



BENÉMERITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA

**EJE INTESTINO-PULMÓN Y MICROBIOTA INTESTINAL COMO
FACTOR DE COMPLICACIÓN EN COVID-19**

TESIS

Presentada para obtener el grado de
Licenciada en Nutrición Clínica

PRESENTA

pLNC Marian Ortiz Hernández

Director de Tesis:

D en C. Guadalupe Soto Rodríguez

Co-Director de Tesis:

D en C. Enrique Torres Rasgado

Heroica Ciudad de Puebla de Zaragoza, a octubre 2022

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradezco a mis padres; Mario y Angélica, gracias por su paciencia y por entender, respetar y apoyar todas mis decisiones, por acompañarme en cada paso y etapa, pero, sobre todo, por ser mis pilares y apoyo fundamental siempre, gracias a su ejemplo de superación y profesionalismo estoy donde estoy, los amo.

Gracias a mis hermanos Xajaira y Mario por ser mi ejemplo, ver su desarrollo personal y profesional me ha impulsado a luchar por mis objetivos, gracias por sus consejos, por su apoyo y su amor. Espero se sientan orgullosos de mí.

A mi directora de tesis, Dra. Guadalupe Soto Rodríguez, desde la primer clase que tomé con usted supe que sería una docente que marcaría mi carrera universitaria, gracias por confiar en mis capacidades, y por ser siempre honesta, profesional y enseñarme a dar lo mejor de mí, su ejemplo me inspira. La aprecio, admiro y respeto, muchas gracias.

A mi co-director de tesis, Dr. Enrique Torres Rasgado, por ser siempre tan profesional y tener las palabras y observaciones correctas y precisas para mejorar y perfeccionar este trabajo, sus conocimientos y asesoría fueron fundamentales para lograr esto. Lo admiro y respeto, muchas gracias.

Al comité revisor de este trabajo, agradezco infinitamente su disposición y tiempo, sus conocimientos, observaciones y evaluación contribuyen mucho a mi formación profesional, muchas gracias.

Y finalmente, gracias Alan, por ser un compañero leal desde el día uno, has sido mi confidente y apoyo emocional, me has impulsado a dar lo mejor pues me has ayudado a tener más confianza, creer en mis capacidades e incluso a retarme cada vez más sabiendo que puedo salir victoriosa de cada uno de los retos que se ponen enfrente o que decido tomar, tú mejor que nadie sabe todo lo que ha implicado este proceso, gracias por ayudarme a estudiar, por estar presente y por seguir en mi vida.

ÍNDICE GENERAL

ABREVIATURAS.....	6
ÍNDICE DE TABLAS	8
ÍNDICE DE FIGURAS	9
RESUMEN	10
INTRODUCCIÓN	12
Generalidades de la microbiota intestinal.	12
SARS-CoV-2.....	16
Variantes del SARS-CoV-2	18
Epidemiología de COVID-19.....	20
Relación entre sistema inmune y microbiota.....	20
JUSTIFICACIÓN	25
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	26
HIPÓTESIS	27
OBJETIVOS	27
Objetivo general.....	27
Objetivos específicos	27
MATERIAL Y MÉTODOS.....	29
Diseño del estudio.....	29
Ubicación espacio-temporal.....	29
Estrategia de trabajo	29
Muestreo	30
Selección de la muestra.....	30
Diseño y tipo de muestreo	30

Tamaño de la muestra	30
Método de recolección de datos	31
Técnicas y procedimientos.....	31
Análisis de datos	31
Diseño estadístico.....	31
RESULTADOS.....	32
DISCUSIÓN	40
CONCLUSIONES.....	69
PERSPECTIVAS.....	71
BIBLIOGRAFÍA	72

ABREVIATURAS

ABREVIATURA	NOMBRE COMPLETO
SARS-CoV-2	Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2
COVID-19	Enfermedad por el nuevo coronavirus
SDRA	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
ACE2	Enzima convertidora de angiotensina 2
OMS	Organización Mundial de la Salud
VOI	Variant of interest / Variante de interés
VOC	Variant of concern / Variante de preocupación
IL-10	Interleucina 10
TGF- β	Factor de crecimiento transformante beta
TLR	Receptor tipo Toll
GALT	Tejido linfoide asociado con el intestino
AGCC	Ácidos grasos de cadena corta
IL-12	Interleucina 12
IgA	Inmunoglobulina A
S-IgA	Inmunoglobulina A secretora
IFN-1	Interferón tipo 1
GM-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
IL-17 α	Interleucina 17 alfa
CXCL1	El ligando de quimiocinas 1
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
MAMPs	Patrones Moleculares Asociados a Mucosas
SGI	Síntomas Gastrointestinales
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
TMPRSS2	Proteasa transmembrana serina 2
DT2	Diabetes tipo 2
IL-1 β	Interleucina 1 beta
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa

IL-23	Interleucina 23
Treg	Células T reguladoras
IL-8	Interleucina 8
IL-6	Interleucina 6
CXCL-10	Proteína 10 inducida por interferón gamma
CCL2	Ligando 2 de quimiocina
TR	Tracto respiratorio
TGI	Tracto gastrointestinal
nAChR	Receptores nicotínicos
CCR9	Receptor de quimiocinas C-C tipo 9
EFSA	Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria
L. rhamnosus	Lactobacillus rhamnosus
NRS-2002	Nutritional Risk Screening 2002
VGS	Valoración Global Subjetiva
RDA	Ingesta Diaria Recomendada
ESPEN	Sociedad Europea de Nutricional Parenteral y Enteral

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Artículos encontrados en los diferentes buscadores científicos.....	33
Tabla 2. Resultados de la búsqueda realizada en esta investigación, dividiendo los resultados en 3 categorías “Eje intestino-pulmón”, “COVID-19 y microbiota” y “Terapia nutricional en COVID-19”.....	37
Tabla 3. Nutrientes que fortalecen el sistema inmunológico.....	60
Tabla 4. Plan de abordaje para el tratamiento nutricional en el ámbito clínico	67

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Relación entre la microbiota intestinal y la respuesta inmune ante la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19)	15
Figura 2. Estructura típica de un virus CoV.	17
Figura 3. Clasificación OMS de las variantes de SARS-CoV-2.	19
Figura 4. Diagrama de trabajo.	32
Figura 5. Eje intestino-pulmón y disbiosis	41
Figura 6. Alteración de la barrera intestinal por la infección por SARS-CoV-2.....	43
Figura 7. Receptor ACE2 y receptores TMPRSS2 en pulmones e intestino	46
Figura 8. Fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2	48
Figura 9. Modulación de la respuesta inmune pulmonar a través de la microbiota intestinal	51
Figura 10. Fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2 en casos leves y graves de la enfermedad	56
Figura 11. Factores de riesgo y complicaciones relacionadas a una malnutrición en el curso de la enfermedad de COVID-19	58
Figura 12. Administración del probiótico <i>Lactobacillus rhamnosus</i> durante infecciones virales	65
Figura 13. Manejo nutricional en pacientes con COVID-19 hospitalizados, basado en la “Guía ESPEN sobre nutrición clínica en la unidad de cuidados intensivos” .	68

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La infección por SARS-CoV-2 responsable de la enfermedad de COVID-19 ha marcado un precedente histórico en la humanidad, su aparición en el año 2019 marcó un antes y un después, y debido a ello la necesidad de entender a este nuevo virus y estudiar los mecanismos de infección se ha vuelto fundamental dentro de las investigaciones en materia de salud alrededor del mundo. Las manifestaciones clínicas más comunes en casos leves de la enfermedad están relacionadas con el tracto respiratorio, a través de síntomas como dolor de cabeza, fiebre, tos, cansancio, dolor de garganta, anosmia, ageusia, e incluso náuseas, vómito y diarreas, hasta cuadros más complejos como el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), e incluso la muerte. Sin embargo, se ha comprobado que existen receptores de ACE2 (responsables de la unión a la proteína S del virus para generar el proceso infeccioso) en otros órganos distales al pulmón, por ejemplo; el intestino, generando así la hipótesis de que el virus puede entrar a las células y originar la infección a través de una ruta fecal-oral.

OBJETIVO: Determinar la relación entre la microbiota intestinal y la enfermedad de COVID-19, a través del eje intestino-pulmón estableciendo pautas nutricionales como parte del tratamiento preventivo, durante y posterior a la infección.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se diseñó un estudio de revisión sistemática con las siguientes características: observacional, analítico, transversal, retrospectivo. Realizada entre los meses de febrero a octubre de 2022 en modalidad virtual. A través de una búsqueda de artículos en diversas bases de datos: PubMed, Ebsco, Google Scholar y Scopus los cuales cumplieron con los criterios de inclusión requeridos para esta investigación.

RESULTADOS: El análisis de la información recabada en este estudio muestra que existe un estado disbiótico durante la infección por SARS-CoV-2 en la microbiota intestinal y pulmonar, debido a la conexión entre estos órganos a través del eje intestino-pulmón. La modulación de la función inmunológica inducida por este eje genera cambios en la respuesta de estos órganos frente a la infección, a través de

la sobreproducción de citocinas proinflamatorias estableciendo la aparición de diversos síntomas.

Se observaron que existen evidencias que demuestran que un estado nutricional óptimo es un factor pronóstico en la mortalidad de los pacientes con COVID-19, ya que un estado nutricional deteriorado debido a la presencia de comorbilidades como diabetes y obesidad se consideran factores de riesgo importantes para generar una infección mucho más severa. Por lo que, la implementación de estrategias nutricionales de prevención y acompañamiento durante y posterior a la infección es fundamental como parte del tratamiento multidisciplinario para los pacientes con COVID-19.

CONCLUSIONES: La bidireccionalidad entre ambos órganos permite que exista una respuesta inmunológica local y distal, lo que fortalece la teoría de la relación y las modificaciones que ocurren durante la enfermedad debido a una alteración en la microbiota intestinal, ya que un intestino eubiótico puede regular la respuesta inmunitaria en los pulmones a través de la utilización de todos los factores producidos y liberados por una microbiota intestinal saludable, los cuales han demostrado ser de utilidad en la prevención de infecciones virales en los pulmones. La terapia nutricional desde una guía y asesoría óptima en temas de alimentación y estilo de vida saludable hasta la suplementación con probióticos mejoran la respuesta inmunológica ante infecciones virales, estableciendo posibles pautas terapéuticas para el control y manejo de la enfermedad.

INTRODUCCIÓN

Generalidades de la microbiota intestinal.

El término microbiota define a la comunidad de microorganismos vivos reunidos en un nicho ecológico determinado. Una microbiota sana, hace referencia a toda la población de microorganismos que habitan en el organismo del huésped en un estado normal, sin causarle enfermedad. (1)

Cuando existe un equilibrio entre el huésped y toda la población de microorganismos que lo habita, se genera una convivencia benéfica, lo que se conoce como; eubiosis.(2)

Mientras que la disbiosis se ocasiona cuando el medio intestinal se altera a través de un desequilibrio, perturbando el estado simbiótico entre el huésped y la población de microorganismos, provocando enfermedades y respuestas adversas a diferentes componentes del ambiente. (3)

La microbiota intestinal incluye especies nativas y una serie variable de microorganismos transitorios, teniendo aproximadamente de 800 a 1,000 especies bacterianas por individuo, con un 90% de predominio de *Firmicutes* y *Bacteroides* (3). El 10% restante en el adulto lo componen las *Proteobacterias*, *Actinobacterias*, *Fusobacterias* y *Verrucomicrobia* (4). El componente viral está dominado por bacteriófagos que juegan un papel crucial en la configuración del ecosistema, mediante el control de la proliferación de especies dominantes y la transferencia horizontal de genes, mientras se han identificado al menos 20 especies de levaduras en el intestino del adulto sano. (2)

El tracto gastrointestinal tiene un microambiente distintivo en cada compartimento anatómico. En el estómago, gracias al pH ácido solo se desarrollan algunos tipos de bacterias, el intestino delgado tiene niveles más elevados de microorganismos, pero su proliferación es más complicada, debido a factores limitantes como movimientos peristálticos y la secreción de jugos pancreáticos y biliares. (4)

El mayor número de bacterias del tracto gastrointestinal del ser humano reside en el intestino grueso, donde constituyen entre el 35 y el 50% del volumen del

contenido sólido, principalmente por *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, y aumenta en cantidad y complejidad a medida que avanzamos por el tracto gastrointestinal. (1)

La colonización microbiana, y el desarrollo de una microbiota intestinal propiamente dicha comienza en el parto, y evoluciona continuamente, ya que, durante los primeros días de vida, el tracto gastrointestinal de los recién nacidos a término sanos está colonizado por especies anaerobias facultativas, aun cuando pueda existir una exposición limitada a microorganismos durante la etapa fetal. Además, la microbiota intestinal influye en el desarrollo del sistema inmunitario y la homeostasis del individuo, y las primeras fases de colonización son cruciales. (5)

Durante el parto, el recién nacido deja el ambiente intrauterino libre de gérmenes y entra en uno extrauterino altamente poblado. Su formación y composición depende de diversos factores tales como la edad gestacional, el tipo de parto, la alimentación neonatal y factores genéticos. Si el parto se produce por vía vaginal, el tracto gastrointestinal del recién nacido es colonizado por la microbiota vaginal y/o intestinal de la madre y por los microorganismos del ambiente. (1) Las primeras bacterias en colonizar el colon neonatal son cepas de *Escherichia coli* y diversas especies de *Enterococcus*. (6)

Estas bacterias crean un ambiente reductor favorable para el desarrollo de los microorganismos anaerobios, de manera que las *Bifidobacterias* predominan al cabo de la primera semana de vida. (1)

La microbiota intestinal junto con la microbiota pulmonar comienzan a instaurarse después del nacimiento, madurando y aumentando su capacidad funcional durante los primeros años de vida. (7)

Sin embargo, cuando el parto es vía cesárea se afecta negativamente el desarrollo de la microbiota neonatal, ya que es más similar a la flora cutánea materna y está influenciada por el entorno hospitalario, debido a que su establecimiento, depende en gran medida del medio externo, con un menor desarrollo de *Lactobacilos* y *Bifidobacterias*. (5)

Los recién nacidos prematuros presentan niveles reducidos de microorganismos anaerobios, y patógenos potenciales (*Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae*), los niños alimentados con lactancia materna exclusiva muestran dominancia de microorganismos benéficos como las *Bifidobacterias*, en comparación a los niños alimentados con fórmulas, donde destaca la presencia de *Bacteroides*, *Bifidobacterias*, *Clostridios*, *Streptococos* y *Coliformes* en proporciones similares. (1) Y así, con el tiempo, los filos *Bacteroidetes* y *Firmicutes* pasan a ser dominantes para el resto de la vida. (2)

Las *bifidobacterias* y *Clostridium difficile* predominan en los recién nacidos alimentados con lactancia materna exclusiva, y con la introducción de alimentos se empieza a desarrollar una microbiota mucho más diversa, a partir de los dos años, la microbiota del niño va evolucionando hacia la que será la microbiota del adulto, ya que uno de los factores condicionantes se centra en las características de las primeras colonias de bacterias determinadas por el tipo de parto y alimentación. (5) Sin embargo, durante la adolescencia, algunas poblaciones microbianas pueden establecerse definitivamente en el intestino humano. (2)

Las condiciones del medio a colonizar se establecen por factores intrínsecos: como la producción de ácidos estomacales, secreciones pancreáticas y sales biliares las cuales fijarán las condiciones de pH a nivel de las mucosas; la producción de enzimas hidrolíticas, como lisozima y tripsina; la producción de sustancias antimicrobianas propias como defensinas; la motilidad intestinal, la producción de moco. (1)

La dieta genera cambios en la composición de la microbiota, esto se puede llegar a considerar normal pues, mientras el intestino esté equilibrado y sano tiene la capacidad de regresar a su estado previo después de alguna alteración. (2)

La composición de la dieta determina la cantidad de alimento no digerido que puede llegar a nivel intestinal, de tal forma que, influye en el crecimiento y, sobre todo, en las actividades metabólicas de diversas poblaciones bacterianas específicas, aunado a esto, la actividad física, estrés y el uso de fármacos, sobre todo,

antibióticos de amplio espectro, son factores extrínsecos que modulan la respuesta intestinal. (1)

La simbiosis que existe entre el huésped y la microbiota está mediada por diversos factores mencionados anteriormente, y cuando uno de estos factores se altera una disbiosis intestinal puede agravar el cuadro patológico presente o aumentar la susceptibilidad a nuevas enfermedades, incluso en órganos o sitios alejados del intestino, por ejemplo; los pulmones, donde estudios han descrito las alteraciones de la microbiota pulmonar en diversas enfermedades. Demostrando así que la microbiota intestinal influye en la inmunidad pulmonar a través de lo que se conoce como el eje intestino-pulmón. (8)

Particularmente, en la infección por SARS-CoV-2, la cual provoca la enfermedad conocida como COVID-19, donde una de las manifestaciones clínicas graves es la neumonía y la progresión al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), aumentando las respuestas proinflamatorias y debilitando el sistema inmunológico, del cual la microbiota intestinal forma parte, disminuyendo la respuesta antiinflamatoria. (9) En la **figura 1** se establece la participación de la microbiota intestinal en la modulación de la respuesta inmune en la enfermedad de COVID-19, ya que la microbiota intestinal puede influir en la respuesta inmune, lo que afecta la progresión de la enfermedad.

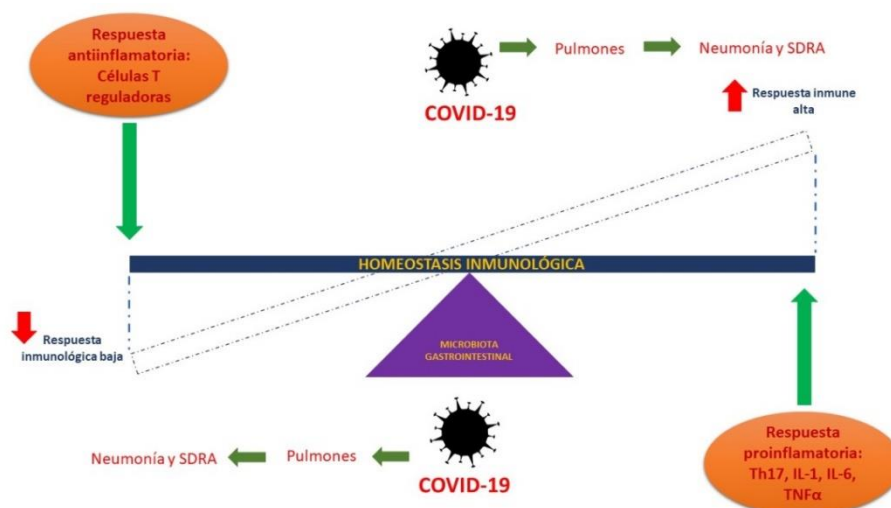


Figura 1. Relación entre la microbiota intestinal y la respuesta inmune ante la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) (9)

SARS-CoV-2

El virus SARS-CoV-2 apareció en China en diciembre del 2019, y es el responsable de enfermedades y síntomas graves en humanos, este virus y provoca una enfermedad llamada COVID-19, que se extendió por el mundo y fue declarada pandemia global por la OMS.

Basado en sus relaciones filogenéticas y estructuras genómicas, SARS-CoV-2 pertenece al género *Betacoronavirus*. (10) Los coronavirus tienen picos en forma de corona que se proyectan desde su superficie, de donde deriva su nombre. (11) La estructura general del virus es compleja, y gracias a los cientos de estudios realizados ahora se conoce el mecanismo de patogenicidad hacia las células, originando una infección grave con secuelas importantes para la salud.

La enfermedad de COVID-19 tiene una tasa de letalidad del 2-3%, siendo más alta entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes con comorbilidades. (12) Superando en gran medida el número de contagios, tiempo y durabilidad de la pandemia, en comparación con otros virus y patógenos altamente transmisibles, representando así, un riesgo elevado para toda la población mundial.

Hay tres o cuatro proteínas virales en la membrana del coronavirus. La proteína estructural más abundante es la glicoproteína de membrana (M). (10) La glicoproteína CoV Spike (S) se adhiere a los receptores celulares en la célula huésped y media su entrada, lo que resulta en la transmisión y patogénesis entre especies. (11)

La proteína S tiene dos subunidades principales; un dominio de unión al receptor (S1; también conocido como RBD) y un segundo dominio (S2) con la membrana de la célula huésped. El proceso de fusión entre el virus y el huésped se desencadena cuando el dominio S1 se une al receptor de la célula a infectar. (13) Clínicamente, los síntomas respiratorios son los más comunes, ya que su transmisión es a través de aerosoles, siendo el tracto respiratorio es el principal blanco de la infección. En términos de funcionalidad, el sistema respiratorio se divide en zonas conductoras y respiratorias, donde se encuentran los alvéolos, las células más vulnerables al ataque del SARS-CoV-2. (14) Cuando el virus se une a las células epiteliales del

tracto respiratorio comienza a replicarse y desplazarse hacia las vías respiratorias, propagándose rápidamente. (15)

El SARS-CoV-2 se une a la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ACE-2), gracias a la unión específica de la proteína Spike S del coronavirus a los receptores de entrada celular de la enzima ACE-2, permitiendo que ingrese e infecte las células. (16)

Se ha demostrado en diversos estudios que la ACE-2 también se expresa de manera difusa en las células endoteliales de arterias y venas, células inmunitarias, esófago, intestino delgado, colon, etc., teniendo así, diferentes dianas susceptibles a la infección. Por lo que, se ha sugerido que una vez presente la infección, el daño en los enterocitos aumenta la permeabilidad intestinal, causando malabsorción y diarrea. (13) (17) La **figura 2** muestra la estructura de un virus CoV, señalando las partes más importantes y características que lo conforman, de tal forma que sea más entendible el proceso fisiopatológico.

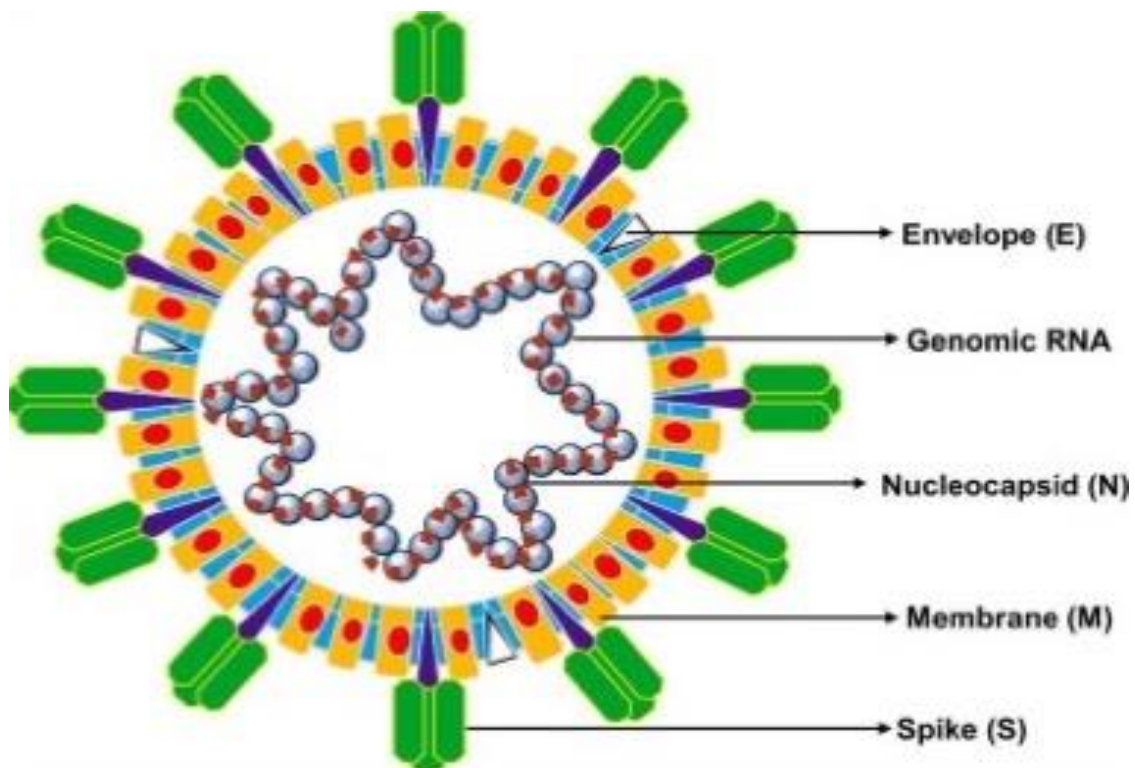


Figura 2. Estructura típica de un virus CoV. (13)

Para que el virus complete la entrada en la célula después de este proceso inicial, la proteína Spike S debe ser preparada por una proteasa. Una vez que el virus entra en la célula y la envoltura viral se fusiona con la membrana de la célula huésped, el genoma se transcribe y luego se traduce. (10) Según los datos clínicos, el período de incubación general de todos los pacientes es de casi 1 a 14 días. Las manifestaciones clínicas incluyen fiebre, dificultad para respirar y lesiones infiltrativas pulmonares en la radiografía de tórax. (18)

Algunos pacientes también experimentan otros signos como dolor de garganta, dolor de cabeza, mialgia, fatiga y diarrea. (11) La alta carga viral durante la fase inicial de la enfermedad sugiere que los pacientes podrían ser más infecciosos durante este período y podría explicar la alta transmisibilidad del SARS-CoV-2. (12)

La infección por SARS-CoV-2 se manifiesta con síntomas de insuficiencia respiratoria, debido a la unión, replicación y alta migración del virus por todo el tracto respiratorio, causando una fuerte respuesta inmunitaria a través de una tormenta de citocinas que a su vez generan síndrome de dificultad respiratoria aguda e insuficiencia respiratoria, que se considera la principal causa de muerte en pacientes con COVID-19. (15)

Los síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómito, dolor abdominal, diarrea y anorexia son comunes en los pacientes con COVID-19, además, este virus es homólogo de un virus anterior llamado SARS-CoV el cual provocó una brote similar en el año 2003, donde más del 20% de los pacientes tenían diarrea, por lo que, la presencia de estos síntomas durante la enfermedad de COVID-19 no es inesperada. (17)

Variantes del SARS-CoV-2

El proceso evolutivo del virus es inevitable, dando paso a la aparición de mutaciones mucho más resistentes, letales y con diferentes cuadros sintomatológicos, al cambiar su patogenicidad, transmisibilidad y virulencia, proporcionando ventajas para el virus.

Desde la identificación inicial del SARS-CoV-2, hasta el 21 de julio de 2021, se han compartido, a nivel mundial, más de 2,438,680 secuencias genómicas completas a

través de bases de datos de acceso público. (19) La **figura 3** que se muestra en esta sección expone el listado de variantes de preocupación y variantes de interés enlistados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 29 de noviembre de 2021, incluyendo una nueva variante de preocupación, nombrada como Ómicron, ya que se identificaron casos en diversos países con una alta probabilidad de propagación.

Clasificación OMS de las variantes de SARS-CoV-2	Denominación OMS	Linaje Pango*
Variantes de preocupación (VOC)	Alfa	B.1.1.7 [≠]
	Beta	B.1.351
	Gamma	P.1
	Delta	B.1.617.2 [§]
	Ómicron	B.1.1.529
Variantes de interés (VOI)	Lambda	C.37
	Mu	B.1.621

Figura 3. Clasificación OMS de las variantes de SARS-CoV-2. (19)

El genoma del SARS-CoV-2 es de tipo ARN, la replicación del virus tiene tasas de error, lo que significa que, al momento de transcribirse de una cadena a otra, ocurren diferentes secuencias y mutaciones, algunos tipos de ARN cuentan con la capacidad de corregirse sin acumular mutaciones perjudiciales, pero, en comparación con otros ARN virales el SARS-CoV-2, tiene una alta probabilidad de generar mutaciones, aumentando así, la variaciones intraespecie y la transmisión entre especies. (20)

En febrero de 2021 la OMS, propuso definiciones sencillas y operativas para clasificar a las variantes de interés (VOI *variant of interest*) y variantes de preocupación (VOC *variant of concern*), y en mayo de 2021 se anunciaron las

nuevas denominaciones con un lenguaje más fácil de recordar y manejar ante el público en general. (19)

Epidemiología de COVID-19

Al 31 de agosto de 2022, a nivel mundial se han reportado 599,825,400 casos confirmados (644,248 casos nuevos) y 6,469,458 defunciones (1,866 nuevas defunciones). En México se confirmaron 7,032,024 casos totales y 329,536 defunciones totales por COVID-19 presentando un predominio en mujeres (53.2%) con una mediana de edad en general de 38 años. En el estado de Puebla se han reportado un total de 936 casos confirmados al 01 de septiembre de 2022. Tomando en cuenta que, se consideran como casos activos aquellos casos positivos que iniciaron con sintomatología en los últimos 14 días.(21)

Relación entre sistema inmune y microbiota

El intestino, además de las funciones metabólicas, tiene también un papel muy importante en la regulación endócrina e inmune.

La variedad de especies que habitan en el intestino está relacionada directamente con procesos inmunológicos y con la diferenciación celular de los mismos, por ejemplo, *Bacteroides fragilis* promueve la diferenciación de linfocitos T, la producción de Interleucina 10 (IL-10) y la secreción de polisacáridos que cohesiona la barrera intestinal, *Clostridium* favorece la expresión de Factor de crecimiento tumoral beta (TGF- β) en el colon y la secreción de Inmunoglobulina E (IgE) lo que tiene efectos benéficos en la inducción de la respuesta inmune. (22)

La exposición a un microorganismo puede ocasionar tres resultados: colonización transitoria; colonización permanente y provocar una enfermedad. (1) La microbiota intestinal ejerce un importante efecto sobre la respuesta inmune del humano, por lo tanto, el funcionamiento normal del sistema digestivo e inmunológico depende de la presencia de la microbiota simbiótica. (3)

La diversidad de especies en la microbiota es muy grande, pero existen algunas especies que deben mantenerse controladas por las especies comensales, ya que factores externos como la alimentación pueden promover su crecimiento, alterando

el epitelio, la permeabilidad intestinal y la translocación bacteriana, de esta forma se estimularán procesos inflamatorios. (23)

El tracto gastrointestinal es una barrera de defensa que está constituida por diferentes células que impiden el paso de patógenos y su contacto con el sistema inmune. La mayor proporción de la microbiota se encuentra en el colon, y la barrera de defensa incluye enterocitos (90-95%), células enteroendócrinas, células caliciformes, células M y células Paneth. Cada célula tiene una función específica, por ejemplo, las células caliciformes secretan glicoproteínas de mucina, que se ensambla en el intestino grueso, generando 2 capas de moco, donde una de sus funciones se centra en impedir el paso de ciertos microorganismos, evitando que un gran número de patógenos atraviesen la capa más externa. Por otro lado, en el intestino delgado, las células de Paneth secretan péptidos antimicrobianos, que inhiben el crecimiento de determinadas bacterias y, por tanto, su contacto directo con el epitelio. (2)

El epitelio intestinal se compone de una sola capa densa de enterocitos a lo largo de las vellosidades de la cripta y se caracteriza por uniones intercelulares estrechas. (6)

La barrera intestinal es muy importante en la protección ante microorganismos patógenos y sus toxinas, la proporción de bacterias benéficas, debe de ser más alta ayudando a la permeabilidad intestinal a través de las células M de las placas de Peyer, lo que favorece el mantenimiento de la homeostasis y las respuestas tolerogénicas inducidas por la mayor diferenciación hacia perfiles T reguladores que secretan IL-10 y TGF- β , citocinas que regulan la respuesta y mantienen un ambiente antiinflamatorio. (23)

La microbiota intestinal desempeña funciones importantes sobre la respuesta inmune, la mucosa del intestino tiene la capacidad de responder a una infinidad de antígenos gracias a la inmunidad adquirida o adaptativa, pero también existe la inmunidad innata, la cual representa la primera defensa del organismo, heredada y desarrollada desde el nacimiento. (3)

Las interacciones entre la microbiota y las células del sistema inmune innato se producen a través de receptores de reconocimiento de patrones moleculares microbianos (PRR), estos estímulos activan tanto las funciones de barrera como la síntesis de otros mediadores, como citocinas, favoreciendo el desarrollo de tolerancia a antígenos inocuos. (2)

Los receptores de reconocimiento de patrones incluyen a los receptores tipo Toll (TLR), que son receptores transmembrana. Muchas de estas uniones tienen un efecto agonista, lo que permite su unión y por ende una respuesta más específica. (3)

Frente a una infección viral, la respuesta inmunológica innata es la primera línea de defensa al iniciar una cascada de señalización gracias a los patrones moleculares microbianos (PRR), en específico, los receptores tipo Toll 3,7 y 8, previniendo la propagación de cualquier patógeno extraño, además TLR7 reconoce varios virus de ARN monocatenario, incluido el SARS-CoV-2. (24)

En la mucosa intestinal, el tejido linfoide asociado a mucosas (GALT) comprende los folículos linfoides aislados que se encuentran ubicados a lo largo de la submucosa del intestino, los parches de las criptas que se ubican en el fondo de las criptas intestinales y las placas de Peyer, estas últimas, representan el tipo de GALT más organizado y compartimentalizado. La microbiota evita la colonización de patógenos, mantiene la función de barrera y favorece la inmunorregulación y la tolerancia. (23)

Aunque en la actualidad no existe mucha información acerca del proceso inmunitario de la microbiota intestinal en otros sitios extraintestinales, algunos estudios en ratones han demostrado que la hematopoyesis en un estado normal y bajo un estado de infección está influenciada por la microbiota a través de los ligandos TLR y NLR circulantes, además otros mediadores importantes de la diafonía entre la microbiota y el sistema inmunológico son los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), generando después del proceso de fermentación la regulación de la hematopoyesis, así como la actividad de las células inmunes

circulantes. Además, de que también se ha demostrado que la microbiota regula críticamente las respuestas inmunitarias antimicrobianas en el pulmón. (7)

La microbiota intestinal tiene una predominancia de *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, y en el pulmón encontramos principalmente a las *Bacteroidetes*, *Firmicutes* y *Proteobacterias*, que de forma normal viven de manera mutualista con el huésped, beneficiándose de nutrientes y ejerciendo funciones importantes de fermentación, además que la creciente evidencia indica el papel crítico de la detección constitutiva de microbios y sus metabolitos para mantener la homeostasis del sistema inmunológico, ya que una comunidad microbiana equilibrada en el intestino es de gran importancia para la salud. En los últimos años se ha demostrado que la microbiota intestinal puede afectar la inmunidad pulmonar, a través de una interacción que permite el paso de endotoxinas, metabolitos microbianos, citocinas y hormonas, conocido como el eje intestino-pulmón, a través del torrente sanguíneo que conecta el intestino con el pulmón, trabajando de forma bidireccional. Así, cuando la inflamación ocurre en el pulmón, este eje puede inducir cambios en la microbiota intestinal y viceversa. (25)

La barrera intestinal permite la interacción entre los antígenos de la microbiota y el hospedero y se compone de una espesa capa mucosa, células secretoras de Inmunoglobulina A (IgA) y péptidos antimicrobianos y una barrera epitelial fuertemente unida. (22)

La inmunoglobulina A secretora (S-IgA), producida por las células plasmáticas ubicadas en las placas de Peyer y en la lámina propia, favorece tanto el mantenimiento de las bacterias comensales como la neutralización de patógenos invasores. (6)

La mucosa del tracto gastrointestinal se compone de un epitelio en columna que contiene células inmaduras y adultas maduras. Las células inmaduras predominan en la porción baja de las vellosidades y su función es primariamente secretora. Las células maduras se localizan en la parte superior de las vellosidades y su función es fundamentalmente absorptiva. También sirven como puerta protectora entre la luz intestinal contaminada y el ambiente estéril del organismo. (1)

La alteración y debilitamiento de la barrera intestinal puede provocar la traslocación hacia el torrente sanguíneo de los microorganismos de microbiota intestinal o de sus elementos antigénicos. (22)

Las células dendríticas migran desde la lámina propia de los órganos linfoides secundarios para regular la inmunidad intestinal, dependiendo de cuáles sean los componentes de la cepa bacteriana, las células dendríticas serán estimuladas, conduciendo a una respuesta mediada por la secreción de interleucinas 12 (IL-12) y de una respuesta tipo Th1, o por la secreción de IL-10 y una respuesta tipo Th2. Todo esto demuestra que la composición de la microbiota ayuda a mantener la homeostasis inmunológica. (6)

JUSTIFICACIÓN

La microbiota intestinal tiene una gran relevancia en la salud en general, ya que su equilibrio asegura un buen funcionamiento no sólo del tracto gastrointestinal, sino también, del sistema inmune. Las funciones más conocidas se enfocan en la absorción, fermentación y asimilación de nutrientes que puedan modular la respuesta inflamatoria, desarrollando una respuesta inmunológica más efectiva y regulada, evitando así una sobreactivación. En la actualidad se ha reconocido la importancia de la microbiota intestinal en la salud pulmonar, a lo que se conoce como eje intestino-pulmón, y que tiene un papel preponderante en el desarrollo de enfermedades como asma, alergia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e incluso cáncer pulmonar, por lo que es necesario realizar un abordaje del papel de este eje intestino-pulmón, y en específico de la participación de la microbiota intestinal en el desarrollo de la infección por SARS-CoV-2 y COVID-19.

Además, la infección provocada por el virus SARS-CoV-2 ocasiona disfunciones importantes en la salud como un incremento en la ansiedad y depresión, fatiga, disnea, cuya recuperación es lenta. Sin embargo, se ha demostrado que la microbiota intestinal está jugando un papel importante en el desarrollo de las patologías antes mencionadas. Es por esto, que la presente investigación tiene como objetivo abordar a través de una revisión sistemática, la relación y efecto entre la infección por SARS-CoV-2, la respuesta inmune, y la microbiota intestinal desde un enfoque nutricional.

La utilidad de este estudio se basa en poder determinar la relación del eje intestino-pulmón en la enfermedad de COVID-19, con la finalidad de poder disponer de información que sienta las bases y precedentes para desarrollar estrategias nutricionales necesarias en la población que presente la enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hasta finales del mes de agosto de 2022 se han reportado 6,469,458 defunciones a nivel mundial. Aunque se ha demostrado que la vía de entrada de esta enfermedad es por medio de la invasión de las vías aéreas altas hay diversos estudios donde se ha mostrado que puede atacar a diversos órganos o sistemas, como es el caso del sistema gastrointestinal. La gravedad de la infección por el virus SARS-CoV-2 tiene una relación directa con el estado nutricional, ya que las deficiencias de algunos micronutrientes, la presencia de comorbilidades y el estado nutricional de los pacientes con COVID-19 influyen en la respuesta inmunitaria frente a la infección. Además, el equilibrio de la microbiota intestinal juega un papel importante frente a la defensa de diversas patologías, y diversos estudios demuestran que una disbiosis intestinal puede tener repercusiones en el tracto gastrointestinal y respiratorio en presencia de infecciones bacterianas y virales. Una microbiota intestinal saludable y equilibrada es muy importante en las funciones inmunológicas y de salud, mediando respuestas inmunitarias a nivel distal, incluido el pulmón, de donde surge el eje intestino-pulmón, el cual permite entre otras cosas, el paso de diversas células como citocinas entre estos dos órganos, induciendo así procesos inflamatorios en uno de ellos cuando el otro se encuentra alterado, dando como resultado un desequilibrio, e impactando de forma directa la diversidad de la microbiota y alterando los procesos metabólicos e inmunológicos que derivan de ella. Existen muchos posibles mecanismos de relación en este eje, por lo que estudiarlo es de mucha relevancia para poder ofrecer un tratamiento nutricional óptimo. Los cambios conformacionales de la microbiota intestinal durante la infección pueden tener repercusiones en la salud incluso después de la enfermedad de COVID-19, causando inflamación, aumento en la permeabilidad intestinal y ciertos síntomas como diarrea, fatiga y alteraciones del sueño, por lo tanto, la homeostasis del cuerpo puede verse afectada, comprometiendo la defensa ante esta y otras enfermedades. Por lo que surge la siguiente pregunta:

¿La microbiota intestinal influye en el eje intestino-pulmón, lo que provoca que los pacientes afectados por SARS-CoV-2 presenten una disbiosis intestinal y un aumento en los síntomas?

HIPÓTESIS

Una disbiosis intestinal altera el eje intestino-pulmón, que se relaciona con las complicaciones en pacientes infectados por SARS-CoV-2

OBJETIVOS

Objetivo general

- Determinar la relación entre la microbiota intestinal y la enfermedad de COVID-19, a través del eje intestino-pulmón identificando si una disbiosis intestinal favorece la infección por el virus SARS-CoV-2, facilitando el tratamiento nutricional desde la nutrición y medicina basada en evidencias.

Objetivos específicos

- Planear una estrategia de búsqueda estructurada y organizada en los siguientes buscadores: PubMed, Ebsco, Google Scholar y Scopus, con los términos que puedan identificar microbiota intestinal, SARS-CoV-2, COVID-19 y alteraciones intestinales.
- Examinar las bases de datos consultadas, seleccionando la literatura científica que sea de utilidad para llevar a cabo una revisión estructurada con los términos que identifiquen microbiota intestinal, SARS-CoV-2 y COVID-19.
- Identificar las publicaciones e investigaciones más relevantes para el estudio, analizando la relación entre la infección por SARS-CoV-2 y la microbiota intestinal.

- Relacionar los cambios en la microbiota intestinal que puedan favorecer el establecimiento del virus SARS-CoV2.
- Obtener información sobre el eje intestino-pulmón para conocer su participación en COVID19.
- Comparar y organizar la información obtenida para la realización de este trabajo, analizando e integrando los datos más relevantes para explicar las alteraciones intestinales a raíz de COVID-19.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó una revisión sistemática con las siguientes características: observacional, analítico, transversal, retrospectivo.

Ubicación espacio-temporal

La elaboración de la tesis se llevó a cabo de forma virtual debido a la contingencia sanitaria actual.

Estrategia de trabajo

Para demostrar la hipótesis de este proyecto de investigación se planeó realizar en 3 fases, con la finalidad de poder estructurar de una manera más ordenada toda la información, y así optimizar y establecer períodos de tiempo adecuados.

Fase 1.

La etapa 1 se centró en planificar la estrategia de búsqueda de la literatura correspondiente, utilizando las siguientes palabras como variables de investigación: microbiota intestinal, SARS-CoV-2, COVID-19, eje intestino-pulmón y alteraciones gastrointestinales, empleando diferentes conectores booleanos para mejorar la búsqueda.

Se definió a la población de estudio, como aquellos pacientes que se hayan recuperado de la infección y que presente alteraciones gastrointestinales.

Se exportaron los artículos al programa Mendeley que sirvió como recurso electrónico de citas y almacén de información.

Fase 2.

- 1) Se revisó de forma exhaustiva todas las publicaciones seleccionadas y almacenadas.
- 2) Se excluyeron los estudios que no encontraron relación entre microbiota intestinal y la infección por SARS-CoV-2, o que no hablen del eje intestino-pulmón.

Fase 3.

- 1) Se analizaron nuevamente todos los artículos y publicaciones seleccionadas, asegurando que sean de utilidad, para así comenzar la recopilación de datos específicos.
- 2) Se redactó el proyecto de tesis final.

Muestreo

Definición de la unidad de población

Se realizó la búsqueda de acuerdo a las palabras claves establecidas, en diversas bases de datos: PubMed, Ebsco, Google Scholar y Scopus, sin limitación en la cantidad de artículos, pero tomando en cuenta que las bibliografías sean recientes, en específico de los años 2018-2021. Se considerarán los artículos relevantes o pioneros en cada caso, sin importar el año de publicación, pero no serán mayores a un 10% de la bibliografía.

Selección de la muestra

La muestra fue amplia, y tan grande como los resultados de la búsqueda electrónica, con la finalidad de obtener la mayor información y oportunidad de analizar y considerar estudios y artículos adecuados, indexados y de interés para esta investigación.

Diseño y tipo de muestreo

Se realizó un estudio observacional, analítico, tipo revisión sistemática de carácter observacional, transversal y prospectivo, con una muestra seleccionada de estudios que cumplan con las condiciones solicitadas.

Tamaño de la muestra

La muestra se determinó por el diseño de muestreo no probabilístico a conveniencia del estudio y con respecto de los resultados obtenidos en la fase 1 del proyecto.

Método de recolección de datos

La recolección se obtuvo de las siguientes bases de datos: PubMed, Ebsco, Google Scholar y Scopus a través de plataformas digitales con acceso a internet.

Se exportaron a un archivo específico los datos de cada artículo divididos por cada base de datos, contando con el título, autor (es), año, resumen, datos generales de la publicación como la revista, etc. Así, a través de Mendeley como recurso principal para citar las referencias bibliográficas podremos recolectar todos los estudios de interés para esta revisión.

Una vez filtrada y organizada la información se procedió a extraer los datos más representativos e importantes de cada estudio, con la finalidad, de poder contar con información puntual y de interés para este trabajo.

Técnicas y procedimientos

Utilizando una de las bases de datos a la vez PubMed, Ebsco, Google Scholar y Scopus se realizó la búsqueda electrónica con los términos definidos anteriormente, exportando toda la información a una base de datos específica, considerando los criterios de búsqueda y las fases descritas previamente.

De esta base de datos se eliminaron estudios repetidos o que no se hayan analizado con detenimiento, evitando incluir estudios que no cuenten con relevancia para esta revisión.

Posteriormente, se extrajo la información y puntos clave que permitieron estructurar el trabajo, teniendo en consideración las variables descritas y su relación entre sí como tema principal de cada estudio.

Análisis de datos

La revisión de esta base de datos estuvo a cargo de todos los participantes de este protocolo, con la finalidad de asegurar y evaluar que el trabajo cuente con estudios de calidad y evitar sesgos.

Diseño estadístico

No aplica para este estudio

RESULTADOS

El primer objetivo específico de este trabajo fue realizar una búsqueda en diferentes bases de datos, para encontrar información que relacione el eje intestino-pulmón con COVID-19 y las alteraciones intestinales provocadas por el virus SARS-CoV-2.

La **figura 4** se representa la metodología de búsqueda que se utilizó en las diferentes bases de datos para encontrar artículos de relevancia, que relacionaran la microbiota intestinal con la enfermedad de COVID-19.

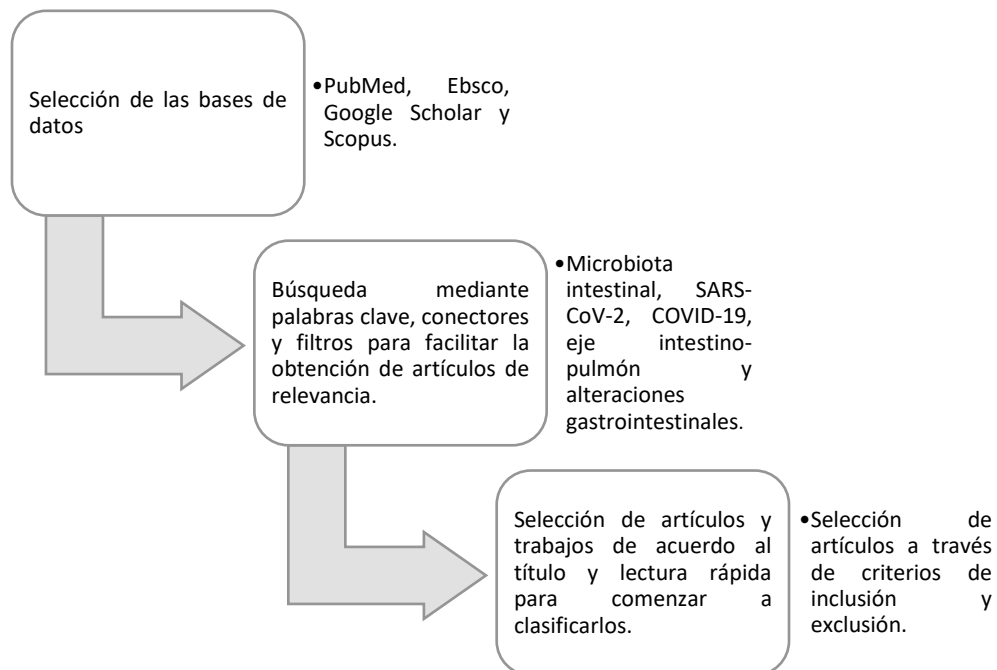


Figura. 4. Muestra los pasos que se realizaron para llevar a cabo la búsqueda y selección de los artículos científicos para llevar a cabo este proyecto de investigación.

Todos los artículos fueron divididos en tres categorías para comenzar su revisión, con la finalidad de tener una mejor organización, las cuales se clasificaron en carpetas digitales bajo los siguientes nombres: Eje intestino-pulmón (5 artículos),

COVID-19/SARS-CoV-2 y microbiota intestinal (20 artículos), Enfermedad de COVID-19 y terapia nutricional (12 artículos).

El segundo y tercer objetivo de este trabajo se centró en examinar e identificar las publicaciones más relevantes que traten de forma exhaustiva, clara y concisa la relación que existe entre el eje intestino-pulmón y la respuesta intestinal asociada a la infección por SARS-CoV-2.

Se encontraron publicaciones en su mayoría recientes, con no más de 2 años de publicación en temas relacionados a la interacción de la microbiota intestinal y el virus (24 artículos), además de la respuesta inmunológica y nutricional (13 artículos). **(Ver Tabla 1).**

Tabla 1. Artículos encontrados en los diferentes buscadores científicos.				
PubMed	Scopus	Ebsco	Google Scholar	repetidos
32	3	1	1	34

La búsqueda de artículos que hablaran del eje intestino-pulmón mostró resultados de trabajos con máximo 5 años de publicación, quedando seleccionados 5 artículos por cumplir con los criterios de inclusión requeridos en este trabajo.

La mayoría de los artículos seleccionados y clasificados en las diferentes carpetas digitales cubren con los criterios de inclusión, y los trabajos que han sido excluidos principalmente se han eliminado debido a que no muestran relación con la enfermedad de COVID-19 (1 artículo) y no corresponde a la población de estudio. (1 artículo).

Como parte de las estrategias de selección, lectura y análisis de información se realizó una tabla con los artículos que cumplen con los criterios de inclusión, donde se han registrado los siguientes datos: Nombre del autor, base de datos de donde fue extraído el trabajo, año de publicación, país donde se publicó y los hallazgos principales y más relevantes de ese trabajo, resumiendo puntos e ideas principales

con la finalidad de poder organizar la información, facilitando la lectura, comprensión y relación de las variables que se están estudiando.

Una característica importante dentro de esta tabla (**Tabla 2**) es la organización de la información, ya que también está dividida por categorías, optimizando el orden de todos los datos, encontrando un apartado para los artículos que hablan, estudian y explican la relación de la microbiota intestinal con la microbiota pulmonar (eje intestino-pulmón), otro donde se encuentran los artículos que explican los mecanismos inmunológicos, moleculares y metabólicos implícitos dentro de la infección por SARS-CoV-2, su fisiopatología y relación con la aparición y desarrollo de síntomas gastrointestinales, y un último apartado donde se han clasificado a aquellos trabajos que hablan de la terapia nutricional, las opciones hasta ahora estudiadas, conocidas e implementadas para combatir infecciones virales dando pie al planteamiento de terapias mucho más específicas en el caso de COVID-19.

El objetivo principal de este trabajo es determinar la relación entre la microbiota intestinal y la enfermedad de COVID-19, a través de artículos que expliquen y hablen del eje intestino-pulmón, donde se encontraron algunos datos relevantes, algunos de los cuales se señalan a continuación, pero que se desarrollarán completamente durante la discusión:

- La microbiota intestinal influye en la inmunidad pulmonar a través del eje intestino-pulmón, debido a una red bidireccional donde los cambios inducidos en uno de los órganos afectan al otro.
- Los microorganismos en cada uno de los órganos son diferentes, sin embargo, el filo *Bacteroidetes* y *Firmicutes* son de los principales que prevalecen y se comparten en ambos órganos.
- Los factores producidos y liberados por una microbiota intestinal saludable, a través de la fermentación de la fibra dietética, ácidos grasos de cadena corta (AGCC), y otros metabolitos, ayudan a prevenir infecciones de tipo viral en los pulmones.
- Las comorbilidades, el envejecimiento y consumo de antibióticos generan disbiosis intestinal, lo que a su vez deteriora el funcionamiento de la

microbiota intestinal y repercute en las defensas inmunológicas del pulmón, aumentando la susceptibilidad a infecciones respiratorias y COVID-19.

- La reducción en la ingesta de fibra y AGCC, altera directamente a las células epiteliales intestinales, disminuye la disponibilidad de oxígeno (O₂) generando una sobreproducción de citocinas proinflamatorias, disbiosis intestinal y trastornos gastrointestinales durante las infecciones virales.
- La alteración de las funciones inmunológicas debido a una infección respiratoria viral puede generar infecciones bacterianas secundarias, además, los cambios de la microbiota intestinal (producción de citocinas proinflamatorias, inapetencia, bajo consumo de fibra y AGCC) pueden aumentar la translocación bacteriana y desencadenar inflamación sistémica y disfunción orgánica. Es decir, al alterar la homeostasis intestinal, las infecciones virales respiratorias conducen a una sobreinfección bacteriana.

Los resultados dentro de esta investigación sobre la relación de los cambios de la microbiota intestinal con el virus SARS-CoV-2 y en el desarrollo de COVID-19 nos señalan lo siguiente:

- El virus SARS-CoV-2 se transmite por vía aérea, sin embargo, se han reportado casos con presencia de síntomas gastrointestinales en algunos pacientes, además de comprobar la presencia y excreción prolongada del virus en muestras de materia fecal.
- Se ha visto que un intestino eubiótico regula la respuesta inmunitaria en los pulmones, y que, por el contrario, un intestino en estado de disbiosis afecta respuesta inmunitaria y sobreactiva la replicación del virus.
- La entrada del virus al intestino es a través de la ACE2, que se expresa en diferentes tejidos endoteliales, alterando la función inmunológica, y genera procesos inflamatorios en las mucosas provocando una disbiosis, lo que, a su vez, altera mecanismos de defensa innata, iniciando así una cascada de señalización proinflamatoria.
- La disbiosis inducida por este virus genera una tormenta de citocinas y marcadores proinflamatorios, incrementando la severidad de la infección.

- La disbiosis intestinal observada en diversas patologías como diabetes, hipertensión, obesidad, e incluso aspectos como la edad etc., agrava el desequilibrio intestinal, las cuales son enfermedades presentes en la mayoría de los pacientes infectados por el SARS-CoV-2 agravando la desregulación de la respuesta inmune.
- La infección compromete a la población de simbioses beneficiosos, sobre todo *Bifidobacterium*, y, al mismo tiempo genera un aumento significativo de bacterias proinflamatorias como *Clostridium hathewayi*, *Actinomyces viscosus* o *Bacteroides nordii*, las cuales se han correlacionado con el grado en la severidad de la enfermedad.
- Algunos estudios evidenciaron la presencia de bacterias intestinales patógenas en los pulmones de pacientes con casos fatales de COVID-19.
- Se cree que la vía de transmisión fecal-oral es una vía poco estudiada y de gran relevancia, ya que diferentes estudios han encontrado presencia de SARS-CoV-2 en heces fecales aún después de resultados negativos de pacientes recuperados.

Dentro de los resultados que se encontraron en referencia al eje intestino-pulmón, y los cambios de la microbiota en la enfermedad de COVID-19 se señala lo siguiente:

- El daño a la barrera intestinal debido a la infección genera inflamación y disbiosis, lo que a su vez puede desencadenar una inflamación sistémica afectando a órganos distales como los pulmones y el cerebro.
- La invasión de estos órganos puede generar neuro inflamación debido a la infiltración viral lo que compromete más al intestino y pulmones.
- La bidireccionalidad del eje intestino-pulmón modula la función y respuesta inmunológica, por lo que, los cambios la composición de la microbiota de alguno de estos órganos puede efectuar respuestas y cambios.

- La sobreproducción de citocinas proinflamatorias debido a la infección por SARS-CoV-2 genera daño inmunitario intestinal y la estimulación y reclutamiento de otras células inmunitarias como los neutrófilos, estableciendo la aparición de síntomas gastrointestinales como la diarrea.
- Se ha visto que los pacientes que presentan síntomas gastrointestinales suelen tener más complicaciones como el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).

Tabla 2. Resultados de la búsqueda realizada en esta investigación, dividiendo los resultados en 3 categorías “Eje intestino-pulmón”, “COVID-19 y microbiota” y “Terapia nutricional en COVID-19”.		
Eje intestino-pulmón		
Autor, año	País	Hallazgos
Shruti Ahlawat 2020 (26)	India	<ul style="list-style-type: none"> • Las alteraciones en la microbiota intestinal como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) generan cambios en los pulmones al disminuir la función pulmonar. • El SARS-CoV-2 ha demostrado más afinidad por el receptor ACE2 que otros virus homólogos. • Los coronavirus infectan el tracto gastrointestinal gracias a la expresión de ACE2 y de TMPRSS2 en enterocitos.
Valentin Sencio 2021 (27)	Francia	<ul style="list-style-type: none"> • Las infecciones respiratorias virales, como la influenza, alteran las funciones de las células inmunes pulmonares lo que lleva a infecciones bacterianas secundarias. • La infección por SARS-CoV-2 altera la barrera intestinal, lo que lleva a la propagación sistémica de bacterias, endotoxinas y metabolitos microbianos.
Carlos Castañeda Guillot 2021 (28)	Cuba y Ecuador	<ul style="list-style-type: none"> • El eje intestino-pulmón establece relación bidireccional de naturaleza microbiana e inmunológica.

		<ul style="list-style-type: none"> • La participación de metabolitos intestinales, como los liposacáridos producidos por los ácidos grasos de cadena corta: butírico, propiónico y acético, son una vía decisiva para comprender la modulación de órganos a distancia.
COVID-19 y Microbiota		
Kai Hilpert 2021 (29)	Brasil	<ul style="list-style-type: none"> • La disbiosis en el microbioma intestinal puede influir en el sistema inmunitario, los pulmones y el cerebro a través del eje intestino-pulmón y el eje intestino-cerebro.
Dan-Cristian Vodnar 2020 (30)	India	<ul style="list-style-type: none"> • Dado que el virus puede replicarse tanto en el tracto respiratorio como en el gastrointestinal, puede transmitirse fácilmente a través de la ruta fecal-oral. • Estudios clínicos recientes señalan que la diarrea se manifiesta en el 2% al 50% de los casos de COVID-19, y este síntoma puede aparecer en ausencia, preceder o acompañar a los síntomas respiratorios.
Yongjian Wlu 2021 (31)	China	<ul style="list-style-type: none"> • Dos componentes normales de la microbiota pulmonar; <i>Granulicatella</i> y <i>R. mucilaginoso</i>, se identificaron enriquecidos en las heces de los pacientes, lo que probablemente sea un reflejo de la migración de microorganismos extraintestinales al intestino.
Terapia nutricional		
Philip C. Calder 2021 (32)	Reino Unido	<ul style="list-style-type: none"> • La nutrición modula al sistema inmunológico, a través del aporte de micronutrientes (vitamina A, E, D, C y B, Zinc, Selenio, Cobre, Hierro, Magnesio) los cuales regulan el metabolismo de las células inmunitarias, tienen funciones antibacterianas o antivirales y proporcionan sustratos para la microbiota intestinal que a su vez modula el sistema inmunitario.

		<ul style="list-style-type: none"> • Las deficiencias de micronutrientes afectan la inmunidad tanto innata como adquirida y aumentan la susceptibilidad a las infecciones.
Aurélien Trompette 2018 (33)	Suiza, Australia	<ul style="list-style-type: none"> • Se sabe que una dieta rica en fibra mejora la salud intestinal y reduce la inflamación tanto en el intestino, y tejidos periféricos como el pulmón. • La fibra dietética puede alterar el metabolismo de las células T CD8 + para acelerar y mejorar la función efectora.
Julio Villena 2020 (34)	Estados Unidos	<ul style="list-style-type: none"> • Algunas cepas inmunobióticas son capaces de marcar una diferencia en la respuesta del huésped a las infecciones virales respiratorias. • La administración de <i>L. rhamnosus GG</i> redujo el riesgo de infecciones de las vías respiratorias superiores y los días de tratamientos con antibióticos. • La intervención nutricional con la conocida cepa inmunobiótica <i>L. caseiShirota</i> disminuyó los episodios infecciosos respiratorios y los días acumulados con síntomas por persona. • Se demostró que la cepa inmunobiótica <i>L. rhamnosus CRL1505</i>, administrada en un yogur, mejoró la inmunidad de las mucosas y redujo la incidencia y gravedad de las infecciones virales intestinales y respiratorias.

DISCUSIÓN

Eje intestino-pulmón

Desde el 2010 se han descrito alteraciones en la microbiota intestinal en afecciones pulmonares, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística y asma, lo que sugiere que la microbiota intestinal determina la salud pulmonar, pero que también participa en la enfermedad, y modifica la inmunidad pulmonar a través de lo que se conoce como el eje intestino – pulmón. Es importante notar que es un eje bidireccional, por lo que los cambios en la microbiota pulmonar también pueden afectar a la intestinal. (8)

La relación existente entre el pulmón y el intestino se produce entre distintos reinos (bacteriano, viral y fúngico) con la finalidad de mantener su homeostasis, estableciendo relaciones con el huésped y microbio-microbio generando efectos locales y distantes, para así mediar la respuesta inmune **(Ver Figura 5)**, ya que se ha comprobado que la microbiota intestinal puede tener repercusiones en enfermedades respiratorias y viceversa. (28)

Los pulmones que se consideraban previamente como un lugar estéril, tienen una microbiota específica, distinta de la intestinal, aunque ambas son similares a nivel de phylum (*Bacteroidetes* y *Firmicutes* predominan en el intestino, mientras que *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, y *Proteobacteria* lo hacen en el pulmón), difieren a nivel de la composición de las especies bacterianas presentes. (8,35) *Faecalibacterium prausnitzii* y *Bacteroides thetaiotaomicron* están en intestino, pero no en pulmón, mientras que *Haemophilus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Streptococcus spp.*, y *Veillonella spp.*, por el contrario, están en pulmón, pero no en intestino. (8)

Los pulmones, por tanto, son influenciados por señales de la distante microbiota intestinal (36); se ha establecido en algunos modelos animales, que el uso de antibióticos, ya sea de amplio espectro o dirigidos, afectan de manera negativa la respuesta a infecciones tanto sistémicas como respiratorias (27), esto genera, una alteración significativa en la microbiota intestinal, debilita la respuesta inmunológica,

tanto innata como la adaptativa (37) y hace que los ratones sean más susceptibles a los patógenos respiratorios y genera alteraciones en su perfil de citocinas. (8) Pero también una infección viral generará cambios transitorios en la microbiota, que pueden observarse hasta 14 días después de la infección, aun cuando el virus no se encuentre localmente en el intestino, por ejemplo, varios estudios han destacado que la microbiota intestinal impacta en la producción de interferón (IFN) tipo 1 en los pulmones, los cuales controlan infecciones virales, incluido el síndrome respiratorio agudo severo, presente en la enfermedad de COVID-19. (27)

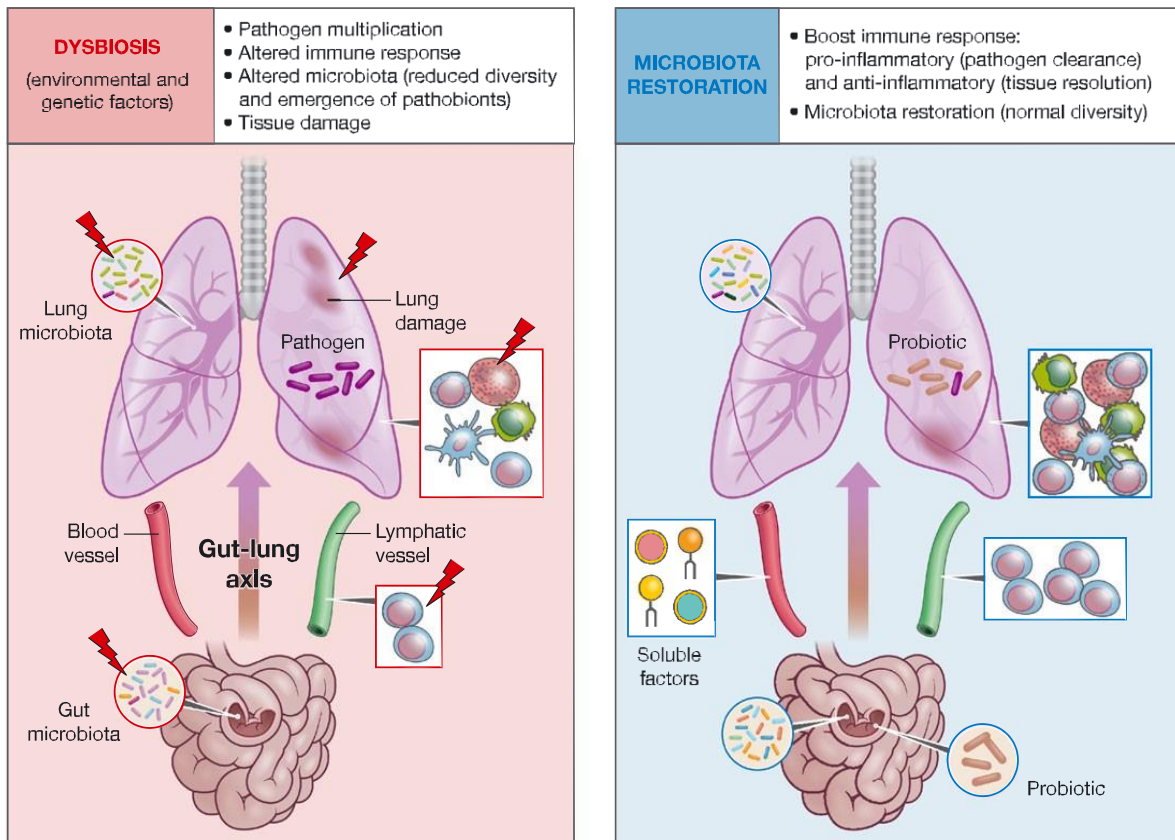


Figura 5. Imagen tomada del artículo “The role of the lung microbiota and the gut–lung axis in respiratory infectious diseases” de A. Dumas, el cual explica que cuando existe una infección se genera disbiosis debido a que la diversidad de bacterias “buenas” se ve alterada y los microorganismos patógenos pueden a través del eje intestino pulmón migrar al intestino y/o pulmones, alterando todo el proceso de la respuesta inmunológica.(8)

En un modelo murino de influenza se ha demostrado una diferencia significativa en cuanto al contenido de *Bifidobacterium pseudolongum* y *Bifidobacterium animalis* en la microbiota intestinal, entre aquéllos ratones que sobrevivieron con respecto a los que fallecieron, es decir la severidad de la influenza se relaciona con la respuesta de la microbiota intestinal, y la administración oral de uno o ambas cepas, redujo la severidad de la infección, mostrando la importancia del eje intestino – pulmón. (35)

En la tuberculosis la diversidad bacteriana esta alterada, lo que puede correlacionarse con el progreso de la enfermedad, *Actinobacteria* y *Proteobacteria* se encuentran aumentadas en pacientes con tuberculosis recurrente, por el contrario, muestran una disminución de *Bacteroidetes*, con respecto al grupo control, lo cual demuestra que la eubiosis es benéfica para la recuperación y la prevención de la recurrencia de la tuberculosis. (38)

Por otro lado, durante la infección por SARS-CoV-2 se ha comprobado la reducción de familias productoras de butirato, como *Ruminococcaceae* y *Lachnospiraceae*, con una mayor abundancia de bacterias oportunistas (**Ver Figura 6**), como *Streptococcus*, *Rothia* y *Actinomyces*, *Collinsella aerofaciens* y *Morganella morganii*, así como *Streptococcus infantis* (un abundante colonizador en el tracto respiratorio superior), a través de muestras fecales de pacientes con COVID-19 con una alta infectividad por el virus. (27)

El SARS-CoV-2 disminuye la producción de butirato proveniente de las familias *Ruminococcaceae* y *Lachnospiraceae* (*Roseburia*), así como un aumento en patógenos oportunistas y una depleción de microorganismos beneficiosos, efecto que se presentó durante toda la estancia hospitalaria y que permaneció incluso después de la remisión de los síntomas respiratorios. (39)

En niños diagnosticados con asma se encontró una disminución en *Akkermansia muciniphila* y *Faecalibacterium prausnitzii* comparados con el grupo control ambas especies suprimen la inflamación al incrementar la expresión de Interleucina 10 (IL-10) y disminuir a la interleucina 12 (IL-12). (40)

En niños con fibrosis quística existe una reducción de *Bacteroides*, *Firmicutes*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium adolescentis* y *Eubacterium rectale*, y un incremento en *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Veillonella dispar*, *Clostridium difficile*, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Escherichia coli* mostrando similitud al perfil encontrado en la enfermedad de Crohn, lo que sugiere una relación entre el eje intestino-pulmón y la patogénesis de la enfermedad, dado el aumento de *Streptococcus* en niños con inflamación intestinal que parece ser específico de la fibrosis quística. (41)

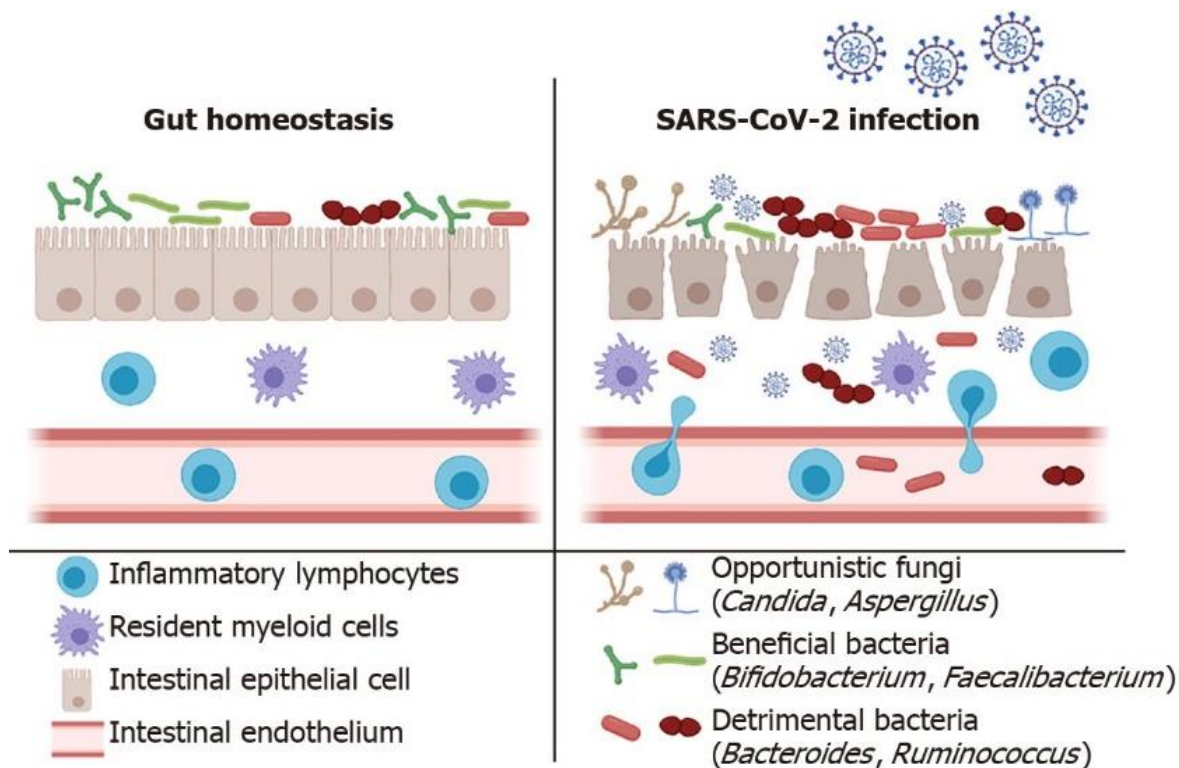


Figura 6. Imagen tomada del artículo “Therapeutic implications of SARS-CoV-2 dysregulation of the gut-brain-lung axis” de S. D Johnson, que señala una respuesta inmune proinflamatoria que altera la barrera intestinal a raíz de la infección por SARS-CoV-2, generando un desequilibrio de la microbiota intestinal, el cual conduce a disbiosis y a la traslocación de microorganismos oportunistas. (42)

El IFN tipo 1 ha sido señalado como el principal inductor en la alteración generada de la respuesta inmune respiratoria, al modificar la señalización directamente en el estroma pulmonar, ya sea por tratamiento con antibióticos o con trasplante fecal. (43) El IFN tipo 1 (α/β) es una potente citocina, que estimula transcripcionalmente

genes efectores y limita la replicación viral del SARS-CoV-2.(44) *Clostridium orbiscindens* un microorganismo asociado a la microbiota humana, incrementa la señalización del IFN tipo 1 mediante el metabolito desaminotirosina (DAT), resultante de la digestión de flavonoides provenientes de plantas, es capaz de difundir hacia torrente sanguíneo y llegar hasta los pulmones y preparar al sistema inmune innato, promoviendo la síntesis de genes estimulados por IFN en los pulmones, así la desaminotirosina aumentó la señalización de IFN tipo 1 a través del receptor IFN- α/β . (27)(45) lo que evidencia que mediante la alimentación y la modificación de la microbiota humana, es posible alterar la respuesta inmune a nivel pulmonar.

Por lo tanto, los metabolitos liberados por una microbiota intestinal saludable preparan y protegen a los pulmones contra las infecciones respiratorias virales, mientras que factores como el envejecimiento y las comorbilidades están asociados con la alteración de la función de la microbiota intestinal y una mayor susceptibilidad a las infecciones respiratorias.

Otro mecanismo relacionado con la alteración inmunológica pulmonar generado por la microbiota intestinal es una reducción en la producción del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), el cual estimula la eliminación de patógenos y el aclaramiento por los macrófagos alveolares a través de la señalización extracelular regulada por cinasas, la producción intrapulmonar de GM-CSF en respuesta a la infección es regulada por la microbiota intestinal vía Interleucina 17 alfa(IL-17 α). (46)

El butirato alimenta a las células epiteliales del colón, por lo que una disminución en los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) debido a la disminución en el consumo de alimentos ricos en fibra altera el metabolismo de estas células, explicado en parte por la falta de apetito durante las infecciones virales debido a la sobreproducción de citocinas proinflamatorias. (27)

La estimulación de la microbiota intestinal con una dieta alta en fibra es capaz de aumentar la hematopoyesis en médula ósea, generando un incremento de macrófagos, pero una disminución en su producción del ligando de quimiocinas 1

(CXCL1), lo que disminuye el reclutamiento de neutrófilos y la inmunopatología durante la infección; además esta dieta alta en fibra incrementa la función efectora de los linfocitos T CD8+, ambos mecanismos se realizan mediante AGCC, disminuyendo así el tiempo de infección (33). De igual forma se encontró que este tipo de dieta disminuye el riesgo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y mejora la función pulmonar, sugiriendo una mejora en la actividad de las bacterias beneficiosas, una mejora en la integridad epitelial, y un aumento en la producción de AGCC. (35)

Algunos autores han descrito mecanismos para explicar el impacto de la microbiota sobre la inmunidad mucosa: (25)(34)

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

COVID-19 y Microbiota

Existe evidencia científica de que el virus SARS-CoV-2 no sólo se multiplica en los pulmones sino también en el tracto gastrointestinal (**Ver figura 7**), generando un estado de disbiosis, el cual favorece a la tormenta de citocinas proinflamatorias característica de la enfermedad de COVID-19. (47)

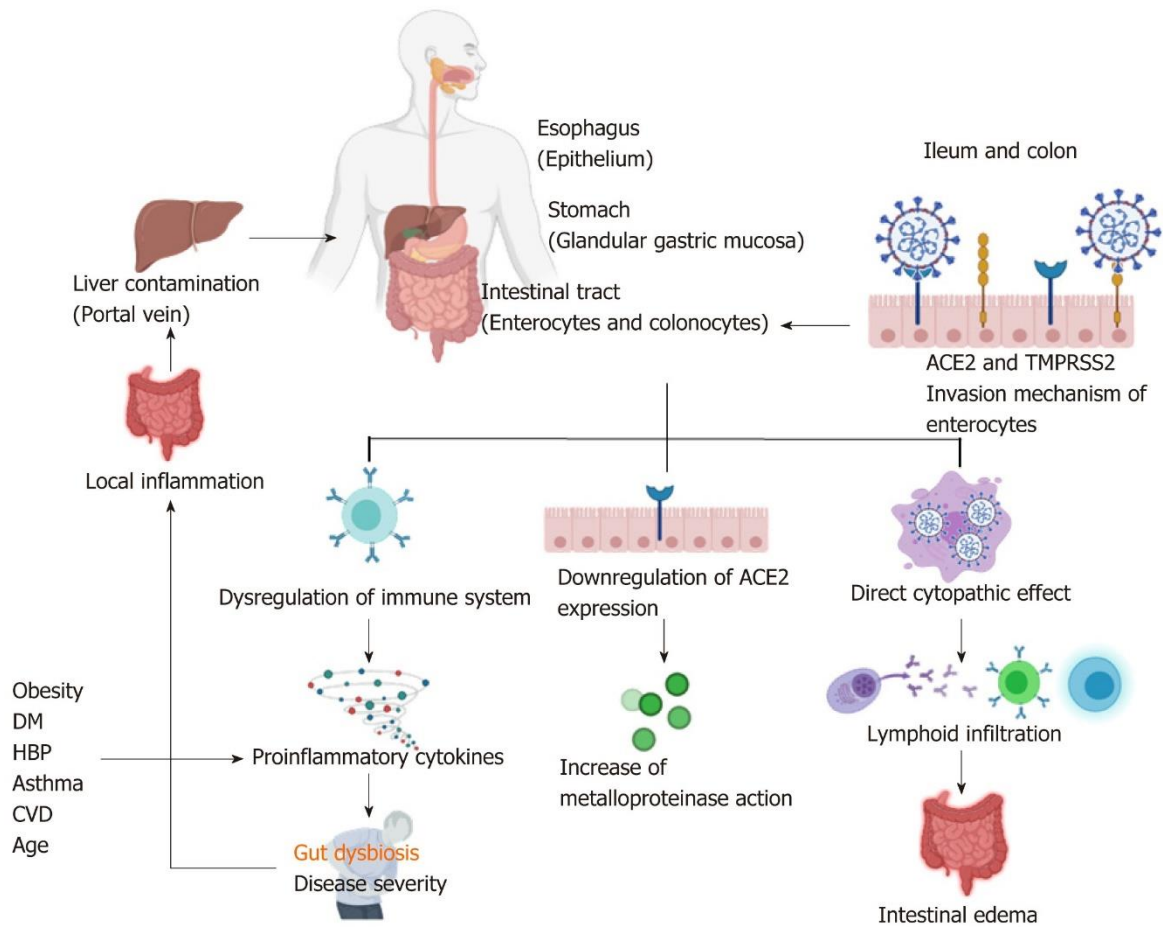


Figura 7. Imagen tomada del artículo “Inflammatory effect on the gastrointestinal system associated with COVID-19” de P. Delgado-González, donde se observa que en diferentes órganos (como los pulmones y el intestino) se expresan los mismos receptores que pueden mediar la infección, y que la infección por SARS-CoV-2 puede comenzar desde el intestino gracias al receptor de ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2), a los receptores TMPRSS2, a través de 3 pasos; 1. Desregulación del sistema inmune a través de la expresión de citocinas proinflamatorias (que a su vez pueden estar influenciadas y estimuladas por enfermedades y comorbilidades como la obesidad, diabetes, hipertensión, asma, enfermedades cardiovasculares y otros factores como la edad generando disbiosis intestinal). 2. Disminuye la expresión del receptor ACE2 lo que altera a su vez la

respuesta inmune. 3. Se ejerce un efecto citopático directo (Cambios estructurales de la célula debido a la infección) alterando la integridad intestinal. (48)

Los síntomas gastrointestinales (SGI) se encuentran entre los más frecuentes en los pacientes infectados con SARS-CoV-2, donde un 59.1% de los afectados presenta diarrea. (49) náuseas (34.1%) y vómito (15.9%), aunque no se vio un efecto de estos SGI con relación a la mortalidad, si lo hubo en la admisión a cuidados Intensivos (UCI), esto es, a mayor SGI aumenta la admisión a UCI, aunque no hay diferencias significativas en los marcadores inflamatorios entre pacientes con o sin SGI, se reporta que los pacientes sin SGI tienen el doble de posibilidad de recuperarse comparados con aquéllos con SGI (50)(51), si bien no existe una explicación clara de por qué estas diferencias entre pacientes con y sin SGI, es posible que la replicación viral en el tracto GI induzca mayores complicaciones clínicas haciendo más difícil la recuperación. (51)

Hasta el momento, el mecanismo fisiopatológico exacto de la infección no está del todo descrito, sobre todo, el mecanismo molecular exacto con el que el SARS-CoV-2 produce daño gastrointestinal. Diferentes estudios han demostrado una gran similitud (cerca del 80%) entre el SARS y el SARS-CoV-2, mostrando tropismo por el tracto gastrointestinal, al detectar muestras del virus SARS-CoV-2 en muestras de materia fecal de pacientes infectados y con diarrea. **(Ver Figura 8)** (48)

En el tracto gastrointestinal (TGI), la barrera epitelial protege contra microorganismos patógenos, mantiene la tolerancia a los antígenos alimentarios, y además está involucrada en funciones inmunes sistémicas y pulmonares. Así, cuando existe un daño, estos microorganismos a través del torrente sanguíneo se trasladan a órganos distantes como los pulmones ocasionando alteraciones como septicemia o síndrome de dificultad respiratoria aguda. El SARS-Cov-2 puede infectar el tracto gastrointestinal, donde existe una alta carga de replicación de virus, principalmente en las células epiteliales del intestino, ya que se ha encontrado la presencia del virus en el TGI, desde el esófago, estómago, duodeno y recto, además en muestras fecales de pacientes con COVID-19.(52)

La principal vía de entrada del virus es a través del tracto respiratorio, y el mecanismo de transmisión es a través de gotas grandes que contienen una carga viral lo suficientemente alta. **(Ver Figura 8)** En general, todos los coronavirus codifican una glicoproteína de superficie y una proteína espiga que se une a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) de la célula huésped y permite la entrada del virus. La proteína espiga (S) del SARS-CoV-2 tiene una gran afinidad por la ACE2 humana, volviéndola la entrada principal. (48) Sin embargo, para que la infección ocurra también se requiere a la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2), las cuales tienen una coexpresión elevada en el epitelio del esófago y en los enterocitos de absorción del íleon y colon, tanto es sujetos sanos y con COVID-19. **(Ver Figura 7 y 10)** (52)

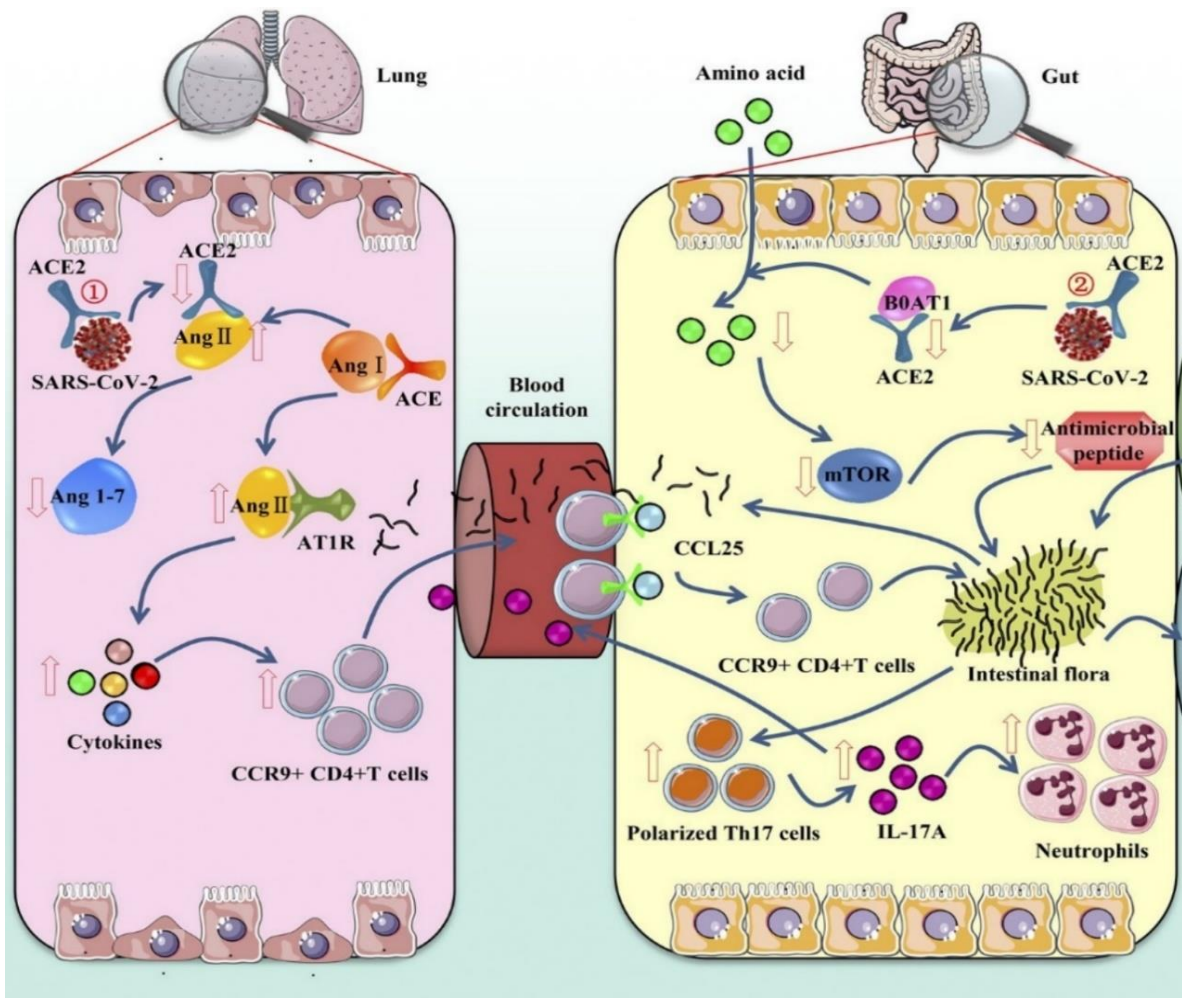


Figura 8. Imagen tomada del artículo “The mechanism and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19” de Qing Ye, aquí se muestra

la serie de pasos que ocurren durante la infección por el sars-cov-2. 1. El virus se une a ACE2 para ingresar al pulmón. 2. Se acumula angiotensina II y disminuye angiotensina 1-7. 3. Se liberan citocinas y aumentan las células TCCR9+CD4+. 4. CCL25 recluta a células T del receptor de quimiocinas CC tipo 19 (CCRP)+CD4+, en el intestino delgado. 5. En el intestino la microbiota alterada promueve la polarización de las Th17, la IL-17A provoca el reclutamiento de neutrófilos. 6. Las bacterias patógenas y las citocinas proinflamatorias ingresan al pulmón a través del torrente sanguíneo exacerbando la inflamación pulmonar.(53)

La disbiosis presente en diabetes tipo 2 (DT2), obesidad, hipertensión, enfermedad coronaria, participa en la alteración de la respuesta inmune en respuesta al SARS-CoV-2 (Figura 10), lo que favorece la diseminación de la enfermedad y la severidad, esta disbiosis y el daño epitelial induce la expresión de ACE2, aumentando la replicación viral en el TGI y su diseminación, lo que explicaría por qué los pacientes con mayores SGI tienen una peor prognosis. Lo que aunado a la disminución en la variedad de la microbiota, la alteración inmune y en el aclaramiento viral, afecta las interacciones entre la microbiota intestinal y el sistema inmune en mucosas, afectando finalmente la respuesta inmunológica contra el virus. (54)

Existe una relación directa entre la carga fecal de SARS-CoV-2 con la mortalidad, no así con la severidad de la enfermedad (50) la presencia del virus en heces fecales se mantuvo como positiva aproximadamente 5 semanas después de que las pruebas respiratorias por PCR, se reportaran como negativas (55) incluso en pacientes que no presentaron diarrea, lo que señala que el SARS-CoV-2 no se limita a pulmones, sugiriendo una transmisión fecal-oral. También existe una diferencia en las citocinas fecales entre pacientes con COVID-19 y sanos, donde los primeros muestran altos niveles de IL-8, pero bajos de IL-10, algunos mostraron aumento en IL-1b, y TNF- α , aunque no de manera consistente, mientras que el nivel de IL-23 tiene una relación directa con la severidad de la infección.(50)

El primer estudio que demostró el papel de la disbiosis intestinal en pacientes infectados por SARS-CoV-2 proviene de China, donde se demostró la disminución drástica de microorganismos benéficos como *Faecalobacterium (F.) prausnitzii*, *Roseburia* y *Lachnospiraceae*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Collinsella*

aerofaciens, y *Eubacterium rectale* (*E. rectale*), y al mismo tiempo un aumento significativo de bacterias proinflamatorias como *Clostridium hathewayi*, *Actinomyces viscosus* o *Bacteroides nordii*. (47) (56)

Los pacientes afectados por COVID-19 muestran una menor diversidad bacteriana de simbiontes beneficiosos, y un incremento en las bacterias oportunistas como *Streptococcus*, *Rothia*, *Veillonella*, y *Actinomyces* (57).

Mientras que la disbiosis generada por SARS-CoV-2 en especial muestra un enriquecimiento con microorganismos como *Ruminococcus gnavus*, *Ruminococcus torques*, y *Bacteroides dorei* (*B. dorei*) *Bacteroides vulgatus* que están implicadas en el Síndrome de intestino irritable y la colitis ulcerativa, que son de importancia en la disfunción intestinal y aumentan la susceptibilidad a COVID-19. (42)

Se ha establecido una correlación positiva de la severidad de COVID-19 con los valores basales iniciales de *Coprobacillus*, *Clostridium ramosum*, y *Clostridium hathewayi*, durante el periodo de la hospitalización hay un aumento de los microorganismos oportunistas como *Candida albicans*, *C. auris*, *Aspergillus flavus* y *A. niger*, y una disminución de los comensales beneficiosos. (58) Tal disbiosis persiste incluso después de que las pruebas mediante toma nasal resultan negativas y no se presentan síntomas. Mientras que hay una correlación negativa con la carga de SARS-CoV-2 en el mismo periodo con *Bacteroides dorei*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides massiliensis*, y *Bacteroides ovatus*, que regulan negativamente la expresión de ACE2 en las muestras fecales de los pacientes, y una correlación indirecta con la abundancia de *Faecalibacterium prausnitzii* y la severidad de la infección; estos aspectos sugieren que las alteraciones de la microbiota fecal se asocian con los niveles fecales de SARS-CoV-2 y con la severidad de COVID-19. (59)

De manera muy interesante las muestras fecales con SARS-CoV-2 de alta infectividad presentan una mayor abundancia de especies como *Collinsella aerofaciens*, *Collinsella tanakaei*, *Streptococcus infantis*, *Morganella morganii*, que se caracterizan por una elevada capacidad de síntesis de novo de nucleótidos y aminoácidos, y de la glucólisis, mientras que aquéllos pacientes con baja o nula

infectividad muestran un aumento de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta como *Parabacteroides merdae*, *Bacteroides stercoris*, *Alistipes onderdonkii* and *Lachnospiraceae bacterium 1_1_57FAA*, lo que sugiere que la infectividad viral, puede estar influenciada por la capacidad funcional de la microbiota intestinal, además de un papel beneficioso al competir con el SARS-CoV-2 a nivel intestinal. (59)

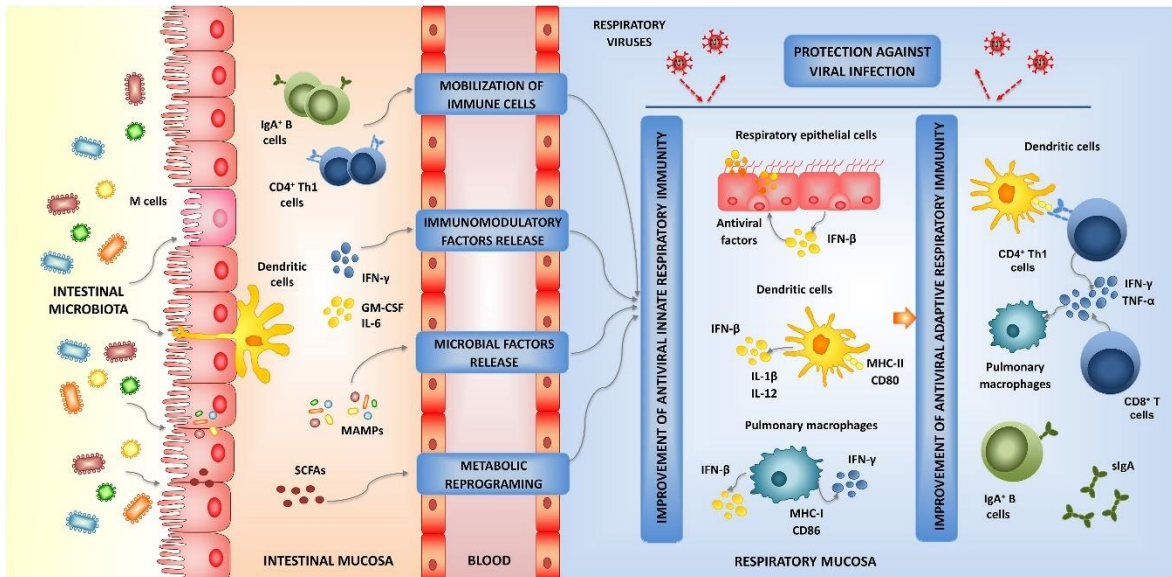


Figura 9. Imagen tomada del artículo “The Modulation of Mucosal Antiviral Immunity by Immunobiotics: Could They Offer Any Benefit in the SARS-CoV-2 Pandemic?” de J. Villena, donde se señala como la microbiota intestinal modula la respuesta inmune viral en el pulmón, este mecanismo propone que existe una inmunomodulación distal inducida por la microbiota intestinal. A través de los dibujos se puede observar la influencia de la microbiota en la mucosa intestinal con la producción de todos los metabolitos y componentes saludables de un intestino equilibrado, además de la participación de cada uno de ellos a nivel sistémico a través del torrente sanguíneo, llegando así a sitios distales como los pulmones, influenciando la respuesta inmune innata y adaptativa frente a la infección por SARS-CoV-2. (34)

En el área de Bologna, Italia a través de secuenciación 16S rRNA, se observó una disminución en la diversidad bacteriana en pacientes COVID-19 comparados con el grupo control, afectando principalmente a los dos filos dominantes Firmicutes y Bacteroidetes, por el contrario *Enterococcaceae*, *Coriobacteriaceae* *Lactobacillaceae*, *Veillonellaceae*, *Porphyromonadaceae* y *Staphylococcaceae*

mostraron un enriquecimiento, entre las cuales destacan algunas bacterias oportunistas; los pacientes que ingresaban a UCI mostraban una sobreexpresión de *Enterococcus*, mientras que aquéllos que no ingresaban reportaron *Streptococcus*, *Oscillospira*, *Blautia*, *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae* y *Clostridiales*. Los pacientes críticamente enfermos de COVID-19 mostraron principalmente al género *Enterobacteriaceae*, particularmente *Klebsiella*. Este incremento es relevante dado su potencial patogénico, su resistencia intrínseca a muchos antimicrobianos empleados comúnmente y su habilidad para adquirir resistencia rápidamente contra, casi todos los antibióticos, aunado a su capacidad potencial de translocarse a través de las barreras epiteliales comprometidas hacia la circulación sanguínea, lo que puede relacionarse con la severidad de COVID-19. En el mismo estudio se encontró que la disminución de Bacteroidetes, tiene una relación inversa con las cargas fecales de SARS-CoV-2 en heces fecales, sugiriendo una relación con la expresión de ACE2. (60)

Una infección COVID-19 severa genera un aumento en la permeabilidad de las uniones estrechas, y en la translocación de bacterias hacia torrente sanguíneo, lo que se correlaciona con mayores niveles de marcadores de inflamación sistémica y una activación de la respuesta inmune, una alteración en los marcadores de función intestinal, del metaboloma y de las rutas metabólicas de la glucosa, lo cual sugiere que esta alteración en la función intestinal contribuye a la severidad de COVID-19 **(Ver Figura 7 y 9)**. Tales modificaciones se agravaron cuando la enfermedad alcanzó niveles más severos, llegando a un aumento de dos veces la permeabilidad en pacientes fallecidos **(Ver Figura 10)**. (61)

Los (AGCC) son metabolitos inmunomoduladores, que mantienen y refuerzan la integridad epitelial intestinal para disminuir la inflamación en el TGI y TR al incrementar la diferenciación y disminuir la permeabilidad de las uniones estrechas, como se mencionó anteriormente, durante la infección por SARS-CoV-2 se incrementa la permeabilidad, lo que se asocia con un peor pronóstico clínico, incluyendo una falla multiorgánica **(Ver Figura 9)**. Estos AGCC producidos por la microbiota intestinal influyen el estado inflamatorio del paciente, y la respuesta

inmune tanto innata como adaptativa, empleando el sistema mesentérico linfático para la translocación de bacterias ya sea intactas o sus metabolitos a través de la barrera intestinal. (62) En especial el butirato, mediante la vía mTOR-S6K, disminuye la diferenciación de las células T y la expresión de citocinas, al tiempo que aumenta la expresión de Foxp3, estimulando así la diferenciación hacia células Treg, inhibe la actividad de NF- κ B y estimula la señalización antiinflamatoria incluyendo IL-8 e IL-10. (42) Se ha demostrado que la microbiota intestinal de pacientes graves incluso con pruebas PCR negativas tienen niveles más elevados de *Ruminococcus gnavus*, *Ruminococcus torques* y *Bacteroides dorei* y una disminución dramática de *F. prausnitzii*, *bifidobacteria* y *Eubacterium rectale*. *F. prausnitzii* que constituye aproximadamente el 5-15% del microbioma intestinal sano y que se sabe es un importante productor de butirato, el cual bloquea la vía de señalización de NF-kappa-B en las células, una vía de señalización proinflamatoria. (47)

En pacientes hospitalizados por COVID-19, la depleción de algunas especies bacterianas se relaciona con un incremento en la concentración de citocinas proinflamatorias como TNF- α , CXCL-10, CCL2, e IL-10, indicando que estas especies disminuidas, como *B. adolescentis*, *F. prausnitzii*, *E. rectale*, *R. (Blautia) obeum* y *D. formicigenerans*, pueden participar en la prevención de una inflamación exacerbada, ya que han probado reducir la respuesta inflamatoria en otras enfermedades. Por ejemplo *F. prausnitzii*, induce una presensibilización de las células Treg en células del colon que secretan IL-10, por lo que se considera que la persistencia de síntomas incluso 80 días después del inicio de los síntomas de COVID-19 están relacionados con una disbiosis en la microbiota intestinal. (56)

Sin embargo, SARS-CoV-2 genera una depleción de las bacterias productoras de AGCC como *Parabacteriodes merdae*, *Bacteriodes stercoris*, y *Lachnospiraceae bacterium*. (59) Dado que los AGCC mejoran la integridad de la barrera hematoencefálica reducen la respuesta glial inflamatoria, incrementan la neurogénesis, la disbiosis generada por el SARS-CoV-2 y su afecto sobre la producción de estos ácidos, pueden contribuir a los síntomas neurológicos como la

pérdida del olfato, los dolores de cabeza persistentes, y otras alteraciones características de la infección, aunque los mecanismos no están totalmente comprendidos.(42). Por tanto, una microbiota intestinal alterada puede predisponer a los pacientes a infecciones microbianas secundarias y a la diseminación del virus a otras partes del cuerpo. (9)

Se ha propuesto que dentro de la patogénesis de la enfermedad de COVID-19 el triptófano puede verse comprometido debido a que el virus SARS-CoV-2 puede interferir con su absorción. El triptófano estimula la vía mTOR para la producción de péptidos antimicrobianos, los cuales ayudan a mantener la homeostasis intestinal, además de requerir a ACE2 a nivel intestinal para regular la expresión de transportadores de aminoácidos neutros, por lo tanto, con la infección por SARS-CoV-2 y la competencia por estos receptores ACE2, se provoca una deficiencia de triptófano y por ende una menor producción de péptidos antimicrobianos. (48)

La evidencia disponible señala que el TGI de los pacientes infectados con SARS-CoV-2 puede actuar como un nicho fértil para una replicación viral persistente, ya que es capaz de infectar a los enterocitos maduros ACE2+, en el intestino delgado, esta infección entérica conduce a la disrupción de la barrera intestino-sanguínea, generando una dispersión de bacterias, endotoxinas, y metabolitos microbianos que comprometen la respuesta inmune del hospedero y potencian una alteración fisiológica severa, llevando finalmente a un choque séptico (**Ver Figura 6**). Es por ello que los desórdenes previamente existentes en la microbiota intestinal empeoran la infección por SARS-CoV-2 debido a la pérdida de la integridad y funcionalidad de ACE2 que altera la barrera intestinal exacerbando la disbiosis.(54)

Los cambios en la composición y función de la microbiota generan cambios en el tracto respiratorio a través del sistema inmune de mucosas, del mismo modo las alteraciones en la microbiota respiratoria afectan el tracto digestivo a través de la regulación inmune. La infección por SARS-CoV-2 genera que las células T CD4+ efectoras lleguen al intestino mediante el receptor 9 de quimiocinas de tipo CC (CCR9) mediante el eje intestino-pulmón, lo que genera daño intestinal y diarrea, dada la expresión de CCL25 en el epitelio intestinal, conduciendo a una polarización

hacia TH17, junto con una sobreexpresión de IL-17A, aumentando el reclutamiento de neutrófilos y favoreciendo la presencia de los TGI. (53)

Adicionalmente el eje intestino-pulmón puede estar involucrado en las alteraciones neurológicas, ya que los coronavirus inducen inflamación y estrés oxidativo, en particular el SARS-CoV-2 tiene un potencial neuroinvasivo. El nervio vago que inerva las vías aéreas distales, libera acetilcolina, que funciona como un antiinflamatorio, regulando la función pulmonar, una deficiencia de su receptor alfa7 (nAChR) aumenta la infección pulmonar, inflamación y daño, así como los niveles de citocinas proinflamatorias, mientras que su activación mejora el aclaramiento de bacterias y reduce el daño pulmonar. (63) Por lo que es importante que la microbiota intestinal y pulmonar se mantengan en equilibrio para evitar las complicaciones respiratorias. (64)

Estudios adicionales realizados mediante secuenciación metagenómica de escopeta (*shotgun*) y genes 16S rRNA no mostraron cambios relevantes en la composición o riqueza asociados a la severidad de la enfermedad, situación que cambió con la administración de antibióticos, particularmente vancomicina y, o ceftriaxona, y se observa una alteración de la composición, disminución en la diversidad, lo que sugiere que el tratamiento con antibióticos impacta la microbiota intestinal tanto o más que la infección en sí. Aunque se reportó un aumento en la concentración de IgA intestinal, lo que puede sugerir una respuesta sistémica al virus, aunque se requieren más estudios para conocer su presencia en heces. (50) En dos modelos de infección, influenza y neumonía, se ha comprobado el efecto beneficioso de una administración nasal de probióticos, mejorando la sobrevivencia, una disminución en la pérdida de peso, en los títulos virales o carga bacteriana a nivel pulmonar, así como en el daño al epitelio bronquial pulmonar. (8)

La identificación de comunidades de microbiota intestinal podría ser empleada como biomarcadores de COVID-19, pero también son un blanco terapéutico potencial, para el desarrollo de inmunobióticos, y para la prevención, el tratamiento, profilaxis de COVID-19, aunado a la modulación de la microbiota intestinal, a través del uso de probióticos, prebióticos, simbióticos y posbióticos, ya sea solos o en combinación

para el mantenimiento de la eubiosis, protegiendo al mismo tiempo al tracto respiratorio. (52) Se requieren más estudios para dilucidar los mecanismos fisiopatológicos, así como estudios clínicos para comprobar el impacto de estos tratamientos sobre los síntomas GI ocasionados por COVID-19, así como en las complicaciones que pueden surgir. (65)

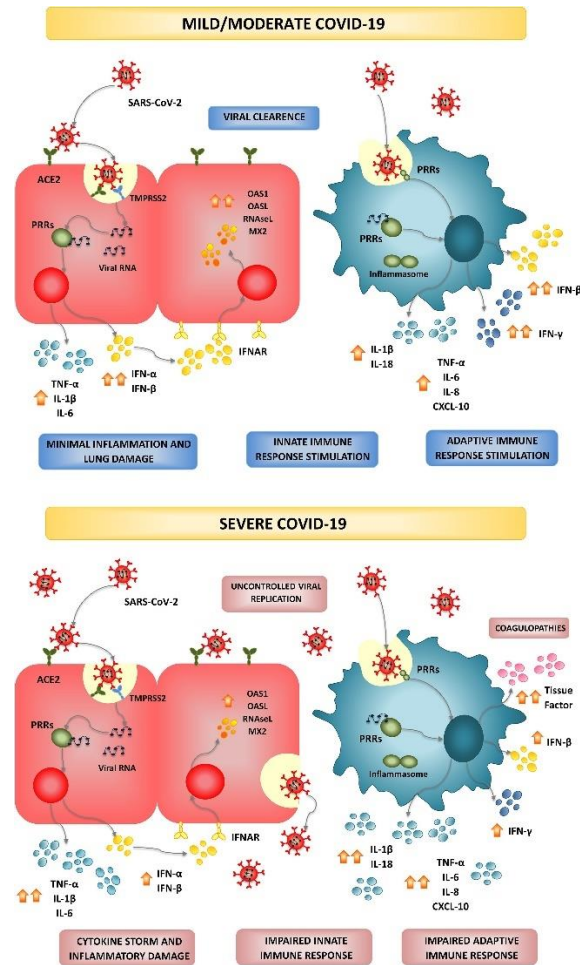


Figura 10. Imagen tomada del artículo “The Modulation of Mucosal Antiviral Immunity by Immunobiotics: Could They Offer Any Benefit in the SARS-CoV-2 Pandemic?” de J. Villena, señala el mecanismo fisiopatológico de la infección; 1. SARS-CoV-2 se une al receptor de ACE 2. 2. El ARN viral se libera en el citosol y se replica. 3. El virus sale de la célula y se replica rápidamente causando apoptosis. 4. Se comienzan a producir citocinas proinflamatorias. 5. Se desencadena una respuesta inmunológica que puede ser eficiente o deficiente (según sea el caso) para determinar el desenlace de la enfermedad. La imagen de arriba representa el proceso inmunológico que se desencadena bajo un escenario leve o moderado, se comienza a producir IFN tipo 1 y citocinas proinflamatorias por parte de las células epiteliales del pulmón y de las células inmunes ante la respuesta a la unión y entrada del virus, así se reclutan células inmunes adicionales para tratar de eliminar la infección en el pulmón. Por otro lado, en casos graves se desencadena una respuesta inmune alterada y disfuncional (la cual también puede estar influenciada por enfermedades y comorbilidades además

de la edad), causando una tormenta de citocinas exacerbada generando inflamación pulmonar, coagulopatías, insuficiencia orgánica y muerte. (34)

Terapia nutricional

Se sabe que la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) se encuentra en diferentes tejidos y órganos del cuerpo (principalmente en células epiteliales alveolares, células beta pancreática y enterocito del intestino delgado), y que también participa en la regulación de los niveles de glucosa en sangre, por lo tanto, la dieta tiene cierta influencia sobre su actividad. (66)

La constante exposición a microorganismos e infecciones mantiene en alerta a nuestro sistema inmunológico, por lo que mantener un estado óptimo de funcionalidad se ha vuelto más importante, por ello la nutrición cada día tiene más relevancia y se vuelve más esencial. (67)

La mayoría de los pacientes infectados con el virus SARS-CoV-2 no presentan síntomas graves, sin embargo, existen factores de riesgo que pueden ocasionar que una infección leve progrese a un estado grave o potencialmente mortal, por ejemplo, algunas comorbilidades como la obesidad (**Ver Figura 11**), enfermedades cardiovasculares y la diabetes. Por un lado, la obesidad puede ocasionar aumento de la presión en la cavidad pleural, generando atelectasia o colapso alveolar. (66)

Por otro lado, se encuentran a pacientes en estado de desnutrición, ya que la presencia de comorbilidades y la edad puede tener repercusiones importantes en el estado nutricional de los pacientes debido a deficiencias o incluso sarcopenia (**Ver Figura 11**). El estado nutricional es un factor pronóstico de aumento de la mortalidad a corto y a largo plazo, debido a que la mayor parte de los pacientes hospitalizados por COVID-19 o alguna otra enfermedad sufren de un estado nutricional deficiente. Además, las deficiencias de nutrientes reducen la inmunidad del cuerpo y, por lo tanto, pueden aumentar el riesgo de enfermedad después de la infección por SARS-CoV-2. (66) (68)



Figura 11. Imagen adaptada del artículo “Nutrición y pandemia de COVID-19”, del autor J. Álvarez, que ilustra los factores de riesgo y complicaciones relacionadas a una malnutrición en el curso de la enfermedad de COVID-19.(69)

Por otro lado, los cambios enfrentados a lo largo de todos los meses de confinamiento tienen repercusiones importantes en el estado nutricional y de salud en general, estudios realizados al inicio de la pandemia preveían algunos de los problemas que podrían agravar la condición de la enfermedad, desde el aumento en la ingesta calórica, mayor sedentarismo y por ende un balance energético positivo con cambios en la composición corporal a través del incremento de la grasa corporal y visceral, generando a su vez producción de citocinas proinflamatorias y la presencia de factores que aumentan el riesgo de una enfermedad más grave. (69)(70)

Se sabe que un sistema inmunológico fuerte es la clave para reducir la gravedad de la infección por SARS-CoV-2, modularlo óptimamente a través de una dieta equilibrada e incluso nutraceúticos puede estimular benéficamente la respuesta inmune de pacientes con COVID-19 y otras enfermedades que puedan poner en riesgo o agravar su condición. (66)

Micronutrientes y nutrientes funcionales

Un estado nutricional óptimo es crucial para el desarrollo y mantenimiento de una respuesta inmunológica exitosa. Existen micronutrientes esenciales que influyen en la respuesta inmunológica innata (manteniendo la integridad estructural y funcional de las mucosas) y adaptativa (respuesta humoral), así, los niveles óptimos y adecuados de estas vitaminas y minerales garantizan una función eficaz de cada componente inmune, y, por el contrario, las deficiencias nutricionales pueden afectar la respuesta inmunológica aumentando la susceptibilidad a infecciones. (71)

El Panel científico competente de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) y otras sociedades internacionales de salud pública han señalado de acuerdo a la información científica existente, un grupo de micronutrientes que son muy importantes para el mantenimiento del sistema inmunológico mientras exista una ingesta diaria y óptima, las vitaminas que se han estudiado son: Vitamina D, C, A, E y vitaminas del grupo B, y por su parte el Zinc, Hierro, Cobre, Magnesio y Selenio, son minerales que han demostrado una gran respuesta inmunológica, además de otros compuestos nutricionales como el omega-3 y la fibra dietética para ayudar a mantener una adecuada respuesta inmunológica e inflamatoria. Por otro lado, algunos componentes nutricionales como los fitoquímicos (polifenoles y carotenoides) poseen efectos inmunomoduladores, ya que se ha estudiado su influencia en disminución de la replicación viral en diferentes infecciones de este tipo. (67)(72)(73)

La **tabla 3** indica a los nutrientes más estudiados con relación al sistema inmunológico, y que, además las investigaciones recientes enlazan con la infección por SARS-CoV-2, indicando los efectos que poseen en el sistema inmunológico y en el curso de la enfermedad de COVID-19.

Tabla 3. Nutrientes que fortalecen el sistema inmunológico	
<u>Nutrientes</u>	<u>Efecto en el sistema inmunológico y su posible apoyo terapéutico en COVID-19</u>
Vitamina D	<ul style="list-style-type: none"> • Los receptores de esta vitamina se expresan en diferentes células del sistema inmunológico, como las células dendríticas, linfocitos T y B, macrófagos y monocitos, modulando la respuesta inmune antes infecciones virales. (66)(67) • La vitamina D participa en la modulación de la respuesta inmune, protegiendo el tracto respiratorio superior e inferior ante una infección viral, la deficiencia de esta vitamina se asocia con un mal pronóstico de la infección por SARS-CoV-2 y de la neumonía presente en pacientes graves. (66) • Se ha demostrado que la 25-hidroxivitamina D es más baja en los casos más graves de COVID-19, sobre todo, en países con baja exposición al sol. (67) • Se recomienda una suplementación por encima de la RDA estadounidense, a través de una ingesta diaria de 2000 UI/día (50 µg/día).(72)
Vitamina C	<ul style="list-style-type: none"> • Promueve la producción de anticuerpos, y la diferenciación de células T, además de proteger contra el daño oxidativo. (32) • Se ha visto una reducción de las células T en pacientes con COVID-19, y una disfunción de estas células después de la infección, además, un estado deficiente de la vitamina C está relacionado con la presencia de neumonía, pero mayor consumo de ácido ascórbico se relaciona con niveles más bajos de proteína C reactiva. (71)(73) • Se recomienda de forma general, un consumo diario de al menos 200 mg/día. Por otro lado, en personas con alguna infección se recomiendan 1-2 g/día. (72)
Vitamina A	<ul style="list-style-type: none"> • Tiene participación en la formación de capas de moco sanas, en el tracto respiratorio y el intestino.(73) • Esta vitamina posee acciones inmunomoduladoras al aumentar la efectividad de los interferones tipo 1 IFN-I, importantes en el curso de la infección por SARS-CoV-2, ya que el virus suprime la respuesta antiviral durante el mecanismo de acción. (67)
Vitamina E	<ul style="list-style-type: none"> • Tiene un papel importante en la inmunidad innata y adquirida, al eliminar especies reactivas de oxígeno, protegiendo a las células de procesos oxidativos y además promoviendo la producción de anticuerpos. (69)(32)

	<ul style="list-style-type: none"> • Estudios en ratones infectados con influenza han demostrado un efecto altamente beneficioso con combinación con la vitamina C, posterior a la infección la suplementación con vitamina E disminuyó efectos patológicos pulmonares y la mortalidad. (73)
Complejo B	<ul style="list-style-type: none"> • Durante COVID-19, se evidenció la interrupción de la vía metabólica de la homocisteína, lo que se ha propuesto como un mecanismo de la muerte de la células infectadas, por lo que una correcta suplementación de B9, B6 y B12 se puede considerar como tratamiento en la infección por SARS-CoV-2.(67) • Folato (B9): Favorece junto con la cianocobalamina y la piridoxina, la supervivencia de las células T reg en el intestino delgado, además de ser necesarias para la producción de anticuerpos. (32) El folato, posee un papel importante en la inhibición de la furina (convertasa involucrada en la escisión de la proteína S del SARS-CoV-2), lo que puede evitar el acceso del virus en las células huésped. (74) • Cianocobalamina (B12): Gracias a diversos estudios, se ha propuesto a la vitamina B12 como una vitamina potencialmente importante contra COVID-19, ya que gracias a la información obtenida para el tratamiento de virus homólogos al SARS-CoV-2 como el MERS o el SARS-CoV, se ha identificado que la vitamina B12 es uno de los principales compuestos capaces de actuar en contra de 2 proteasas necesarias para el procesamiento del virus. (67)
Zinc	<ul style="list-style-type: none"> • La deficiencia de zinc se relaciona con una disminución en la respuesta inmunitaria mediada por células, aumentando el riesgo de infecciones. Además, se ha observado que en presencia del virus SARS-CoV-2, las concentraciones de Zinc elevadas reducen la replicación viral y ayuda a controlar síntomas respiratorios y digestivos. (69) • En adultos de edad avanzada con neumonía, se ha reportado que la mortalidad es dos veces más alta en personas con niveles bajos de este mineral. (73) • Se recomienda una ingesta diaria de 8-11 mg por día. (72)
Hierro	<ul style="list-style-type: none"> • En pacientes graves con COVID-19 el metabolismo del hierro se ve afectado, donde normalmente en casos de hospitalización la anemia o la hiperferritinemia se manifiesta, por lo que se busca establecer un estado óptimo de este mineral en los pacientes para mejorar el pronóstico de la enfermedad. (67)

Selenio	<ul style="list-style-type: none"> • Genera una buena producción de IL-2, la cual posee funciones inmunomoduladoras, además de tener un papel importante en procesos antioxidantes,(66) debido a la administración óptima de selenio a través de suplementos como el Ebselen mimético, el cual tiene importantes funciones inhibitoras de la principal proteasa responsable de la infección por SARS-CoV-2. (75)
Cobre	<ul style="list-style-type: none"> • Mantiene en niveles adecuados y apoya la actividad de las células NK, macrófagos, neutrófilos y monocitos. (32) • Estudios in vitro han señalado que los iones del cobre pueden bloquear componentes fundamentales del SARS-CoV evitando su replicación, así este oligoelemento ataca la infección a través de la modulación de células inmunitarias y en contacto directo con el virus. (67) Asimismo, la evidencia actual y las investigaciones han planteado la hipótesis de que el cobre en conjunto con otros medicamentos antivirales puede ejercer efectos importantes en el tratamiento de COVID-19. (76)
Omega 3	<ul style="list-style-type: none"> • Los ácidos grasos poliinsaturados tienen un papel importante en la regulación de la respuesta inflamatoria, por otro lado, una deficiencia de ácidos grasos como EPA y DHA puede aumentar el riesgo de infecciones virales en el tracto respiratorio. (66)(71) • La administración vía oral o incluso intravenosa de EPA y DHA se ha relacionado con una mejor respuesta inmunológica en pacientes con COVID-19, mejorando el pronóstico, disminuyendo el estrés oxidativo y la frecuencia del síndrome de dificultad respiratoria aguda y la sepsis.(66) Incluso algunos estudios han demostrado que los pacientes con deficiencias y concentraciones bajas de estos ácidos grasos tienen un riesgo 4 veces mayor de eventos fatales a raíz de la infección. (77) • La ingesta recomendada al día de EPA+DHA es de 250 mg. (72)
Fitoquímicos	<ul style="list-style-type: none"> • Una dieta rica en compuestos naturales y plantas reduce marcadores inflamatorios, además se han estudiado las respuestas inmunológicas de los flavonoides ante infecciones virales, donde los resultados demuestran propiedades exitosas generando ineffectividad en la replicación de ciertos virus como el virus del herpes simple, el virus respiratorio sincitial y el virus parainfluenza tipo 3. Dentro de estos compuestos se encuentran los polifenoles, que han demostrado un efecto antiviral importante frente a los virus de la gripe, además de otros beneficios a nivel metabólico ayudando al control del perfil lipídico, lo cual genera mucho interés, ya que el tratamiento y control de comorbilidades puede a su vez mejorar la respuesta

	<p>inmunológica e inflamatoria de COVID-19. Otro compuesto importante son los carotenoides, una mayor concentración de β-caroteno sérico disminuye el riesgo de muerte por enfermedades como la diabetes y enfermedades respiratorias, asimismo los niveles más altos de luteína/zeaxantina se asociaron con un 23 % menos de mortalidad respiratoria.(73)</p>
Flavonoides	<ul style="list-style-type: none"> • La epicatequina ha demostrado propiedades antivirales al inhibir las primeras etapas de la infección, por otro lado, la curcumina tiene efectos antiinflamatorios muy importantes suprimiendo la acción de citocinas proinflamatorias. Asimismo, el resveratrol, debido a su capacidad de modular la activación y agregación plaquetaria se ha propuesto como un posible agente farmacoterapéutico adicional a los medicamentos para el control de parámetros de coagulación anormales frente a COVID-19.(66)

Prebióticos y probióticos

En el curso de la infección por SARS-CoV-2, los síntomas con mayor incidencia relacionados a las alteraciones gastrointestinales como diarrea, náuseas, dolor abdominal y vómito tienen relación directa con alteraciones en la microbiota intestinal por los cambios en su composición como se ha explicado en esta investigación, o incluso como efecto secundario a los medicamentos administrados como parte del tratamiento de COVID-19. Los probióticos se han definido por la Organización Mundial de la Salud como “microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud”, y que tienen evidencia científica de participar en la modulación de la microbiota intestinal, regular el sistema inmunológico y de reducir la gravedad de algunas patologías. (78)

Por su parte, los prebióticos también han mostrado muchos beneficios para la salud, se han descrito como “sustratos que son utilizados selectivamente por los microorganismos del huésped y confieren un beneficio para la salud” (79), participando como inhibidores de patógenos y, además, ayudan a modular funciones inmunitarias. (78)

Las bacterias productoras de ácido láctico poseen efectos antivirales, y efectos beneficiosos en infecciones de vías respiratorias superiores, frente al virus de ébola

y citomegalovirus, y pueden modular el crecimiento de bacterias oportunistas en el intestino. *Lactobacillus rhamnosus* (*L. rhamnosus*) (**Ver Figura 12**) es una bacteria Gram-positiva, presente en ratones y humanos, que ha sido tema de investigación en diferentes estudios donde se ha evaluado su efecto antiviral e inmunológico. *Lactobacillus paracasei* y *Lactobacillus plantarum* han mostrado una disminución de citocinas proinflamatorias como IL-6 e IL-8. Las cepas *L. rhamnosus* GG GR-1 y 4B15 mostraron inhibición del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en macrófagos de ratón. Asimismo, *Lactobacillus mucosae* o *fermentum* disminuyeron a IL-6 y el TNF- α tanto en la inflamación aguda como en la crónica en ratones alimentados con estos probióticos. (80)(81)

En el año 2020 se realizó un estudio en China con pacientes enfermos de COVID-19, los cuales presentaron disbiosis intestinal con una disminución de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, en donde se planteó el uso de probióticos como terapia adyuvante en busca de restablecer el equilibrio de la microbiota intestinal. (78)(82) Asimismo, diversos estudios realizados en animales han demostrado que *Lactobacillus acidophilus* y *Bacillus clausii* pudieron disminuir la expresión del receptor para el coronavirus en el intestino delgado de ratones en comparación con los individuos de control. (78)

La evidencia científica actual señala que los probióticos pueden generar efectos antiinflamatorios y antivirales en la mucosa intestinal y en órganos distantes ante alergias e infecciones respiratorias. (83)(78) Desde que se tiene información acerca del eje intestino-pulmón, las investigaciones científicas han arrojado evidencia de los beneficios que poseen los probióticos en el pulmón a través de la fermentación de metabolitos por medio del torrente sanguíneo.(8) Por lo que la hipótesis de que los probióticos dentro del tratamiento pueden contribuir como parte de la prevención y en el curso de la enfermedad, frenando la replicación viral gracias a su efecto

antiinflamatorio marca un parteaguas en la terapéutica nutricional en la población infectada por SARS-CoV-2. (80)

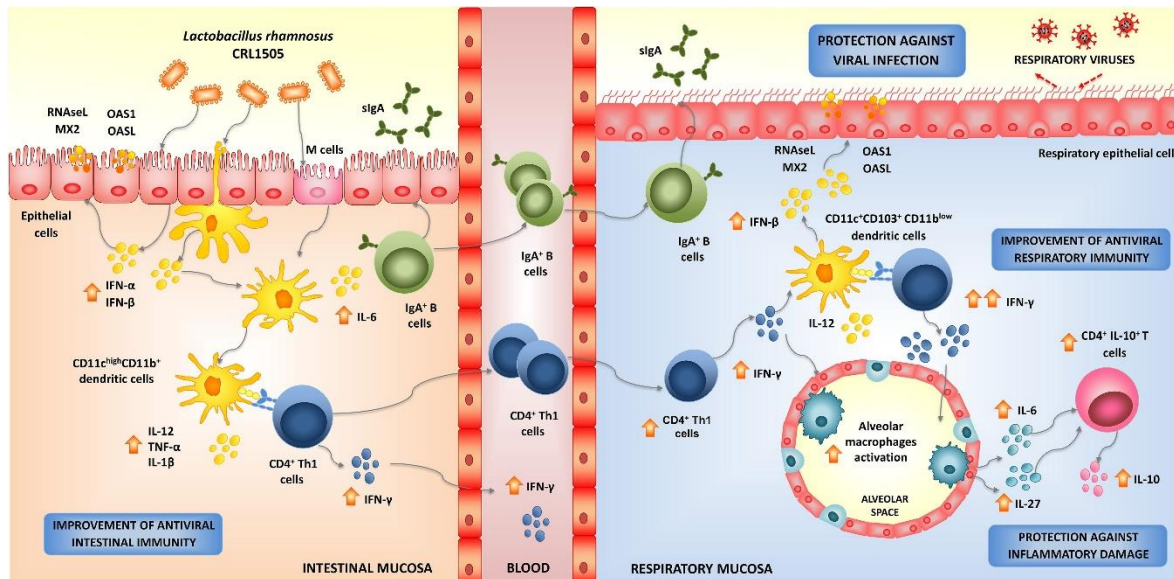


Figura 12. Imagen tomada del artículo “artículo “The Modulation of Mucosal Antiviral Immunity by Immunobiotics: Could They Offer Any Benefit in the SARS-CoV-2 Pandemic?” de J. Villena, la ilustración representa el Impacto de la administración del probiótico *Lactobacillus rhamnosus* CRL1505 durante infecciones respiratorias virales, en la inmunomodulación distal y la respuesta inmune innata y adaptativa en el pulmón. El probiótico administrado por vía oral ha demostrado una modulación de la respuesta inmune en pulmón ya que ha mejorado los niveles de IFN I en el tracto respiratorio y producción de IFN-γ, estimulación de la células dendríticas y macrófagos, y además aumentó significativamente los niveles de anticuerpos IgA e IgG respiratorios. El probiótico administrado por vía oral ha demostrado una modulación de la respuesta inmune en intestino al disminuir la producción de citocinas inflamatorias, incluida la IL-15, aumentar los niveles de IL-10 y reducir el número de células CD3 + NK1.1 + y CD8aa + NKG2D + en el intestino. (34)

Comorbilidades y otros factores de riesgo asociados a una malnutrición y a la disbiosis intestinal que influyen en el transcurso de COVID-19

La presencia de comorbilidades compromete la integridad de la microbiota intestinal, ya que la disbiosis intestinal está presente el diversas enfermedades metabólicas, cardiovasculares e incluso renales, además de estar asociadas con la edad, generando señales que modulan el inmunometabolismo, generando un ambiente proinflamatorio, que puede favorecer la progresión de enfermedades como la diabetes y sus complicaciones. (54) Incluso, existen estudios realizados

alrededor del mundo que concluyeron los problemas clínicos más graves se observaron en pacientes de edad avanzada y con comorbilidades como diabetes, hipertensión y enfermedades cardiovasculares. (34)

La edad, comorbilidades como la diabetes y la obesidad se consideran factores de riesgo moderado para desarrollar un estado grave de COVID-19, ya que se sabe que la entrada del virus se genera a través de la unión a receptores ACE2, los cuales se encuentran presentes en diferentes tejidos del organismo como pulmones, intestino e incluso páncreas, y se sabe que la expresión de esta enzima está aumentada en personas que viven con diabetes, teniendo importancia ya que puede tener un efecto importante en la gravedad de la enfermedad, e incluso marcar un punto terapéutico importante buscando regular los niveles de glucosa e insulina en estos pacientes (66) **(Ver Figura 11)**. Además, de tener en consideración que el sistema inmunológico y la respuesta del mismo se encuentran deteriorados en presencia de la diabetes descontrolada, (84) lo cual compromete la respuesta inflamatoria, generando una respuesta excesiva de citocinas proinflamatorias ante la infección por SARS-CoV-2, ya que en estos pacientes la IL-6 y la proteína C reactiva se encuentran en niveles mucho más elevados que en personas sin diabetes. (85)

Terapia nutricional en la clínica

La gravedad de la infección por el SARS-CoV-2 está influenciada por la respuesta inmunológica del individuo infectado, la cual a su vez está condicionada por las comorbilidades que pueden exacerbar la enfermedad e incluso comprometer el proceso de la deglución, afectando el apetito y por ende el estado nutricional, por lo que estos pacientes requieren un soporte nutricional a través de la fortificación de alimentos o con el apoyo de la nutrición enteral y/o parenteral. (69)(66) Así, el abordaje clínico se vuelve útil y necesario para poder diagnosticar a tiempo eventos nutricionales que afecten y condicionen la respuesta inmunológica de los pacientes, además de prevenir complicaciones o eventos fatales. Las herramientas clínicas utilizadas para la toma de decisiones e indicadas por asociaciones internacionales

especializadas en nutrición clínica y el proceso de la implementación del tratamiento nutricional se resumen en la **tabla 4**.

Tabla 4. Plan de abordaje para el tratamiento nutricional en el ámbito clínico			
Tamizajes	Evaluaciones	Diagnóstico	Tratamiento
<p><u>NRS-2002:</u> Herramienta útil para evaluar y detectar el riesgo nutricional de un paciente hospitalizado.</p>	<p><u>VGS:</u> Instrumento que da pautas nutricionales específicas a evaluar para conocer la gravedad del estado nutricional actual de un paciente hospitalizado.</p>	<p><u>Criterios Glim:</u> Evalúa aspectos fenotípicos y etiológicos que indican la presencia de malnutrición en un paciente hospitalizado.</p>	<p><u>Elección del tipo de alimentación y la vía de acceso para nutrir al paciente:</u> -Vía oral -Sip feed -Enteral -Parental</p>

La Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo, a través de sus guías de práctica clínica ha propuesto diversos pasos para el manejo del paciente en estado crítico y en cuidados intensivos ante la infección por el virus SARS-CoV-2. La ESPEN (**Ver Figura 13**) nos señala el proceso para la toma de decisiones al momento de la elección del tipo y vía de alimentación en pacientes hospitalizados.

Siempre el objetivo de la intervención nutricional es mantener y asegurar una ingesta correcta de energía, macronutrientes y micronutrientes, cubriendo los requerimientos diarios (RDA) asegurando así los beneficios antioxidantes y antiinflamatorios, buscando priorizar siempre la vía oral, fortificando o alimentando por vía enteral o parental optimizando el tiempo de recuperación del paciente.

(66)(86)

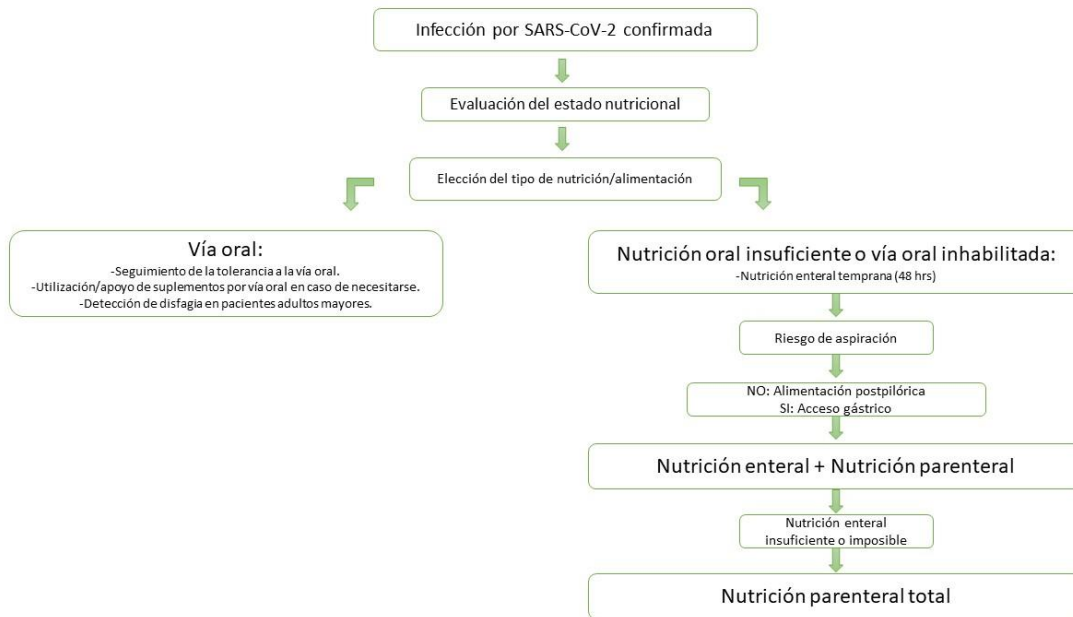


Figura 13. Diagrama adaptado, del artículo COVID-19: Diet composition and health de D. Skrajnowska, que señala el manejo nutricional en pacientes con COVID-19 hospitalizados, el cual también fue ajustado basándose en la “Guía ESPEN sobre nutrición clínica en la unidad de cuidados intensivos” (66).

CONCLUSIONES

La finalidad de esta investigación fue plantear una búsqueda estructurada y organizada sobre la microbiota intestinal, SARS-CoV-2, COVID-19 y alteraciones intestinales, a través de bases de datos científicas como PubMed, Ebsco, Google Scholar y Scopus, que pudieran ofrecer la literatura necesaria para realizar este proyecto, obteniendo información relevante sobre el eje intestino-pulmón y su importancia en el desarrollo de infecciones y otras enfermedades virales en pulmones y el tracto gastrointestinal, además señalar la evidencia actual sobre el mecanismo intestinal que favorece el progreso de la infección, estudiando las hipótesis planteadas acerca del tema y analizando la relación que existe entre la infección respiratoria por el virus SARS-CoV-2 y la disbiosis intestinal presente en pacientes con COVID-19, asimismo, se han estudiado los nutrientes más esenciales y significativos para un buen mantenimiento del sistema inmunológico, buscando la relación de la dietética y nutrición clínica para establecer tratamientos seguros que puedan sentar bases para estudios posteriores en pacientes con síntomas gastrointestinales y secuelas después de la infección por SARS-CoV-2.

Las conclusiones de este trabajo son;

1. Existe una bidireccionalidad entre el pulmón y el intestino (eje intestino – pulmón), que comparten algunos fillos y se influyen mutuamente.
2. Aspectos como comorbilidades y antibióticos generan disbiosis intestinal, que repercute en la salud pulmonar.
3. Un intestino con disbiosis puede afectar de manera negativa el estado inmunitario pulmonar, a través de citocinas, aumentando el proceso inflamatorio y la gravedad de COVID-19, posiblemente debido a una alteración en la permeabilidad intestinal.
4. El estado nutricional es un factor pronóstico de la mortalidad en pacientes con COVID-19.

5. Existen recomendaciones internacionales sobre micronutrientes y probióticos que favorecen un estado de disminución viral al generar un ambiente antiinflamatorio.

PERSPECTIVAS

Esta investigación puede ser un parteaguas para futuros proyectos y estudios que generen resultados científicos significativos para la comunidad, a través de los siguientes enfoques:

- Estudiar si existe alguna variación en la microbiota intestinal de la población mexicana después de la infección por SARS-CoV-2.
- Seguimiento de pacientes con secuelas gastrointestinales, tratadas con suplementos específicos como probióticos y Omega-3.
- Especificaciones nutricionales a través de la fortificación o suplementación con nutraceúticos para el control de síntomas durante la enfermedad, tanto para pacientes ambulatorios, como para los que están en recuperación de la enfermedad.
- Terapéutica nutricional en la práctica clínica y la importancia de un seguimiento nutricional como parte del equipo médico que atiende a pacientes con COVID-19 durante su estancia hospitalaria.
- Acompañamiento nutricional post-covid, a través de recomendaciones y asesorías nutricionales para ayudar a tener una mayor recuperación.
- Prevención a través del cuidado nutricional y el control de comorbilidades que son un factor de riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Herrero de Lucas E, Cachafeiro Fuciños L, Asensio Martín MJ, Cáceres Giménez N. Interacciones entre el huésped y la microbiota. *Med* [Internet]. 2018;12(52):3059–65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.med.2018.03.011>
2. Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, et al. Gut microbes and health. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021;(xxxx):17. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.01.009>
3. Icaza-Chávez ME. Gut microbiota in health and disease. *Rev Gastroenterol Mex* [Internet]. 2013;78(4):240–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2013.04.004>
4. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2019;76(3):473–93. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4>
5. Ficara M, Pietrella E, Spada C, Della Casa Muttini E, Lucaccioni L, Iughetti L, et al. Changes of intestinal microbiota in early life. *J Matern Neonatal Med*. 2020;33(6):1036–43.
6. Alarcón P, González M, Castro É. The role of gut microbiota in the regulation of the immune response. *Rev Med Chil*. 2016;144(7):910–6.
7. Maschirow L, Suttorp N, Opitz B. Microbiota-dependent regulation of antimicrobial immunity in the lung. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2019;61(3):284–9.
8. Dumas A, Bernard L, Poquet Y, Lugo-Villarino G, Neyrolles O. The role of the lung microbiota and the gut–lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell Microbiol*. 2018;20(12):1–9.
9. Dhar D, Mohanty A. Gut microbiota and Covid-19- possible link and

- implications. *Virus Res* [Internet]. 2020;285(May):198018. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198018>
10. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2020;(xxxx):0–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.022>
 11. Seyed Hosseini E, Riahi Kashani N, Nikzad H, Azadbakht J, Hassani Bafrani H, Haddad Kashani H. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology* [Internet]. 2020;551(August):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.virol.2020.08.011>
 12. Chen Y, Li L. SARS-CoV-2: virus dynamics and host response. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;20(5):515–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30235-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30235-8)
 13. Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infect Genet Evol* [Internet]. 2020;85(August):104502. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104502>
 14. Hsiao T-C, Chuang HC, Griffith SM, Chen SJ, Young LH. COVID-19: An aerosol's point of view from expiration to transmission to viral-mechanism. *Aerosol Air Qual Res*. 2020;20(5):905–10.
 15. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2021;19(3):141–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
 16. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):155–70.
 17. Ghoshal UC, Ghoshal U, Dhiman RK. Gastrointestinal and Hepatic Involvement in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection:

- A Review. *J Clin Exp Hepatol* [Internet]. 2020;10(6):622–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2020.06.002>
18. Kang Y, Xu S. Comprehensive overview of COVID-19 based on current evidence. *Dermatol Ther*. 2020;33(5):1–8.
 19. Organización Panamericana de la Salud. Actualización Epidemiológica Enfermedad por coronavirus Tabla de Contenido. *Ops*. 2021;26.
 20. Yi H, Wang J, Wang J, Lu Y, Zhang Y, Peng R, et al. The Emergence and Spread of Novel SARS-CoV-2 Variants. *Front Public Heal*. 2021;9(August):1–9.
 21. Al H, Oms L, El OMS, Imagen V. Informe Técnico Diario COVID-19 MÉXICO Informe Técnico Diario COVID-19 MÉXICO. 2022;2022.
 22. Medina Venegas PM, Sánchez García A. Influencia de la microbiota en la regulación del Sistema Inmune. *Rev Ciencias la Univ Pablo Olavide*. 2016;66–8.
 23. Correa Moreno S. Microbiota intestinal y su relación con las fallas en la Tolerancia Inmunológica. *Rev Divulg científica la Fac Ciencias la Salud la Pontif Univ Javeriana Cali*. 2021;7:14–5.
 24. Fallerini C, Daga S, Mantovani S, Benetti E, Picchiotti N, Francisci D, et al. Association of toll-like receptor 7 variants with life-threatening COVID-19 disease in males: Findings from a nested case-control study. *Elife*. 2021;10:1–15.
 25. Zhang D, Li S, Wang N, Tan HY, Zhang Z, Feng Y. The Cross-Talk Between Gut Microbiota and Lungs in Common Lung Diseases. *Front Microbiol*. 2020;11(February):1–14.
 26. Ahlawat S, Asha, Sharma KK. Immunological co-ordination between gut and lungs in SARS-CoV-2 infection. *Virus Res* [Internet]. 2020;286(June):198103. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198103>

27. Sencio V, Machado MG, Trottein F. The lung–gut axis during viral respiratory infections: the impact of gut dysbiosis on secondary disease outcomes. *Mucosal Immunol* [Internet]. 2021;14(2):296–304. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41385-020-00361-8>
28. Castañeda C. Microbiota pulmonar y el eje intestino-pulmón. *Rev Cuba Pediatría* [Internet]. 2021;93(4):1–16. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312021000400012
29. Hilpert K, Mikut R. Is There a Connection Between Gut Microbiome Dysbiosis Occurring in COVID-19 Patients and Post-COVID-19 Symptoms? *Front Microbiol*. 2021;12(September):1–5.
30. Vodnar DC, Mitrea L, Teleky BE, Szabo K, Călinoiu LF, Nemeş SA, et al. Coronavirus Disease (COVID-19) Caused by (SARS-CoV-2) Infections: A Real Challenge for Human Gut Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10(December):1–15.
31. Wu Y, Cheng X, Jiang G, Tang H, Ming S, Tang L, et al. Altered oral and gut microbiota and its association with SARS-CoV-2 viral load in COVID-19 patients during hospitalization. *npj Biofilms Microbiomes* [Internet]. 2021;7(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41522-021-00232-5>
32. Calder PC. Nutrition and immunity: lessons for COVID-19. *Nutr Diabetes* [Internet]. 2021;11(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41387-021-00165-0>
33. Trompette A, Gollwitzer ES, Pattaroni C, Lopez-Mejia IC, Riva E, Pernot J, et al. Dietary Fiber Confers Protection against Flu by Shaping Ly6c– Patrolling Monocyte Hematopoiesis and CD8+ T Cell Metabolism. *Immunity*. 2018;48(5):992-1005.e8.
34. Villena J, Kitazawa H. The Modulation of Mucosal Antiviral Immunity by Immunobiotics: Could They Offer Any Benefit in the SARS-CoV-2 Pandemic? *Front Physiol*. 2020;11(June):1–20.

35. 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 Apr 28;21(1).
36. Wypych TP, Wickramasinghe LC, Marsland BJ. The influence of the microbiome on respiratory health. Vol. 20, *Nature Immunology*. Nature Publishing Group; 2019. p. 1279–90.
37. Abt MC, Osborne LC, Monticelli LA, Doering TA, Alenghat T, Sonnenberg GF, et al. Commensal Bacteria Calibrate the Activation Threshold of Innate Antiviral Immunity. *Immunity*. 2012 Jul 27;37(1):158–70.
38. Luo M, Liu Y, Wu P, Luo DX, Sun Q, Zheng H, et al. Alternation of gut microbiota in patients with pulmonary tuberculosis. *Front Physiol.* 2017;8(NOV).
39. 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(January):944–55.
40. Demirci M, Tokman HB, Uysal HK, Demiryas S, Karakullukcu A, Saribas S, et al. Reduced *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii* levels in the gut microbiota of children with allergic asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019 Jul 1;47(4):365–71.
41. Enaud R, Hooks KB, Barre A, Barnetche T, Hubert C, Massot M, et al. Intestinal inflammation in children with cystic fibrosis is associated with Crohn's-like microbiota disturbances. *J Clin Med*. 2019 May 1;8(5).
42. Johnson SD, Olwenyi OA, Bhyravbhatla N, Thurman M, Pandey K, Klug EA, et al. Therapeutic implications of SARS-CoV-2 dysregulation of the gut-brain-lung axis. *World J Gastroenterol*. 2021;27(29):4763–83.
43. Bradley KC, Finsterbusch K, Schnepf D, Crotta S, Llorian M, Davidson S, et al. Microbiota-Driven Tonic Interferon Signals in Lung Stromal Cells Protect

from Influenza Virus Infection. *Cell Rep.* 2019 Jul 2;28(1):245-256.e4.

44. Busnadiego I, Fernbach S, Pohl MO, Karakus U, Huber M, Trkola A, et al. Antiviral activity of type i, ii, and iii interferons counterbalances ace2 inducibility and restricts sars-cov-2. *MBio.* 2020 Sep 1;11(5):1–10.
45. Steed AL, Christophi GP, Kaiko GE, Sun L, Goodwin VM, Jain U, et al. The microbial metabolite desaminotyrosine protects from influenza through type I interferon. *Science (80-)*. 2017 Aug 4;357(6350):498–502.
46. Brown RL, Sequeira RP, Clarke TB. The microbiota protects against respiratory infection via GM-CSF signaling. *Nat Commun.* 2017 Dec 1;8(1).
47. Konturek PC. Wie wirkt sich COVID-19 auf die intestinale Mikrobiota aus? *MMW - Fortschritte der Medizin.* 2021;163(S5):17–20.
48. Delgado-Gonzalez P, Gonzalez-Villarreal CA, Roacho-Perez JA, Quiroz-Reyes AG, Islas JF, Delgado-Gallegos JL, et al. Inflammatory effect on the gastrointestinal system associated with COVID-19. *World J Gastroenterol.* 2021;27(26):4160–71.
49. Agarwal A, Chen A, Ravindran N, To C, Thuluvath PJ. Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19. *J Clin Exp Hepatol [Internet].* 2020;10(3):263–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2020.03.001>
50. Britton GJ, Chen-Liaw A, Cossarini F, Livanos AE, Spindler MP, Plitt T, et al. Limited intestinal inflammation despite diarrhea, fecal viral RNA and SARS-CoV-2-specific IgA in patients with acute COVID-19. *Sci Rep [Internet].* 2021;11(1):13308. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92740-9>
51. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, 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(5):766–73.
52. de Oliveira GLV, Oliveira CNS, Pinzan CF, de Salis LVV, Cardoso CR de B. Microbiota Modulation of the Gut-Lung Axis in COVID-19. *Front Immunol.*

2021;12(February).

53. Qing Ye, MD, Bili Wang, MS1, Ting Zhang, MD2, Jian Xu, MD2 3, Shiqiang Shang M. The mechanism and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19. *Rev Inflammation, Immunity, Fibrosis, Infect.* 2020;
54. 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 [Internet].* 2020;62(May):101123. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101123>
55. Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(5):434–5.
56. Yeoh YK, Zuo T, Lui GCY, Zhang F, Liu Q, Li AYL, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut.* 2021;70(4):698–706.
57. Gu S, Chen Y, Wu Z, Chen Y, Gao H, Lv L, et al. Alterations of the Gut Microbiota in Patients with COVID-19 or H1N1 Influenza Silan. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2020;0813(April):1–11.
58. Zuo T, Zhan H, Zhang F, Liu Q, Tso EYK, Lui GCY, et al. Alterations in Fecal Fungal Microbiome of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization until Discharge. *Gastroenterology.* 2020;159(4):1302-1310.e5.
59. Zuo T, Liu Q, Zhang F, Lui GCY, Tso EYK, Yeoh YK, et al. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. *Gut.* 2021;70(2):276–84.
60. Gaibani P, D’Amico F, Bartoletti M, Lombardo D, Rampelli S, Fornaro G, et al. The Gut Microbiota of Critically Ill Patients With COVID-19. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11(June):1–11.
61. Giron LB, Dweep H, Yin X, Wang H, Damra M, Goldman AR, et al. Plasma

- Markers of Disrupted Gut Permeability in Severe COVID-19 Patients. *Front Immunol.* 2021;12(June):1–16.
62. Uzzan M, Corcos O, Martin JC, Treton X, Bouhnik Y. Why is SARS-CoV-2 infection more severe in obese men ? The gut lymphatics – Lung axis hypothesis. 2020;(January).
 63. Horkowitz AP, Schwartz A V, Alvarez CA, Herrera EB, Thoman ML, Chatfield DA, et al. <p>Acetylcholine Regulates Pulmonary Pathology During Viral Infection and Recovery</p>. *ImmunoTargets Ther.* 2020;Volume 9:333–50.
 64. Mohapatra RK, Dhama K, Mishra S, Sarangi AK, Kandi V, Tiwari R, et al. The microbiota-related coinfections in COVID-19 patients: a real challenge. *Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci.* 2021;10(1).
 65. Reintam Blaser A, Gunst J, Arabi YM. The gut in COVID-19. *Intensive Care Med.* 2021;47(9):1024–7.
 66. Skrajnowska D, Brumer M, Kankowska S, Matysek M, Miazio N, Bobrowska-Korczak B. Covid 19: Diet composition and health. *Nutrients.* 2021;13(9).
 67. Galmés S, Serra F, Palou A. Current state of evidence: Influence of nutritional and nutrigenetic factors on immunity in the COVID-19 pandemic framework. *Nutrients.* 2020;12(9):1–33.
 68. Cervantes-Pérez E, Cervantes-Guevara G, Martínez-Soto-Holguín MC. COVID-19 and clinical nutrition. Why is it important? *Gac Med Mex.* 2020;156(4):363.
 69. Álvarez J, Lallena S, Bernal M. Nutrition and the COVID-19 pandemic. *Med [Internet].* 2020;13(23):1311–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.med.2020.12.013>
 70. Khan MA, Moverley Smith JE. “Covibesity,” a new pandemic. *Obes Med [Internet].* 2020;19(June):100282. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2020.100282>

71. Pecora F, Persico F, Argentiero A, Neglia C, Esposito S. The role of micronutrients in support of the immune response against viral infections. *Nutrients*. 2020;12(10):1–45.
72. Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M. Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. *nutrients* 2020, 12, 1181”. *Nutrients*. 2020;12(8):1–3.
73. Iddir M, Brito A, Dingeo G, Del Campo SSF, Samouda H, La Frano MR, et al. Strengthening the immune system and reducing inflammation and oxidative stress through diet and nutrition: Considerations during the covid-19 crisis. *Nutrients*. 2020;12(6):1–43.
74. Sheybani Z, Dokoohaki MH, Negahdaripour M, Dehdashti M, Zolghadr H, Moghadami M, et al. The role of folic acid in the management of respiratory disease caused by COVID-19. *ChemRxiv*. 2020;3794:0–2.
75. Sies H, Parnham MJ. Potential therapeutic use of ebselen for COVID-19 and other respiratory viral infections. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2020;156(June):107–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.06.032>
76. Andreou A, Trantza S, Filippou D, Filippou D, Sipsas N, Tsiodras S. COVID-19: The potential role of copper and N-acetylcysteine (NAC) in a combination of candidate antiviral treatments against SARS-CoV-2. *In Vivo (Brooklyn)*. 2020;34:1567–88.
77. Asher A, Tintle NL, Myers M, Lockshon L, Bacareza H, Harris WS, et al. Blood omega-3 fatty acids and death from COVID-19 : A pilot study. *Prostaglandins, Leukot Essent Fat Acids* [Internet]. 2021;166(January):102250. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2021.102250>
78. Akour A. Probiotics and COVID-19: is there any link? *Lett Appl Microbiol*. 2020;71(3):229–34.
79. Neri-Numa IA, Arruda HS, Geraldi MV, Maróstica Júnior MR, Pastore GM.

- Natural prebiotic carbohydrates, carotenoids and flavonoids as ingredients in food systems. *Curr Opin Food Sci.* 2020;33:98–107.
80. Pham MT, Yang AJ, Kao MS, Gankhuyag U, Zayabaatar E, Jin SLC, et al. Gut probiotic *Lactobacillus rhamnosus* attenuates PDE4B-mediated interleukin-6 induced by SARS-CoV-2 membrane glycoprotein. *J Nutr Biochem* [Internet]. 2021;98:108821. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2021.108821>
81. Ayyanna R, Ankaiah D, Arul V. Anti-inflammatory and Antioxidant Properties of Probiotic Bacterium *Lactobacillus mucosae* AN1 and *Lactobacillus fermentum* SNR1 in Wistar Albino Rats. *Front Microbiol.* 2018;9(December):1–13.
82. Kaijin Xu, Hongliu Cai YS. 2019 冠状病毒病 (c o v i d - 1 9) 诊疗浙江经验 1. *JOURNAL OF ZHEJIANG UNIVERSITY.* 2020;4.
83. Kiousi DE, Karapetsas A, Karolidou K, Panayiotidis MI, Pappa A, Galanis A. Probiotics in extraintestinal diseases: Current trends and new directions. *Nutrients.* 2019;11(4):1–26.
84. Jafar N, Edriss H, Nugent K. The effect of short-term hyperglycemia on the innate immune system. *Am J Med Sci* [Internet]. 2016;351(2):201–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjms.2015.11.011>
85. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(7):1–9.
86. Stachowska E, Folwarski M, Jamiół-Milc D, Maciejewska D, Skonieczna-żydecka K. Nutritional support in coronavirus 2019 disease. *Med.* 2020;56(6):1–14.