



Relación entre la microbiota intestinal, probióticos y SARS-CoV-2.

Leonardo Antonio Salgado Delgado¹

¹ Estudiante de 6^{to} año de Medicina. Ayudante en Fisiología Humana y voluntario en Angiología y Cirugía Vasculat. Filial de Ciencias Médicas, Baracoa, Guantánamo. Cuba.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6467-4176>

Contacto para la correspondencia: lasalgadod@infomed.sld.cu.

Teléfono: 59133885

Modalidad de presentación: Revisión Bibliográfica

RESUMEN

Introducción: La infección por SARS-CoV-2 parece modificar significativamente la microbiota intestinal mediante el eje intestino-pulmón, en tal sentido, existen recomendaciones de utilizar probióticos en pacientes con una enfermedad grave. **Objetivo:** recopilar información sobre la asociación entre infección por el SARS-CoV-2, la microbiota intestinal y el uso de probióticos. **Método:** en la Filial de Ciencias Médicas de Baracoa, Guantánamo, en Diciembre del 2021 se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos electrónicas SciELO y Dialnet, usando los términos microbiota intestinal, disbiosis intestinal, uso de probióticos durante infección por SARS-Cov-2, alteraciones en el eje pulmón-intestino; se seleccionaron 24 artículos. **Resultados:** se elaboró una monografía que contuvo los siguientes núcleos de conocimientos: Composición de la Microbiota Intestinal, Fisiopatología de los síntomas gastrointestinales en la COVID-19, modulación de la microbiota intestinal con probióticos. **Conclusiones:** La infección por el virus SARS-CoV-2 modifica la microbiota intestinal en favor de las bacterias oportunistas; las formulaciones probióticas podrían representar un complemento en la prevención y restauración de los daños inducidos por este agente viral, basadas en la producción de sustancias antimicrobianas, restauración del balance de la microbiota y mejoría a la respuesta inmune del huésped.

Palabras clave: Microbiota Intestinal; Microbioma Intestinal; SARS-Cov-2; COVID-19; Probiótico.



INTRODUCCIÓN

En la actualidad el mundo afronta una infección por un nuevo coronavirus, que se nombra SARS-CoV-2, agente causal de un grave síndrome respiratorio, infeccioso y contagioso llamado COVID-19 ¹. Pérez Abereu *et al*, declaran que la enfermedad COVID-19 se inició el 31 de diciembre de 2019, en la Ciudad de Wuhan, Provincia de Hubei, China ². El 30 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) comunica que el coronavirus es una emergencia global. Ante esta realidad, el 11 de marzo de 2020 el mundo se declara en pandemia ante la COVID-19 ³.

La amplia distribución tisular del SARS-CoV-2 se debe a su mecanismo de entrada celular, que depende del receptor celular de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), expresada en el sistema respiratorio, cardiovascular, nervioso y gastrointestinal, en este último, tiene alta expresión en el intestino delgado proximal y en los colonocitos. Este receptor está asociado a un gen ligado a X que ocasiona un dismorfismo sexual en el hígado y tracto gastrointestinal y una manifestación clínica más severa en varones, fumadores y pacientes con EPOC que tienen mayor expresión de esta enzima ⁴.

La infección por SARS-CoV-2 parece modificar significativamente la microbiota intestinal mediante el eje intestino-pulmón, comunicación bidireccional que puede modular respuestas inmunes e interferir el curso de infecciones respiratorias. Ante la propagación del SARS-CoV-2 en vías tanto respiratorias como gastrointestinales, resalta como tratamiento alternativo, preventivo y curativo de la COVID-19 los probióticos; debido a que estos alimentos funcionales son microorganismos cultivables que causan efectos locales o sistémicos beneficiosos para la salud del huésped, permitiendo disminuir y prevenir el riesgo de contraer enfermedades como la Influenza A (H1N1) y B ⁵.

Los antibióticos y antivirales administrados en el tratamiento de la COVID-19 a menudo producen diarrea por alteraciones en la microbiota intestinal y el uso de medicamentos antidiarreicos no ha mostrado eficacia, por lo que no se recomiendan. En tal sentido, existen recomendaciones de utilizar probióticos en pacientes con una enfermedad grave ⁶.

El objetivo de este trabajo es recopilar información sobre la asociación entre infección por el SARS-CoV-2, la microbiota intestinal y el uso de probióticos.



MÉTODO

En la Filial de Ciencias Médicas de Baracoa, Guantánamo, en Diciembre del 2021 se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos electrónicas SciELO y Dialnet, a través del metabuscador Google Académico con los siguientes términos microbiota intestinal, disbiosis intestinal, uso de probióticos durante infección por SARS-Cov-2, alteraciones en el eje pulmón-intestino. Se consultaron un total de 38 artículos en español y se seleccionaron 24, los criterios de inclusión se basaron en publicaciones de los últimos 5 años con contenido significativo en relación al tema del trabajo y diseño en revisiones sistemáticas, con texto completo y libre de pago, no se incluyeron publicaciones con más de 5 años de antigüedad; artículos cuyo contenido no estaba escrito en español; artículos con texto completo que no se pudiera acceder de manera gratuita.

DESARROLLO

La distribución de la microbiota intestinal a lo largo del tubo digestivo no es homogénea pues sigue una gradiente próximo-distal; las concentraciones de microorganismos son bajas en el duodeno, aumentan paulatinamente desde el yeyuno y el íleo, hasta alcanzar sus máximos en el colon, dada por acciones como las secreciones biliar, pancreática y el ácido clorhídrico, que impiden la colonización del estómago y el intestino delgado proximal ⁷.

Composición de la Microbiota Intestinal

La microbiota intestinal humana es un ecosistema muy dinámico y de alta complejidad, compuesta aproximadamente por 9.9 millones de genes en su totalidad y cerca de 100 trillones de células microbiana ⁸, fundamentalmente filos Firmicutes (Gram positivo), Bacteroidetes (Gram negativo) y en menor medida Actinobacteria (Gram positivo) y Proteobacteria (Gram negativo); los géneros predominantes son Bacteroides, Bifidobacterium, Clostridium, Eubacterium, Fusobacterium y Lactobacillus; se completa con microorganismos eucariotas como Sacharomyces, Entamoeba y Pentatrichomonas y Fagos ⁹.

El SARS-CoV-2 es un virus sin envoltura capaz de sobrevivir al pH bajo del estómago y al efecto detergente de las sales biliares debido a la glicosilación intensa de la proteína S, a la formación de un complejo estrecho con mucinas y evolución intrínseca a pH bajo y enzimas digestivas ¹⁰.

Nuevas evidencias sugieren que los pacientes con COVID-19 tienen alterado el microbioma intestinal con depleción de bacterias comensales beneficiosas (Eubacterium ventriosum, Faecalibacterium prausnitzii, Roseburia y Lachnospiraceae taxa) y enriquecimiento de patógenos oportunistas (Clostridium hathewayi, Actinomyces viscosus, Bacteroides nordii).



Esta nueva conformación del microbioma, asociada con la severidad de la enfermedad COVID-19, persistió aún después de haber eliminado el SARS-CoV-2 y sugiere que este patógeno podría causar daños prolongados en la homeostasis intestinal ¹¹.

Fisiopatología de los síntomas gastrointestinales en la COVID-19

El **eje pulmón-intestino** está conectado bidireccionalmente a través de la circulación sanguínea con influencias en procesos inflamatorios, por lo que las endotoxinas, metabolitos y microbios del pulmón pueden afectar la microbiota intestinal, esto justifica la posibilidad de un impacto del virus en este ecosistema ¹².

La entrada del virus a los enterocitos depende de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) y la proteasa de serina transmembrana tipo 2 (TMPRSS2) en las células del epitelio intestinal, donde la ECA2 actúa como receptor de la proteína S viral y luego la TMPRSS2 cataliza el clivaje de la proteína S ¹³.

La envoltura del virus sufre un proceso de fusión con las membranas de las células intestinales, en el que participa una gran cantidad de proteínas de fusión o spike. El SARS-CoV-2 penetra en el citoplasma de las células del aparato digestivo, allí sintetiza proteínas y ARN viral. Este proceso permite ensamblar nuevos virus, los que son liberados a la luz intestinal y se emplean como receptores de entrada del virus al enterocito e indica efectividad, luego se excretan por las heces ¹⁴.

Posterior a la internalización del SARS-CoV-2 se desencadena una respuesta inmunológica (tormenta de citocinas), inflamación sistémica y respuestas inmunitarias exageradas ¹³. La liberación de gran cantidad de citocinas, entre ellas: leucotrienos, prostaglandinas e histamina, genera una extravasación de neutrófilos y edema tisular que ocasiona un desequilibrio entre la absorción y secreción del tejido gastrointestinal, manifestándose como diarrea ¹⁵.

Cuando la ECA2 está ocupada por SARS-CoV-2, el triptófano no puede ser metabolizado de manera eficaz y ocurre una secreción aberrante de péptidos antimicrobiales, consecuentemente se produce disbiosis que confiere susceptibilidad a la inflamación del intestino delgado ¹⁶.

Por lo tanto, un entorno intestinal disbiótico proinflamatorio da como resultado aumento de la permeabilidad intestinal (paso de microorganismos del intestino al torrente sanguíneo) y se ha relacionado con la gravedad de las manifestaciones clínicas, infección secundaria y falla orgánica múltiple ¹⁷; se favorece la endotoxemia de lipopolisacáridos (LPS) bacterianos, los cuales a niveles circulantes elevados se asocian con resistencia a la insulina, respuesta inflamatoria en placas de aterosclerosis y aumento de riesgo cardiovascular ¹⁸.



Los planteamientos anteriores indican la importancia de la protección de la microbiota intestinal en el enfrentamiento al SARS-CoV-2, aunque los mecanismos específicos de asociación de la microbiota intestinal y el eje intestino pulmón con Covid-19 requieren mayor esclarecimiento ¹⁹.

La modulación de la microbiota intestinal con el empleo de probióticos, puede ayudar a mantener su diversidad, reducir la inflamación, inhibir reacciones inflamatorias y de hipersensibilidad y fortalecer el sistema inmune, con especial significado para personas mayores e inmunocomprometidos en el enfrentamiento al SARS-CoV-2. Una hipótesis del efecto beneficioso de los probióticos sobre la infección viral es la inhibición de la ECA 2 por péptidos producidos durante el proceso de fermentación.

Tres tipos de acciones caracterizan el impacto de la administración de probióticos sobre las respuestas inmunitarias del hospedero:

- Incremento de la producción intestinal de Inmunoglobulina de la clase A (IGA), principal mecanismo efector de la inmunidad adaptativa en esa localización.
- Regulación del equilibrio en la liberación de citoquinas proinflamatorias (por ejemplo, interleuquina 8) y antiinflamatorias (por ejemplo, IL 10).
- Mantenimiento y normalización de la microecología bacteriana intestinal.

Las formulaciones probióticas, además de regular el balance inmunológico a predominio de una respuesta regulatoria Treg, tienen acción sobre el metabolismo intermediario. Está constatado que aumentan las HDL y disminuyen las LDL, triglicéridos y los niveles de insulina, regulando el metabolismo lipídico y de la glucosa, luego contribuyen al control de enfermedades como la Diabetes Mellitus y trastornos del metabolismo lipídico ²⁰.

Dermyshe et al, con el suministro del probiótico *Lactobacillus plantarum* (Tabla 1) causaron la supresión de las citoquinas proinflamatorias plasmáticas (IFN- γ , TNF- α) en adultos de mediana edad (50-65 años) y la mejora de las citoquinas antiinflamatorias (IL-4, IL-10) en adultos jóvenes (30 – 45 años), junto con niveles reducidos de peroxidación plasmática y estrés oxidativo, mostraron un tipo de modulación para controlar la COVID-19 ²¹.

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

Probióticos	Efectos
Lactobacillus casei	Regulación positiva en la fagocitosis, incremento de los niveles de IgA y TNF- α .
Lactobacillus acidophilus	Estimulación de la reacción inmune antiviral.
Lactobacillus rhamnosus	Mejora de la eficacia de las vacunas inmunes.
Lactobacillus casei strain	Reducción de síntomas gastrointestinales como diarrea.



DN-114 001 (DN-114)	
Lactobacillus plantarum L-137	Incrementa la producción de IFN tipo 1 e interleucina (IL) -12
Bifidobacterium animalis	Incremento de IgA anti-poliovirus específico
Lactobacillus gasseri	Estimulación de la producción de interferones y citocinas proinflamatorias.
Weissella cibaria (JW15)	Regulación negativa de la expresión de citocinas proinflamatorias, IL-1b, IL-6 y TNF-α

Marazzato et al evidenciaron una reducción significativa del riesgo de muerte en un grupo de pacientes con neumonía grave por COVID-19, que recibió el mejor tratamiento disponible y como complemento un probiótico multicepa SLAB51 por 14 días ²².

El efecto defensor de los probióticos se realiza mediante dos mecanismos:

El antagonismo, que impide la multiplicación de los patógenos y está dado por la competencia por los nutrientes o los sitios de adhesión, la producción de toxinas que imposibilitan su acción patogénica.

La inmunomodulación, fenómeno que protege al huésped de las infecciones, al inducir un aumento de la producción de inmunoglobulinas, la activación de las células mononucleares y de los linfocitos, que permiten la eliminación viral ²³.

A pesar de estos mecanismos, aún faltan estudios puntuales que determinen su acción; sin embargo muestran tener un papel importante en la reducción de la propagación del virus SARS- CoV-2 a través del tracto gastrointestinal.

Por otro lado, el microbioma puede afectar indirectamente la infección viral al inducir un "cebado inmunológico" y favorecer al receptor Toll-Like 12 (TLR), ayudando a la respuesta inmune frente al virus ²⁴.

Estos hallazgos sugieren que el consumo vía oral de los probióticos puede implicar la respuesta del sistema inmune para combatir esta enfermedad y próximas pandemias, ya que el tracto digestivo es un punto focal de las defensas del cuerpo y así prevenir la infección viral.



CONCLUSIONES

- La infección por el virus SARS-CoV-2 modifica la microbiota intestinal en favor de las bacterias oportunistas y resulta en una mayor respuesta inflamatoria e infección secundaria.
- Las formulaciones probióticas podrían representar un complemento en la prevención y restauración de los daños inducidos por este agente viral, basadas en la producción de sustancias antimicrobianas, restauración del balance de la microbiota y mejoría a la respuesta inmune del huésped.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aquino Canchari CR, Ospina Meza RF. Estudiantes de medicina en tiempos de la COVID-19. Educ Med Super [Internet]. 2020 [citado 5 Dic 2021] ;34(2):e2339. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sciarttext&pi_d=S0864-2141202000020000_1&lng=es.
2. Pérez Abereu MR, Gómez Tejeda JJ, Diéguez Guach RA. Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. Rev Haban Cienc Méd [en línea].2020[citado 5 Dic 2021]; 19(2): 3254-8.Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/download/3254/2505>
3. Roque Roque L, Iglesias Armenteros A, Bouza Cabrera L, Bello Alpízar J, Menéndez Rodríguez G, Martín Ojeda M. Experiencias de la pesquisa activa estudiantil. Policlínico docente Fabio D´Celmo. Caonao. Cienfuegos. Medisur [en línea]. 2020 [citado 15 Dic 2021]; 18(5):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4738>
4. Vitón Moreno R. Aspectos fisiopatológicos de las manifestaciones gastrointestinales en la COVID-19. Revdosdic[Internet]. 2021 [citado 21 Dic 2021]; 4(3): e189 [aprox. 7 p.].Disponible en: <http://revdosdic.sld.cu/index.php/revdosdic/article/view/189/113>
5. Quintero Marzola ID, Galindo Velásquez HA, Rodríguez Blanco JD. Evidencia de alteraciones gastrointestinales en COVID-19: manifestaciones y teorías en fisiopatología. Rev Colomb Gastroenterol[Internet]. 2020[citado 21 Dic 2021];35(2): 248-255. Disponible en: <https://doi.org/10.22516/25007440.559>
6. Gao QY, Fang JY. Infección por Coronavirus original y tracto gastrointestinal[Internet]. 2020[citado 5 Dic 2021];35(2): 248-255. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12851>
7. Mena Miranda VR. El intestino en el proceso salud-enfermedad[Internet]. 2017[citado 15 Dic 2021];89(2):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/234/122>
8. Merino Rivera JA, Taracena Pacheco S, Díaz Greene EJ, Rodríguez Weber FL. Microbiota intestinal: "el órgano olvidado". Acta Med[Internet]. 2021[citado 5 Dic 2021]; 19 (1): 92-100. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.35366/98577>
9. Yanina Bustos. Microbiota intestinal: origen y desarrollo. Modulación a través de la intervención dietética. Rev Yachay [Internet].2021 [citado 5 Dic 2021] ;(1):53-67. Disponible en: <https://fhu.unse.edu.ar/yachay/n1/Art%25C3%25ADculo%2520Microbiota%2520de%2520Yanina%2520Bustos.pdf>



10. Villanueva M, Faundez R, Godoy M. Manifestaciones gastrointestinales y hepáticas de COVID-19 en niños. Rev Chil Pediatr[Internet]. 2020[citado 15 Dic 2021];91(4):623-630. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.32641/rchped.vi91i4.2484>
11. García Menéndez G. Algunas consideraciones sobre el empleo de probióticos antes, durante y después de la infección por SARS CoV-2. Acta Médica [Internet]. 2020[citado 15 Dic 2021];21(3):e131. Disponible en: <http://www.revactamedica.sld.cu/index.php/act/article/download/131/pdf>
12. Mena Miranda VR. Relación entre el SARS-CoV-2, la microbiota intestinal y la presencia de síntomas digestivos. Rev Cub Pediatr[Internet]. 2021[citado 15 Dic 2021];93(2):e1330. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/download/1330/777>
13. Mendieta González MD, Aguilera Moreira VD. Covid-19 gastrointestinal: otra cara del problema[Internet].Ecuador: Monserrate; 2021[citado 21 Dic 2021]. Disponible en: <http://doi.org/10.5281/zenodo.5557672>
14. Infante Velázquez M. Implicaciones de la infección por el nuevo coronavirus SARS-Cov-2 para el sistema digestivo. Arch Cub Gastro[Internet].2020[citado 21 Dic 2021];1(2):[aprox. 12 p.].Disponible en: <http://revgastro.sld.cu/index.php/gast/article/download/38/119>
15. Cruz Durán A, Fernández Garza NE. Fisiopatología de la COVID-19. Lux Médica [Internet].2021[citado 5 Dic 2021];16(47):[aprox. 10 p.].Disponible en: <https://doi.org/10.33064/47lm20213155>
16. Segura PS, Lázaro YA, Tapia SM, Chaves TC, Sebastián JJ. Afectación del aparato digestivo en la COVID-19. Una revisión sobre el tema. Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2020[citado 05 Dic 2021]Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S021057052030220X>
17. Quispe Medina KM, Mamani Ruelas AS. Microbioma: amigo o enemigo en pacientes con Covid - 19. Rev Postgrado[Internet].2021[citado 15 Dic 2021]; 6(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.26696/sci.epg.0115>
18. Arroyo Moral A. Influencia de la microbiota intestinal en la regulación del sistema inmune[Trabajo Fin de Grado]. España: Universidad Complutense; 2009 [citado 21 Dic 2021]. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/ALBA%2520 ARRO YO%2520DEL%2520MORA.pdf>
19. Caballero Barrios J, Caballero Torres AE. Consideraciones breves sobre microbiota intestinal en la prevención y tratamiento de la covid-19. Rev Cienc Salud[Internet]. 2021



- [citado 21 Dic 2021]; 5(1):38-44. Disponible en: <https://revistas.utm.edu.ec/index.php/QhaliKay/article/view/2722/3046>
20. Castañeda Guillot C. Probióticos, puesta al día Rev Cub Pediatr[Internet]. 2018[citado 21 Dic 2021];90(2):286 - 298. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/500/195>
21. Chalbaud E, Mogollón L. Potencialidades de los probióticos en el escenario de pandemia COVID-19. Rev Invest y Creac Intel[Internet]. 2020 [citado 5 Dic 2021]; 5(3):34-45. Disponible en: <http://fi-admin.bvsalud.org/document/view/nekft>
22. Abreu AT. Dieta, obesidad y microbiota intestinal. Rev Gastro Méx[Internet]. 2021 [citado 15 Dic 2021]; 86(Supl 1):14-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2021.02.004>
23. Alarcón P, Gonzáles M, Castro É. Rol de la microbiota gastrointestinal en la regulación de la respuesta inmune. Rev Med Chile[Internet] 2016[citado 15 Dic 2021]; 144: 910-916. Disponible en: <https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sciarttext&pid=S0034-98872016000700013>
24. Carabaño Aguado I. SARS-CoV-2 y aparato digestivo. Rev Pediatr Aten Primaria [Internet]. 2020 Jun [citado 21 Dic 2021]; 22(86): 189-194. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322020000300014&lng=es