



Probióticos y prebióticos en el manejo y tratamiento de la COVID-19

(Probiotics and prebiotics in the management and treatment of COVID-19)

Ana Rafaela Pacurucu Reyes⁽¹⁾ apacurucu@esPOCH.edu.ec <https://orcid.org/0000-0003-3539-9632>

Juan Sebastián Loza Chiriboga⁽²⁾ juan.lozac@esPOCH.edu.ec <https://orcid.org/0000-0003-0726-6138>

Jessica Magaly Pérez Haro⁽²⁾ magaly.perez@esPOCH.edu.ec <https://orcid.org/0000-0003-3286-2580>

Andrés Santiago Rodríguez Betancourt⁽³⁾ andres.rodriquezbetancourt@mail.utoronto.ca <https://orcid.org/0000-0002-1670-2467>

(1)Seguridad Alimentaria Grupo de Investigación y Desarrollo SAGID, Facultad de Ciencias, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador

(2)Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador.

(3)School of Natural Sciences and Psychology, Liverpool John Moores University, Liverpool, United Kingdom

*Correspondencia: Ana Rafaela Pacurucu Reyes, Seguridad Alimentaria Grupo de Investigación y Desarrollo SAGID, Facultad de Ciencias, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur Km 1 1/2, ECU60155, Riobamba, Ecuador, correo electrónico: apacurucu@esPOCH.edu.ec

Recibido 5 de enero del 2021. Aceptado 28 de febrero del 2022

RESUMEN

Introducción:El consumo de probióticos y prebióticos modula el sistema inmunológico al reestablecer el balance gastrointestinal, lo que implica una mejor respuesta del sistema inmune para combatir la COVID-19. **Objetivo:** Realizar una revisión de evidencia científica sobre la influencia de ciertas cepas probióticas y el consumo de prebióticos en el manejo y tratamiento de la COVID-19. **Metodología:** Se realizó una revisión narrativa de estudios de caso, revisiones sistemáticas, artículos originales y estudios retrospectivos a través de las bases de datos digitales de PubMed, Science Direct, Springer, Elsevier y Google Scholar, utilizando las palabras clave "COVID-19", "SARS-CoV-2", "coronavirus", "microbiome", "probiotics" y "prebiotics". **Resultados:** Se seleccionaron 48 artículos según los criterios de inclusión definidos en la metodología, con información de interés para el estudio. **Discusión:** Las personas que presentan una microbiota alterada son más susceptibles a la COVID-19, por lo tanto, la suplementación con probióticos mejora la capacidad de la microbiota gastrointestinal para modular la actividad inmunológica. También se ha demostrado que los pacientes que consumen alimentos con altos contenidos de prebióticos tienen menor riesgo de complicaciones de la COVID-19 y una mejor recuperación post enfermedad. **Conclusión:** La administración de lactobacilos y las bifidobacterias, principalmente, ligada al consumo de prebióticos y una dieta rica en fibra ha mostrado un efecto prometedor en el manejo de la disbiosis intestinal inducida por el virus SRAS-CoV-2 y la regulación de la función del sistema de defensa del organismo.

Palabras clave: COVID-19, SRAS-CoV-2, microbioma, probióticos, prebióticos.

ABSTRACT

Introduction:The consumption of probiotics and prebiotics helps with the regulation of the immune system by restoring the gastrointestinal balance. Consequently, the body has a better immune response against COVID-19. **Objective:** To perform a review of scientific evidence regarding the role of certain probiotic strains, and prebiotic consumption in the management and treatment of COVID-19. **Methodology:** A narrative review of case studies, systematic reviews, original articles, and retrospective studies was conducted through the digital databases of PubMed, Science Direct, Springer, Elsevier and Google Scholar, using the keywords "COVID-19", "SARS-CoV-2", "coronavirus", "microbiome", "probiotics" and "prebiotics". **Results:** Forty-eight articles were selected according to the inclusion criteria defined in the methodology, with information of interest for the study. **Discussion:** Individuals with an altered microbiota are more prone to COVID-19 infection, therefore, probiotic supplementation improves the ability of the gastrointestinal microbiota to modulate immune activity. It has also been demonstrated that patients who have a diet rich in prebiotics present a lower risk for COVID-19 complications and have a better recovery. **Conclusion:** The administration of lactobacilli and bifidobacteria, mainly, linked to the consumption of prebiotics and a diet rich in fiber, has shown promising results regarding the management of gut dysbiosis induced by SARS-CoV-2, and the regulation of the immune system.

Keywords: COVID-19, SARS CoV-2, microbiome, probiotics, prebiotics

1. Introducción

En diciembre de 2019, la provincia china de Hubei se convirtió en el epicentro del brote de la enfermedad COVID-19 producida por el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo, SRAS-CoV-2. (1) Debido a su rápida propagación y a la alta incidencia en varios países, en marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS), la clasificó como una pandemia global.(2) En su esfuerzo por comprender la patogénesis de esta enfermedad y desarrollar un tratamiento, la comunidad científica ha encontrado que existe un vínculo entre la severidad de infección por COVID-19 y el estado del microbioma del aparato gastrointestinal.(3, 4)

El microbioma humano está formado por bacterias, virus y microbios eucarióticos que residen dentro del organismo y tienen la capacidad de influir directa e indirectamente sobre su fisiología, asociándose tanto a un estado saludable como a enfermedades. El adulto promedio alberga más de 1000 especies de bacterias, la mayoría pertenecientes al phylum Bacteroidetes y Firmicutes (5); la diversidad y función microbiómica varían de acuerdo con su ubicación en el cuerpo humano (6) y puede ser alterada por varios factores como el estado de salud, dieta, genotipo, higiene del individuo, entre otros (7).

El tracto gastrointestinal acoge una gran cantidad de células microbianas que son esenciales para la nutrición humana porque estos microorganismos son capaces de generar nutrientes a partir de alimentos que de otra manera no podrían ser digeridos.(8) Asimismo, la interacción entre la microbiota intestinal con el sistema inmune desempeña un papel fundamental en la maduración y desarrollo de este al aprender a tolerar las bacterias comensales y al mismo tiempo reaccionar de manera apropiada frente a patógenos.(9, 10) La composición y función del microbioma intestinal cambia constantemente durante la infancia y adolescencia del anfitrión y se estabiliza una vez que este llega a la adultez.(10) Sin embargo, una vez que el anfitrión alcanza una avanzada edad el microbioma se torna inestable y muestra menos diversidad, debilitando la inmunocompetencia del organismo.(11)

Estudios previos han sugerido que la microbiota intestinal desempeña un papel importante en la regulación de la homeostasis celular y procesos inflamatorios en el anfitrión.(12, 13, 14, 15) Este fenómeno es producto de la relación recíproca entre el sistema inmune y las bacterias que habitan en la mucosa del intestino, las cuales se comunican con las células del individuo directamente o a través de metabolitos bacterianos.(16) La disbiosis de la microbiota intestinal está ligada a la patogénesis de afecciones gastrointestinales como síndrome del intestino irritable o la enfermedad celíaca, y afecciones fuera del tracto gastrointestinal como asma, síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares, obesidad, entre otras.(17, 18, 19, 20, 21) Además, la disbiosis del tracto gastrointestinal ha sido también vinculada a procesos inflamatorios en las vías aéreas, como sucede con el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).(22)

Esta revisión recopila evidencia científica sobre la influencia de ciertas cepas probióticas y el consumo de prebióticos en el manejo y tratamiento de la COVID-19.

2. Métodos

2.1 Diseño

Se realizó una revisión narrativa de la literatura relacionada con la influencia de ciertas cepas probióticas y el consumo de prebióticos en el manejo y tratamiento de la COVID-19

2.2 Estrategia de búsqueda

La búsqueda bibliográfica se realizó a través de las bases de datos digitales de PubMed, Science Direct, Springer, Elsevier y Google Scholar, utilizando las palabras clave "COVID-19", "SARS-CoV-2", "coronavirus", "microbiome", "probiotics" y "prebiotics", que fueron combinadas con el operador booleano "AND".

2.3 Criterios de elegibilidad

Se seleccionaron publicaciones de fiabilidad científica de los últimos 10 años en español e inglés, incluyéndose estudios de caso, revisiones sistemáticas, artículos originales y estudios retrospectivos.

2.4 Selección de estudios

La selección inicial se basó en la revisión los títulos y resúmenes de relevancia para esta revisión, y posteriormente se realizó el análisis individual y la síntesis de los principales hallazgos y la información más importante.

3. Resultados

Dentro de la búsqueda de información se identificaron inicialmente 60 artículos de los que se excluyeron 12 por encontrarse escritos en un idioma diferente al inglés o al español, no estar en contexto de lo esperado para el estudio, brindar información irrelevante o por encontrarse fuera del intervalo temporal establecido.

Finalmente se seleccionaron 48 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión definidos en la metodología y posteriormente fueron organizados según el criterio de los autores; 11 de estas publicaciones fueron utilizadas como fuente de información complementaria para la presente revisión.

4. Discusión

4.1 Datos clínicos que sugieren el uso de probióticos en el manejo y tratamiento de la COVID-19

Los probióticos son microorganismos vivos que confieren un efecto fisiológico beneficioso en el huésped cuando se administra en cantidades adecuadas. Se ha sugerido que los probióticos deberían consumirse diariamente en dosis de 10⁸ a 10¹⁰ UFC para producir beneficios para la salud en los seres humanos.(23) La evidencia clínica muestra que ciertas cepas probióticas ayudan a prevenir infecciones bacterianas y virales, incluyendo gastroenteritis, sepsis e infecciones del tracto respiratorio.(24)

Los pacientes con microbiota alterada y los ancianos son los más susceptibles a la COVID-19. Por lo tanto, la suplementación con probióticos en estos grupos probablemente podría mejorar la capacidad de la microbiota gastrointestinal para modular la actividad inmunológica y así prevenir infecciones virales, incluida la COVID-19.(24) De hecho, el impacto de los probióticos en la prevención de las infecciones de las vías respiratorias causadas por virus específicos ha

sido documentado ampliamente.(25)

En su estudio, Antunes et. al, 2020 recopilan literatura que evidencia el potencial terapéutico del uso de cepas probióticas de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en el tratamiento de enfermedades respiratorias.(26) Los lactobacilos y las bifidobacterias son los grupos microbianos más comúnmente estudiados (27), aunque no todos los probióticos, incluso los que tienen beneficios gastrointestinales, contribuyen necesariamente en todos los sentidos a reducir el riesgo de infección respiratoria. Por ejemplo, *Lactobacillus rhamnosus* GG y *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* pueden contribuir a los beneficios intestinales, pero no reducen el número de virus en la nasofaringe.(28)

4.2 *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*

Se ha reportado disbiosis microbiana intestinal con disminución de la carga de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en pacientes con COVID-19. (29) Aunque actualmente la suplementación oral de probióticos no forma parte de un protocolo específico para el tratamiento y la prevención de infecciones virales respiratorias, se ha sugerido que su uso podría ser beneficioso en la modulación del sistema inmunológico para mejorar la respuesta a los virus, equilibrando la respuesta inflamatoria.(30)

Los lactobacilos poseen un efecto inmunomodulador con capacidad para protegerse de las infecciones virales mejorando las respuestas antivirales de citoquinas en las vías respiratorias, células inmunes y en la mucosa intestinal. (31) Las células bifidobacterianas, sus fracciones subcelulares o moléculas específicas producidas por estos microorganismos, tienen un potencial importante para desencadenar respuestas inmunomoduladoras involucradas en el mantenimiento saludable de nuestro estado fisiológico.(32)

A través del trabajo de Morais, 2020 se tiene evidencia del papel de *Lactobacillus gasseri* PA-3 en la reducción de la absorción intestinal de purinas, lo que representa un efecto benéfico considerando que existe una relación entre el consumo de los alimentos ricos en purina y el empeoramiento de las condiciones clínicas en las infecciones virales, como las causadas por

un coronavirus.(33)

La investigación de D' Etorre, 2020 acerca de la formulación probiótica de *Streptococcus thermophilus* DSM 32345, *Lactobacillus acidophilus* DSM 32241, *Lactobacillus helveticus* DSM 32242, *Lactobacillus paracasei* DSM 32243, *Lactobacillus plantarum* DSM 32244, *Lactobacillus brevis* DSM 27961, *Bifidobacterium lactis* DSM 32246 y *Bifidobacterium lactis* DSM 32247, administrada en tres dosis de 2,400 billones de bacterias por día, mostró un impacto significativo en la mejora de las condiciones clínicas de pacientes infectados por SRAS-CoV-2.(34)

Al no existir aún estrategias farmacológicas definidas para la prevención o tratamiento de la COVID-19, el interés por terapias alternativas que utilizan probióticos debe ser considerada, y una posible estrategia sería modular el microbioma utilizando probióticos, principalmente bifidobacterias y lactobacilos.

4.3 Mecanismos de acción de cepas probióticas en el manejo y tratamiento de la COVID-19

Existen diferentes mecanismos de acción que explican los efectos beneficiosos de los probióticos, como la capacidad de adhesión y la competencia con patógenos por sitios de unión y recursos nutricionales, puntos en los cuales se produce la secreción de sustancias antimicrobianas que mejoran la función intestinal.(33) Estos mecanismos posibilitan la correcta modulación intestinal y los efectos positivos sobre el sistema inmunológico y el epitelio intestinal. (23)

Durante la fermentación de alimentos, los probióticos producen péptidos bioactivos con la capacidad de inhibir las enzimas convertidoras de angiotensina (ECA), bloqueando los sitios activos. Además, los restos de las células probióticas muertas actúan también como inhibidores de las ECA, sugiriendo que los probióticos podrían ser un bloqueador potencial del receptor ECA que actúa como puerta de entrada para que el SRAS-CoV-2 ataque a las células gastrointestinales.(24)

El trabajo de Morais et al, 2020 demostró la supresión de moléculas proinflamatorias como uno de los efectos de la acción antiinflamatoria

probiótica, evidenciándose un aumento significativo de IL-10 y una disminución de las citoquinas proinflamatorias como la IL-1 e IL-6.(33) Para Chen&Vlteta, 2021 el buen mantenimiento de la microbiota intestinal hace que la carga viral del SRAS-CoV-2 disminuya, lo que permite el aumento de la supervivencia general a través de la regulación positiva de las citoquinas antivirales IFN- α , IFN- γ , IL-1 β e IL-12, y la regulación a la baja de las citoquinas IL-6 y TNF- α , esto gracias a la teoría del eje intestino-pulmón.(36)

Las bifidobacterias y lactobacilos actúan mejorando los niveles de interferón 1, lo que aumenta la actividad de las células Natural Killer (NK), células T y células presentadoras de antígenos, modificándose el equilibrio entre las citoquinas proinflamatorias y los inmunorreguladores, y minimizando la respuesta inmunológica frente al SRAS-CoV-2. Los efectos inmunomoduladores de probióticos como *Bifidobacterium bifidum* y *Streptococcus thermophilus* tienen acción en la reducción de la propagación del SRAS-CoV-2 a través del tubo digestivo. En un ensayo clínico aleatorizado se demostró que *Lactobacillus plantarum* produce la supresión de las citoquinas proinflamatorias plasmáticas como el interferón gamma y el factor de necrosis tumoral, así como la reducción en los niveles de peroxidación plasmática y estrés oxidativo, lo que supone un control en la respuesta inmunológica por SRAS-CoV-2.(35)

Por otro lado, la estructura del exopolisacárido de ciertas bifidobacterias podría considerarse como una vacuna basada en lipopéptidos. Dada la actividad electrogénica y las propiedades higrófilas atribuidas a los exopolisacáridos de la superficie celular de *Bifidobacterium infantis* y *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12, estas cepas podrían jugar un papel importante en el desarrollo de vacunas contra el coronavirus, permitiendo que la respuesta inmune a estos lipopéptidos microbianos pueda generarse sin el uso de adyuvante.(37)

4.4 Prebióticos, dieta y COVID-19

Ácidos de cadena corta como el acetato, propionato y butirato que derivan de la fermentación microbiana de las fibras dietéticas y tienen como función el equilibrio de las funciones del colon, pueden unirse a la superficie de la pro-

teína G, la cual actúa como señalizador celular que se encuentra en la superficie de las membranas celulares, y producir inmunomodulación directa sobre el intestino.(38)

Los prebióticos son ingredientes alimentarios no digeribles que participan en la estimulación del crecimiento y la actividad de las bacterias que habitan en el colon, principalmente cepas de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* que benefician el mantenimiento de la microbiota intestinal de su hospedero mediante procesos fermentativos, disminuyendo así el pH intestinal y protegiendo al organismo de bacterias que podrían resultarles perjudiciales.(39)

Un prebiótico debe cumplir tres propiedades: ser un producto natural no hidrolizado, resistente al ácido clorhídrico y no absorbible por las enzimas en el tracto digestivo superior; ser capaz de modificar la composición de la microbiota intestinal del colon tras una fermentación selectiva realizada por una o varias bacterias; brindar una estimulación selectiva de bacterias intestinales e inducción de beneficios para la salud.(40)

La administración de prebióticos incrementa principalmente la cantidad de bifidobacterias, ocasionando un aumento en la producción de los ácidos acético, propiónico y butírico, lo que fortalece la fuente de energía del colon y permiten que los probióticos inhiban el crecimiento de microorganismos perjudiciales para la salud.(41)

La incorporación de alimentos prebióticos a la dieta diaria es indispensable, considerando que el buen mantenimiento de la microbiota intestinal permite la disminución de la carga del SRAS-CoV-2(40). La revisión bibliografía de Olaimat et. al, 2020 destaca la importancia del consumo de prebióticos en la normalización del equilibrio de la flora intestinal y la disminución del riesgo de infección.(24)

En varios estudios se ha demostrado que los pacientes que consumen alimentos con altos contenidos de prebióticos tienen menor riesgo de complicaciones de la COVID-19 y una mejor recuperación post-COVID-19 (42, 43), especialmente los de tipo inulina, fructooligosacáridos (FOS), galactooligosacáridos (GOS), lactulosa,

isomalto-oligosacáridos (IMO), xilooligosacáridos (XOS), transgalactooligosacáridos (TOS) y oligosacáridos de la soja (SBOS).(43)

Infusino et. al, 2020 han identificado que los prebióticos que aportan mayores beneficios a los pacientes con COVID-19 son la inulina y los FOS(44), presentes en alimentos como cebolla, ajo, trigo, miel, espárrago, alcachofas, achicoria, banana, trigo, avena, cebada, entre otros.(45, 43)

Aunque en menor proporción, otros prebióticos influyen también en una adecuada recuperación de estos pacientes: la lactulosa, los GOS, que se obtienen de derivados de la leche y de la transgalactosilación de la lactosa del suero de queso (46); los IMO presentes en alimentos fermentados como el kimchi y los panes de masa fermentada, almidón procesado a partir de cereales como el trigo y la cebada, además de guisantes, frijoles, lentejas, avena, tapioca, arroz, papa y otros (47); los XOS, que se obtienen de las mazorcas de maíz mediante un proceso de hidrólisis enzimática utilizando la enzima xilanasas; los TOS, presentes en la leche animal, son útiles para mejorar el estreñimiento y mejorar la absorción deficiente de calcio; y los SBOS, a través del consumo de la soja.(43)

Los alimentos que contienen prebióticos presentan propiedades funcionales de reducción del contenido calórico, reemplazo de azúcar, aporte de fibra y actividad prebiótica.(48) Los prebióticos también contribuyen a la absorción de calcio, zinc, magnesio y hierro, en dependencia de los hidratos de carbono que consumen diariamente.(39)

5. Conclusiones

La manipulación de los patrones microbianos mediante la administración de probióticos, el consumo de prebióticos y una dieta rica en fibra permite mantener una diversidad microbiana intestinal saludable. Existe abundante evidencia científica que demuestra que los probióticos tienen un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis intestinal y modulan la respuesta inmunitaria del hospedero, lo que se relaciona con la supresión de la tormenta de citoquinas inducida por el SARS-CoV2.

Los lactobacilos y las bifidobacterias, principalmente, han mostrado un efecto prometedor en el manejo de la disbiosis intestinal inducida por este virus, sin embargo, es importante resaltar que la estimulación inmunológica es específica de una cepa y puede variar según consorcios de bacterias probióticas.

Por lo tanto, al no existir aún estrategias farmacológicas definidas para la prevención o tratamiento de la COVID-19, el interés por terapias alternativas que utilizan probióticos debe ser considerada.

6. Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés

7. Limitaciones de responsabilidad

Los puntos de vista expresados en el manuscrito son de entera responsabilidad de los autores y no de las instituciones en las que laboramos.

8. Fuentes de apoyo

Los autores declaramos que las fuentes de apoyo y financiación que nos permitieron realizar este trabajo son propias.

Referencias Bibliográficas

1. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *The Lancet*. [Internet] 2020 [citado 15 mayo 2021]; 395(10223): 470-3. Disponible en: [10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9)
2. Stahel PF. How to risk-stratify elective surgery during the COVID-19 pandemic? *Patient Saf Surg*. [Internet] 2020 [citado 12 julio 2021]; 14(1):8, s13037-020-00235-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13037-020-00235-9>
3. Segal JP, Mak JWY, Mullish BH, Alexander JL, Ng SC, Marchesi JR. The gut microbiome: an under-recognized contributor to the COVID-19 pandemic? *Therap Adv Gastroenterol*. [Internet] 2020 [citado 07 junio 2021]; 13:175628482097491. Disponible en: [10.1177/1756284820974914](https://doi.org/10.1177/1756284820974914)
4. Van der Lelie D, Taghavi S. COVID-19 and the Gut Microbiome: More than a Gut Feeling. Cristea IM, editor. *mSystems* [Internet]. 2020 [citado 17 mayo 2021]; 5(4). Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/mSystems.00453-20>
5. Brooks AW, Priya S, Blekhman R, Bordenstein SR. Gut microbiota diversity across ethnicities in the United States. Cadwell K, editor. *PLoS Biol*. [Internet] 2018 Dic [citado 2021 Sep22];16(12): e2006842. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2006842>
6. Blekhman R, Goodrich JK, Huang K, Sun Q, Bukowski R, Bell JT, et al. Host genetic variation impacts microbiome composition across human body sites. *Genome Biol*. [Internet] 2015 [citado 06 junio 2021]; 16(1): 191. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13059-015-0759-1>
7. Pflughoeft KJ, Versalovic J. Human Microbiome in Health and Disease. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. [Internet] 2012 [citado 20 junio 2021]; 7(1):99-122. Disponible en: [10.1146/annurev-pathol-011811-132421](https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011811-132421)
8. Heintz-Buschart A, Wilmes P. Human Gut Microbiome: Function Matters. *Trends in Microbiology*. [Internet] 2018 [citado 15 mayo 2021]; 26(7):563-74. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.11.002>
9. Shreiner AB, Kao JY, Young VB. The gut microbiome in health and in disease: Current Opinion in Gastroenterology. [Internet] 2015 [citado 17 mayo 2021];31(1): 69-75. Disponible en: [10.1097/MOG.0000000000000139](https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000139)
10. Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. Phimister EG, editor. *N Engl J Med*. [Internet] 2016 [citado 05 junio 2021]; 375(24):2369-79. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1600266>

11. Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. Phimister EG, editor. *N Engl J Med*. [Internet] 2016 [citado 05 junio 2021]; 375(24):2369-79. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1600266>
12. Salehi B, Dimitrijević M, Aleksić A, Neffe-Skocińska K, Zielińska D, Kołożyn-Krajewska D, et al. Human microbiome and homeostasis: insights into the key role of prebiotics, probiotics, and symbiotics. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet] 2021 [citado 20 enero 2022]; 61(9):1415–28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2020.1760202>
13. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol*. [Internet] 2018 [citado 10 agosto 2021]; 11(1):1-10. Disponible en: 10.1007/s12328-017-0813-5
14. Krishnan S, Ding Y, Saedi N, Choi M, Sridharan GV, Sherr DH, et al. Gut Microbiota-Derived Tryptophan Metabolites Modulate Inflammatory Response in Hepatocytes and Macrophages. *Cell Reports*. [Internet] 2018 [citado 28 mayo 2021]; 23(4):1099-111. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.03.109>
15. Paolino S, Pacini G, Patanè M, Alessandri E, Cattelan F, Goegan F, et al. Interactions between microbiota, diet/nutrients and immune/inflammatory response in rheumatic diseases: focus on rheumatoid arthritis. [Internet] 2019 [citado 20 junio 2021]; 57(3):151-7. Disponible en: 10.5114/reum.2019.86425
16. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science* [Internet] 2012 [citado 20 enero 2022]; 336(6086):1262–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1223813>
17. Cui X, Ye L, Li J, Jin L, Wang W, Li S, et al. Metagenomic and metabolomic analyses unveil dysbiosis of gut microbiota in chronic heart failure patients. *Sci Rep*. [Internet] 2018 [citado 22 junio 2021]; 8(1):635. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18756-2>
18. Kang Y, Cai Y. Gut microbiota and hypertension: From pathogenesis to new therapeutic strategies. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. [Internet] 2018 [citado 26 junio 2021]; 42(2): 110-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2017.09.006>
19. Sun L, Ma L, Ma Y, Zhang F, Zhao C, Nie Y. Insights into the role of gut microbiota in obesity: pathogenesis, mechanisms, and therapeutic perspectives. *Protein Cell*. [Internet] 2018 [citado 22 junio 2021]; 9(5): 397-403. Disponible en: 10.1007/s13238-018-0546-3
20. Morelli MB, Wang X, Santulli G. Functional role of gut microbiota and PCSK9 in the pathogenesis of diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. [Internet] 2019 [citado 15 junio 2021]; 289:176-8. Disponible en: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.07.023
21. Amabebe E, Robert FO, Agbalalah T, Orubu ESF. Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism. *Br J Nutr*. [Internet] 2020 [citado 02 agosto 2021]; 123(10): 1127-37. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/S0007114520000380>
22. Dang AT, Marsland BJ. Microbes, metabolites, and the gut–lung axis. *Mucosal Immunol*. [Internet] 2019 [citado 09 julio 2021]; 12(4):843-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41385-019-0160-6>

23. Walton GE, Gibson GR, Hunter KA. Mechanisms linking the human gut microbiome to prophylactic and treatment strategies for COVID-19. *Br J Nutr.* [Internet] 2021 [citado 22 junio 2021] :1-9. Disponible en: [10.1017/S0007114520003980](https://doi.org/10.1017/S0007114520003980)
24. Olaimat AN, Aolymat I, Al-Holy M, Ayyash M, Abu Ghoush M, Al-Nabulsi AA, et al. The potential application of probiotics and prebiotics for the prevention and treatment of COVID-19. *Sci Food.* [Internet] 2020 [citado 19 junio 2021]; 4(1):17. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41538-020-00078-9>
25. Baud D, Dimopoulou Agri, V, Gibson, G. R, Reid, G., & Giannoni, E. Using probiotics to flatten the curve of coronavirus disease COVID-2019 pandemic. *Frontiers in public health.* [Internet] 2020 [citado 05 julio 2021]; 8: 186. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00186>
26. Antunes, A. E. C., Vinderola, G., Xavier-Santos, D., & Sivieri, K. Potential contribution of beneficial microbes to face the COVID-19 pandemic. *Food Research International.* [Internet] 2020 [citado 18 junio 2021]; 136: 109577. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109577>
27. Gautier, T.; David-Le Gall, S.; Sweidan, A.; Tamanai-Shacoori, Z.; Jolivet-Gougeon, A.; Loréal, O.; Bousarghin, L. Next-Generation Probiotics and Their Metabolites in COVID-19. *Microorganisms.* [Internet] 2021 [citado 27 mayo 2021]; 9, 941. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9050941>
28. Lehtoranta, L., Kalima, K., He, L., Lappalainen, M., Roivainen, M., Närkiö, M., Pitkäranta, A. Specific probiotics and virological findings in symptomatic conscripts attending military service in Finland. *Journal of Clinical Virology.* [Internet] 2014 [citado 10 junio 2021]; 60(3), 276–281. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2014.03.021>
29. Gou W, Fu Y, Yue L, Chen G, D Cai, X Shuai, et al. Gut microbiota, inflammation and molecular signatures of host response to infection. *Journal of Genetics and Genomics.* [Internet] 2021 [citado 10 junio 2021]; Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2021.04.002>
30. Moscatelli F, Sessa F, Valenzano A, Polito R, Monda V, Cibelli G, et al. COVID-19: Role of Nutrition and Supplementation. *Nutrients.* [Internet] 2021 [citado 02 julio 2021]; 13, 976. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu13030976>
31. Biliavska L, Pankivska Y, Povnitsa O, Zagorodnya S. Antiviral Activity of Exopolysaccharides Produced by Lactic Acid Bacteria of the Genera *Pediococcus*, *Leuconostoc* and *Lactobacillus* against Human Adenovirus Type 5. *Medicina.* [Internet] 2020 [citado 11 julio 2021]; 55(9), 519. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/medicina55090519>
32. Ruiz, L., Delgado, S., Ruas-Madiedo, P., Sánchez, B., & Margolles, A. Bifidobacteria and Their Molecular Communication with the Immune System. *Frontiers in microbiology.* [Internet] 2017 [citado 14 junio 2021]; 8, 2345. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02345>
33. Morais AHA, Passos TS, Maciel BLL, da Silva-Maia JK. Can Probiotics and Diet Promote Beneficial Immune Modulation and Purine Control in Coronavirus Infection? *Nutrients.* [Internet] 2020 [citado 29 junio 2021]; 12(6): 1737. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/6/1737>
34. d'Ettorre G, Ceccarelli G, Marazzato M, Campagna G, Pinacchio C, Alessandri F, et al. Challenges in the Management of SARS-CoV2 Infection: The Role of Oral Bacteriotherapy as Complementary Therapeutic Strategy to Avoid the Progression of COVID-19. *Frontiers in Medicine.* [Internet] 2020 [citado 26 junio 2021]; 7:389. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00389>

35. Chalbaud E, Mogollón L. Potencialidades de los probióticos en el escenario de pandemia COVID-19. *Latin Rev.* [Internet] 2020 [citado 26 junio 2021]; 5:13. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/09/1120106/art3-chabauld.pdf>
36. Chen J, Vitetta L. Modulation of Gut Microbiota for the Prevention and Treatment of COVID-19. *JCM.* [Internet] 2021 Jun [citado 29 junio 2021]; 10(13):2903. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm10132903>
37. Bozkurt H, Quigley E. The probiotic *Bifidobacterium* in the management of Coronavirus: A theoretical basis. *Immunopharmacol.* [Internet] 2020 [citado 20 junio 2021]; 34:2058738420961304. Disponible en: [10.1177/2058738420961304](https://doi.org/10.1177/2058738420961304)
38. Manrique VD, González S. Ácidos grasos de cadena corta (ácido butírico) y patologías intestinales. *Nutrición Hospitalaria.* [Internet] 2017 [citado 19 junio 2021]; 34:58-61. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112017001000012
39. Castañeda G. Actualización en prebióticos. *Rev Cubana Pediatr.* [Internet]. 2018 [citado 29 junio 2021]; 90(4): e648. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312018000400008&nrm=iso
40. Wang F, Pan B, Xu S, Xu Z, Zhang T, Zhang Q, et al. A meta-analysis reveals the effectiveness of probiotics and prebiotics against respiratory viral infection. *Bioscience Reports.* [Internet] 2021 [citado 28 junio 2021]; 41(3): BSR20203638. Disponible en: [10.1042/BSR20203638](https://doi.org/10.1042/BSR20203638)
41. Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I, Seifan M, Mohkam M, Masoumi SJ, et al. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods* [Internet]. 2019 [citado 20 junio 2021 26];8(3):92. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2304-8158/8/3/92/htm>
42. Caso D, Guidetti M, Capasso M, Cavazza N. Finally, the chance to eat healthily: Longitudinal study about food consumption during and after the first COVID-19 lockdown in Italy. *Food Quality and Preference.* [Internet] 2022 [citado 02 agosto 2021]; 95:104275. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2021.104275>
43. Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Sáenz de Pipaon M, et al. Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y Hepatología.* [Internet] 2021 [citado 11 julio 2021]; 44(7): 519-35. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.01.009>
44. Infusino F, Marazzato M, Mancone M, Fedele F, Mastroianni CM, Severino P, et al. Diet Supplementation, Probiotics, and Nutraceuticals in SARS-CoV-2 Infection: A Scoping Review. *Nutrients.* [Internet] 2020 Jun [citado 25 junio 2021]; 12(6):1718. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu12061718>
45. Marco ML, Sanders ME, Gänzle M, Arrieta MC, Cotter PD, De Vuyst L, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on fermented foods. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* [Internet] 2021 [citado 02 julio 2021]; 18(3):196-208. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00390-5>

46. Arnold JW, Whittington HD, Dagher SF, Roach J, Azcarate-Peril MA, Bruno-Barcena JM. Safety and Modulatory Effects of Humanized Galacto-Oligosaccharides on the Gut Microbiome. *Frontiers in nutrition*. [Internet] 2021 [citado 29 mayo 2021]; 8. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.640100>
47. Dai H, Han J, Lichtfouse E. Smarter cures to combat COVID-19 and future pathogens: a review. *Environ Chem Lett*. [Internet] 2021 [citado 27 junio 2021]; 19(4):2759-71. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10311-021-01224-9>
48. Vera C, Ubilla C, Guerrero C, López J, Flórez-Méndez J, Bustos R, et al. Oligosacáridos y polisacáridos no digeribles: una fuente de salud para los adultos mayores. *Revista chilena de nutrición*. [Internet] 2020 [citado 05 agosto 2021]; 47(5):848-64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-75182020000500848>