



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Centro de Estudios de Postgrado

Trabajo Fin de Máster

MICROBIOTA INTESTINAL Y COVID-19

Alumno/a: Sánchez Hortigosa, Lucía

Tutor/a: Prof. Dña. María Magdalena Martínez Cañamero
Prof. D. Antonio Cobo Molinos
Dpto: Ciencias de la Salud

Junio, 2021

RESUMEN

A finales de 2019 se detectó un brote de neumonía en la ciudad de China de Wuhan, identificándose, posteriormente, que se trataba de una enfermedad producida por un nuevo agente infeccioso, el virus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2), y que se denominó “COronaVirus Infectious Disease 2019” (COVID-19). Los síntomas más comunes en las personas afectadas eran la tos, la dificultad para respirar y la fiebre entre otros síntomas típicos respiratorios, pero también eran evidentes los síntomas gastrointestinales en los pacientes más graves de la enfermedad, normalmente aquellos que se encontraban en la Unidad de Cuidados Intensivos, entre los que destacaban la diarrea, las náuseas o la colitis ulcerosa. En estos pacientes se identificó la existencia de disbiosis intestinal, una afección que puede acarrear otros efectos negativos, ya que la microbiota está involucrada en la regulación de diversas funciones en el organismo, entre las que destaca la regulación del sistema inmunológico, y cuya regulación se ha visto comprometida en esta enfermedad. Esto es así ya que muchas de las muertes causadas por el SARS-CoV-2 se sospechan que han sido causadas por la “tormenta de citoquinas”, una respuesta inmunitaria exagerada. Estos datos indican que existe una relación entre la nueva enfermedad COVID-19 y la microbiota intestinal.

Palabras clave: *COVID-19, disbiosis, microbiota intestinal, probióticos, SARS-CoV-2, tormenta de citoquinas, vacunas.*

ABSTRACT

At the end of 2019, an outbreak of pneumonia was detected in the Chinese city of Wuhan, subsequently identified as a disease caused by a new infectious agent, the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), and called “COronaVirus Infectious Disease” 2019 (COVID-19). The most common symptoms in the affected persons were cough, difficulty breathing and fever among other typical respiratory symptoms, but gastrointestinal symptoms were also evident in the most severe patients with the disease, usually those in the Intensive Care Unit, among which diarrhea, nausea or ulcerative colitis stood out. In these patients, the existence of intestinal dysbiosis was identified, a condition that can have other negative effects, since the microbiota is involved in the regulation of various functions in the body, including the regulation of the immune system, and whose regulation has been compromised in this disease. This is

because many of the deaths caused by SARS-CoV-2 are suspected to have been caused by the "cytokine storm", an exaggerated immune response. These data indicate a link between the novel disease COVID-19 and the gut microbiota.

Key words: *COVID-19, cytokine storm, dysbiosis, gut microbiota, probiotics, SARS-CoV-2, vaccines.*

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. GÉNERO CORONAVIRUS	1
1.2. COVID-19.....	1
1.2.1. Epidemiología del género Coronavirus y manifestaciones clínicas.....	2
1.2.2. Mecanismo de infección	3
1.2.3. Respuesta del huésped a la infección	4
1.3. MICROBIOTA INTESTINAL.....	5
1.3.1. Biodiversidad de la microbiota intestinal.....	6
1.3.2. Función de la microbiota intestinal.....	7
1.3.3. Prebióticos, probióticos y dieta como moduladores de la microbiota intestinal.....	9
2. OBJETIVOS	11
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	11
4. RESULTADOS.....	15
4.1. ALTERACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN PACIENTES COVID-19.....	15
4.1.1. Origen de la disbiosis intestinal.....	16
4.1.2. Microorganismos asociados a la disbiosis causada por la COVID-19.....	18
4.1.3. Consecuencias de la disbiosis causada por la COVID-19	19
4.1.3.1. Patologías gastrointestinales asociadas.....	19
4.1.3.2. Enfermedades con mayor predisposición a padecer COVID-19	20
4.1.3.3. Alteración en la producción de ácidos biliares.....	23
4.1.3.4. Alteración de metabolitos intestinales.....	23
4.2. SISTEMA INMUNOLÓGICO FRENTE AL SARS-COV-2	24
4.2.1. Papel de las enzimas convertidoras de angiotensina	24
4.2.1.1. Enzima convertidora de angiotensina	24
4.2.1.2. Enzima convertidora de angiotensina 2	24
4.2.1.3. Sistema Renina-Angiotensina.....	26
4.2.2. Sistema inmunitario de las mucosas	28
4.2.3. Respuesta inmunológica innata.....	30
4.2.4. Respuesta inmunológica adaptativa	31
4.2.5. Evasión del SARS-CoV-2 del sistema inmune	32
4.2.6. Síndromes asociados.....	33
4.2.7. Papel de la citoquinas en la COVID-19	34

4.2.7.1.	Tipos de citoquinas	34
4.2.7.2.	Vías de señalización de las citoquinas	34
4.2.7.3.	Mecanismo de acción de las citoquinas en la COVID-19	36
4.2.8.	Sistema inmunológico en la infancia.....	38
4.3.	TRATAMIENTOS FRENTE AL SARS-COV-2.....	40
4.3.1.	Inhibidores y enzimas para el tratamiento de la COVID-19.....	40
4.3.1.1.	El inhibidor de la ECA (IECA) y los bloqueadores de los receptores de la ACE-2 de tipo I (BRA)	40
4.3.1.2.	Inhibidor de la proteína TMPRSS2 para bloquear la entrada del virus.	40
4.3.1.3.	Inhibidor de la enzima furina para bloquear sitio de unión del SARS-CoV-2.....	41
4.3.2.	Probióticos frente a la COVID-19.....	41
4.3.2.1.	Papel de la vitamina D	44
4.3.3.	Vacunas	45
4.3.3.1.	Diferencia entre la inmunización de las mucosas e inmunización parenteral.....	45
4.3.3.2.	Vacunas y sistema inmunitario de las mucosas	46
4.3.3.3.	Efectos de los probióticos y prebióticos en las vacunas	46
4.3.4.	Trasplante fecal	48
5.	DISCUSIÓN.....	51
6.	CONCLUSIONES.....	53
7.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54

1. INTRODUCCIÓN

1.1. GÉNERO CORONAVIRUS

Los Coronavirus, como son comúnmente conocidos, pertenecen al orden *Nodovirales*, familia *Coronaviridae* y a la subfamilia *Orthocoronaviridae*. Presentan todos una serie de características comunes: son esféricos, presentan unas espículas en su superficie que dan apariencia de corona y un ARN monocatenario positivo dentro de la nucleocápsida. Además, los coronavirus contienen en su genoma una serie de proteínas estructurales: la espícula (S), la membrana (M), la envoltura (E) y la proteína de la nucleocápsida (N). Dentro de esta subfamilia podemos encontrar 4 géneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*. Infechan a aves y mamíferos, pudiendo generar enfermedades respiratorias y digestivas. También puede llegar al ser humano, como el SARS-CoV-1 (síndrome respiratorio agudo severo) o el MERS-CoV (síndrome respiratorio de Oriente Medio). Ambos pertenecen al género *Betacoronavirus*, al igual que el nuevo virus conocido por provocar la pandemia de COVID-19, el SARS-CoV-2 (Khan et al., 2021; Malik, 2020; Ministerio de sanidad igualdad y asuntos sociales, 2021; Seyed Hosseini et al., 2020; Wang et al., 2020).

1.2. COVID-19

En 2019 se registró un aumento masivo de ingresos hospitalarios por casos de neumonía y otros síntomas comunes, como fiebre, tos, molestias en el pecho, dificultades para respirar, infiltración pulmonar bilateral... (Hu et al., 2021). Parecían tener un origen común, el mercado mayorista de Wuhan, China.

Estos síntomas recordaban a antiguas zoonosis que provocaron muertes por enfermedades respiratorias, como el SARS-CoV-1 o MERS-CoV (Kumar et al., 2021; Ministerio de sanidad igualdad y asuntos sociales, 2021).

Tras estas sospechas, se aislaron muestras de pacientes con neumonía y se secuenció el ARN vírico. Se identificó que la enfermedad estaba causada por un virus de la misma familia que las zoonosis anteriores, un *Betacoronavirus*, por lo que fue conocida como enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-2019). Se trataba de una nueva cepa del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) (Hu et al., 2021; Kumar et al.,

2021). Debido al aumento de casos a nivel mundial de este nuevo virus, el 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró oficialmente la COVID-19 como una pandemia mundial (Wang et al., 2020).

Los virus SARS-CoV-1 y el MERS-CoV, que estuvieron presentes en 2002 y 2012, respectivamente, causaron muertes debido a enfermedades respiratorias. Mediante estudios filogenéticos se comprobó que el SARS-CoV-2 comparte un 79% de identidad con el SARS-CoV-1 (que se ha encontrado en murciélagos y en pangolines) y un 50% de identidad con el MERS-CoV (Hu et al., 2021).

1.2.1. Epidemiología del género Coronavirus y manifestaciones clínicas

Este virus tiene origen zoonótico, llega a nosotros a través de los animales, aunque sigue sin conocerse el reservorio original que permitió la transmisión a humanos. Primero existe una transmisión animal-animal, que llevaría a una transmisión animal-humano y, por último, transmisión humano-humano, que aparece al esparcir gotitas mientras hablamos o al exhalar el aire de los pulmones, ya que estos órganos son el principal reservorio del virus. Cuando otra persona inhala esas partículas en suspensión que contienen el virus, se produce el contagio (Kumar et al., 2021; Hu et al. 2021).

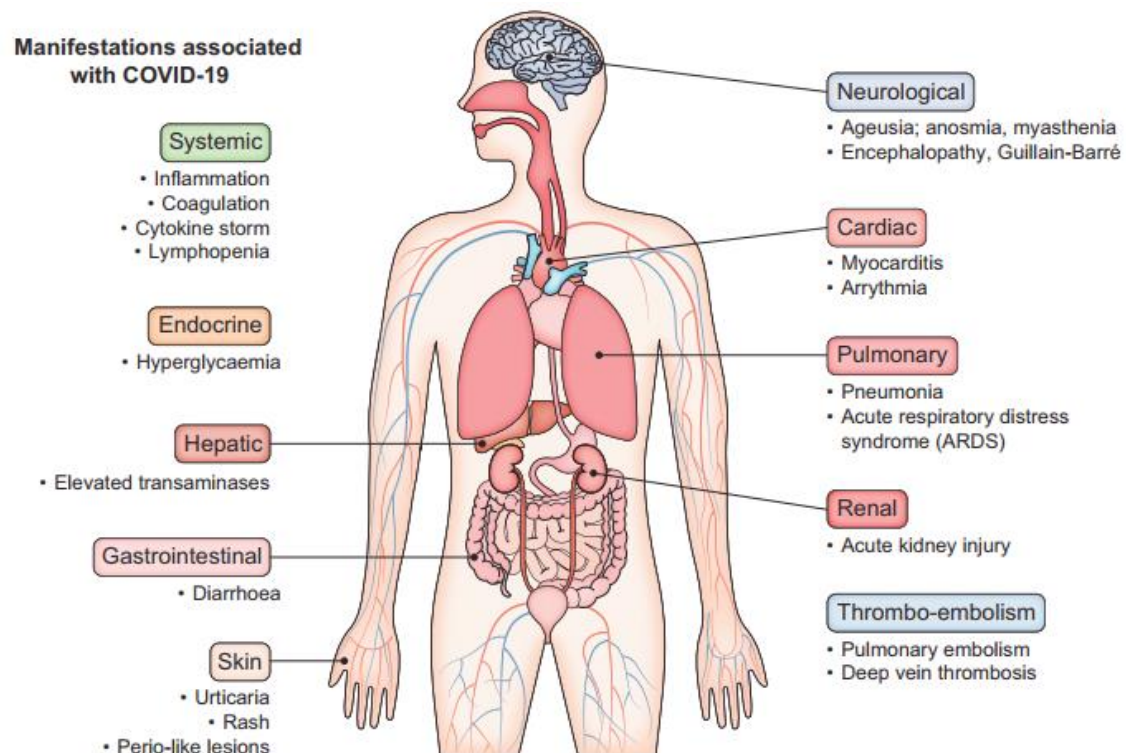


Figura 1. Manifestaciones asociadas a la COVID-19. Fuente: Asselah et al. (2021)

Dependiendo de la edad de los infectados, las manifestaciones clínicas varían, por regla general. Las personas mayores son más susceptibles a la enfermedad ya que presentan un sistema inmunológico más débil o unas patologías previas que provocan un aumento de la probabilidad a desarrollar unas afectaciones más graves, llegando a ser necesaria su hospitalización o incluso llegar a la muerte. Los más jóvenes, por el contrario, la sintomatología de la enfermedad se muestra de manera más leve, llegando incluso a aparecer un mayor número de personas asintomáticas. Los síntomas varían entre pacientes, pero se ha observado la aparición de fiebre, fatiga, tos seca, desaparición del gusto y olfato... y otros síntomas menos comunes, pero también resaltables como el dolor de garganta, escalofríos, diarrea, vómitos...(Figura 1; Asselah et al., 2021).

1.2.2. Mecanismo de infección

Se ha comprobado que el virus penetra en nuestro cuerpo gracias a su unión con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (más conocida como ACE-2 por sus siglas en inglés), que es el mismo receptor que utiliza el SARS-CoV-1. Esta interacción se lleva a cabo gracias a la unión de una de las proteínas del SARS-CoV-2 con el receptor. El virus presenta 4 proteínas en su estructura (Figura 2): una proteína espícula (S), que es la que se une al receptor, cuya función es la fusión entre la membrana del virus y la membrana de la célula huésped. Esta proteína presenta dos subunidades: la subunidad S1 (que se encarga de la prefusión) y la subunidad S2 (encargada de la postfusión). La primera contiene un dominio de unión a receptores (RBD), que es el que se une al receptor de la célula huésped, mientras que la última subunidad presenta funciones protectoras frente a las respuestas inmunes del huésped y, que según Kumar y colaboradores (2021), podría dar lugar a que no se formen anticuerpos necesarios contra la infección; una nucleocápsida (proteína N), rodeada por una bicapa compuesta por la proteína S; un ARN genómico; proteínas de la envoltura (E) y proteínas de la membrana (M) (Khan et al., 2021; Wang et al., 2020; Ministerio de sanidad igualdad y asuntos sociales, 2021).

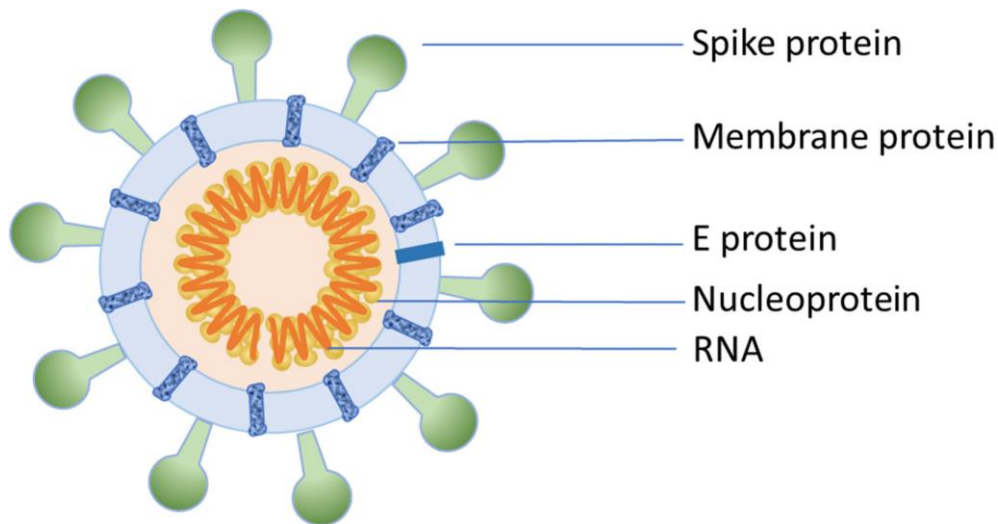


Figura 1. Estructura del SARS-CoV-2. Fuente: Khan et al. (2021).

Una vez que se produce la unión receptor y SARS-CoV-2, las membranas se fusionan permitiendo la entrada del ARN vírico y, en consecuencia, se produce la infección (Kumar et al., 2021).

1.2.3. Respuesta del huésped a la infección

Cuando el hospedador es infectado por un patógeno, los mecanismos de defensa inmunológicos se interponen para evitar la infección. El primer mecanismo que se va a encontrar suele ser una barrera física, como la piel, la tos... o química, como las enzimas digestivas. Si es capaz de traspasar estas barreras, con los virus, en este caso, que necesitan de la maquinaria celular para poder reproducirse (y que, por lo tanto, intentará penetrar en la célula), se va a activar la respuesta inmunitaria innata, que está compuesta por los macrófagos (cuya función es fagocitar y destruir), las células Natural Killer (NK, producen citoquinas e inflamación) y los interferones (hacen a las células infectadas más sensibles a la acción de los linfocitos T). En el caso del SARS-CoV-2, según Kumar y colaboradores (2021), se están llevando a cabo muchos estudios para investigar su factor de virulencia, ya que puede estar muy relacionado con las patologías que presenta la enfermedad. Se sabe que estos factores se dirigen principalmente a las células inmunes del huésped y manipulan las respuestas inmunológicas. El virus manipula el sistema inmunológico al producir una respuesta hiperactiva, que se traduce en una “tormenta de citoquinas” incontrolada. Esto tiene lugar cuando la respuesta inmunitaria innata es

deficiente, ya sea por presentar un sistema inmunitario debilitado o al presentar otras patologías previas (Ministerio de sanidad igualdad y asuntos sociales, 2021).

Como la inmunidad innata ha sido insuficiente, el sistema inmune responde con la inmunidad adaptativa, que es más específica, donde entrarían las células o linfocitos T y B. Sin embargo, debido a esa “tormenta de citoquinas”, se va a producir una reacción atenuada de linfocitos T, que conlleva a un mayor daño en los tejidos, que es lo que se observa en los pacientes más graves de COVID-19 (Ministerio de sanidad igualdad y asuntos sociales, 2021).

Una característica muy llamativa del SARS-CoV-2, según explican Hu y colaboradores (2021), es que también reconoce el receptor de la ACE-2 del cerdo, hurón, civeta, gato, pangolín, conejo y perro, lo que implica que existan muchos reservorios para este virus, por eso es tan complicado establecer un único hospedador a través del cual pudo llegar a nosotros. Además, este receptor también se encuentra en las células de nuestro intestino, los enterocitos, por lo que también podría ser una posible entrada del virus y, por lo tanto, un reservorio, ya que se han detectado heces con ARN vírico hasta varios días tras la eliminación respiratoria del virus, lo que podría indicar una posible transmisión fecal (Wang et al., 2020). Esto daría lugar a las manifestaciones gastrointestinales anteriormente comentadas, presentes en aproximadamente un 10% de los pacientes con la enfermedad. Estos síntomas van desde las náuseas, vómitos o diarrea hasta la anorexia, sin distinción entre edades (Asselah et al., 2021).

1.3. MICROBIOTA INTESTINAL

La microbiota que está presente en el tracto gastrointestinal está compuesta por alrededor de 10^{14} microorganismos. Esta densidad de organismos varía según la zona del tracto gastrointestinal, encontrándose menor cantidad en el inicio de este y un aumento progresivo conforme nos acercamos al final del intestino. Entre el esófago y estómago encontraríamos unas 10^1 a 10^3 bacterias/mL; en el intestino delgado aumenta este número, encontrándose entre 10^3 - 10^4 bacterias/gramo de intestino delgado aumentando su concentración hacia la parte inferior de este órgano; en el íleon e íleon terminal el número sería poco superior al que encontramos en el intestino delgado, pero a medida que llegamos al colon, se estima una concentración de 10^{12} - 10^{14} bacterias/gramo de heces (Biedermann & Rogler, 2015; Singh et al., 2017). Aunque las bacterias sean el grupo más

llamativo presente, también forma parte del microbioma intestinal los virus, hongos y protozoos (Singh et al., 2017).

La diversidad que se encuentra en el intestino, varía dependiendo de varios factores. El primer factor que determina la diversidad de la microbiota en una persona es el parto, pues si el parto es natural, es decir, vaginal, la madre aporta unos microorganismos distintos a los que aportaría si el parto se realiza por cesárea. Sin embargo, hasta los 6 ó 12 meses el bebé no presentará una microbiota similar a la de una persona adulta. A partir de este momento, la microbiota va a estar determinada por otros factores, como la edad, la dieta, el ambiente, la higiene, medicación, zona en la que vive, ejercicio, estrés, clima... (Biedermann & Rogles, 2015; Lynch & Pedersen, 2016).

1.3.1. Biodiversidad de la microbiota intestinal

Lynch & Pedersen (2016) estudiaron los microorganismos que conformaban la microbiota intestinal en las diferentes etapas de la vida. Observaron que la microbiota intestinal del recién nacido era muy parecida a la microbiota intestinal y vaginal de la madre. Los bebés lactantes cuando pasan a ingerir alimentos sólidos conforman una microbiota intestinal muy parecida a la de un adulto, donde se observa una gran expansión de la diversidad bacteriana que se contempla con “la mejora del metabolismo de cisteína y el aumento de las vías de fermentación (codificadas por las bacterias lácticas acetolactato descarboxilasa y 6-fosfogluconato deshidrogenasa)” (p.2371; Lynch & Pedersen, 2016). Este ritmo de crecimiento tan rápido se ralentiza durante la infancia (de 1 a 5 años), y se puede observar muchos miembros de *Bacteroidetes*. Durante la preadolescencia la microbiota que destaca es *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*, *Anaerovorax* y *Lachnospiraceae*. En el adulto sano aparece “*Bacteroidetes* y *Firmicutes*, y en menor proporción *Actinobacteria*, *Proteobacteria* y *Verrucomicrobia*, arqueas metanógenas (*Methanobrevibacter smithii*), eucariotas (algunas levadoras), y algunos fagos” (p.2371; Lynch & Pedersen, 2016). Los filos *Bacteroidetes* y *Firmicutes* representan más del 90% de las bacterias que se encuentran en el colon y *Actinobacteria* y *Proteobacteria* también están normalmente presentes pero en menor abundancia, mientras que en el intestino delgado las bacterias predominantes son *Firmicutes* y *Proteobacteria* (Kim et al., 2017).

1.3.2. Función de la microbiota intestinal

La microbiota intestinal cumple muchas funciones en el organismo. Lleva a cabo funciones metabólicas y nutricionales, los carbohidratos que consumimos y no han sido digeridos ni absorbidos por el organismo con anterioridad son fermentados por estos microorganismos, produciendo ácidos grasos de cadena corta (AGCC) entre los que destacan el butirato, acetato, propionato... que van a fortalecer la capa de mucina del intestino, aumentan la cantidad de células T y de citoquinas proinflamatorias... además producen micronutrientes, como la vitamina A, B, D y K, la biotina y la riboflavina (Derovs et al., 2019).

Tiene un papel clave en la regulación del sistema inmunológico, nos protege de los microorganismos patógenos que intentan invadir el intestino. Esto es así gracias a los enterocitos, que forman una capa epitelial de la mucosa y contienen inmunoglobulinas A, glucoproteínas, defensinas, péptidos antibacterianos, entre otros componentes (esto solo ocurre en el intestino delgado, ya que es el encargado de la inmunidad innata). Singh et al. (2017), afirmaron que los AGCC además podrían contribuir a esta inmunidad por mecanismos epigenéticos, pues en el caso de butirato, “inhibe las desacetilasas de las histonas 6 y 9 aumentando la acetilación de un promotor de un gen dando lugar a una proliferación de células T” (p.11). Además, también es capaz de regular el sistema inmunitario adaptativo. Un ejemplo de ello es *Bacteroides fragilis*, que aumenta la producción de células T y otras células inmunes cuando el número es deficiente. (Biedermann & Rogler, 2015).

La microbiota intestinal también está relacionada con el funcionamiento del cerebro a través de lo que se conoce como eje intestino-cerebro. Un ejemplo de ello es el microorganismo *Clostridium sporogenes*, que secreta descarboxilasas, fundamentales para la conversión del triptófano en triptamina, que es un neuromodilador y un neurotransmisor que en última estancia provoca la liberación de serotonina y dopamina. *Lactobacillus* y *Bifidobacteria* convierten el glutamato en ácido gamma-aminobutírico, un neurotransmisor importante. Esto tiene gran importancia en las enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, entre otras, ya que diversos estudios han demostrado que una microbiota intestinal sana influye en la salud del cerebro (Derovs et al., 2019).

Lynch & Pedersen (2016) comentaron que la microbiota también intervenía en la proliferación de la vascularización, en la densidad ósea, regula funciones endocrinas, elimina toxinas exógenas...

Como explican Biedermann & Rogler (2015), existen mecanismos que nos permiten protegernos frente a bacterias y otros patógenos que no deberían entrar en el organismo. Entre ellos se encuentra la barrera epitelial impermeable de la mucosa intestinal, formada, como ya hemos comentado, por los enterocitos. Estos enterocitos contienen gran cantidad de receptores inmunitarios innatos. Sin embargo, en ocasiones esta barrera no es completamente hermética, es decir, se permeabiliza, pues hay una supresión de estos receptores, lo que provoca una ruptura de esta barrera epitelial ocasionando una separación espacial, convirtiéndose en una entrada potencial de estos patógenos (Thaiss et al., 2016). Cuando esto sucede, otro mecanismo de protección, como es la motilidad intestinal, va a permitir que no exista una interacción prologanda entre patógenos y estas zonas sin protección externa. Las defensinas también actuarían como mecanismo de protección, ya que son consideradas como “antibióticos humanos”. Además, están contenidas en la capa de mucina, que es una capa que se encuentra por encima de los enterocitos y es casi estéril.

Una microbiota intestinal normal impide que otros patógenos colonicen, pero cuando está disminuida debido a la toma de antibióticos, estrés... la cononización se ve facilitada al haber menos competencia en los sitios de unión o por los nutrientes. Una microbiota debilitada provoca un aumento en la susceptibilidad a virus o bacterias (Derovs et al., 2019; Biedermann & Rogler, 2015).

La microbiota varía entre una persona y otra, al igual que cambia a lo largo de la vida (Derovs et al., 2019). Como se hablaba anteriormente, cambios en la dieta, estrés, ansiedad, enfermedades gastroenterológicas, consumo de antibióticos... pueden causar un desequilibrio en la microbiota intestinal (disbiosis intestinal) modificando su composición y sus funciones al aumentar el número de patógenos y disminuir el de microorganismos beneficiosos (Lynch & Pedersen, 2016). Esta disbiosis está asociada a muchas enfermedades, como la enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa... (Biedermann & Rogler, 2015; Derovs et al., 2019).

La disbiosis en muchas ocasiones no es permanente, puede ser restaurada, y se puede llevar a cabo a través de la dieta (Lynch & Pedersen, 2016). Según Singh y

colaboradores (2017), “las proteínas, las grasas, los carbohidratos digeribles y no digeribles, probióticos y polifenoles van a provocar cambios en el microbioma” (p.10). Una dieta rica en proteínas aumenta la diversidad microbiana; una dieta rica en grasas saturadas aumenta el recuento de anaerobios totales y de *Bacteroidetes*, sin embargo, en los estudios realizados en humanos con una dieta rica en grasas insaturadas no han obtenido resultados significativos de que alteren la microbiota intestinal; los dos tipos de carbohidratos existentes enriquecen a *Bifidobacterium*, pero solo los no digeribles enriquecen además a *Lactobacillus*, *Ruminococcus*, *Eubacterium rectale* y *Roseburia*; los probióticos y polifenoles benefician a *Bifidobacterium* y bacterias lácticas y reducen las enteropatógenas.

1.3.3. Prebióticos, probióticos y dieta como moduladores de la microbiota intestinal

Se realizó un estudio para observar los efectos que tenían diferentes dietas en la microbiota intestinal y su repercusión en el organismo (Fig.3). Una de las dietas fue una dieta sin gluten que unos sujetos sanos debían de seguir durante 30 días. Se observó que *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, bacterias beneficiosas, disminuyeron mientras que las potencialmente insalubres aumentaron, como *Escherichia coli* y *Enterobacteriaceae* totales, que pueden inducir la inclusión de otros patógenos oportunistas (Singh et al. 2017).

Otra dieta con la que se comparó es la dieta mediterránea, que está considerada como sana y equilibrada, y observaron un aumento de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Prevotella*, junto a la disminución de *Clostridium* (Singh et al. 2017).

Los probióticos son alimentos con organismos vivos que son capaces de llegar al intestino activos y son capaces de restaurar la microbiota intestinal o incluso tratar o prevenir algunas enfermedades intestinales, como explican Singh y colaboradores (2017). En un estudio con probióticos realizado por estos mismos autores, determinaron que al incorporar en la dieta cepas de *Bifidobacteria*, *Lactobacillus* y *Streptococcus*, aumentaba la concentración de estos en el intestino además de disminuir coliformes totales y *Escherichia coli*, al mismo tiempo que también disminuían los triglicéridos, las intolerancias gastrointestinales, el colesterol LDL y aumentaban el colesterol HDL, la sensibilidad a la insulina, las inmunoglobulinas A... utilizándose también para prevenir

la diarrea del viajero. Si los probióticos se encuentran en una buena cantidad, es más complicado que se instalen los patógenos por la competición entre ellos por los nutrientes (Derovs et al., 2019).

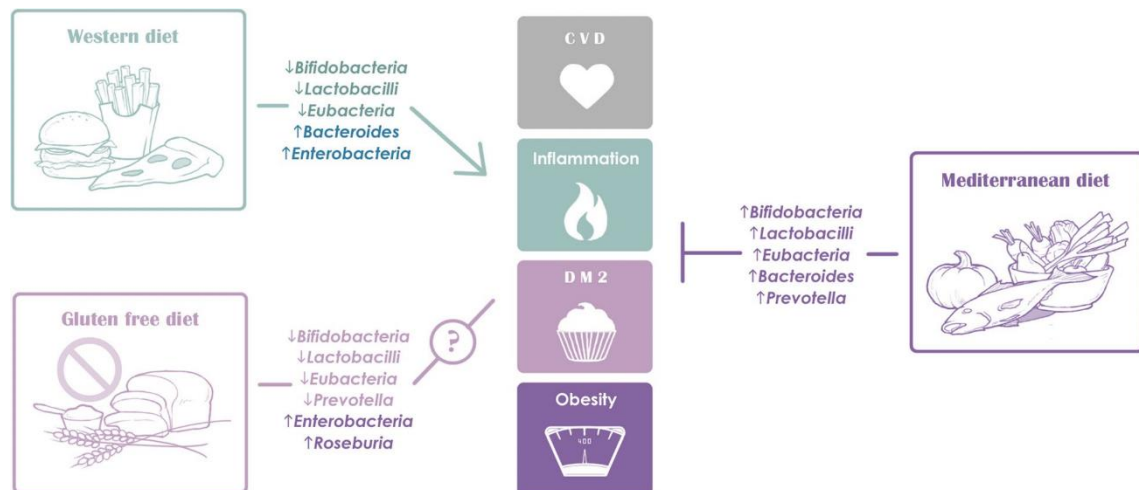


Figura 3. Impacto de la dieta sobre la microbiota intestinal. CVD (enfermedad cardiovascular), DM2 (diabetes mellitus tipo 2). Fuente: Singh et al. (2017).

Los prebióticos son compuestos no digeribles (como los oligosacáridos, insulina...) que han sido metabolizados por el tracto gastrointestinal y son fermentados por las bacterias fomentando la proliferación de las bacterias intestinales beneficiosas y reequilibrando la microbiota (Singh et al. 2017).

El trasplante fecal es una técnica que se puso a prueba hace relativamente poco tiempo y se usa también para la restauración de la microbiota. El objetivo es trasplantar heces de un individuo sano que contiene una microbiota equilibrada a una persona enferma. Esta se puede llevar a cabo a través de una sonda que va desde la boca hasta el estómago, por cápsulas que contengan heces secas o a través de una mezcla que se consigue mezclando las heces con agua salina y filtrándola, introduciendo esta mezcla al colon por una colonoscopia (Biedermann & Rogler, 2015).

Durante la pandemia del SARS-CoV-2 se han encontrado en numerosos casos una disbiosis intestinal importante, y posiblemente causante de muchas muertes. Esto es debido a que el receptor de la ACE-2 por el que se une el virus también se encuentra en el intestino. En esta revisión bibliográfica vamos a detallar todos los aspectos importantes para comprender esta interacción microbiota intestinal y COVID-19.

2. OBJETIVOS

- 1) Poner de manifiesto la posible relación entre la gravedad de la COVID-19 y la disbiosis intestinal.
- 2) Estudiar el papel de la microbiota en la “tormenta de citoquinas” en la respuesta inmunológica.
- 3) Establecer posibles soluciones para disminuir la gravedad de la enfermedad basadas en la biodiversidad microbiana intestinal.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Para poder desarrollar esta revisión bibliográfica se realizaron búsqueda en bases de datos electrónicas, como Pubmed, Science Direct, Scielo, Web of Science (WOS) y Scopus.

Los documentos que se buscaban eran artículos, capítulos de libros, revisiones o libros completos.

Debido a la actualidad del tema, la mayoría de los artículos comprenden un rango de 2020-2021, excepto algunos más anteriores que sirvieron para adquirir conocimientos básicos sobre microbiota intestinal y la familia de los Coronavirus.

Las palabras clave junto con los conectores utilizados están expuestos en cada búsqueda:

A) PUBMED

```
(((((("Covid-19"[Text Word]) OR("Covid"[Text Word])) OR("SARS-Cov-2"[Text Word])) OR("Covid 19"[Text Word])) OR("SARS CoV 2"[Text Word])) OR ("COVID-19"[Mesh] OR "SARS-CoV-2"[Mesh])) AND (((("gut flora"[Text Word]) OR("intestinal flora"[Text Word])) OR (((((((("Intestinal*microbiota"[Text Word]) OR("microbiota*"[Text Word])) OR("Microbiota"[Text Word])) OR("Microbiota of intestin*"[Text Word])) OR("gastrointestinal* microbiome"[Text Word])) OR ("gut
```

microbiota"[Text Word])) OR ("gut microbiome"[Text Word])) OR ("Gastrointestinal Microbiome"[Mesh] OR "Microbiota"[Mesh]))

RESULTADOS = 265

(((((Covid-19[Text Word]) OR (Covid 19[Text Word])) OR (SARS-Cov-2[Text Word])) OR (SARS Cov 2[Text Word])) OR (Covid[Text Word])) OR (COVID-19[MeSH Terms])) OR (SARS-COV-2[MeSH Terms])

RESULTADOS = 122.506 → FILTRO: REVIEW → 13737 → 6

((((((((((HUMAN* INTESTINAL MICROBIOME[Text Word]) OR (HUMAN* INTESTINAL MICROBIOTA[Text Word])) OR (INTESTINAL MICROBIOME[Text Word])) OR (INTESTINAL MICROBIOTA[Text Word])) OR (GUT FLORA[Text Word])) OR (INTESTINAL FLORA[Text Word])) OR (MICROBIOTA[Text Word])) OR (microbiome[Text Word])) OR (MICROBIOTA OF INTESTIN*[Text Word])) OR (GASTROINTESTINAL MICROBIOTA[Text Word])) OR (GASTROINTESTINAL MICROBIOME[MeSH Terms])) OR (MICROBIOTA[MeSH Terms])

RESULTADOS = 20.086 → 6

B) SCIENCE DIRECT

("Covid 19" OR "SARS CoV 2") AND ("Gut microbiome" OR "Gut microbiota" OR "Gastrointestinal Microbiome" OR "Gastrointestinal Microbiota"OR "Intestinal Microbiome" OR "Intestinal Microbiota" OR "Intestinal flora")

RESULTADOS = 538

C) SCIELO

("Covid-19" OR "Covid 19" OR "SARS-CoV-2" OR "SARS Cov 2") AND ("Gut microbiome" OR "Gut microbiota*" OR "Gastrointestinal* Microbiome*" OR "Gastrointestinal* Microbiota*" OR "Intestinal Microbiome*" OR "Intestinal Microbiota*" OR "Intestinal Human* flora" OR "Gut flora" OR "Intestinal Flora")

RESULTADOS = 1

D) WOS

ALL=("COVID 19") OR ALL=("COVID-19") OR ALL=("SARS-CoV-2") OR ALL=("SARS CoV 2") AND
ALL=("Gut microbiome") OR ALL=("Gut microbiota*") OR ALL=("Gastrointestinal* Microbiome*") OR ALL=("Gastrointestinal* Microbiota*") OR ALL=("Intestinal Microbiome*") OR ALL=("Intestinal Microbiota*") OR ALL=("Intestinal Human* flora") OR ALL=("Gut flora") OR ALL=("Intestinal Flora")

RESULTADOS = 143

E) SCOPUS

((TITLE-ABS-KEY ("Gut microbiome") OR TITLE-ABS-KEY ("Gut microbiota*") OR TITLE-ABS-KEY ("Gastrointestinal* Microbiome*") OR TITLE-ABS-KEY ("Gastrointestinal* Microbiota*") OR TITLE-ABS-KEY ("Intestinal Microbiome*") OR TITLE-ABS-KEY ("Intestinal Microbiota*") OR TITLE-ABS-KEY ("Intestinal Human* flora") OR TITLE-ABS-KEY ("gut flora") OR TITLE-ABS-KEY ("intestinal flora"))) AND ((TITLE-ABS-KEY ("Covid-19") OR TITLE-ABS-KEY ("SARS Cov 2") OR TITLE-ABS-KEY ("SARS-CoV-2") OR TITLE-ABS-KEY ("Covid 19"))))

RESULTADOS = 171

Los criterios que se han usado para seleccionar los artículos han sido:

1. Tanto el título como el resumen tuviesen relación con el tema a tratar, es decir, que evalúen la microbiota en sujetos afectados por la COVID-19.
2. El idioma fuese inglés o español.
3. Se incluyeron tanto ensayos clínicos, revisiones.

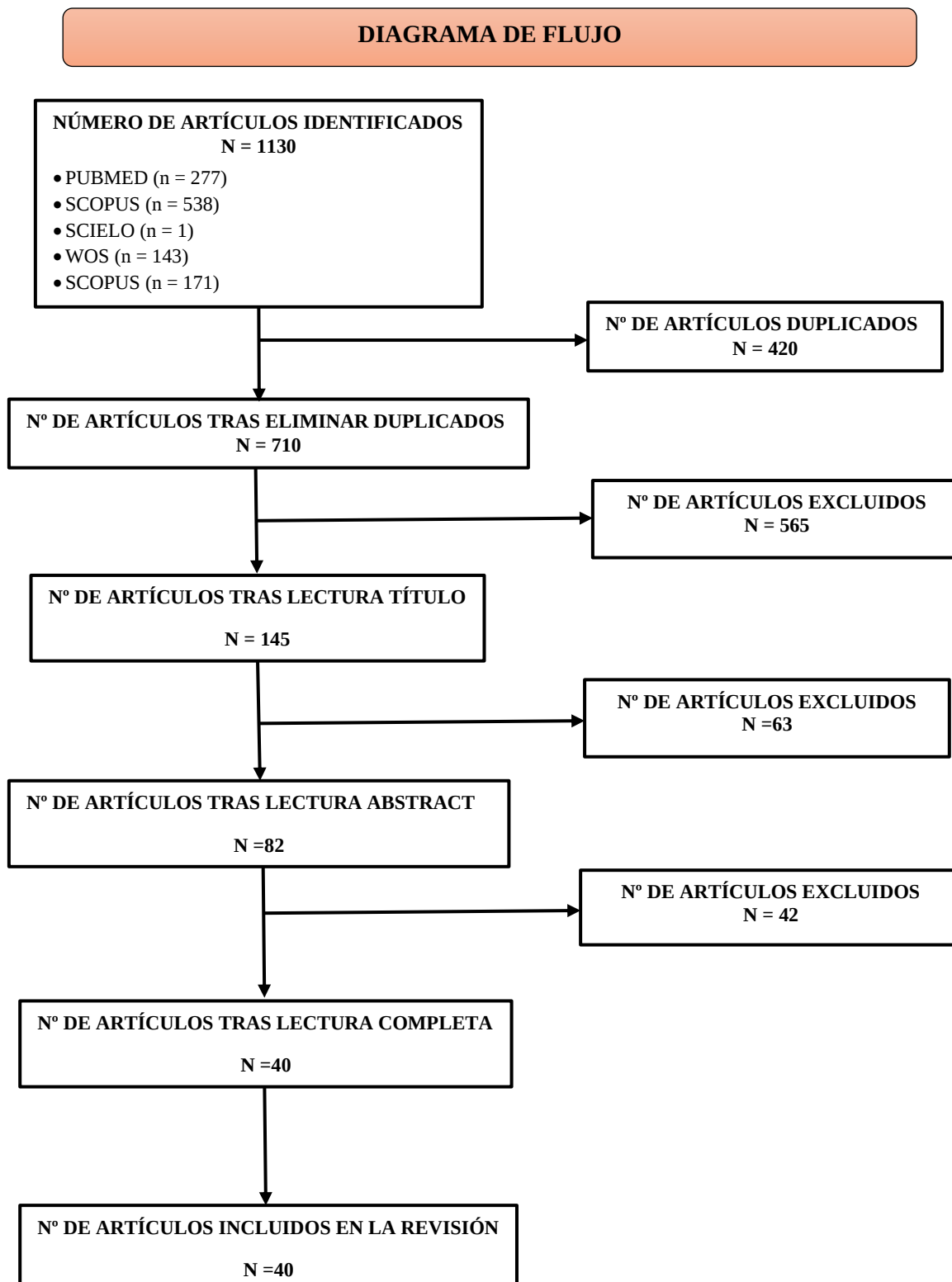


Figura 4. Diagrama de flujo. Fuente: Elaboración propia.

4. RESULTADOS

4.1. ALTERACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN PACIENTES COVID-19.

Una microbiota intestinal sana puede ser la aliada perfecta para combatir contra infecciones y otras enfermedades correctamente. En otras palabras, una microbiota equilibrada es sinónimo de salud. La microbiota intestinal ha sido reconocida como un “órgano” indispensable, pues lleva a cabo importantes funciones, como mantener la homeostasis inmunitaria y la comunicación con otros órganos aportándoles grandes beneficios, entre otras (Tao et al., 2020).

En la enfermedad producida por el SARS-CoV-2 la microbiota intestinal juega un papel muy importante, como se ha comentado anteriormente. Los síntomas típicos de la COVID-19 son respiratorios, pero también se presentan síntomas asociados a otros órganos, los más comunes entre los pacientes son la diarrea, náuseas y la colitis ulcerosa (inflamación del colon junto con ulceración en la parte interna de este). Esto indica que existe una disbiosis intestinal asociada a la enfermedad COVID-19, y más concretamente asociada a los casos más graves (Figura 5; Din et al., 2021; Tao et al., 2020; Uzzan et al., 2020). Además, se sabe que las infecciones por virus respiratorios pueden influir en la microbiota intestinal a través del eje intestino-pulmón y que los compuestos como las citoquinas, las endotoxinas y los metabolitos microbianos, entre otras sustancias, pueden conectar las dos zonas del eje a través del torrente sanguíneo (Devaux et al., 2021).

Asimismo, se conoce que esta disbiosis es una causa potencial de muerte en los casos de COVID-19 más graves. La alteración de la microbiota podría dar lugar a una disfunción de órganos. Esto es muy común en aquellos pacientes más graves de la enfermedad que se encontraban en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), ya que eran los que tenían una mayor exposición a antibióticos. Era muy común que en estos pacientes la disbiosis derivase a sepsis (respuesta extrema del organismo frente a una infección) y muerte, cuya causa también se piensa que es el subministro de antibióticos. Es por ello que se desaconsejó el uso de estos medicamentos en este tipo de pacientes a menos que fuese estrictamente necesario. Además, se observó que esta disbiosis persistía incluso casi un mes después de la desaparición total del virus en pruebas nasofaríngeas y heces, lo que implicaría que la alteración de la microbiota es prolongada en el tiempo (Din et al., 2021; Farooqui, 2021; Vignesh et al., 2021; Zuo et al., 2020).

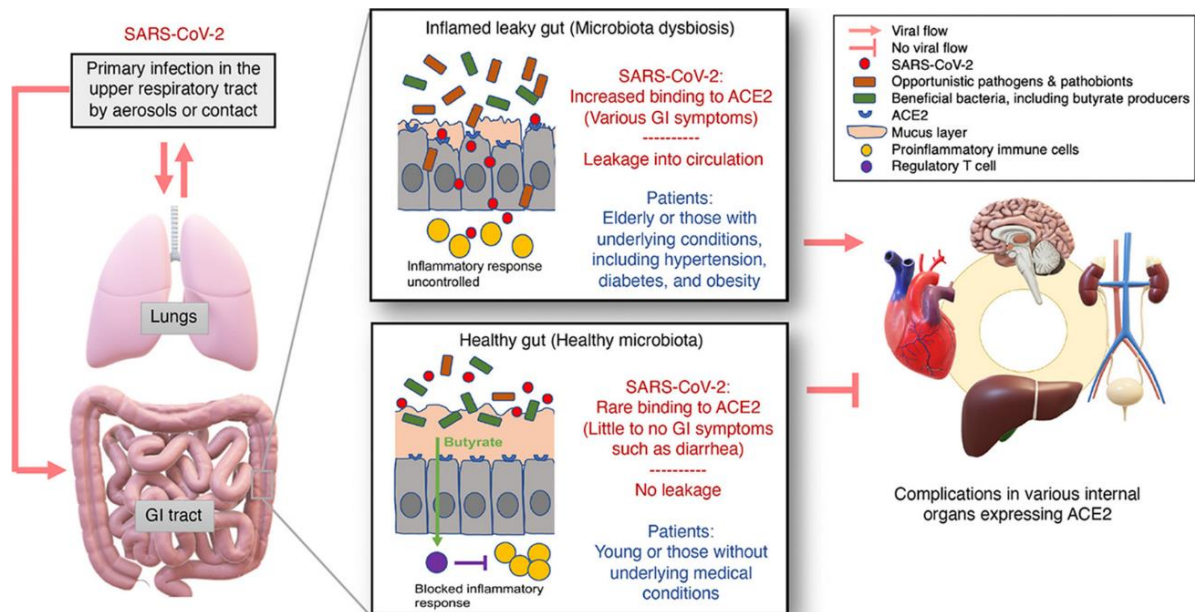


Figura 5. Disbiosis intestinal y complicaciones secundarias. Fuente: Kim et al., (2021).

La existencia de disbiosis se puede corroborar con estudios donde se mida la concentración de la proteína zonulina, una proteína encargada de la permeabilidad de las uniones estrechas en el tracto digestivo, y que se ha encontrado a concentraciones muy elevadas en estos pacientes graves (Vignesh et al., 2021). Además, un biomarcador de la respuesta inflamatoria del intestino, la calprotectina, también se encontró elevada en pacientes graves de la enfermedad que presentaban diarrea (Devaux et al., 2021).

4.1.1. Origen de la disbiosis intestinal

Hay varias hipótesis que intentan explicar el origen de la disbiosis en esta enfermedad, pero la más aceptada es sobre la expresión del transportador de aminoácidos B0AT1. Este transportador es la principal vía para la captación de triptófano, leucina, glutamina y otros metabolitos que intervienen en la comunicación de la microbiota intestinal, en mecanismos de la inmunidad innata, inmunidad adquirida y la protección de la barrera intestinal. El B0AT1 es el principal mecanismo por el que el triptófano, un aminoácido esencial con un papel clave en la homeostasis intestinal, es transportado en los enterocitos. Depende de la coexpresión de la ACE-2, ambos forman un complejo por el que se transporta el triptófano y posteriormente es metabolizado por tres vías distintas en el tracto intestinal: la transformación en ligandos del receptor de aril hidrocarburos

(AhR, es un receptor que interviene en la activación del mecanismo inflamatorio de las células T) por la microbiota intestinal, la vía de la enzima cinarina/indolamina 2,3-dioxigenasa 1 (IDO-1, que es activada por la citoquina IFN- γ y ejerce su acción frente a infecciones) y la vía de producción de la serotonina (que regula el peristaltismo y absorción de nutrientes). Los ligandos que han sido transformados en la primera vía están relacionados con la respuesta inmunitaria que ejerce la barrera intestinal, interviniendo también en esta respuesta el triptófano, protegiendo la mucosa y regulando la respuesta inmune a través de las diferentes vías (Figura 6; Mitsuyama et al., 2020; Sharma et al., 2020; Viana et al., 2020; Yang & Xiao, 2021).

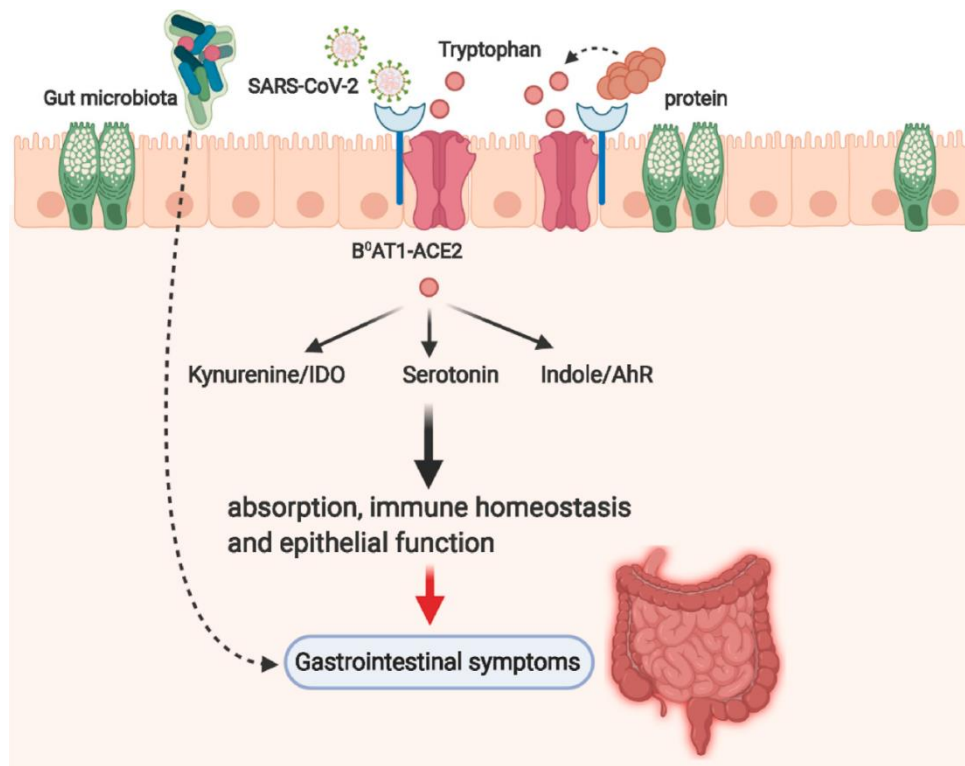


Figura 6. Posible mecanismo de los síntomas gastrointestinales por COVID-19. Fuente: Yang & Xiao (2021).

Como hemos comentado, la expresión del receptor B0AT1 depende de la ACE-2, la expresión de esta enzima también está influenciada por el SARS-CoV-2 y la propia infección por el virus puede causar alteración en la microbiota, por lo que se consideran tres factores que van a provocar cambios en la permeabilidad del intestino, dando lugar a la disbiosis y a los síntomas gastrointestinales (Mitsuyama et al., 2020; Yang & Xiao, 2021).

De igual modo, la vía del triptófano activa a mTOR, una proteína que tiene varias funciones, entre las que se encuentra la proliferación celular, la síntesis y producción de proteínas y la síntesis de sustancias antimicrobianas, regulando la microbiota. Como el ACE-2 está regulado a la baja tras la infección, el triptófano disminuye y por tanto la activación de mTOR desciente, favoreciendo la disbiosis intestinal y todo lo que conlleva (de Oliveira et al., 2020).

4.1.2. Microorganismos asociados a la disbiosis causada por la COVID-19

La diversidad que presenta una microbiota alterada está caracterizada por un aumento de algunas especies de *Clostridium* spp. y *Coprobacillus* spp., entre otras especies, que se asocian normalmente a la diarrea, colitis, inflamación, enfermedad del intestino irritable... y una disminución de los microorganismos beneficiosos como *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., y las familias *Lachnospiraceae* y *Ruminococcaceae*, lo que provocaría una mayor predisposición a una sintomatología más grave (Din et al., 2021; Kim, 2021; Zuo et al., 2020).

En la familia *Ruminococcaceae* encontramos a una especie bacteriana muy importante para nuestra salud intestinal, *Faecalibacterium prausnitzii*, que produce ácido butírico, un AGCC (producto de la fermentación de la fibra que consumimos a través de la dieta) que sirve de fuente de energía a los colonocitos, inhibe la actividad de la histona desacetilasa (que induce actividades antiinflamatorias), promueve las células T... y cuya concentración está disminuida en casos de disbiosis y COVID-19 (Devaux et al., 2021; Kim et al., 2021).

Zuo y colaboradores (2020) analizaron las muestras fecales de pacientes hospitalizados por COVID-19 para observar qué especies de bacterias se asociaban a la carga viral del virus en heces y detectaron unas 14 especies, 6 de ellas pertenecientes al filo *Bacteroidetes* y una al filo *Firmicutes*, y en cuestión *Erysipelotrichaceae* spp., que está relacionada con trastornos inflamatorios del tracto gastrointestinal, pudiendo tener un papel clave en el aumento de infección del virus en el intestino. Del filo *Bacteroidetes* encontraron 4 especies que se asociaban inversamente con la carga viral fecal, *Bacteroides dorei*, *B. thetaiotaomicron*, *B. massiliensis* y *B. ovatus*. Un aspecto llamativo de estas 4 especies es que estaban asociadas con la regulación de la expresión de la ACE-

2, por lo que podrían tener una función protectora contra el virus al dificultar su entrada a través de la ACE-2.

4.1.3. Consecuencias de la disbiosis causada por la COVID-19

4.1.3.1. Patologías gastrointestinales asociadas

La presencia del virus en las heces y, por lo tanto, su presencia en el resto del tracto gastrointestinal provoca una serie de síntomas muy comunes entre los pacientes, nombrados anteriormente. Debido a la existencia de estos síntomas, se han realizado estudios para determinar el estado del intestino de pacientes de COVID-19 y se ha encontrado gran cantidad de casos en los que existen otras complicaciones, como isquemia o trombos en los vasos sanguíneos del intestino delgado o del colon, sobre todo en aquellos pacientes que habían estado ingresados en la UCI por el SARS-CoV-2. Sin embargo, se debe determinar anteriormente si estas afecciones estaban presentes antes de que los pacientes se infectasen por el virus y se han agravado por la enfermedad o son una consecuencia de la infección (Mitsuyama et al., 2020).

Estos trombos están relacionados con la expresión de la ACE-2 en el endotelio de arterias y venas. La unión del SARS-CoV-2 a estos receptores provoca una respuesta inmunológica de inflamación endotelial e hipercoagulación. Esto puede dar lugar a trombosis, apoptosis de las células y su posterior acumulación en los vasos sanguíneos y liberación de citoquinas proinflamatorias. Esto puede ocurrir en cualquier vaso sanguíneo del organismo, por lo que todos los órganos son susceptibles de esta disfunción vascular (Mitsuyama et al., 2020).

Sin embargo, se ha comprobado que hay pacientes a los que se les ha detectado la presencia de SARS-CoV-2 en el intestino a través de las heces, pero no presentan síntomas intestinales. Kim (2021) expone que tras un estudio realizado en Singapur donde se estudiaban a un 50% pacientes a los que se detectaba el virus en heces, solo un 25% presentaba sintomatología gastrointestinal. Esto puede deberse a que existen varias barreras de defensa en esta zona del organismo, tales como la capa de mucina, la resistencia establecida por la microbiota intestinal, una capa epitelial con uniones estrechas, inmunoglobulinas A (IgA, que actúan frente a toxinas y patógenos), proteasas, péptidos con funciones antimicrobianas y protectoras... que han impedido que el virus pueda provocar disbiosis intestinal y de esta manera agravar la situación. Además, estos

pacientes que presentaban disbiosis tenían mayor probabilidad de necesitar un apoyo de ventilación (Yang & Xiao, 2021).

Mitsuyama y colaboradores (2020) afirmaron que los síntomas gastrointestinales no son simplemente efectos secundarios de la infección por el SARS-CoV-2 sino que están causados por la presencia del virus en heces, ya que el tracto gastrointestinal es una de las principales puertas de entrada del virus en el organismo. Además, añaden que debido a la presencia prolongada del SARS-CoV-2 en las heces, este podría ser un punto de diseminación a otros órganos como los pulmones, los riñones o el hígado.

4.1.3.2. Enfermedades con mayor predisposición a padecer COVID-19

Las personas con alguna enfermedad o patología previa o las personas mayores presentan una microbiota intestinal alterada, existiendo, por tanto, una mayor susceptibilidad a enfermedades, entre las que se encuentra la COVID-19 (Kim, 2021; Zuo et al., 2020).

a) Enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una enfermedad crónica que aparece por la inflamación en el tracto digestivo, y comprende la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Los pacientes que presentan EII pueden verse más perjudicados por la COVID-19 debido a la disbiosis que produce el virus. Esto ocurre porque las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas están desreguladas en esta enfermedad, y se ven aún más agravadas con la COVID-19. Para tratar la EII se utilizan los probióticos para aliviar la enfermedad, ya que actúa remodelando la microbiota y frente la inflamación, por lo que el uso de estos alimentos podría servir como terapia frente al COVID-19 (Din et al., 2021; Yang & Xiao 2021).

En la Figura 7 vemos la diferencia entre la estructura y funcionalidad de una microbiota de una persona sana (A) y la de una persona con EII (B). En A, se observa la barrera intestinal, formada por la mucosa, el epitelio y la lámina propia, la microbiota intestinal, la inmunoglobulina A secretada por las células plasmáticas, péptidos antimicrobianos (AMP) secretados por las células de Paneth, y las células inmunitarias como los macrófagos y células dendríticas que regulan secreción de citoquinas antiinflamatorias como el factor de crecimiento transformante beta (TFG-B), que tiene

función inmunosupresora y antiinflamatoria, y la IL-10 secretada por las células T reguladoras, teniendo control también sobre el cese de la respuesta cuando sea necesario. En B existe disbiosis, la capa de la mucosa está muy reducida, hay una disminución de los microorganismos protectores y de su diversidad. Esto hace que la respuesta sea descontrolada y los macrófagos y células dendríticas liberen citoquinas proinflamatorias que provocan que las células T se diferencien en T reguladoras, como las células Th17, que secretan citoquinas que vuelven a activar la diferenciación en estas células que seguirán liberando citoquinas, dando lugar a una cascada inflamatoria persistente que produce mayor daño (Yang & Xiao, 2021).

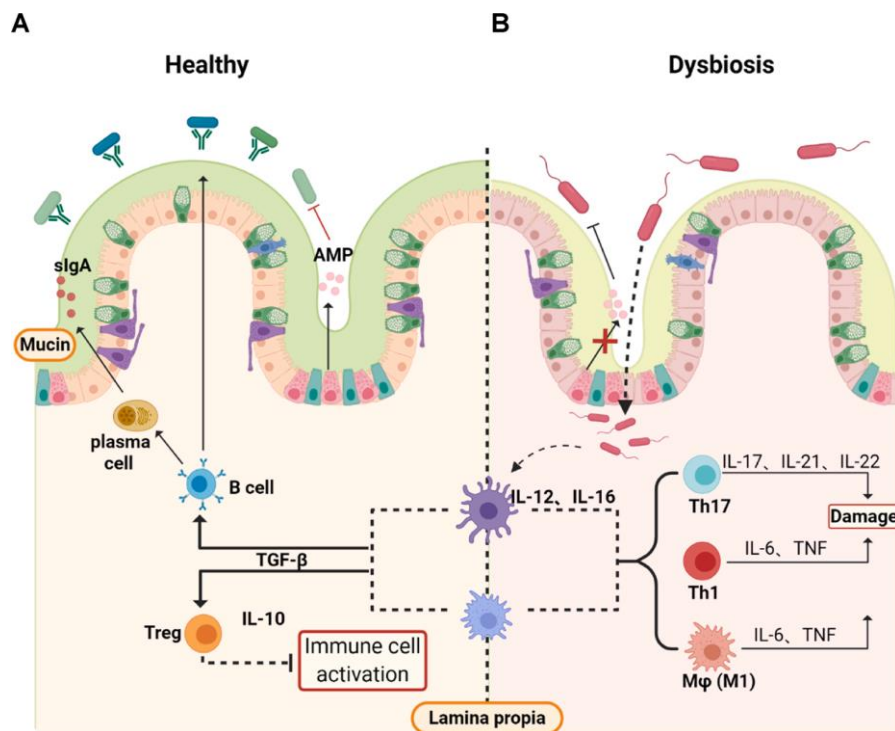


Figura 7. Respuesta inmune no controlada en la EII. Fuente: Yang & Xiao (2021).

b) Obesidad

El síndrome metabólico es un conjunto de trastornos (aumento de la presión arterial, niveles altos de azúcar en sangre, presencia de grasa corporal alrededor de la cintura y altos niveles de colesterol o triglicéridos) que tienden a presentarse al mismo tiempo aumentando la probabilidad de padecer obesidad, fallo cardíaco y diabetes tipo 2.

Este síndrome está muy asociado a los casos más graves de COVID-19 en UCI (Uzzan et al., 2020).

El tejido adiposo visceral junto con la grasa mesentérica, en comparación con el tejido adiposo subcutáneo, tiene mayor vascularización, mayor número de células inmunitarias, mayor expresión de citoquinas proinflamatorias como la IL-6, IL-8 y TNF- α y, además, los adipocitos producen adipoquinas (un tipo de citoquinas), capaces de intervenir en la función inmunitaria y regular la homeostasis metabólica (Uzzan et al., 2020).

Debido a la disbiosis que puede existir en las personas con obesidad, la enfermedad COVID-19 se puede agravar mucho más en estos pacientes. Esto se puede comprobar en la Figura 4. Una barrera intestinal permeable (disbiosis) provoca que los componentes microbianos de la microbiota se transloquen a otros órganos como los pulmones a través del sistema linfático intestinal y el sistema venoso. Esto hace que el tejido adiposo active a las células inmunitarias asociadas a él y secrete adipoquinas, que también se translocan a la circulación, complicando la enfermedad (Figura 8;Uzzan et al., 2020).

Estos casos de la enfermedad se presentan más en hombres que en mujeres, ya que los primeros presentan mayor acumulación de grasa visceral y, por lo tanto, mayor respuesta inflamatoria. Es por ello que se encuentra un mayor porcentaje de hombres que padezcan algún trastorno metabólico en UCI que de mujeres (Uzzan et al., 2020).

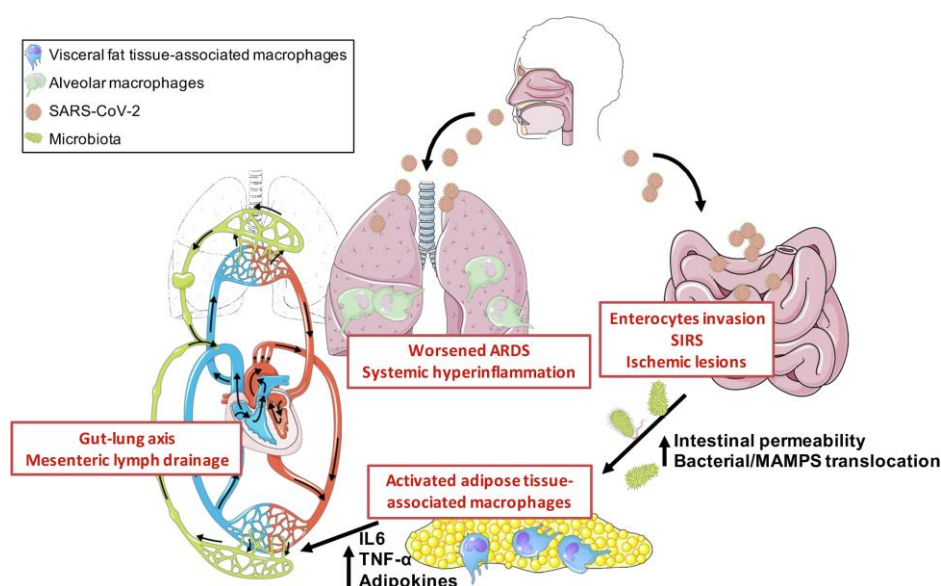


Figura 8. Mediadores inflamatorios que se transmiten al pulmón través del sistema linfático mesentérico. Fuente: Uzzan et al. (2020).

c) Hipertensión pulmonar

Es una enfermedad cardiopulmonar crónica que no tiene cura. Está caracterizada por una elevada presión sanguínea en las arterias pulmonares que puede conllevar a la muerte. Esto es debido a la proliferación de las células musculares lisas y a un desequilibrio en los factores de relajación y contracción del endotelio vascular (disfunción endotelial), que provoca un aumento de la resistencia, constricción y fibrosis (Sharma et al., 2020).

Esta disfunción endotelial está provocada por el conjunto ACE/Ang II/AT1 del Sistema Renina-Angiotensina (SRA), que se explicará posteriormente, ya que provoca vasoconstricción afectando a esta patología, por lo que se puede confirmar que la infección por SARS-CoV-2 tiene mucha influencia en el empeoramiento de la enfermedad. Además, se ha estudiado en pacientes que un aumento de ACE-2 circulante favorecía la sintomatología de la enfermedad (Sharma et al., 2020).

4.1.3.3. Alteración en la producción de ácidos biliares

La disbiosis también provoca una disminución en la producción de ácidos biliares. Estos ácidos aportan grandes beneficios, entre los que se destacan sus propiedades antiinflamatorias, su capacidad para inhibir la producción de las citoquinas proinflamatorias y las que dependen del factor NF- κ B, así como la capacidad de inhibir a *Clostridium difficile* (en este caso los ácidos litocólico y desoxicólico) y de algunos virus como los rotavirus, el virus de la hepatitis B y el virus de la gripe A (como los ácidos taurooursodesoxicólico y quenodesoxicólico). Esto ocurre porque tras la entrada del virus a las células se produce un desequilibrio en los niveles de aminoácidos (que son los encargados de formar los ácidos biliares primarios) y de ácidos biliares, y se explicará posteriormente en el trabajo (Kazemian et al., 2021).

4.1.3.4. Alteración de metabolitos intestinales

También se puede observar el estado de salud intestinal a través de los metabolitos asociados al intestino. Se observó en diferentes estudios que algunos de estos metabolitos estaban alterados en pacientes graves de COVID-19 en comparación con los que

presentaban una sintomatología mas leve. Algunos de los ejemplos son la citrulina, un aminoácido que interviene en la función intestinal y enterocitos, que se encontraba en concentraciones mas bajas; el ácido succínico, un marcador de la disbiosis, se encontraba elevado; y los ligandos del triptófano, comentados anteriormente, que aparecían en concentraciones bajas (Vignesh et al., 2021; Yang & Xiao, 2021).

4.2. SISTEMA INMUNOLÓGICO FRENTE AL SARS-COV-2

La microbiota va a desempeñar un papel clave en la respuesta del sistema inmunológico frente a la entrada del SARS-CoV-2. La interacción entre el sistema inmunológico y la microbiota se establece a través de los metabolitos o a través de los peptidoglicanos y lipopolisacáridos que se encuentran en la superficie celular de las bacterias intestinales. Estos componentes bacterianos interaccionan con las células inmunitarias, como las células dendríticas, macrófagos, linfocitos... promoviendo la liberación de inmunomoduladores que activen el sistema inmune innato y adaptativo (Akatsu, 2021; Choudhary et al., 2021; Vignesh et al., 2021).

4.2.1. Papel de las enzimas convertidoras de angiotensina

4.2.1.1. Enzima convertidora de angiotensina

La enzima convertidora de angiotensina (ACE) tiene un papel primordial en la vasoconstricción, mecanismo que se lleva a cabo a través del Sistema Renina-Angiotensina (SRA). La ACE se encarga de convertir la angiotensina I en angiotensina II, promoviendo la vasoconstricción. Además, la Ang II a través del receptor AT1R disminuye la expresión de ACE-2 (Bakhshandeh et al., 2021; Oz & Lorke, 2021).

4.2.1.2. Enzima convertidora de angiotensina 2

La ACE-2 es homóloga de la ACE. Como se ha comentado, la ACE-2 es el sitio de entrada del SARS-CoV-2 a las células del organismo, y no solo se encuentra en los pulmones y en el tracto gastrointestinal, también se encuentra en otros órganos como el corazón, los riñones, el hígado, la vejiga y el cerebro. Esto hace que estos órganos también sean susceptibles de que el SARS-CoV-2 llegue a ellos (Bakhshandeh et al., 2021; Oz & Lorke, 2021).

Cuando el SARS-CoV-2 se une a la ACE-2 regula a la baja esta enzima, es decir, disminuye su expresión, lo que provoca un desequilibrio en la homeostasis metabólica y en los niveles de metabolitos como los aminoácidos, ácidos biliares y AGCC, alterando la microbiota intestinal (disbiosis) (Figura 9; Kazemian et al., 2021; Oz & Lorke, 2021; Penninger et al., 2021; Viana et al., 2020).

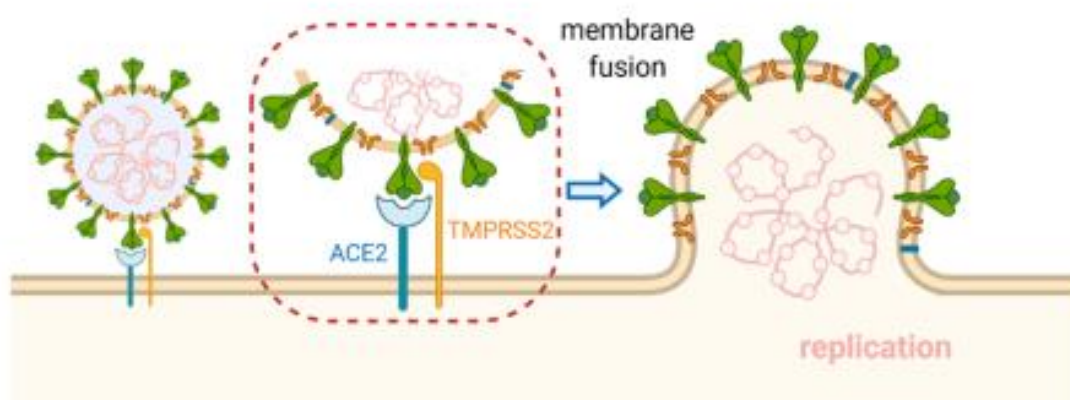


Figura 9. Fusión de las membranas por la acción de la ACE-2 y TMPRSS2. Fuente: Yang & Xiao (2021).

Esta enzima se encuentra sobre las células epiteliales que recubren los órganos. El virus interactúa con la ACE-2 por medio de su proteína S. La función enzimática de la ACE-2 no interviene en la entrada del virus y tampoco se ve afectada su actividad catalítica tras su unión (Bakhshandeh et al., 2021). Cuando el SARS-CoV-2 se une a la ACE-2 regula a la baja esta enzima, es decir, disminuye su expresión. La serina proteasa transmembrana tipo 2 (TMPRSS2) de la célula huésped escinde la proteína S, permitiendo la entrada del virus (Figura 10). Es entonces cuando el ARN entra en el núcleo y comienza a replicarse, provocando la muerte de la célula huésped y daños en tejidos periféricos. En el tracto gastrointestinal ocurre lo mismo, aquí la función de la ACE-2 junto a los enterocitos es regular tanto la homeostasis de metabolitos como aminoácidos, ácidos biliares y AGCC (debido a la función que tiene como chaperona estabilizadora del transportador de aminoácidos B0AT1, comentado anteriormente), como la inmunidad innata, la microbiota intestinal y la susceptibilidad de la colitis, causando inflamación y alteración intestinal (disbiosis). Además, la regulación a la baja de la enzima tras la unión del virus potencia aún más estos efectos (Kazemian et al., 2021;

Kim, 2021; Oz & Lorke, 2021; Penniger et al., 2021; Sharma et al., 2020; Tao et al., 2020; Yang & Xiao, 2021).

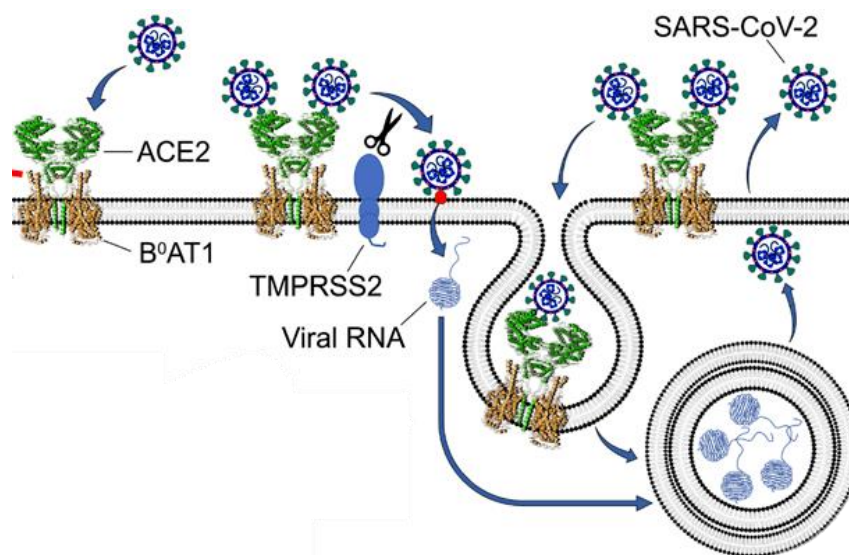


Figura 10. Interacción ACE-2, TMPRSS2 y B0AT1. Fuente: Sharma et al., (2020).

Se ha documentado que el TMPRSS2 no está presente en los enterocitos maduros, pero el TMPRSS4, con función homóloga al TMPRSS2, sí se expresa en ellos, aumentando la infectividad del SARS-CoV-2 (Devaux et al., 2021).

Esta situación va a provocar que se altere la integridad de la capa de la mucosa y las uniones estrechas entre los enterocitos, de modo que la barrera intestinal deja de ser impermeable y el virus es capaz de llegar a otras zonas susceptibles a través del torrente sanguíneo o linfático. Esto provocaría una reacción inmunológica extrema por la inflamación, que actuaría de retroalimentación positiva porque afecta aún más la alteración de la barrera intestinal, aumentando la fuga del virus (Kim, 2021).

4.2.1.3. Sistema Renina-Angiotensina

La ACE-2 es un regulador del Sistema Renina-Angiotensina, metaboliza la angiotensina II en angiotensina (1-7) y la angiotensina I en angiotensina (1-9). El SRA es un sistema que regula el volumen del fluido extracelular y la presión arterial. La angiotensina II es el principal componente del SRA, pudiendo llevar a cabo diferentes funciones al asociarse con receptores acoplados a proteínas G del receptor de angiotensina

II tipo 1 (AT1R) y tipo 2 (AT2R). Cuando la Ang II activa el AT1R se producen efectos vasoconstrictores, hipertensivos, fibrosis... mientras que la activación de AT2R produce efectos contrarios, es decir, vasodilatadores, promueve beneficios cardiovasculares y renales (Oz & Lorke, 2021; Penninger et al., 2021; Viana et al., 2020).

En este sistema llevan a cabo una función clave vasoprotectora el conjunto formado por la ACE-2, la angiotensina (1-7) y su receptor Mas (ACE-2/Ang1-7/Mas), pues protege de efectos adversos como la vasoconstricción, hipertrofia o inflamación que ocasiona el conjunto ACE, angiotensina II y el receptor de la angiotensina tipo 1 (ACE/Ang II/AT1R). Además, la propia angiotensina (1-7) funciona de antagonista de la Ang II, contrarrestando aún más el conjunto ACE/Ang II/AT1R. Es por ello que la expresión de la ACE-2 produce efectos beneficiosos para el organismo (Sharma et al., 2020; Viana et al., 2020).

Como se ha explicado anteriormente, la infección por SARS-CoV-2 produce una disminución de la expresión de ACE-2. Según Sharma y colaboradores (2020), esto implica que el complejo ACE/Ang II/ATR1 aumente, dando lugar a los efectos negativos comentados que se suman a la enfermedad. Estudios clínicos revelan que aquellos pacientes con lesión pulmonar grave, mayor carga viral u otras patologías asociadas a la enfermedad presentaban mayores niveles de angiotensina II circulante y niveles de ACE-2 deficiente. Además, como existe una asociación ACE-2:B0AT1, las funciones de este último se van a ver alteradas debido a esta disminución de la expresión de la ACE-2. Esto conlleva la inflamación intestinal y disbiosis. Los mismos autores añaden que todas estas perturbaciones se han manifestado en pacientes COVID-19 y han implicado que en algunos de ellos aparezcan antes las manifestaciones gastrointestinales que las pulmonares.

Este sistema tiene importantes funciones en el tracto gastrointestinal, pues la angiotensina (1-7) producida por la ACE-2 interviene también manteniendo la barrera intestinal (protegiendo contra la disbiosis), en la homeostasis de la glucosa y en la liberación del polipéptido inhibidor gástrico o GIP (induce la secreción de insulina) y colecistoquinina (secreta enzimas pancreáticas y la bilis) (Sharma et al., 2020; Viana et al., 2020).

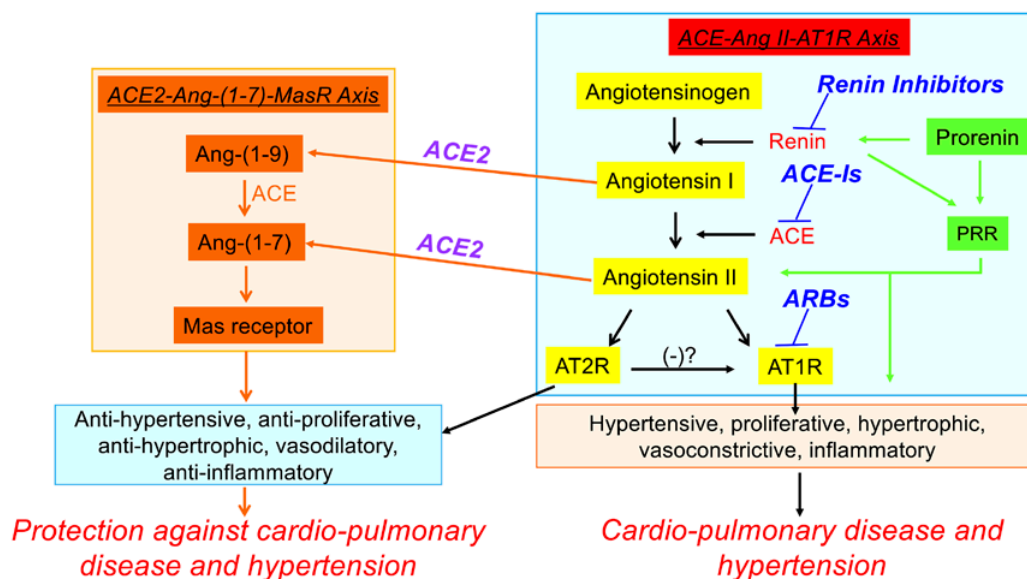


Figura 11: Efectos del Sistema Renina-Angiotensina. Fuente: Sharma et al., (2020).

4.2.2. Sistema inmunitario de las mucosas

Existe una parte del sistema inmunológico integrado de las mucosas, por el que todas las mucosas de nuestro cuerpo (orales, respiratorias, intestinales y cervicales) funcionan como una unidad y nos protegen frente a patógenos. Esta inmunidad es muy importante en la COVID-19, ya que el eje intestino-pulmón sería también un sistema inmunológico integrado de las mucosas por el hecho de compartir el mismo origen embrionario y presentar la misma estructura y funcionalidad. La disbiosis que puede ocurrir en la microbiota intestinal y en la microbiota pulmonar provoca una mayor infiltración del SARS-CoV-2 en el lumen intestinal y en el sistema linfático, lo que podría dar lugar a una infección en otra zona secundaria, agravando la enfermedad (Figura 4; Din et al., 2021).

Este sistema inmunitario de la mucosa está formado por el tejido linfoide asociado a las mucosas, el asociado al intestino y el asociado a los bronquios. La microbiota intestinal y las células inmunitarias del tejido linfoide del intestino se asocian fuertemente para modular el sistema inmune, pudiendo llegar estas últimas a los bronquios para poder ejercer su función de protección a través del tejido linfoide (Vignesh et al., 2021).

Este tejido linfoide está formado por 3 capas. La primera capa es el epitelio, donde se secretan citoquinas, que activan a las células de la segunda capa, y donde se encuentran las células M. Estas células son las encargadas de captar los antígenos y entregarlos a los

macrófagos y células dendríticas (células presentadoras de antígenos o CPA) que se encuentran en la segunda capa. Por último, en la tercera capa aparecen de nuevo células dendríticas y células B y T cuando se lleve a cabo el reconocimiento de antígenos. Las células M al servir como vehículo para entregar los antígenos a las CPA se convierte en una de las principales entradas del virus. Finalmente, las CPA activarán a las células T y B y se distribuirán a la sangre periférica (Figura 12; Moradi-Kalbolandi et al., 2021).

Gracias al tejido linfático, la respuesta inmunológica de las mucosas no solamente se produce en el lugar donde se ha detectado al antígeno, sino que la respuesta tiene lugar en toda la mucosa intestinal por la circulación linfática. Todo esto favorece que la infección entérica y respiratoria, del mismo modo que la infección fecal y nasal de los pacientes con COVID-19 disminuya (Moradi-Kalbolandi et al., 2021).

En esta parte del sistema inmunológico, los probióticos aportan grandes beneficios. Por una parte, van a promover la producción de mucina (o mucosa) en el intestino por parte de las células caliciformes del intestino delgado, actuando como una barrera física protectora impidiendo que el virus se replique y pueda dar lugar a un empeoramiento de la enfermedad. Además, se ha afirmado que los biopolímeros que conforman la mucina actúan como antivirales de amplio espectro. Un ejemplo de probiótico muy utilizado es *Lactobacillus* spp., que induce la formación de esta mucina y del glucocálix sobre el epitelio de intestino, evitando de esta forma que los patógenos puedan adherirse (Din et al., 2021).

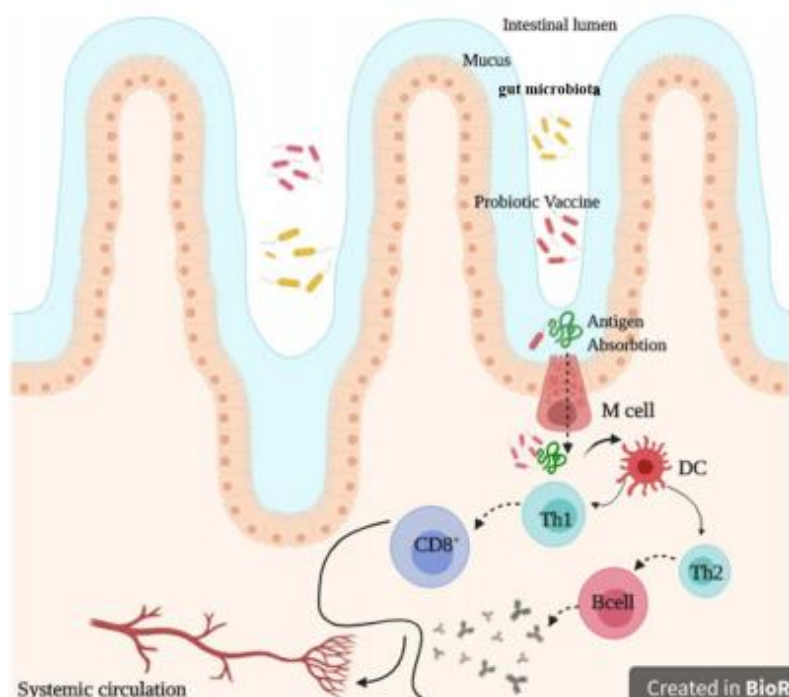


Figura 12. Sistema inmunitario de las mucosas. Fuente. Moradi-Kalbolandi et al., (2021).

4.2.3. Respuesta inmunológica innata

La unión de las estructuras del virus a las ACE-2 va a desencadenar la respuesta inmunitaria innata. En ella van a intervenir las células epiteliales intestinales, las células inmunitarias (macrófagos, células dendríticas, neutrófilos) y los receptores de reconocimiento de patrones de patógenos (RRP), como los receptores tipo Toll (o TLR), los receptores tipo NOD (o NLR), los receptores de lectinas tipo C (o CLR) y los receptores tipo RIG-1 (o RLR) (Din et al., 2021).

Las células inmunitarias secretan interferones tipo I (IFN-I), unas proteínas que regulan el sistema inmune que se encargan de evitar que el virus siga entrando y replicándose en las células del huésped, que permiten, por una parte, que células inmunitarias y factores inflamatorios lleguen a los órganos pertinentes para llevar a cabo su función, y por otra, liberar proteínas virales que permitan la fagocitosis por parte de macrófagos y facilita la protección de las células infectadas (Bakhshandeh et al., 2021).

Sin embargo, un aspecto negativo del IFN-I es que interviene en la vía JAK/STAT, explicado más adelante, y va a dar lugar a un aumento de la producción de

citoquinas proinflamatorias, hecho conocido como “tormenta de citoquinas”, agravando la enfermedad (Bakhshandeh et al., 2021).

Las bacterias ácido lácticas (BAL) que componen la microbiota interactúan con las células epiteliales intestinales o las células inmunitarias de la lámina propia por los receptores TLR3, interacción que va a dar lugar a la producción de citoquinas. Estas van a enviar señales a otras células del sistema inmunitario de la mucosa y van a aumentar la IgA y a activar a las células T en el lugar de la infección. Las células T también van a ser activadas por los macrófagos y las células dendríticas (Din et al., 2021).

También puede producirse la activación de otros receptores por los lipopolisacáridos (LPS). Una microbiota desequilibrada en la que hay un enriquecimiento de patógenos oportunistas libera estos LPS, unas endotoxinas inmunogénicas. Estos LPS van a activar a los receptores TLR3, pero también son capaces de activar a los TLR4, TLR7, TLR 8 y TLR9. Estos últimos se encargan de los procesos inflamatorios, por lo que su activación va a provocar una inflamación exagerada. Además, cuando los niveles de LPS son altos suprimen la expresión de las proteínas de unión estrecha, la ocludina y calprotectina, que son unas proteínas encargadas de unir las células epiteliales que componen la barrera intestinal. Al suprimir su expresión la membrana intestinal aumenta la permeabilidad, hecho que va a provocar que los LPS pasen a la sangre a través del intestino. Estos sucesos relacionados con los LPS van a provocar un agravamiento en las condiciones del paciente y, por tanto, una respuesta inmunológica más fuerte (Farooqui, 2021; Vignesh et al., 2021).

4.2.4. Respuesta inmunológica adaptativa

Las células inmunitarias y las citoquinas reúnen a las células presentadoras de antígeno en el lugar de infección para que lo reconozca y se genere la inmunidad adaptativa. Las CPA llevan los antígenos del SARS-CoV-2 a los ganglios linfáticos, que son los encargados de llevar a cabo la respuesta adaptativa. Las CPA estimulan a las células T para que se diferencian en células T CD4⁺ (o célula colaboradora) y células T CD8⁺ (o célula T citotóxica). Las células T tipo CD4⁺ activan las células B, que son las encargadas de generar anticuerpos específicos contra el virus, y las células T tipo CD8⁺ se encargan de eliminar las células infectadas (Bakhshandeh et al., 2021; Kim, 2021).

Estas células T y B, junto con las células plasmáticas (que son células B diferenciadas) van a producir IgA, anticuerpos y citoquinas, y todos estos componentes se van a acumular en la mucosa intestinal participando en la correcta eliminación de patógenos (Moradi-Kalbolandi et al., 2021).

Gracias a esta respuesta, el sistema inmunológico ataca específicamente al SARS-CoV-2 y es capaz de generar células de memoria (células T y B) para actuar directamente en futuras infecciones del virus (Moradi-Kalbolandi et al., 2021).

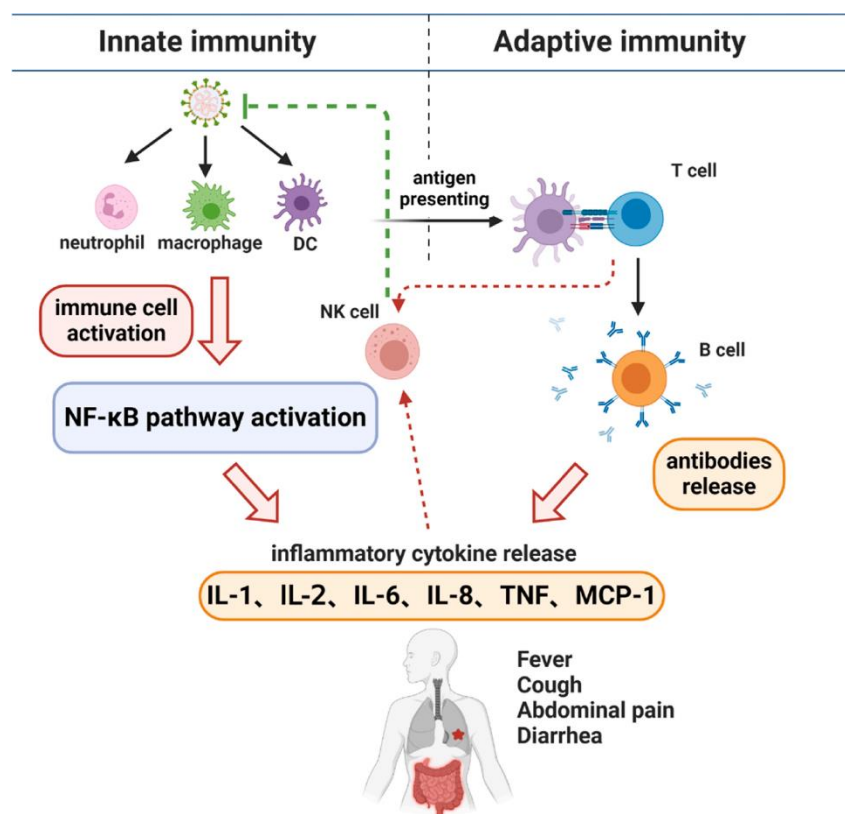


Figura 13. Respuesta inmunológica innata y adaptativa frente al SARS-CoV-2.

Fuente: Yang & Xiao (2021).

4.2.5. Evasión del SARS-CoV-2 del sistema inmune

Una de las estrategias que posee el virus para evadirse de la defensa del organismo es que recluta dos proteínas víricas no estructurales, NSP14 y NSP16, que junto con la proteína vírica NSP10 camuflan las proteínas del virus evitando que las proteínas antivirales que sintetice la célula huésped lo destruyan. De esta manera, los receptores que reconocen patrones (PPRs) de patógenos son incapaces de detectarlos.

Además, otra proteína de coronavirus, la NSP3, va a prevenir la respuesta inmunitaria inutilizando aquellas proteínas celulares que pueden interferir en las funciones de las proteínas víricas (Bakhshandeh et al., 2021; Shelly et al., 2020).

Estas proteínas accesorias interfieren en la activación de las vías del sistema inmunitario frente a la defensa del virus, lo que facilita que el virus persista en el organismo y la respuesta inmunitaria innata no esté correctamente regulada (Bakhshandeh et al., 2021; Shelly et al., 2020).

4.2.6. Síndromes asociados

Según Yang y Xiao (2021), la excesiva mortalidad por la COVID-19 se debe mayoritariamente “al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), al síndrome de liberación de citoquinas (SRC, también conocido como “tormenta de citoquinas”), el síndrome de activación de macrófagos (SAM), provocado por el SRC, y la histiocitosis hemofagocítica secundaria (sHLH, una disfunción inmunitaria en la que células blancas de la sangre, como las células B y T o macrófagos aumentan sus niveles provocando un aumento de tamaño y daño en los órganos donde se acumulan)” (p.5; Yang & Xiao, 2021).

Las citoquinas más comunes en el SRC suelen ser la interleucina-6 (IL-6), IL-8, IL-10 y el factor de necrosis tumoral (TNF) que, además, están relacionados con el SDRA y el empeoramiento de la enfermedad (Yang & Xiao, 2021).

Otro problema que podría inducir al SDRA sería el Sistema Renina-Angiotensina (SRA). El SARS-CoV-2 se va a unir a la ACE-2, que convierte la angiotensina II en angiotensina 1-7, un vasodilatador. Otra enzima homóloga, la enzima convertidora de angiotensina (ACE), lleva a cabo la función opuesta, convierte la angiotensina I en angiotensina II, un vasoconstrictor. Cuando ocurre la unión del virus con el receptor, la expresión de ACE-2 disminuye, aumentando, por tanto, la producción de angiotensina II por parte de la ACE, que va a provocar vasoconstricción y un aumento de liberación de citoquinas. Ambos procesos provocan un aumento de permeabilidad vascular, ocasionando daño pulmonar, hecho que puede conllevar al SDRA, a la formación de coágulos y, en última instancia, a la muerte (Bakhshandeh et al., 2021; Choudhary et al., 2021).

Esta permeabilidad vascular se debe al aumento en el torrente sanguíneo de células inflamatorias (son las células de la inmunidad innata como macrófagos, células dendríticas, neutrófilos...) debido a la “tormenta de citoquinas”. Esto provoca que el vaso sanguíneo se vuelva más delgado y permeable, que junto con esta respuesta incontrolada de citoquinas se va a agravar aún más, favoreciendo que se produzcan fugas de plasma sanguíneo formando coágulos dentro del vaso y trombosis. Esto ocasiona hipoxia, ya que a los órganos no les llega oxígeno, dando lugar al fallo multiorgánico (Choudhary et al., 2021).

4.2.7. Papel de la citoquinas en la COVID-19

4.2.7.1. Tipos de citoquinas

Existen diferentes tipos de citoquinas. Por un lado, están las citoquinas proinflamatorias, secretadas por las células T helper 1 (células Th1, colaboradoras), macrófagos y células dendríticas, principalmente, que estimulan el sistema inmunitario, entre las que encontramos las IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, TNF- α y IFN- γ . Estas citoquinas proinflamatorias dan lugar al comienzo de la cascada inflamatoria (Bakhshandeh et al., 2021; Choudhary et al., 2021).

Por otro lado, las citoquinas antiinflamatorias, que son secretadas por las células T CD4⁺ (también denominadas T helper 2, Th2 o colaboradoras) y por las células T reguladoras, suprimen las respuestas el sistema inmunitario. Algunas de ellas son la IL-4, IL-5, IL-10, TNF- β , que inhiben y disminuyen la inflamación cuando se ha realizado la respuesta de defensa (Bakhshandeh et al., 2021; Choudhary et al., 2021).

Las quimiocinas son un tipo de citoquinas, entre las que destacan la CCL3, CXCL8, CXCL9 y CXCL10 (Choudhary et al., 2021; Bakhshandeh et al., 2021).

4.2.7.2. Vías de señalización de las citoquinas

En cuanto se produce la entrada del SARS-CoV-2 las células inmunitarias producen niveles bajos de IFN y altos de citoquinas (como la IL-6, IL-7, IL-17 Y TNF- α) y quimiocinas (entre las que destaca CXCL-10) proinflamatorias. Esta respuesta va a dar lugar a una reacción inflamatoria descontrolada. Según Choudhary y colaboradores (2021), durante la COVID-19 la señalización inflamatoria se puede dar por varias vías:

a) Vía JAK/STAT

Es la principal vía que libera citoquinas en la COVID-19. Las JAK son proteínas dependientes de ATP y están unidas a receptores de citoquinas. Cuando las citoquinas se unen al receptor, este fosforila a JAK, lo que provoca la activación de STAT. STAT activado viaja al núcleo de la célula y se une a secuencias específicas del ADN para activar la transcripción de genes que codifican citoquinas.

Además de intervenir en la señalización de citoquinas, JAK/STAT también interviene en la señalización de la angiotensina II (que promueve la producción de citoquinas proinflamatorias y reúne células inmunitarias en la zona de infección) y del receptor de la angiotensina II tipo 1 (AT1R), que activa y fosforila una de las proteínas JAK, que a su vez también activa y fosforila una de las proteínas STAT, lo que provoca de nuevo la transcripción de genes que codifican citoquinas, actuando de retroalimentación positiva.

Choudhary y colaboradores (2021) confirman que la inhibición de las proteínas JAK es un objetivo para reducir la liberación de citoquinas y, por tanto, la gravedad de la COVID-19.

b) Vía del receptor tipo Toll (TLR)

Los fosfolípidos oxidados, generados debido al estrés celular, se unen al receptor TLR4, un receptor que se encarga de los procesos inflamatorios, como se expuso anteriormente, dando lugar a un aumento de la producción de citoquinas y quimiocinas, exacerbando la respuesta inflamatoria. Un bloqueador del TLR4 mejoraría la respuesta inmunológica (Choudhary et al., 2021).

c) Vía IL-6/Janus kinase/STAT (IL-6/JAK/STAT)

La IL-6 es secretada y activada por los factores TNF- α y los receptores TLR. La vía JAK/STAT se va a activar tras la unión de la IL-6 a su receptor, y se va a encargar de activar citoquinas y otros factores.

La conexión de estas dos vías (IL-6 y JAK/STAT) van a provocar una secreción exagerada de citoquinas proinflamatorias, dando lugar a la “tormenta de citoquinas”. Es una vía que suele estar activa en los pacientes críticos de COVID-19.

d) Vía de señalización celular del interferón (IFN)

El interferón forma parte de la respuesta innata e interviene para evitar la replicación del virus en las primeras fases de la infección. También se encarga de la transducción de señales en la vía JAK/STAT, como se mencionó anteriormente, por lo que participa en la producción de citoquinas proinflamatorias, agravando la enfermedad.

Es por ello que Choudhary y colaboradores (2021) sugieren el uso de inhibidores para la proteína JAK y, de esta manera, destruir la vía JAK/STAT mediada por el IFN y atacar de manera más efectiva la infección.

e) Vía de señalización inflamatoria factor de necrosis tumoral-alfa factor nuclear-kappa (TNF α -NF- κ B)

El potenciador de la cadena ligera NF κ de las células B también interviene en la “tormenta de citoquinas”. NF- κ B es un dímero que regula la transcripción de proteínas que participan en procesos inflamatorios, como la TNF α , una citoquina proinflamatoria principal en el sistema inmunitario.

Es por ello que Choudhary y colaboradores (2021) explican que la vía TNF α -NF- κ B podría verse como un objetivo en esta enfermedad, ya que su inhibición evitaría complicaciones pulmonares y de otros órganos en los pacientes con COVID-19.

4.2.7.3. Mecanismo de acción de las citoquinas en la COVID-19

La infección por el SARS-CoV-2 provocaba un aumento en la producción de citoquinas. Esto provoca lesión pulmonar, fallo orgánico y posteriormente, la muerte (Din et al., 2021). Esto es así debido a que se produce una activación exagerada del sistema inmunitario, lo que provoca que las citoquinas proinflamatorias sean liberadas de manera incontrolada, causando una inflamación excesiva (Choudhary et al., 2021).

Cuando las citoquinas son liberadas de forma moderada en la respuesta inmunológica innata, existiendo una microbiota intestinal sana, proporcionan una buena acción inflamatoria, actuando sobre las células patógenas. Sin embargo, cuando se produce esta liberación exagerada de las citoquinas también van a actuar sobre las células del huésped. Esto hace que la respuesta inmune no vuelva a la normalidad tras la

infección, sino que el sistema inmunológico se sobre active, provocando un aumento en la respuesta inflamatoria (Choudhary et al., 2021; Viana et al., 2020).

El cambio en la liberación de citoquinas también provoca alteraciones en la microbiota intestinal. Se ha correlacionado positivamente el aumento de citoquinas proinflamatorias con la presencia de ciertas bacterias, como *Rumminococcus* spp., mientras que los mayores niveles de citoquinas antiinflamatorias se relacionaban con individuos que presentaban mayores niveles de *Lactobacillus* spp. (Kazemian et al., 2021).

Una vez que el virus penetra en las células se replica rápidamente, lo que induce la activación y la diferenciación de las células T en Th1, que son las responsables de la liberación de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias. Estas proteínas quimioatrayentes van a inducir, a su vez, a una mayor concentración de células inmunitarias en la zona, como células dendríticas, macrófagos, células Th1 en la zona de inflamación que seguirán secretando citoquinas en el lugar de la inflamación, actuando de retroalimentación positiva. Esto provoca una liberación exagerada de citoquinas, hecho conocido como “tormenta de citoquinas”, como se comentó anteriormente. Todo esto provoca una expansión de la inflamación por todo el organismo produciendo fallo orgánico y muerte (A. A. Farooqui, 2021; Bakhshandeh et al., 2021).

En esta tormenta de citoquinas generada por el SARS-CoV-2 tiene un papel importante la quimiocina CXCL10, que también interviene en el reclutamiento de células inflamatorias en el lugar de la inflamación. Estos procesos se han comprobado tanto en pacientes de COVID-19 como en ratones, encontrándose mayores concentraciones en aquellos con una situación más grave de la enfermedad que aquellos que presentaban una sintomatología más leve (Vignesh et al., 2021).

Se debate si la respuesta de la “tormenta de citoquinas” es debida a los LPS, que como ya se expuso, están relacionados con las respuestas proinflamatorias exageradas, que viajarían a través de la sangre produciendo endotoxemia (presencia de endotoxinas en el torrente sanguíneo) provocando un impacto severo en el sistema inmune que desencadenaría esta “tormenta”, o es debida al efecto directo del virus sobre el sistema inmunitario (Figura 14; Vignesh et al., 2021).

La inflamación también afecta a la microbiota intestinal, debilitándola y dando lugar a la disbiosis, hecho que también perjudicará a la defensa y posterior recuperación de la enfermedad (A. A. Farooqui, 2021).

Es por todo esto que el control de las citoquinas durante la enfermedad puede mejorar la sintomatología y disminuir el número de muertes (A. A. Farooqui, 2021).

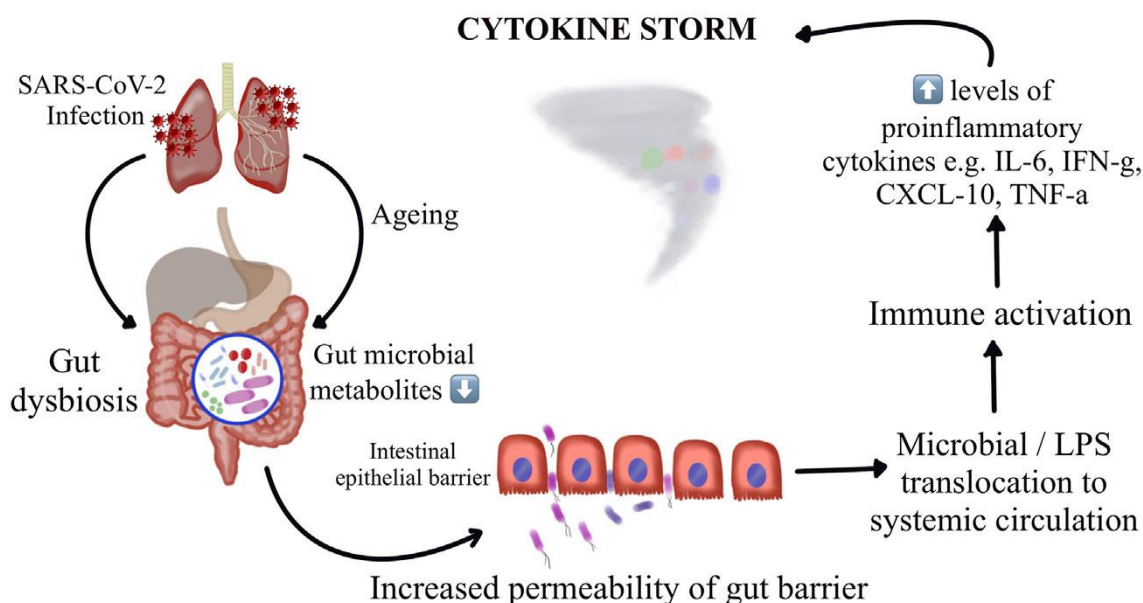


Figura 14: Complicaciones secundarias que puede presentar la COVID-19 debido a una disbiosis intestinal. Fuente: Kim (2021).

4.2.8. Sistema inmunológico en la infancia

Se sabe que la enfermedad afecta más a personas adultas que a niños, encontrándose un gran porcentaje de niños asintomáticos o con sintomatología leve, aunque es cierto que ha habido cierta proporción de niños a los que se les ha diagnosticado con sintomatología grave o crítica (Buonsenso et al., 2020).

Los síntomas más comunes de la enfermedad en niños eran las náuseas, los vómitos y diarrea, los síntomas respiratorios eran menos comunes en niños, pero también existen estos casos (Gupta et al., 2020).

Según algunos estudios que se realizaron al inicio de la pandemia, los contagios en niños solían deberse a que algún miembro de la unidad familiar se había infectado previamente, y que eran los últimos del grupo familiar en infectarse. Además, se

identificó a través de pruebas nasofaríngeas y rectales que en la mayoría de los casos estos niños eran asintomáticos, por lo que tenían un papel potencial en la propagación del virus. Como ocurría con los casos en adultos, las pruebas rectales positivas seguían apareciendo tiempo después de haber dado negativas las pruebas nasofaríngeas (Buonsenso et al., 2020).

Existe una clara diferencia entre el sistema inmunitario de un bebé, un niño, un adolescente, un adulto y el de un anciano. En los niños, el sistema inmunológico innato es el dominante, ya que el adaptativo aún está poco desarrollado. El sistema inmunitario varía según la etapa de la vida: la cantidad de linfocitos B es mucho mayor en niños que en las siguientes fases de edad, pues a partir de esta etapa comienzan a descender; las células T comienzan a aumentar desde bebés hasta la edad adulta y a partir de aquí descienden; las células T CD4⁺ y CD8⁺ comienzan a aumentar desde la infancia. Sin embargo, se piensa que la desregulación de la citoquinas, más evidentes en edad adulta y anciana, es el patrón más importante en estas diferencias en la sintomatología en las distintas etapas (Buonsenso et al., 2020).

Como explican Buonsenso y colaboradores (2020), existen evidencias que constatan que se tiende a un estado proinflamatorio desequilibrado conforme aumenta la edad, favoreciendo el empeoramiento de las enfermedades. A esto también pueden contribuir más factores como la obesidad, que aumenta estos factores inflamatorios; la autofagia, que aumenta con la edad y hace que el material celular que esté dañado se acumule y la eficiencia celular se vea deteriorada; las células senescentes, que aumentan con la edad y las enfermedades y provocan una cascada inflamatoria y proinflamatoria que se lleva a cabo por las citoquinas.

Además de todo esto, en niños se conoce una “inmunidad entrenada” generada por las vacunas vivas atenuadas y por la mayor exposición de los niños a infecciones causadas por bacterias o virus. Esto permite que la estimulación del sistema inmunitario innato, ejerciendo, por tanto, mayor protección (Buonsenso et al., 2020).

Entre todas las diferencias en las características del sistema inmunológico en las diferentes edades, las más llamativas en el caso de los niños es que presentan un dominio del sistema innato, mucho más desarrollado, ejerciendo mayor fuerza frente al SARS-CoV-2 desde su entrada al organismo; su organismo está más “entrenado” para luchar contra patógenos de forma “más inmediata” debido a la alta exposición a patógenos

diferentes que presentan; además, el estado proinflamatorio en esta edad está mucho más controlado que en personas mayores, favoreciendo una mejor regulación del sistema inmune (Buonsenso et al., 2020).

4.3. TRATAMIENTOS FRENTE AL SARS-COV-2

4.3.1. Inhibidores y enzimas para el tratamiento de la COVID-19

Se ha propuesto como prevención y control para la enfermedad del SARS-CoV-2 el uso de inhibidores:

4.3.1.1. El inhibidor de la ECA (IECA) y los bloqueadores de los receptores de la ACE-2 de tipo I (BRA)

Siguiendo la línea del tratamiento potencial contra la diabetes en ratones, donde se utiliza el probiótico *Lactobacillus paracasei* como vector para expresar la ACE-2 humana, se ha querido probar un enfoque parecido para generar un tratamiento y prevenir el agravamiento de la enfermedad COVID-19 utilizando esta misma cepa. La característica de este probiótico es que su enzima B38-CAP, que es muy parecida a la enzima humana ACE-2, con funciones muy beneficiosas como la supresión de la hipertensión y disfunción cardíaca y posterior lesión pulmonar. Esta cepa podría disminuir o controlar la gravedad de la enfermedad actuando como un receptor alternativo de la ACE-2 para el SARS-CoV-2 en lugar de la ACE-2 que se encuentra en el tejido pulmonar o intestinal (Din et al., 2021).

4.3.1.2. Inhibidor de la proteína TMPRSS2 para bloquear la entrada del virus.

Un candidato experimental como inhibidor de TMPRSS2 que se ha usado tanto contra la gripe como contra las infecciones por coronavirus en general, incluidas las anteriores a la llegada del COVID-19, es un medicamento mucolítico para la tos, la bromhexina, que también se está investigando como un posible tratamiento para la COVID-19 (Din et al., 2021).

4.3.1.3. Inhibidor de la enzima furina para bloquear sitio de unión del SARS-CoV-2

Se sugirió que la furina, una enzima, también podría actuar de sitio de unión del SARS-CoV-2 al permitir la escisión de la proteína S, como la ACE-2 y el TMPRSS2. Esta enzima se encuentra principalmente en el aparato de Golgi de las células y es capaz de llegar a la superficie de la célula a través de los endosomas, o también puede ocurrir que su dominio catalítico se desprenda de ella y se libere al espacio extracelular. Además, se ha comprobado que pacientes diabéticos presentan una elevada concentración de furina circulante, lo que conlleva, por tanto, a la elevada gravedad de la COVID-19 y mortalidad en estos pacientes (Oz & Lorke, 2021).

Es por ello que utilizar inhibidores de furina, como la clorometilcetona y la naftofluoresceína permitiría disminuir la entrada del virus a las células (Oz & Lorke, 2021).

4.3.2. Probióticos frente a la COVID-19

Los probióticos aportan grandes beneficios al organismo, ya que son capaces de restaurar las células epiteliales intestinales, además de secretar sustancias antimicrobianas, evitar la colonización de los patógenos (a través de la ocupación del espacio y la competición por los nutrientes), mejorar las uniones celulares de la barrera epitelial, aumentar la secreción de la mucosa incrementando la defensa de la barrera de la mucosa, inducir la secreción de defensinas (unas proteínas que actúan frente a patógenos), entre otras funciones...Todas ellas potencian la defensa innata permitiendo un aumento de IgA, células NK, células dendríticas y macrófagos (Kurian et al., 2021).

La elección de probióticos es una parte importante del proceso, ya que han de tenerse en cuenta ciertos parámetros como “la patogenicidad, la resistencia a los antibióticos, la viabilidad y la estabilidad en el tracto gastrointestinal, las modulaciones beneficiosas del sistema inmunitario, las características antagónicas y la estabilidad genética y fisiológica”(p.866; Khaled, 2021).

Los probióticos se han estado usando para mejorar algunos trastornos intestinales, como los trastornos digestivos (diarrea aguda, diarrea nosocomial, la que está asociada a *Clostridium difficile*...), trastornos inflamatorios y trastornos alérgicos (como la

dermatitis atópica y la rinitis alérgica en bebés), pero hoy en día se está estudiando su intervención en otras patologías muy comunes, como la diabetes tipo 2, la obesidad y la enfermedad del hígado graso no alcohólico, lo que nos permite contemplar una vez más, la importancia de que una buena microbiota intestinal es fundamental para nuestra salud. (Din et al., 2021).

En algunas infecciones del tracto respiratorio como el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la fibrosis quística pulmonar, la gripe, entre otras, también se ha observado su relación con síntomas intestinales, en los que existe una clara disbiosis intestinal. Esto sugiere una clara relación pulmón-intestino y aporta indicios para saber cómo actuar y atenuar la gravedad del COVID-19, pues, como se ha contemplado en el caso del virus de la gripe respiratoria, al administrar probióticos como *Lactobacillus rhamnosus*, *L. casei* y *Bifidobacterium bifidum* la carga viral y la sintomatología asociada disminuye (Din et al., 2021). Esto se ha comprobado a través de estudios con productos fermentados, como la leche, pues *L. casei*, por ejemplo, libera productos fermentados con péptidos que inhiben la ACE en el SRA. Además, tras inocular por vía nasal algunas cepas de *Lactobacillus* spp. se producía un reclutamiento de células inmunológicas (Kurian et al., 2021).

Como confirman Singh y Rao (2021), tras examinar datos experimentales se ha establecido que los dos mejores probióticos que aportan grandes beneficios para poder atenuar los síntomas relacionados con la COVID-19 son las cepas de los géneros *Lactobacillus* spp. y *Bifidobacterium* spp., pues se ha comprobado en pacientes con la enfermedad que tras su administración la tasa de supervivencia ha aumentado y la carga viral ha disminuido en comparación con aquellos pacientes del grupo control a los que se les administraban placebos. Además, promueven un equilibrio entre las citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias, disminuyen la incidencia de las enfermedades respiratorias, así como la disbiosis provocada por la administración de antibióticos. Asimismo, se ha observado que *Bifidobacterium* spp. aumenta la señalización del TGF- β y los niveles de células T, por lo que tiene una función clave en la potenciación y estimulación de las repuestas inmunológicas. En resumen, han potenciado la protección inmunológica actuando como agentes antivirales (Kurian et al., 2021; Singh & Rao, 2021).

El mecanismo de acción de este papel antiviral de los probióticos se lleva a cabo por la unión de estas bacterias probióticas a la superficie de las células epiteliales de la

barrera intestinal de la mucosa, impidiendo de esta manera que el SARS-CoV-2 pueda unirse a la ACE-2. De esta manera, protege esta barrera evitando la disbiosis y los síntomas que esto conlleva. Además de esto, estas bacterias producen bacteriocinas, ácido láctico y otras sustancias que actúan contra el virus. Como la barrera epitelial está sana, no sufre ningún daño, produce la capa de mucina y las IgA que también actúan eficazmente frente al virus (Singh & Rao, 2021).

Aparte de ser capaces de potenciar el sistema inmunitario, también son capaces de suprimirlo. Esto se consigue a través de la producción de metabolitos, que inhiben la señalización del factor NF- κ B en los enterocitos, o a través de la disminución de la expresión de los receptores TLR, permitiendo que la inflamación intestinal cese (Kurian et al., 2021).

Los probióticos son capaces de atenuar la gravedad del COVID-19 al restaurar el equilibrio de la microbiota intestinal, que ejerce también su función en los pulmones gracias al eje intestino-pulmón. Estos probióticos inducen resistencia frente a antibióticos, xenobióticos (sustancias químicas que no se encuentran naturalmente en nuestro organismo y pueden generarnos toxicidad) y factores de patogenicidad, siendo capaces de “reducir la inflamación generada por la enfermedad y fortalecer la inmunidad de las mucosas intestinales, controlando de esta manera la propagación del virus” (Din et al., 2021; p.2).

Esta inflamación se puede reducir gracias al butirato, un ACGG producto final de la fermentación de carbohidratos no digeribles por las bacterias anaerobias. Las bacterias de ácido butírico están presentes en la microbiota intestinal de humanos sanos. Estas contribuyen a la eliminación de patógenos, ya que compiten por los mismos nutrientes e impiden que las toxinas que generan penetren en el organismo, pues restablecen la integridad de la barrera intestinal, como los demás probióticos. La especie *F. prauznitzii*, por ejemplo, produce butirato, que en pacientes COVID-19 está presente a niveles muy bajos. Este butirato interviene aumentando la producción de las células T CD4+. Es por ello que implementar probióticos para aumentar la concentración de butirato ayudaría a mejorar la disbiosis y la respuesta inmunológica (Devaux et al., 2021).

La disbiosis también puede revertirse gracias a la vía del indol. Esta vía la lleva a cabo la microbiota intestinal y probióticos, como por ejemplo *Lactobacillus* spp., *Clostridium sporogenes* y *Peptostreptococcus russellii*, que metabolizan el triptófano por

la indoleamina 2,3-dioxigenasa 1 (IDO1) obteniéndose indol y otros metabolitos como el ácido propiónico, ácido indolacético y la triptamina, que actúan en última instancia promoviendo la producción de IL-22 por las células inmunitarias. Esto potencia la defensa innata de la mucosa, la producción de mucina y la liberación de MAPs (péptidos antimicrobianos). En la enfermedad provocada por el SARS-CoV-2 esta vía está alterada, lo que provoca una defensa innata muy deficiente (Devaux et al., 2021).

Din y colaboradores (2021), tras realizar estudios para poder comparar la efectividad de los probióticos como terapia frente al SARS-CoV-2 explican que, de los pacientes más graves de la enfermedad, entre el 2 y el 47% necesitan ventilación mecánica, y tras un ensayo clínico en el que se subministró probióticos (*Lactobacillus rhamnosus*, *Bacillus subtilis* y *Enterococcus faecalis*) a una parte de estos pacientes, se observó una notable disminución de casos de neumonía asociada a ventilación en comparación con los pacientes a los que no les habían subministrado este tratamiento.

Además, los mismo autores han sugerido que, tal vez, tanto los metabolitos producidos por los probióticos (conocidos como postbióticos) como los propios microorganismos probióticos son engullidos por los macrófagos o las células dendríticas en el lumen del intestino y los transporten de esta forma a otras zonas por el torrente sanguíneo, como podría ser hacia el pulmón en el caso de la COVID-19. En consecuencia, activan a las células T y B para su diferenciación en la zona de infección. Además, las bacteriocinas (péptidos de 30-60 aminoácidos) que producen los probióticos como algunos Lactobacilos y Bifidobacterias también podrían ayudar al tratamiento contra el SARS-CoV-2 al ser eficaces frente a bacterias y virus patógenos (Kurian et al., 2021).

4.3.2.1. Papel de la vitamina D

En pacientes graves de COVID-19 también se ha observado una deficiencia de vitamina D, una vitamina muy importante en la regulación del sistema inmunológico. El receptor de la vitamina, el VDR, se expresa en los enterocitos intestinales del colon próximas, en las células de Paneth y en otras células como los linfocitos, queratinocitos o las células epiteliales de los bronquios. La vía JAK/STAT se va a sobre activar cuando existe disbiosis, como comentamos anteriormente, y el VDR interviene regulando la transcripción de JAK2 para mantener la homeostasis. Además, también va a intervenir protegiendo contra la infección y la invasión reprimiendo el ACE-2, actúa sobre la vía NF- κ B, reduciendo su fosforilación, lo que provoca una disminución de la apoptosis del

epitelio intestinal, manteniendo una barrera intestinal íntegra y aumentando los niveles de células T reguladoras, que participan en el control de la inflamación (Devaux et al., 2021).

La vitamina D es capaz de potenciar la inmunidad innata y evitar una respuesta adaptativa excesiva inhibiendo la tormenta de citoquinas. Algunos estudios con probióticos obtuvieron que *Lactobacillus reuteri* aumentaba los niveles de vitamina D en sangre, al igual que *L. plantarum* y *L. rhamnosus*, que permitieron una mayor expresión del receptor VDR. Es por ello que el uso de probióticos que fomenten la expresión del VDR e inhiban la inflamación sea considerado como un tratamiento potencial de la COVID-19 (Kurian et al., 2021).

4.3.3. Vacunas

En pandemias como la actual lo que se quiere conseguir es evitar la rápida propagación del virus. Es por ello que el principal objetivo de las vacunas es reducir las excreciones nasales. Esto se consigue induciendo anticuerpos neutralizantes de la proteína S, que son aquellos que interfieren en la capacidad del virus para infectar una célula. En este caso lo que hacen es inhibir que el virus se una a la célula evitando de esta manera su entrada y la infección (Moradi-Kalbolandi et al., 2021).

La clave está en lograr la inmunidad de las mucosas, pues según Moradi-Kalbolandi y colaboradores (2021), el sistema inmunitario intestinal es más potente que el respiratorio.

4.3.3.1. Diferencia entre la inmunización de las mucosas e inmunización parenteral

La inmunización parenteral es aquella que se consigue a través de las vías convencionales, es decir, intramuscular, intradérmica o subcutánea. Esta nos otorga una inmunización sistémica, sin embargo, la adquisición de la inmunidad de la mucosa a través de esta vía no siempre se adquiere, pues no promueven la producción del IgA por parte de las mucosas (Moradi-Kalbolandi et al., 2021).

Las vacunas de las mucosas, por tanto, no solo van a aportar inmunidad local, sino que también intervienen en la inmunidad sistémica. Gracias a que favorecen la producción de IgA, proporcionan una defensa en la misma zona del sitio de entrada del patógeno. Es por ello que este tipo de vacunas y de inmunidad se consideran superior a

las demás. Aparte de todo esto, las vacunas de las mucosas son más fáciles de aplicar, sin necesidad de usar agujas, por lo que no necesitan un personal cualificado para su aplicación y además suelen tener menos efectos secundarios (Moradi-Kalbolandi et al., 2021).

4.3.3.2. Vacunas y sistema inmunitario de las mucosas

Según Moradi-Kalbolandi y colaboradores (2021), este sistema inmunitario consta del tejido linfóide secundario, que gracias a él la respuesta de este sistema no solamente se produce en el sitio en el que se ha detectado el antígeno sino que la respuesta tiene lugar en toda la mucosa intestinal por la circulación linfática, y células B y T.

Las IgA, las células T, B y plasmáticas (que son células diferenciadas de los linfocitos B) y las IgB se van a acumular en la mucosa intestinal participando en la correcta eliminación de patógenos en la mucosa (Moradi-Kalbolandi et al., 2021).

Todo esto favorece la “reducción de la infección entérica y respiratoria, así como la fecal y nasal de los pacientes con COVID-19” (pag.5; Moradi-Kalbolandi et al., 2021).

Los inconvenientes a lo que se enfrenta este tipo de vacunas es que las capas de la mucosa intestinal reducen la cantidad de antígenos, dejando de ser tan efectiva al evitar una correcta presentación de estos antígenos a las células pertinentes. Además de esto, el bajo pH y las proteasas que se encuentran en esta zona también reducen la efectividad de estas vacunas proteicas (Moradi-Kalbolandi et al., 2021).

4.3.3.3. Efectos de los probióticos y prebióticos en las vacunas

Para solventar los problemas que presentan estas vacunas se ha pensado en los probióticos gracias a su capacidad de restauración de la microbiota, inducir la inmunidad adaptativa y a sus efectos beneficiosos en problemas gastrointestinales, como la inflamación, y problemas respiratorios. Los prebióticos van a participar favoreciendo el desarrollo de las bacterias ácido lácticas (BAL), aumentando la eficacia de las vacunas (Akatsu, 2021).

Los probióticos más conocidos son las bacterias ácido lácticas (BAL) y son reconocidas como seguras (GRAS, por sus siglas en inglés de “generally regarded as safe”). Las BAL son capaces de mantener un buen estado de la mucosa intestinal y

favorecer una correcta distribución de las células inmunitarias del tejido linfoide. Los probióticos se pueden asociar con la mucosa y tejido linfoide a través de los PRR y MAMP (patrones moleculares asociados a microbios). Según Moradi-Kalbolandi y colaboradores (2021), el mecanismo por el que tienen lugar estos efectos aún están en estudio, pero se sospecha que se deba a que las propias bacterias probióticas y/o sus productos sean percibidos por las células M, que los presentarán al sistema inmunitario.

Además de todo esto, las BAL se podrían usar como vectores de vacunas para poder expresar ciertas proteínas en la mucosa y generar IgA e IgG, que era la principal deficiencia de las vacunas de las mucosas (Moradi-Kalbolandi et al., 2021).

La elección de las bacterias que se usarán en las vacunas es un paso clave, pues la capacidad que tiene el virus de provocar una respuesta inmunitaria va a depender de una correcta presentación del antígeno. La interacción entre las células presentadoras de antígenos y las bacterias ácido lácticas varía dependiendo de la cepa usada, al igual que varía la supervivencia de algunas cepas en diferentes partes del intestino. Como mencionan Moradi-Kalbolandi y colaboradores (2021), *Lactococcus lactis* es la más utilizada en la expresión de las proteínas que se desean, junto con *Bifidobacterium* spp., que es capaz de generar una respuesta inmunitaria favorable y presenta una alta seguridad, características que les han permitido clasificarlas como aptas para su uso como vectores de vacunas (probióticos recombinantes).

Tras la vacunación, la microbiota ejerce su acción estimulando la diferenciación de las células CD8+, linfocitos B e IgA. Es por ello que una microbiota sana favorece la respuesta a las vacunas, y se ha comprobado en vacunas contra la gripe, donde se observa que en adultos sanos se generan mayor cantidad de anticuerpos que en ancianos, que presentan una composición de la microbiota distinta a los adultos o jóvenes. Es por ello que la eficacia de la vacunación depende de la edad, la microbiota intestinal y de la dieta. De la misma manera, las vacunas perderán eficacia al ingerir antibióticos, ya que producen disbiosis intestinal, factor que afecta a la respuesta de esa vacuna por todo lo comentado anteriormente (Akatsu, 2021; Shelly et al., 2020).

Se han realizado estudios en ancianos, que son personas que presentan una microbiota intestinal alterada por la edad y un sistema inmunológico menos ágil y activo (inmunosenescencia), para poder determinar la eficacia de los probióticos en la efectividad de las vacunas. Para ello, Akatsu (2021), en un estudio realizado hace 8 años

comparó el efecto de un placebo con la administración de *Bifidobacterium* spp. en una vacuna que se administró posteriormente. Observaron que en el grupo al que administraron los probióticos la fiebre disminuyó, la cantidad de Ig A aumentaba, la cantidad de células NK aumentaron en aquellos pacientes que presentaban anteriormente una deficiencia de estas células mientras que en el grupo control disminuyeron, lo que revela el efecto de los probióticos en el sistema inmunitario innato, también en aquellos pacientes que presentan una microbiota intestinal deficiente.

Además de los probióticos, los prebióticos y postbióticos también pueden participar eficazmente en las vacunas. Se ha demostrado con muchas investigaciones que los prebióticos son capaces de aumentar la abundancia y diversidad de los microorganismos beneficiosos que componen la microbiota intestinal, como *Lactobacillus* spp. y *Bifidobacterium* spp., hecho que, además, presenta efectos inmunomoduladores. Existen pocos estudios en los que se contemple la administración de prebióticos para ver su efecto en las vacunas, pero aquellos que se han llevado a cabo han obtenido que los anticuerpos en personas mayores se mantienen mucho más en el tiempo, en comparación con los grupos controles (Akatsu, 2021).

Los postbióticos son las moléculas o compuestos que sintetiza la microbiota durante el transcurso de su metabolismo. Algunos de estos compuestos son el triptófano, la vitamina B (algunos explicados anteriormente), componentes celulares, células microbianas inactivas... Como comenta Akatsu (2021), se sabe que ejercen un efecto inmunomodulador en el sistema inmunitario, son capaces de activar las células dendríticas, producir TNF- α , IL-6, IL-10, aumentan la cantidad de mucosa intestinal y de las proteínas encargadas de las uniones de las células epiteliales de la barrera intestinal, la claudina y ocludina, favoreciendo una microbiota intestinal sana.

Es por ello que tanto los probióticos, prebióticos y postbióticos se han considerado como “instrumentos” eficaces para potenciar las defensas y aumentar la eficacia de las vacunas (Akatsu, 2021).

4.3.4. Trasplante fecal

El trasplante fecal ya se usaba anteriormente en infecciones gastrointestinales como la de *Clostridioides difficile* y otras infecciones que generan disbiosis intestinal. Consiste

en transferir la microbiota de las zonas distales de personas sanas en el tracto intestinal de individuos con alguna enfermedad de este tipo con el objetivo de restablecer el microbioma que ha sido alterado. Alguna de las limitaciones que tiene este tratamiento es la complejidad y el coste a la hora de seleccionar a los donantes (Kazemian et al., 2021).

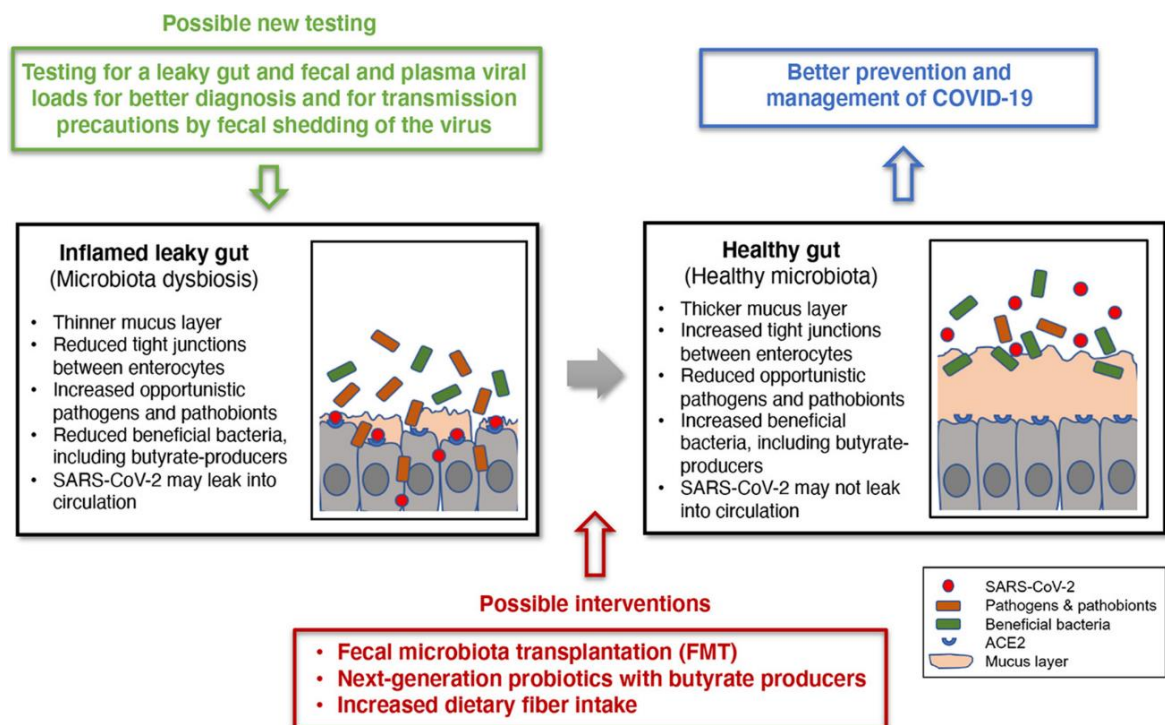


Figura 15: Efectos de la disbiosis intestinal y posibles intervenciones. Fuente: Kim (2021).

Normalmente los donantes son de la propia familia del receptor, pero también existen donantes no emparentados que donan a múltiples receptores, siendo posible la conservación de las heces para poder administrarse posteriormente (Kazemian et al., 2021).

Para garantizar que los pacientes que reciben el trasplante no sufren infecciones a posteriori se debe asegurar que el donante está completamente sano y sin haber recibido tratamiento antibiótico reciente. Para ello se llevan a cabo diferentes pruebas serológicas y fecales y se incluye un periodo de cuarentena entre las pruebas, que termina cuando estas son negativas, para aumentar aún más la seguridad (Kazemian et al., 2021).

En los casos de SARS-CoV-2, se ha mencionado anteriormente la prevalencia del ARN viral en heces aún después de haber pasado la enfermedad. Es por ello que en el caso de estos donantes se deben tomar muchas precauciones para prevenir la transmisión del virus a través de este tratamiento, sobre todo en aquellas personas que son asintomáticas. Se ha estimado que para aquellos donantes que den positivo en las muestras fecales, no se usarán las muestras anteriores de estos pacientes de hasta 28 días, además de no poder volver a donar hasta un mínimo de 8 semanas (Kazemian et al., 2021).

Aunque los donantes que ya hayan pasado la enfermedad y las pruebas de heces den negativas, puede que debido a las alteraciones que ocurren en el eje intestino-pulmón no hayan recuperado totalmente una microbiota y una producción de metabolitos esenciales estables que son los dos factores que permiten que el trasplante fecal sea exitoso. Para ello, como comentan (Kazemian et al., 2021), se ha establecido que el donante debe tener una presencia alta de *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* y *Clostridium scindens*, que favorecen la producción de ácidos biliares e inhiben la infección de *C. difficile*.

Esto es solo un prototipo de las medidas que habría que llevar a cabo para realizar este tipo de trasplantes tras la pandemia, ya que, debido a esta situación, se decidió que los trasplantes que se utilizarían serían de una fecha anterior a diciembre de 2019 hasta que no se realizaran los estudios pertinentes (Kazemian et al., 2021).

Se llevó a cabo un estudio donde se trató con trasplante fecal a pacientes COVID-19 y observaron un aumento en la riqueza microbiana y un aumento muy llamativo de *Bifidobacterium* y *Faecalibacterium*. Como resultado, estos pacientes tuvieron menos síntomas gastrointestinales (Kazemian et al., 2021).

La microbiota del receptor también es un factor a tener en cuenta, ya que va a influir en la nueva colonización de las especies de la microbiota donante y, por lo tanto, la eficacia del trasplante no será la misma en todos los pacientes. Es por ello que se ha sugerido que los trasplantes fecales no se realicen mientras los pacientes presenten claros síntomas de COVID-19, ya que las afecciones pulmonares, intestinales y la alteración inmunológica que presentan van a disminuir la eficacia del trasplante (Kazemian et al., 2021).

Tras un estudio realizado por Liu y colaboradores (2021) observaron que los pacientes COVID-19 con síntomas intestinales graves a los que se les había realizado un trasplante fecal habían mejorado la sintomatología y un aumento de poblaciones bacterianas

beneficiosas, sobre todo aquellos pacientes que mostraban diarrea o estreñimiento. Además, también pudieron comprobar que el trasplante fecal tiene efectos favorables en el sistema inmunitario tras comprobar la diferente distribución de linfocitos B antes y después del trasplante.

En referencia a la rentabilidad en cuanto al coste-eficiencia entre el uso de fármacos o el uso del TFM, Nejadghaderi y colaboradores (2021) añaden que este último sería el más rentable, además de otorgar mejores resultados generales en el organismo.

5. DISCUSIÓN

A lo largo de esta revisión bibliográfica se ha analizado la influencia de la microbiota intestinal en la nueva enfermedad conocida como COVID-19. Al ser el tracto intestinal uno de los principales órganos de diseminación del SARS-CoV-2, el papel que juega la microbiota intestinal al formar parte de la primera línea de defensa de este órgano es crucial, a la vez que su participación en la regulación del sistema inmunitario en general. Numerosos estudios, como Sharma y colaboradores (2020), Yang & Xiao (2021), Viana y colaboradores (2020), entre otros mencionados a lo largo del trabajo, indican la importancia de la regulación a la baja de la ACE-2 intestinal por sus efectos negativos en el estado de la microbiota intestinal y sus implicaciones del sistema renina-angiotensina, que juega una función importante en esta enfermedad.

Se puede confirmar, entonces, que una microbiota sana es sinónimo de salud, por lo que puede ser nuestra gran aliada para combatir eficazmente patógenos que intenten adentrar en el organismo, al mismo modo que ayuda en el alivio y/o disminución de la sintomatología de las enfermedades. De esta manera, algunos autores como Choudhary y colaboradores (2021), Viana y colaboradores (2020), Farooqui (2021), entre otros, ponen de manifiesto el papel de la microbiota intestinal en la exacerbación o mejora de la tormenta de citoquinas producida a raíz de la enfermedad. Además, se ha comprobado que la microbiota puede ser el foco de atención para llevar a cabo tratamientos para combatir la enfermedad, del mismo modo que mantener una correcta salud intestinal puede usarse como terapia preventiva ante cualquier enfermedad, entre las que se encuentra la COVID-19. En este sentido se han destacado los probióticos, con ejemplos de éxito, como es el caso de Singh y Rao (2021), que observaron que en pacientes COVID-19 a los que se les suministraban probióticos la supervivencia aumentaba y la

carga viral disminuía, además de sus efectos positivos en las vacunas (Akatsu, 2020; Moradi-Kalbolandi et al., 2021). También se destaca el uso de los trasplantes fecales en pacientes COVID-19, pues, aunque es una terapia a largo plazo, presenta características prometedoras al restaurar la microbiota intestinal, ocasionar menos efectos secundarios que otras terapias gracias al estudio a priori que se lleva a cabo antes de realizar el trasplante (Kazemian et al., 2021) y la rentabilidad que presenta frente al uso de fármacos (Nejadghaderi et al., 2021).

Algunos de los estudios en los que se basa esta revisión presentan algunas limitaciones llamativas a priori.

En primer lugar, el tamaño muestral es bastante reducido, como es el caso de los estudios realizados por Kim (2021), que solo utilizó 12 personas, y Zuo y colaboradoras (2020), que utilizaron 36 personas. Teniendo en cuenta que se trata de una pandemia mundial y, por tanto, la cantidad de personas afectadas es grande, se podrían haber seleccionado muchas más personas para poder realizar estudios más completos. En cuanto a esto último, se refiere a que, al haber más muestra, se podrían diferenciar las muestras en cuanto a sus características y no englobarlos todos en general sin hacer distinciones, como se ha hecho en estos estudios. Es decir, se podrían hacer divisiones de la muestra por sexo, edad, estilos de vida y por gravedad de la enfermedad.

En cuanto al estilo de vida, se podría distinguir entre aquellas personas sedentarias y las que realizan actividad física de forma regular, pues según Ortiz-Alvarez y colaboradores (2020), las personas sedentarias, a largo plazo, presentan disbiosis, menor diversidad bacteriana y disminución de AGCC, en comparación con las personas que realizan ejercicio físico. Clasificar los pacientes en cuanto a diferentes niveles de gravedad de la enfermedad también es importante: utilizar no solo pacientes en UCI, sino también pacientes hospitalizados en planta o personas con la enfermedad sin hospitalizar, ya que, aunque estos últimos no presenten una sintomatología grave, su estudio también es importante, al mismo tiempo que interesante, pues de esta manera se estudian los diferentes grados de afectación que tiene el SARS-CoV-2 y se podría estudiar su estado intestinal para comparar las diferencias que existan con los pacientes más graves, por ejemplo).

En segundo lugar, tampoco se ha tenido en cuenta la dieta que tienen los pacientes en el hospital. Llevar a cabo un seguimiento de la alimentación es muy importante, ya

que la dieta es un factor clave en la modulación de la microbiota intestinal (Singh et al., 2017).

Por último, creemos que realizar un estudio a posteriori sobre todos estos pacientes trascurrido un tiempo después de haber superado la enfermedad resultaría interesante. De esta manera, se comprobaría el estado de la microbiota intestinal, si se ha recuperado o si existen secuelas después pasado un tiempo...

6. CONCLUSIONES

1) El principal nexo de unión que relaciona la gravedad de la enfermedad y la disbiosis intestinal es la ACE-2, que se encarga de regular tanto la homeostasis de metabolitos como aminoácidos, ácidos biliares y AGCC. Tras la unión del virus y la enzima se produce una regulación a la baja de la ACE-2, por lo que estos procesos se ven afectados, influyendo directa y negativamente sobre la microbiota intestinal.

2) La posible causa, con amplia evidencia científica por la que se produce la “tormenta de citoquinas” es la disbiosis intestinal. La microbiota intestinal se encarga de regular las respuestas inmunitarias, entre otras funciones, de manera que esta desregulación del sistema inmunológico provoca que las respuestas sean más exageradas y prolongadas en el tiempo. La liberación de las citoquinas proinflamatorias será excesiva, pues activa células inmunitarias que, a su vez, seguirán liberando citoquinas proinflamatorias, creando una retroalimentación positiva, extendiéndose temporalmente.

3) Para disminuir la gravedad de la COVID-19 se han sugerido el uso de probióticos, por su capacidad en restaurar la microbiota intestinal; inhibidores de proteínas, como los que inhiben la ACE-2 y TMPRSS y los que inhiben proteínas que intervienen en la señalización de citoquinas proinflamatorias; las vacunas, que “entrenan” y refuerzan el sistema inmunitario; y el trasplante fecal, que también permite restaurar la microbiota intestinal.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Akatsu, H. (2021). Exploring the Effect of Probiotics, Prebiotics, and Postbiotics in Strengthening Immune Activity in the Elderly. *Vaccines*. MDPI AG <https://doi.org/10.3390/vaccines9020136>
- Asselah, T., Durantel, D., Pasmant, E., Lau, G., & Schinazi, R. F. (2021). COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development. *Journal of Hepatology*. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.09.031>
- Bakhshandeh, B., Sorboni, S. G., Javanmard, A.-R., Mottaghi, S. S., Mehrabi, M., Sorouri, F., Abbasi, A., & Jahanafrooz, Z. (2021). Variants in ACE2; potential influences on virus infection and COVID-19 severity. *Infection, Genetics and Evolution*. Elsevier B.V. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.meegid.2021.104773>
- Biedermann, L., & Rogler, G. (2015). The intestinal microbiota: its role in health and disease. *European Journal of Pediatrics*. Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00431-014-2476-2>
- Buonsenso, D., Sali, M., Pata, D., De Rose, C., Sanguinetti, M., Valentini, P., & Delogu, G. (2020). Children and COVID-19: Microbiological and immunological insights. *Pediatric Pulmonology*. John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/ppul.24978>
- Choudhary, S., Sharma, K., & Silakari, O. (2021). The interplay between inflammatory pathways and COVID-19: A critical review on pathogenesis and therapeutic options. *Microbial Pathogenesis*. Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104673>
- de Oliveira, A. P., Lopes, A. L. F., Pacheco, G., de Sá Guimarães Nolêto, I. R., Nicolau, L. A. D., & Medeiros, J. V. R. (2020). Premises among SARS-CoV-2, dysbiosis and diarrhea: Walking through the ACE2/mTOR/autophagy route. *Medical Hypotheses*, 144. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110243>
- Deroys, A., Laivacuma, S., & Krumina, A. (2019). Targeting Microbiota: What Do We Know about It at Present? *Medicina (Lithuania)*. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/medicina55080459>

- Devaux, C. A., Lagier, J.-C., & Raoult, D. (2021). New Insights Into the Physiopathology of COVID-19: SARS-CoV-2-Associated Gastrointestinal Illness. *Frontiers in Medicine*. Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.640073>
- Din, A. U., Mazhar, M., Wasim, M., Ahmad, W., Bibi, A., Hassan, A., Ali, N., Gang, W., Qian, G., Ullah, R., Shah, T., Ullah, M., Khan, I., Nisar, M. F., & Wu, J. (2021). SARS-CoV-2 microbiome dysbiosis linked disorders and possible probiotics role. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. Elsevier Masson s.r.l. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110947>
- Farooqui, A. A. (2021). Chapter 14 - Contribution of gut microbiota and multiple organ failure in the pathogenesis of COVID-19 infection. In T. Farooqui & A. A. Farooqui (Eds.), *Gut Microbiota in Neurologic and Visceral Diseases* (pp. 255–266). Academic Press. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821039-0.00014-9](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821039-0.00014-9)
- Gupta, R., Beg, S., Jain, A., & Bhatnagar, S. (2020). Paediatric COVID-19 and the GUT. *Indian Journal of Medical Microbiology*. Wolters Kluwer Medknow Publications. https://doi.org/10.4103/ijmm.IJMM_20_331
- Hu, B., Guo, H., Zhou, P., & Shi, Z.-L. (2021). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews. Microbiology*. Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
- Kazemian, N., Kao, D., & Pakpour, S. (2021). Fecal Microbiota Transplantation during and Post-COVID-19 Pandemic. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms22063004>
- Khaled, J. M. A. (2021). Probiotics, prebiotics, and COVID-19 infection: A review article. *Saudi Journal of Biological Sciences*. Elsevier B.V. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.11.025](https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.11.025)
- Khan, M., Adil, S. F., Alkhathlan, H. Z., Tahir, M. N., Saif, S., Khan, M., & Khan, S. T. (2020). COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. *Molecules (Basel, Switzerland)*. NLM (Medline). <https://doi.org/10.3390/molecules26010039>
- Kim, H. S. (2021). Do an altered gut microbiota and an associated leaky gut affect COVID-19 severity? *MBio*, 12(1), 1–9. <https://doi.org/10.1128/mBio.03022-20>

- Kim, S., Covington, A., & Pamer, E. G. (2017). The intestinal microbiota: Antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens. *Immunological Reviews*. Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/imr.12563>
- Kumar, A., Prasoon, P., Kumari, C., Pareek, V., Faiq, M. A., Narayan, R. K., Kulandhasamy, M., & Kant, K. (2021). SARS-CoV-2-specific virulence factors in COVID-19. *Journal of Medical Virology*. John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/jmv.26615>
- Kurian, S. J., Unnikrishnan, M. K., Miraj, S. S., Bagchi, D., Banerjee, M., Reddy, B. S., Rodrigues, G. S., Manu, M. K., Saravu, K., Mukhopadhyay, C., & Rao, M. (2021). Probiotics in Prevention and Treatment of COVID-19: Current Perspective and Future Prospects. *Archives of Medical Research*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.03.002>
- Liu, F., Ye, S., Zhu, X., He, X., Wang, S., Li, Y., Lin, J., Wang, J., Lin, Y., Ren, X., Li, Y., & Deng, Z. (2021). Gastrointestinal disturbance and effect of fecal microbiota transplantation in discharged COVID-19 patients. *Journal of Medical Case Reports*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s13256-020-02583-7>
- Lynch, S. V., & Pedersen, O. (2016). The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *The New England Journal of Medicine*, 375(24), 2369–2379. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1600266>
- Malik, Y. A. (2020). Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *The Malaysian Journal of Pathology*. Malaysian Society of Pathologists. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32342926>
- Ministerio de sanidad igualdad y asuntos sociales. (2021). Información Científica-Técnica Coronavirus. *Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias.*, 1, 73.
- Mitsuyama, K., Tsuruta, K., Takedatsu, H., Yoshioka, S., Morita, M., Niwa, M., & Matsumoto, S. (2020). Clinical Features and Pathogenic Mechanisms of Gastrointestinal Injury in COVID-19. *Journal of Clinical Medicine*, 9(11), 3630. <https://doi.org/10.3390/jcm9113630>
- Moradi-Kalbolandi, S., Majidzadeh-A, K., Abdolvahab, M. H., Jalili, N., & Farahmand, L. (2021). The Role of Mucosal Immunity and Recombinant Probiotics in SARS-

- CoV2 Vaccine Development. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*. Springer.
<https://doi.org/10.1007/s12602-021-09773-9>
- Nejadghaderi, S. A., Nazemalhosseini-Mojarad, E., & Asadzadeh Aghdaei, H. (2021). Fecal microbiota transplantation for COVID-19; a potential emerging treatment strategy. *Medical Hypotheses*, 147. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110476>
- Ortiz-Alvarez, L., Xu, H., & Martinez-Tellez, B. (2020). Influence of Exercise on the Human Gut Microbiota of Healthy Adults: A Systematic Review. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 11(2), e00126.
<https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000126>
- Oz, M., & Lorke, D. E. (2021). Multifunctional angiotensin converting enzyme 2, the SARS-CoV-2 entry receptor, and critical appraisal of its role in acute lung injury. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. Elsevier Masson s.r.l..
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111193>
- Penninger, J. M., Grant, M. B., & Sung, J. J. Y. (2021). The Role of Angiotensin Converting Enzyme 2 in Modulating Gut Microbiota, Intestinal Inflammation, and Coronavirus Infection. *Gastroenterology*. W.B. Saunders.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.07.067>
- Sharma, R. K., Stevens, B. R., Obukhov, A. G., Grant, M. B., Oudit, G. Y., Li, Q., Richards, E. M., Pepine, C. J., & Raizada, M. K. (2020). ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2) in Cardiopulmonary Diseases: : Ramifications for the Control of SARS-CoV-2. *Hypertension*. Lippincott Williams and Wilkins..
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15595>
- Shelly, A., Gupta, P., Ahuja, R., Srichandan, S., Meena, J., & Majumdar, T. (2020). Impact of Microbiota: A Paradigm for Evolving Herd Immunity against Viral Diseases. *Viruses*. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/v12101150>
- Singh, K., & Rao, A. (2021). Probiotics: A potential immunomodulator in COVID-19 infection management. *Nutrition Research*. Elsevier Inc.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nutres.2020.12.014>
- Singh, R. K., Chang, H.-W., Yan, D., Lee, K. M., Ucmak, D., Wong, K., Abrouk, M., Farahnik, B., Nakamura, M., Zhu, T. H., Bhutani, T., & Liao, W. (2017). Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of*

Translational Medicine. BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1175-y>

- Tao, W., Zhang, G., Wang, X., Guo, M., Zeng, W., Xu, Z., Cao, D., Pan, A., Wang, Y., Zhang, K., Ma, X., Chen, Z., Jin, T., Liu, L., Weng, J., & Zhu, S. (2020). Analysis of the intestinal microbiota in COVID-19 patients and its correlation with the inflammatory factor IL-18. *Medicine in Microecology*, 5, 100023. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.medmic.2020.100023>
- Uzzan, M., Corcos, O., Martin, J. C., Treton, X., & Bouhnik, Y. (2020). Why is SARS-CoV-2 infection more severe in obese men? The gut lymphatics - Lung axis hypothesis. *Medical Hypotheses*, 144. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110023>
- Vignesh, R., Swathirajan, C. R., Tun, Z. H., Rameshkumar, M. R., Solomon, S. S., & Balakrishnan, P. (2021). Could Perturbation of Gut Microbiota Possibly Exacerbate the Severity of COVID-19 via Cytokine Storm? *Frontiers in Immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.607734>
- Wang, M.-Y., Zhao, R., Gao, L.-J., Gao, X.-F., Wang, D.-P., & Cao, J.-M. (2020). SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.587269>
- Yang, C., & Xiao, S.-Y. (2021). COVID-19 and inflammatory bowel disease: A pathophysiological assessment. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. Elsevier Masson s.r.l. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111233>
- Zuo, T., Zhang, F., Lui, G. C. Y., Yeoh, Y. K., Li, A. Y. L., Zhan, H., Wan, Y., Chung, A. C. K., Cheung, C. P., Chen, N., Lai, C. K. C., Chen, Z., Tso, E. Y. K., Fung, K. S. C., Chan, V., Ling, L., Joynt, G., Hui, D. S. C., Chan, F. K. L., ... Ng, S. C. (2020). Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology*, 159(3), 944-955.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.048>