mediates microbiota metabolite SCFA regulation of antimicrobial peptide expression in intestinal epithelial cells via activation of mTOR and STAT3. Mucosal Immunol. 2018;11(3):752–62. Doi: 10.1038/mi.2017.118.
[28] Bertram S., Heurich A., Lavender H., et al. Influenza and SARS-coronavirus activating proteases TMPRSS2 and HAT are expressed at multiple sites in human respiratory and gastrointestinal tracts. PLoS One. 2012;7(4):e35876.
[29] Anderson G., Maes M. Gut dysbiosis dysregulates central and systemic homeostasis via suboptimal mitochondrial function: assessment, treatment and classification implications. Curr Top Med Chem. 2020;20(7):524–39.
[30] Chen Y., Sun H., Bai Y., Zhi F. Gut dysbiosis-derived exosomes trigger hepatic steatosis by transiting HMGB1 from intestinal to liver in mice. Biochem Biophys Res Commun. 2019;509(3):767–72.
[31] Follmer C. Gut Microbiome Imbalance and Neuroinflammation: Impact of COVID-19 on Parkinson's Disease. Mov Disord. 2020.
[32] Zuo T., Zhang F., Lui GCY., et al. Alterations in Gut Microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. Gastroenterology. 2020.
[33] Groves HT., Higham SL., Moffatt MF., Cox MJ., Tregoning JS. Respiratory Viral Infection Alters the Gut Microbiota by Inducing Inappetence. MBio. 2020;11(1):e03236-19. Doi: 10.1128/mBio.03236-19.
[34] Lake MA. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. Clin Med. 2020;20(2):124–7. Doi: 10.7861/clinmed.2019-coron.
[35] Xiao F., Tang M., Zheng X., Liu Y., Li X., Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. Gastroenterology. 2020;158(6):1831–3.
[36] Mönkemüller K., Fry L., Rickes S. Covid-19, Coronavirus, SARS-CoV-2 and the small bowel. Rev Esp Enferm Dig. 2020;112(5):383–8.
[37] Pan L., Mu M., Yang P., et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. Am J Gastroenterol. 2020;115.
[38] Cheung KS., Hung IFN., Chan PPY., et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2020.
[39] Lin L., Jiang X., Zhang Z., et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. Gut. 2020;69(6):997–1001.
[40] Han C., Duan C., Zhang S., et al. Digestive symptoms in COVID-19 patients with mild disease severity: clinical presentation, stool viral RNA testing, and outcomes. Am J Gastroenterol. 2020.
[41] Mazza S., Sorce A., Peyvandi F., Vecchi M., Caprioli F. A fatal case of COVID-19 pneumonia occurring in a patient with severe acute ulcerative colitis. Gut. 2020;69(6):1148–9.
[42] Alexandre Y., Le Blay G., Boisramé-Gastrin S., et al. Probiotics: A new way to fight bacterial pulmonary infections? Médecine Mal Infect. 2014;44(1):9–17. Doi: https://doi.org/10.1016/j.medmal.2013.05.001.
[43] Green CA., Quraishi MN., Shabir S., et al. Screening faecal microbiota transplant donors for SARS-CoV-2 by molecular testing of stool is the safest way forward. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(6):531.
[44] Huang YJ., Nelson CE., Brodie EL., et al. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. J Allergy Clin Immunol. 2011;127(2):372–3. Doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.048.
[45] Beck JM., Young VB., Huffnagle GB. The microbiome of the lung. Transl Res. 2012;160(4):258–66. Doi: 10.1016/j.trsl.2012.02.005.
[46] Aktas B., Aslim B. Gut-lung axis and dysbiosis in COVID-19. Turkish J Biol = Turk Biyol Derg. 2020;44(3):265–72. Doi: 10.3906/biy-2005-102.
[47] Gu J., Gong E., Zhang B., et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. J Exp Med. 2005;202(3):415–24. Doi: 10.1084/jem.20050828.
[48] Shen Z., Xiao Y., Kang L., et al. Genomic Diversity of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 in Patients With Coronavirus Disease 2019. Clin Infect Dis. 2020;71(15):713–20. Doi: 10.1093/cid/ciaa203.
[49] Sampson V., Kamona N., Sampson A. Could there be a link between oral hygiene and the severity of SARS-CoV-2 infections? Br Dent J. 2020;228(12):971–5.
[50] Kamio N., Imai K., Shimizu K., et al. Neuraminidase-producing oral mitis group streptococci potentially contribute to influenza viral infection and reduction in antiviral efficacy of zanamivir. Cell Mol Life Sci. 2015;72(2):357–66.
[51] Connolly E., Millhouse E., Doyle R., Culshaw S., Ramage G., Moran GP. The Porphyromonas gingivalis hemagglutinins HagB and HagC are major mediators of adhesion and biofilm formation. Mol Oral Microbiol. 2017;32(1):35–47.
[52] Ai J-W., Zhang H-C., Xu T., et al. Optimizing diagnostic strategy for novel coronavirus pneumonia, a multi-center study in Eastern China. MedRxiv. 2020.
[53] Wu C., Guo S., Niu Y., et al. Heat-shock protein 60 of Porphyromonas gingivalis may induce dysfunction of human umbilical endothelial cells via regulation of endothelial-nitric oxide synthase and vascular endothelial-cadherin. Biomed Reports. 2016;5(2):243–7.
[54] Moore SC., Penrice-Randal R., Alruwaili M., et al. Amplicon based MinION sequencing of SARS-CoV-2 and metagenomic characterisation of nasopharyngeal swabs from patients with COVID-19. MedRxiv. 2020.
[55] Gu S., Chen Y., Wu Z., et al. Alterations of the Gut Microbiota in Patients with COVID-19 or H1N1 Influenza. Clin Infect Dis. 2020.
[56] Earley ZM., Akhtar S., Green SJ., et al. Burn Injury Alters the Intestinal Microbiome and Increases Gut Permeability and Bacterial Translocation. PLoS One. 2015;10(7):e0129996.
[57] Dave LA., Hayes M., Montoya CA., Rutherfurd SM., Moughan PJ. Human gut endogenous proteins as a potential source of angiotensin-I-converting enzyme (ACE-I)-, renin inhibitory and antioxidant peptides. Peptides. 2016;76:30–44.
[58] Kleessen B., Sykura B., Zunft H-J., Blaut M. Effects of inulin and lactose on fecal microflora, microbial activity, and bowel habit in elderly constipated persons. Am J Clin Nutr. 1997;65(5):1397–402.
[59] Ratajczak W., Rył A., Mizerski A., Walczakiewicz K., Sipak O., Laszczyńska M. Immunomodulatory potential of gut microbiome-derived short-chain fatty acids (SCFAs). Acta Biochim Pol. 2019;66(1):1–12.
[60] Ahn D-G., Choi J-K., Taylor DR., Oh J-W. Biochemical characterization of a recombinant SARS coronavirus nsp12 RNA-dependent RNA polymerase capable of copying viral RNA templates. Arch Virol. 2012;157(11):2095–104.
[61] Zeng J., Wang C-T., Zhang F-S., et al. Effect of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: a randomized controlled multicenter trial. Intensive Care Med. 2016;42(6):1018–28.
[62] Hori T., Kiyoshima J., Shida K., Yasui H. Effect of Intranasal Administration ofLactobacillus casei Shirota on Influenza Virus Infection of Upper Respiratory Tract in Mice. Clin Diagn Lab Immunol. 2001;8(3):593–7.
[63] He L-H., Ren L-F., Li J-F., Wu Y-N., Li X., Zhang L. Intestinal flora as a potential strategy to fight SARS-CoV-2 infection. Front Microbiol. 2020;11.
[64] Lei H., Xu Y., Chen J., Wei X., Lam DM-K. Immunoprotection against influenza H5N1 virus by oral administration of enteric-coated recombinant Lactococcus lactis mini-capsules. Virology. 2010;407(2):319–24.
[65] Nagata S., Asahara T., Ohta T., et al. Effect of the continuous intake of probiotic-fermented milk containing Lactobacillus casei strain Shirota on fever in a mass outbreak of norovirus gastroenteritis and the faecal microflora in a health service facility for the aged. Br J Nutr. 2011;106(4):549–56.
[66] Makino S., Ikegami S., Kume A., Horiuchi H., Sasaki H., Orii N. Reducing the risk of infection in the elderly by dietary intake of yoghurt fermented with Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus OLL1073R-1. Br J Nutr. 2010;104(7):998–1006.

67] Pedone CA., Arnaud CC., Postaire ER., Bouley CF., Reinert P. Multicentric study of the effect of milk fermented by Lactobacillus casei on the incidence of diarrhoea. Int J Clin Pract. 2000;54(9):568–71.

[68] Arimori Y., Nakamura R., Hirose Y., et al. Daily intake of heat-killed Lactobacillus plantarum L-137 enhances type I interferon production in healthy humans and pigs. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2012;34(6):937–43.

[69] Oo KM., AYELWIN A., Kyaw YY., et al. Safety and long-term effect of the probiotic FK-23 in patients with hepatitis C virus infection. Biosci Microbiota, Food Heal. 2016:2015–24.

[70] Grandy G., Medina M., Soria R., Terán CG., Araya M. Probiotics in the treatment of acute rotavirus diarrhoea. A randomized, double-blind, controlled trial using two different probiotic preparations in Bolivian children. BMC Infect Dis. 2010;10(1):253.

[71] Sugimura T., Jounai K., Ohshio K., Tanaka T., Suwa M., Fujiwara D. Immunomodulatory effect of Lactococcus lactis JCM5805 on human plasmacytoid dendritic cells. Clin Immunol. 2013;149(3):509–18.

[72] Kotzampassi K., Giamarellos-Bourboulis EJ., Voudouris A., Kazamias P., Eleftheriadis E. Benefits of a synbiotic formula (Synbiotic 2000Forte®) in critically ill trauma patients: early results of a randomized controlled trial. World J Surg. 2006;30(10):1848–55.

[73] Eguchi K., Fujitani N., Nakagawa H., Miyazaki T. Prevention of respiratory syncytial virus infection with probiotic lactic acid bacterium Lactobacillus gasseri SBT2055. Sci Rep. 2019;9(1):1–11.

[74] Zendeboodi F., Khorshidian N., Mortazavian AM., da Cruz AG. Probiotic: Conceptualization from a new approach. Curr Opin Food Sci. 2020.

[75] Nagai T., Makino S., Ikegami S., Itoh H., Yamada H. Effects of oral administration of yogurt fermented with Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus OLL1073R-1 and its exopolysaccharides against influenza virus infection in mice. Int Immunopharmacol. 2011;11(12):2246–50.

[76] Maeda N., Nakamura R., Hirose Y., et al. Oral administration of heat-killed Lactobacillus plantarum L-137 enhances protection against influenza virus infection by stimulation of type I interferon production in mice. Int Immunopharmacol. 2009;9(9):1122–5.

[77] Nishihira J., Nishimura M., Moriya T., Sakai F., Kabuki T., Kawasaki Y. Lactobacillus Gasseri Potentiates Immune Response Against Influenza Virus Infection. Immunity and Inflammation in Health and Disease. Elsevier; 2018. p. 249–55.

[78] Akatsu H., Iwabuchi N., Xiao J., et al. Clinical effects of probiotic Bifidobacterium longum BB536 on immune function and intestinal microbiota in elderly patients receiving enteral tube feeding. J Parenter Enter Nutr. 2013;37(5):631–40.

Recibido el 23 de mayo del 2020 y aceptado para su publicación el 17 de junio del 2020