

# Potencialidades de los probióticos en el escenario de pandemia COVID-19

**Eduardo Chalbaud**

Departamento de Biología  
Universidad de los Andes  
orcid: 00000002-1567-8151  
chalbaud.eduardo09@gmail.com  
Venezuela

**Leticia Mogollón**

Universidad Politécnica Territorial de Mérida “Kléber Ramírez”  
Coordinación de Fomento de Investigación y Creación  
Intelectual (FICI)  
orcid:0000-0002-5129-1966  
leticiamogollon@gmail.com  
Venezuela

**Fecha de recepción: 29 - 06 - 2020    Fecha de aceptación: 27- 07- 2020**

## Resumen

La pandemia COVID-19 iniciada en diciembre de 2019 en Wuhan, China, ha captado la atención de la comunidad científica internacional debido a su alta propagación en el mundo, causada por el virus SARS-CoV-2 que se transmite por vías respiratorias y gastrointestinal, y ante la situación de no tenerse identificada una terapia farmacológica efectiva de carácter preventivo o curativo. En vista de ello, cada país se ha visto en la necesidad de implementar terapias

alternativas que muestren algún grado de efectividad contra la enfermedad COVID-19. Entre las alternativas que se han reportado, múltiples estudios demuestran el potencial de los probióticos para prevenir la infección con este virus y combatir la enfermedad, al reflejar que existen relaciones entre los microbiomas de las vías respiratorias y gastrointestinales, y con el consumo de probióticos se modula el sistema inmunológico al reestablecer el balance gastrointestinal, lo cual implica la respuesta del sistema inmune para combatir la

enfermedad y próximas pandemias, ya que el tracto digestivo es un punto focal de las defensas del cuerpo, y por ende, en la prevención de la infección viral. Ante estos potenciales, los gobiernos deberían financiar los ensayos con probióticos como parte de la estrategia general para aplanar la curva de propagación de la pandemia de la COVID-19.

**Palabras clave:** Virus SARS-CoV-2; pandemia COVID-19; nutrición equilibrada; infección respiratoria; probiótico

## Potential of probiotics in the Covid-19 pandemic scenario

### Abstract

The COVID-19 pandemic, which started in December 2019 in Wuhan, China, has attracted the attention of the international scientific community due to its high spread in the world, which is caused by the SARS-CoV-2 virus that is transmitted through the respiratory and gastrointestinal tracts, and in view of the situation of not having identified an effective drug therapy of preventive or curative nature; each country has seen

the need to implement alternative therapies that show some degree of effectiveness against the COVID-19 disease. Among the alternatives that have been reported, multiple studies demonstrate the potential of probiotics to prevent infection with this virus and combat the disease, reflecting that there are relationships between respiratory and gastrointestinal tract microbiomes, and with the consumption of probiotics modulates the immune system by restoring gastrointestinal balance, which involves

the response of the immune system to combat disease and future pandemics, since the digestive tract is a focal point of the body's defenses, and thus prevent viral infection. Given these potentials, more government should fund probiotic trials as part of the overall strategy to flatten the spread curve of the VOC-2019 Pandemic.

**Key words:** SARS-CoV-2 virus; COVID-19 pandemic; balanced nutrition; respiratory infection; probiotics

## Introducción

La pandemia COVID-19 es una grave enfermedad respiratoria, causada por el coronavirus SARS-CoV-2, con síntomas que varían desde leves y no específicos, hasta neumonía y complicaciones potencialmente mortales como el Síndrome de dificultad Respiratoria Aguda (SAR) e insuficiencias orgánicas múltiples. La transmisión del SARS-CoV-2 se da principalmente a través de microgotas, lo que le permite entrar a las vías respiratorias; pero también puede ocurrir por la vía tracto gastrointestinal (Gu et al., 2020), debido a que el SARS-CoV-2 puede invadir los enterocitos del estómago, actuando estas células como reservorio del virus (Lin, et al., 2020), hecho que se ha evidenciado con la detección del ARN del SARS-CoV-2 en esta vía gastrointestinal y en muestras de heces de pacientes infectados (Pan, et al., 2020; Jin, et al., 2020), así como en sistemas de alcantarillado de las ciudades que han sido foco de la pandemia en todo el mundo (Wu, et al., 2020).

A pesar de las estrategias en distanciamiento social, higiene, detección del virus SARS-CoV-2 y despistaje de la pandemia COVID-19, esta se expande rápidamente en todo el planeta a riesgo de colapsar los sistemas de salud del mundo, debido a que aún no se ha identificado una terapia farmacológica efectiva de carácter preventivo o curativo. Por esta razón cada país implementa terapias alternativas que muestren algún grado de efectividad, como el tratamiento con Fosfato de Cloroquina, fármaco efectivo para la malaria que puede causar problemas cardíacos si no se utiliza correctamente; y el tratamiento con antivirales eficaces (Interferón

Alfa 2B y lopinavir/ritonavir, y remdesivir y lopinavir/ritonavir) (Li, et al., 2020). Es por ello, que todos los países en el mundo, con apoyo de la Organización Mundial de la Salud (OMS), invierten recursos en el estudio del virus SARS-CoV-2 en la búsqueda de la vacuna para la enfermedad causada por el virus, vacuna que no estará disponible en un futuro cercano.

Ante estas características en la propagación del SARS-CoV-2 en vías tanto respiratorias como gastrointestinales, resalta como un tratamiento alternativo, preventivo y curativo de la COVID-19 los probióticos; debido a que estos alimentos funcionales son microorganismos cultivables que causan efectos locales o sistémicos beneficiosos para la salud del huésped (Hill, et al. 2014), permitiendo disminuir y prevenir el riesgo de contraer enfermedades (De las Cagigas & Blanco, 2002); ante estas premisas se han evidenciado reportes clínicos positivos del uso de estos alimentos como tratamiento para la COVID-19 (Baud, et al. 2020).

En el presente trabajo se hace una recopilación de la potencialidad de los probióticos ante la pandemia, comenzando con la conceptualización de los probióticos, la historia de estos en el mundo, se recopilan datos clínicos del uso de probióticos para prevenir y combatir la pandemia, posibles mecanismos de acción de los probióticos para prevenir la enfermedad COVID-19 y precauciones al consumir probióticos.

## Probióticos

Desde un punto de vista biológico, los alimentos son un complejo ecosistema del cual tomamos elementos o nos nutrimos todos los seres vivos, y con estos elementos, gracias a procesos químicos denominados «metabolismo», somos capaces de mantener nuestro nivel de organización y el flujo energético de nuestro cuerpo. Entendiéndose por ecosistema a cada elemento del ambiente y los organismos que viven en él. A su vez, los alimentos se componen de inherentes factores intrínsecos (pH, actividad del agua y nutrientes) y factores extrínsecos (temperatura, gases, y la presencia de microorganismos); factores que definen su heterogeneidad y su potencial para nutrir a los seres vivos y establecer sus rangos de crecimiento y desarrollos fisiológicos (Montville y Matthews, 2007).

Entre los tipos de alimentos se encuentran los funcionales, que son aquellos a los que se ha añadido o eliminado algún componente de su estructura química, cambiando la biodisponibilidad de nutrientes, lo que los convierte en sustancias con distintas funciones biológicas llamadas componentes bioactivos, capaces de modular la fisiología de los organismos. Debido a las continuas investigaciones científicas, se ha demostrado que estos aseguran en el ser humano el mantenimiento de la salud. Se clasifican en prebióticos y probióticos (Bergmann et al., 2010).

Los prebióticos se definen como compuestos químicos que vienen de una fermentación selectiva, esto es resultado de un cambio específico en la composición o actividad de las poblaciones microbiológicas (microbioma) en el tracto

gastrointestinal que confiere beneficios para la salud del huésped (Gibson *et al.*, 2010) por estimular selectivamente el crecimiento y/o la actividad de una o varias bacterias benéficas presentes en el colon, mejorando así su salud (Ondarza, *et al.*, 2007) a través de la absorción de minerales y vitaminas. Tienen además un potencial de inhibir patógenos. Por su parte, los probióticos, son microorganismos vivos que contribuyen a la salud y el bienestar del huésped manteniendo o mejorando su balance intestinal microbiano (Sabir *et al.*, 2010), ya que cumplen con los postulados de Huchetson, que establecen (Boldrini, 2009) lo siguiente:

1) Una bacteria es un probiótico si es inocuo y tiene efectos beneficiosos al consumirse; esto por formar una barrera protectora contra bacterias patógenas como *Escherichiacoli*, *Salmonella sp.*, *Staphilococcus sp.* y *Cándida sp.*

2) El microorganismo debe ayudar a metabolizar los carbohidratos y absorber las vitaminas en el tracto digestivo.

3) Las bacterias deben alterar, equilibrar y fortalecer el microbioma gastrointestinal y al mismo tiempo estimular las defensas naturales del cuerpo, teniendo efectos locales o sistémicos beneficiosos para la salud del huésped, lo cual permite disminuir y prevenir el riesgo de contraer enfermedades.

4) Estos microorganismos se pueden suministrar solos o junto con antibióticos.

5) Los microorganismos tienen un tiempo corto de reproducción, y son estables durante el proceso de producción, comercialización y distribución para que puedan llegar vivos al tracto gastrointestinal.

Bajo estos postulados de Huchetson, la FAO/WHO (Food and Agriculture Organization and World Health Organization) y la OMS han establecido que los microorganismos que cumplen como probióticos son las bacterias de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* (Tannock, 1999), microorganismos procedentes de la fermentación de la leche y que se conocen genéricamente como bacterias ácido-lácticas (LAB, por sus siglas en inglés correspondientes *alacticacid bacteria*) (Gálan, 2007). La principal vía de administración de estos probióticos son leches fermentadas, yogur y bebidas fermentadas como el kéfir de leche, ambos ricos en *Lactobacillusacidophilus*, además se encuentran en preparados comerciales en forma de píldoras o cápsulas (De las Cagigas & Blanco, 2002). Se incluyen algunas especies de la levadura como *Saccharomycesboulardii*, y bacterias *Bifidobacteriumsp* y *Streptococusthermophilus* (Frazier & Westhoff, 1993).

Sin embargo, aun cuando los probióticos son seguros, incluso en poblaciones altamente vulnerables, se han reportado casos particulares de pacientes con bacteriemia y fungaemia asociadas a probióticos, condiciones extremadamente raras, fenómenos principalmente evidenciados en pacientes que son infantes prematuros e inmunocomprometidos tratados sin un control adecuado (Bertelli, *et al.*, 201; Kolacek, *et al.*, 2017), siendo necesario reconsiderarse a estos pacientes para recibir terapia con probióticos y prebióticos. Algunos ECA de tratamientos con probióticos para la prevención de enfermedades, como la neumonía asociada a ventilación, proporcionan detalles y razones para reconsiderar pacientes en terapias de

probióticos (Shimizu, *et al.*, 2018, Bo, *et al.*, 2020; Su, *et al.*, 2020).

## Historia de los probióticos

El consumo de los probióticos es algo que acompaña al hombre desde tiempos muy antiguos, evidencia de esto fueron los usos de microorganismos por la civilización egipcia, que utilizó hongos para la producción de pan, vino y cerveza a través de procesos de fermentación alcohólica consecuencia de la intervención de las levaduras, para el pueblo egipcio esto era considerado un regalo del gran dios Osiris a la humanidad (Hernández, 2008). Esta implementación en el mundo científico implicó el desarrollo de la primera era de la microbiología denominada “Era Empírica”, época en que de la naturaleza se recolectaban microorganismos (como hongos) para uso como alimento o recreación, y colecta de levaduras y bacterias del aire, la manos o pies para elaborar pan, cervezas y fermentos a base de azúcares y lácteos.

Otra evidencia de la antigüedad del uso de los probióticos es el libro clásico de china Shu-Ching de la dinastía Chou (1121-220 a. C.), en el que se describe la importancia del Chu para potenciar el Chi, donde el Chu comúnmente era conocido como un conjunto de bebidas alcohólicas, las cuales se piensa que eran elaboradas con granos contaminados de forma natural por mohos; estos granos servían como una fuente de enzimas para la transformación del almidón en las bebidas en sustancias biológicas más simples, que otros microorganismos convertirían en etanol por fermentación alcohólica y con la cual se sana-

ría el espíritu (Plaza, 2019).

Sin embargo, en el continente Asiático el uso de los probióticos no solo fue por la fermentación alcohólica, sino también por la fermentación ácido láctica de la leche, ya que hace 6000 a 7000 años a.C. la acidificación de la leche fue la base para el desarrollo de este grupo de alimentos llamados probióticos, junto con la acción del hombre de domesticar el ganado bovino como estrategia para conservar los alimentos y que según los libros sagrados del hinduismo, se originó de forma accidental (García, et al., 2004). Estos usos de la leche se evidencian en un monolito en forma de un relieve esculpido, encontrado en Tel Ubaid en la antigua Babilonia, que representa la producción de productos lácteos hace 5000 años a.C. (Levin, 2018).

Estas tradiciones de consumir leches fermentadas también tienen sus orígenes en pueblos árabes nómadas como los búlgaros de la región de Cáucaso que emigraron de Asia a Europa en el siglo II d.C., estableciéndose finalmente en los Balcanes y Europa del Este (Rodríguez et al., 2017), región donde se desarrolló para la conservación de alimentos (Vasiljevic, et. al., 2008). Esta tecnología de fermentar la leche se adaptó de un método que hoy conocemos como «fermentación sumergida», que consiste en el aprovechamiento de los nutrientes en el medio de cultivo líquido, mientras los microorganismos se desarrollan en él flotando libremente en suspensión en el volumen de medio de cultivo, formando agregados más o menos esféricos (pellets), lo que permite separarlos.

En el caso del pueblo del Cáucaso, el cultivo de los microorganismos para

fermentar la leche demostró que los microorganismos también podían reflejar una macroestructura visible, porque al cuajar la leche durante varios días en un cuenco de madera, se observaba que aparecían unos nódulos o granulitos que por sí solos eran capaces de repetir la fermentación de forma independiente de la leche, y a partir de ese momento el proceso se simplificaba, lo que hacía posible reproducirlo en cualquier circunstancia, incluso viajando. El producto de esta fermentación era una bebida altamente nutritiva, refrescante y de agradable sabor, que tras su consumo mostraba tener efectos beneficiosos para la salud en una época en la que las enfermedades infecciosas eran un gran castigo para la población, en especial para los infantes y adultos mayores, que quedaban desprotegidos de los beneficiosos agentes inmunológicos de la leche materna desde el momento del destete y por efectos de la vejez. A esta bebida fermentada por el pueblo del Cáucaso se le conoce hoy como “Kéfir”, palabra turca *keyif*, que se traduce al español como “sentirse bien”, esto debido a la agradable sensación percibida después de su consumo (Machado, et al. 2013).

Ante la utilidad de los probióticos por los pueblos como el Cáucaso, estas prácticas continuaron en algunas zonas aisladas de montaña y desérticas de Asia y África, que tras los procesos de mestizaje por las cruzadas e invasiones por Europa, en países como Venezuela la cultura probiótica se coló en tradiciones como las bebidas fermentadas, de las cuales destacamos la “Mistela”, elaborada durante el embarazo de las mujeres, y que para el parto se les suministra con el objetivo de potenciar

la lactancia y el sistema inmunológico tanto de la madre como del infante.

Sin embargo, aunque los microorganismos trajeron grandes ventajas para la humanidad, también algunos hongos, bacterias y virus causaron grandes desastres en la historia del hombre, provocando grandes epidemias y pandemias como cóleras, enfermedades tifoideas, neumonías, difteria, la peste negra, la gripe española, tuberculosis, sífilis, entre otras; situaciones que para el siglo XV d.C. llevaron al médico Girolamo Fracastoro a proponer que las enfermedades epidémicas eran causadas por factores externos, producto de pequeñas partículas que transmitían las enfermedades por contacto directo o indirecto, incluso sin contacto a largas distancias. Fracastoro anticipó que esas partículas diminutas serían entidades vivas.

Esta hipótesis que persistió durante tres siglos, destacó en 1684 con la invención del microscopio y el descubrimiento de las bacterias por Anton van Leeuwenhoek, que pudo llevar al hombre a responder la gran pregunta: ¿Quién origina las enfermedades? esta, también llevó a la microbiología a la “Era de Oro” (1684 a 1910), época en que surgen grandes investigadores como Louis Pasteur y Robert Koch, científicos que desarrollaron los primeros estudios de determinación, control y prevención de los reales causantes de tantas muertes en el mundo, a través del planteamiento y demostración de la Teoría del Germen (Pasteur, 1878). Con estos estudios con Pasteur recibe el premio Nobel de Medicina, y se reconoce como uno de los padres de la medicina preventiva. Esto da origen a la Microbiología como ciencia y disci-



plina de la biología; asimismo, permite el inicio de la implementación de técnicas de asepsia en el mundo (control y destrucción de microorganismos en hospitales y salas de cirugía), y a la vacunación (técnica en la que se inocula al paciente con una forma atenuada del agente infeccioso, lo cual estimula al sistema inmune a desarrollar defensas contra el agente infeccioso para cuando este se vuelva a exponer a él); hechos que causaron una revolución científica y médica que cambió la salud del mundo entero (Madigan, et al. 2015).

Durante esta “Era de Oro de la Microbiología”, destacamos los trabajos de Louis Pasteur y Lister para 1878, quienes revelaron que la causa del deterioro en la fermentación de la cerveza y la rancidez en la leche es la contaminación microbiana; así también Lister descubrió que la leche fresca puede volverse agria en cuestión de horas, y que tras fermentarse se obtienen productos como los yogures, forma de la leche que dura mucho más tiempo, y que además, se caracterizan por la presencia de metabolitos microbianos que hacen del producto agradable al gusto por sus propiedades organolépticas (sabor, aroma, viscosidad y textura) y son el resultado directo de la acción de bacterias específicas (Levin, 2018).

A la par con estos estudios de la fermentación ácido láctica y la fermentación alcohólica, se suma Ilich Metchnikoff; biólogo padre de microbiología de los probióticos en el Instituto Pasteur en París, quien además de formular su teoría de la fagocitosis, se dedicó a investigar aspectos del envejecimiento, encontrando una estricta relación entre el tracto gastrointestinal y su población

bacteriana o microbioma, donde estas poblaciones se componían por varios grupos de microorganismos putrefactos, que producen metabolitos tóxicos que son absorbidos sistémicamente, provocando una aceleración significativa del proceso de envejecimiento del huésped (Metchnikoff, 1904). Estos estudios le permitieron encontrar respuesta al envejecimiento, conduciendo a Metchnikoff en dos caminos en la microbiología: a) investigar el microbioma del tracto gastrointestinal para un posible papel como intoxicantecrónicos, y b) estudiar la histología de tejidos que muestran cambios prominentes con el avance de la edad; todo esto debido a que tenía fuerte creencias acerca de que con la aplicación de la ciencia, la vida del ser humano debía ser normalmente de 100 a 120 años, y para lograrlo postulaba fortalecer nuestra salud: 1) Incrementar las poblaciones bacterianas beneficiosas de nuestro microbioma gastrointestinal, y 2) Transformar el microbioma gastrointestinal “salvaje” al introducir poblaciones bacterianas beneficiosas (probióticos).

Estos postulados los veía posibles al saber que muchas bacterias patógenas son sensibles a los cambios en el pH del ambiente intestinal, por medio de leche agria que contiene ácido láctico producto de la fermentación por lactobacilos, y también al conocer de ciertas poblaciones en Bulgaria y las estepas rusas que consumían en gran medida leche agria, y eran de excepcional salud. Además, pudo obtener muestras de cepas aisladas de esos lactobacilos en las leches agrias de estas zonas, a los que llamó «bacilo búlgaro», que luego utilizó para preparar leche agria para su propio consumo y realización

de pruebas clínicas; abriendo así un nuevo campo de estudio e implantación de las bacterias dentro del tracto gastrointestinal con fines terapéuticos; dichos estudios se detuvieron con el estallido de la Primera Guerra Mundial.

Otros descubrimientos notables y relevantes realizados por científicos contemporáneos a Metchnikoff en el estudio de los probióticos, incluyeron al pediatra Theodor Escherich, pionero en el estudio de los microorganismos que abaten a los infantes tanto en la salud como en la enfermedad, encontrando una relación entre las bacterias gastrointestinales con la fisiología de la digestión en infantes lactantes, y señaló una alta abundancia de bacterias Gram + solo en infantes sanos, llamando gran interés las bacterias *Bacillus bifida* y *Bacillus acidophilus*, (Escherich 1886).

Luego tenemos a Albert Doderlein, quien descubrió la presencia de una variedad de lactobacilos en la vagina de las mujeres; encontró que estos en mujeres sanas, se hayan en una alta densidad, pero en baja densidad en féminas con vaginitis. De esta manera, fue el primero en sugerir un papel potencialmente beneficioso de las bacterias ácido lácticas en el tratamiento de esta infección (Doderlein 1892).

Ante todos estos trabajos de los beneficios de las bacterias ácido lácticas, Henri Tissier, microbiólogo del Instituto Pasteur, fue el primero en señalar que las bacterias “bifid” en forma de Y eran dominantes en los infantes recién nacidos y alimentados con leche materna (Tissier 1900), además que en infantes sanos estas bacterias “bifidas” son más abundantes, pero aquellos que sufrían de diarrea tenían pocas poblaciones en

sus heces. Tissier, continuando sus estudios de las bacterias “bífidas” en infantes, registró la mejora clínica de aquellos con diarrea al tratar con cultivos de bifidobacterias, al afirmar que estas desplazaban a las bacterias proteolíticas causales. Por su parte, Moro (1900) encontró otro tipo de bacilo intestinal altamente ácidodominante en el tracto gastrointestinal de los infantes alimentados con leche; bacilo al que denominó *Bacillus acidophilus*.

Para el caso del estudio de la conservación de la leche, Bienstocken el siglo XX descubre que ciertos microbios obstaculizan la putrefacción de esta, mediante la producción de ácido láctico, y alargan su tiempo de vida útil (Bienstock 1901). Así mismo, para 1912 y 1913 los investigadores Cohendy y Kuster logran responder la gran pregunta que Pasteur se formuló tras la Teoría del Germen: “¿son necesarias las bacterias intestinales para el bienestar del huésped?”, estos demostraron que el suministro a infantes, niños y adultos de ambos sexos de cultivos de bacterias beneficiosas, promueve la desintoxicación del cuerpo al inhibir la producción de metabolitos tóxicos y el crecimiento de bacterias pútridas en el tracto gastrointestinal, causando una desinfección de los intestinos junto con la desodorización de las heces y una evacuación más fácil de estas (Cohendy 1912; Kuster 1913).

Llegamos al siglo XX, siglo de la ciencia ya no solo por los inmensos progresos de conocimiento humano atribuibles en este ámbito, sino más aun, por la importancia que aquella adquirió en la vida de los hombres y, en consecuencia, por la influencia decisiva

de esta en la sociedad, al estar pasando por una Segunda Guerra Mundial (1914 a 1945) que causó la muerte de más de 36 millones de personas entre los continentes de Europa y Asia.

El desarrollo científico de esta época pudo causar una segunda revolución científica en todos los campos, en el caso de la microbiología, con el paso a la “Era de la Biología Molecular” gracias al descubrimiento y determinación de las moléculas biológicas que estructuran la unidad básica de la vida: “la célula”; ejemplo de estos estudios incluyen los trabajos de uno de los padres de dicha era: Sir Alexander Fleming, quien descubre el primer antibiótico de la historia en 1926: “la penicilina”. Esto, en una época en que los hombres volvían a verse vulnerables a enfermedades, ya fuera por gripes, como la influenza causada por un estreptococo, o por infecciones producto de las batallas en plena Segunda Guerra Mundial. Ante esto y que los fármacos de segunda generación llamados sulfonamidas no lograban detener las infecciones, los experimentos y hallazgos accidentales de Sir Fleming y el apoyo de médicos y científicos de Oxford demuestran la importancia de los microorganismos, al demostrarse que en un microorganismo como *Penicillium* se encuentra una molécula biológica como la Penicilina, droga con el poder de combatir infecciones bacterianas.

Después, tenemos el descubrimiento de todos los procesos alrededor de la replicación, alimentación y producción de biomoléculas por parte de los microorganismos, y cómo manipular estos procesos para respaldar todos los estudios microbiológicos basados en

su caracterización fisiológica y serológica, al determinar a grado de la huella molecular de cada ser vivo en su ADN qué organismo se está estudiando, y con esto poder rastrear y visualizar la expansión de patógenos que causen enfermedades graves para la humanidad a grado de epidemia o pandemia (Trivedi, et al., 2010).

La salida de la Segunda Guerra Mundial acarreó avances en la microbiología, de todos ellos, destaca el de Lilly y Stillwell, en 1965, quienes establecen el término “probióticos” a las bacterias beneficiosas para el hospedador y para el tracto intestinal, además de ser cultivables in vitro. Parker para 1974 demuestra la existencia de la interacción entre los probióticos y el hospedador animal”. Por su parte, Roy Fuller en 1989 propone la consideración de la leche inoculada con probióticos como un alimento probiótico; a esta propuesta, Havenaary Huis In’tVeld, en 1992, clasifica los probióticos según el tipo de cultivo que sean (monocultivo o mezclas). Posteriormente, en 1998 se crea el ILSI (International Life Sciences Institute) Europe Working Group; Instituto que enfoca estudios de los microorganismos probióticos para establecer políticas de normalización de producción y consumo. Para 1999 Diplock y colaboradores definieron los probióticos como Alimentos probióticos (Diplock, et al., 1999), y Naidu y colaboradores, realizaron los primeros estudios de los efectos fisiológicos de los probióticos (Naidu, et al., 1999). Ya en el 2000, Tannock colaboradores demuestran que el consumo de los probióticos es beneficioso para mantener y mejorar la salud (Tannock, et al., 2000).

Schrezenmeir y Vrese en 2001, definen a los probióticos como la “preparación de productos que contienen vitalidad” mientras que para FAO/WHO (World Health Organization) y Reidetallen (2003), los probióticos son una alternativa de seguridad nutricional.

## El uso de probióticos para prevenir la Covid-19 (aportes de datos clínicos)

Los probióticos han tomado gran interés al demostrarse por meta-análisis que su consumo puede prevenir problemas gastrointestinales como la diarrea asociada a antibióticos y las infecciones bacterianas y virales, como la sepsis y las ITR (Szajewska, et al. 2019; Guo, et al. 2019).

Los meta-análisis, en la medicina, han sido el estándar de ensayos que han podido darle valor a las evidencias clínicas de los potenciales de los probióticos; ejemplo de estos estudios son los Ensayos de Control Aleatorio (ECA); al respecto, cabe mencionar –también como ejemplo- el ECA de poblaciones de más de 8.000 recién nacidos prematuros, en el que a un grupo de pacientes se les suministró suplementos enterales con probióticos, y mostraron una reducción en la enterocolitis necrotizante, sepsis nosocomial y mortalidad por todas las causas (Dermyshi, et al. 2017). Asimismo, en países como la India en 2017, ECA, en más de 4.000 infantes recién nacidos, reportó que al suministrarse una cepa de *Lactobacillus plantarum* (probiótico) combinada con prebióticos se causó la reducción en la sepsis y ITR (Panigrahi, et al., 2017).

Para el caso de infecciones virales, en que los virus son agentes etiológicos de más del 90% de las ITR superiores, los probióticos han reflejado impactos positivos en la prevención de estas enfermedades y se han documentado en una serie de estudios ECA, que demuestran que el consumo por adultos mayores y niños reduce el riesgo de desarrollar ITR superior, y una reducción pequeña pero significativa de la gravedad de la enfermedad en los infectados. Asimismo, exponen que hay cepas bacterianas específicas como *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3 y *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5, que reducen no solo la duración del resfriado común sino también días con fiebre (De Vrese, et al., 2005). De igual forma, el probiótico *Lactobacillus rhamnosus* GG suministrado por 3 a 60 días en pacientes, redujo la incidencia de ITR asociada a virus (Luoto, et al., 2014), lo que no dice que los probióticos en la prevención de las ITR superiores actúan en virus específicos.

Otros estudios de los potenciales del consumo de probióticos, se relacionan con el ECA en el que se incluyeron más de 94 recién nacidos prematuros, y al suministrarse mezclas de probióticos y prebióticos *Lactobacillus rhamnosus* GG y la mezcla prebiótica de Galacto-oligosacárido y povidina (1: 1) a un grupo, estos pacientes evidenciaron que se redujo la incidencia de episodios asociados a rinovirus, que comprendieron el 80% de todas las ITR en este estudio. En el caso de la incidencia de la gripe ITR y otras infecciones, varios ECA en 2014 han demostró: (1) el consumo de probióticos como *Lactobacillus brevis* por niños en edades escolares, esta enfermedad se redujo

(Waki, et al., 2014). (2) el consumo de probióticos puede prevenir las ITR por bajas bacterianas en adultos críticos. (3) los probióticos reducen la incidencia de neumonía asociada al ventilador (Bo, et al., 2014).

Sin embargo, aunque los probióticos muestran grandes aportes, cabe señalar que no todos los probióticos (incluso aquellos con beneficios gastrointestinales) necesariamente no contribuyen en todos los sentidos a reducir el riesgo de infección respiratoria. Las bacterias *Lactobacillus rhamnosus* GG y *Bifidobacterium animalis* sp. *Lactis* pueden contribuir a los beneficios intestinales, pero no reducen la cantidad de virus en la nasofaringe (Lehtoranta, et al., 2014).

En el caso de la pandemia COVID-19, ante el gran número de infectados en todo el mundo desde su foco inicial en Wuhan, China, se ha encontrado que las poblaciones más afectadas son los adultos mayores, evidencia que han dado los ECA, que además muestran que los probióticos, por sus efectos terapéuticos y protectores sobre los mecanismos de acción inmunológicos en el sistema gastrointestinal y respiratorio, pueden ser importantes para el desarrollo de tratamientos para combatir la enfermedad y modalidades preventivas a la infección con el virus SARS-CoV-2. Ejemplo de estas evidencias es un ECA en enero del 2020, en el que se suministró el probiótico *Bifidobacterium longum* a un grupo de 27 pacientes de edades avanzadas y estos presentaron una recuperación ante la infección virus SARS-CoV-2, demostrando que los probióticos pueden contribuir a la prevención de la enfermedad y propagación del virus (Su, et al. 2020).



En la Tabla 1 se muestran algunos usos de los probióticos en Canadá, Francia y E.E.U.U. como tratamiento durante la pandemia de la COVID-19, que podrían considerarse, dependiendo de la disponibilidad en un país determinado (Baud, et al. 2020).

**Tabla 1. Lista de los probióticos más usados por algunos países y que se han comprobado con estudios en humanos que actúan y previenen la pandemia de la COVID-19**

Productos	Implementación	Cómo administrar
<i>Lactobacillus casei</i> en el yogur Danone	Reduce incidencia y duración de las ITR.	Uno diario por el tiempo que dura la pandemia.
<i>Lactobacillus gasseri</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> y <i>B. bifidum</i>	Baja la duración y la severidad de la enfermedad.	Uno diario por el tiempo que dura la pandemia.
Cultivos de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> .	Para una buena digestión y generar un barrera de protección integral y prevención de virus ITR.	Una cápsula diaria durante la duración de la pandemia.
<i>Lactobacillus plantarum</i>	Prevención de las ITR. y alta modulación inmunológica	2 g por día durante la duración de la pandemia.
<i>Bifidobacterium breve</i> Yakult, y <i>Lactobacillus casei</i> Shirota, en bebidas fermentadas	Baja la incidencia de neumonía asociada a ventilación.	Un vaso por día mientras dura la pandemia.
<i>Bifidobacterium longum</i> en bebidas fermentadas, y en formulaciones sólidas	Realiza una ingeniosa inmunoprevención de infección de la influenza.	Un vaso o pastilla por día mientras dura la pandemia.
<i>Pediococcus pentosaceus</i> , <i>Leuconostoc mesenteroides</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>Paracasei</i> sp., <i>L. plantarum</i> más algunos antibióticos	Se usa para reducir la tasa de S IR, e infecciones de sepsis.	Para pacientes con la COVID-19.

Fuente: Tomado de Baud, et al., (2020)

## Mecanismos de acción de los probióticos para prevenir infecciones ITR y posiblemente ante la enfermedad COVID-19

El efecto defensor de los probióticos se realiza mediante dos mecanismos: (1) el antagonismo, que impide la multiplicación de los patógenos y está dado por la competencia por los nutrientes o los sitios de adhesión y la producción de toxinas que imposibilitan su acción patogénica; y (2) la inmunomodulación, fenómeno con el que se protege al huésped de las infecciones, induciendo

a un aumento de la producción de inmunoglobulinas, la activación de las células mononucleares y de los linfocitos (De las Cagigas & Blanco, 2002; Bermúdez-Brito et al., 2012).

Los mecanismos de acción de los probióticos han sido evidenciados a través de diversos ECA, como el estudio acerca del suministro de los probióticos *Bifidobacterium bifidum* y *Streptococcus thermophilus* a infantes hospitalizados para prevenir problemas estomacales e infecciones con rotavirus (Saavedra, et al., 1994), demostrando tener efectos de modulación del sistema inmunológico al reducir la incidencia de diarrea y el

desprendimiento de rotavirus. Similares efectos se han confirmado en estudios posteriores de la modulación de la gastroenteritis (González-Ochoa, et al., 2017), mostrando que el consumo de probióticos causan interferencia con la entrada de virus en las células e inhibición de la replicación viral en el tracto gastrointestinal.

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

tinal. Pero, los probióticos aún no se administran al tracto respiratorio, lo que limita este tipo de inhibición directa sobre este coronavirus, debido a que los pulmones tienen su propio microbioma y aunque se ha descrito una conexión intestino-pulmón mediante la cual se dan las interacciones huésped-virus, virus-microbioma y virus-sistema inmunitario, el uso de probióticos no sería un tratamiento preventivo total pero sí un paso inicial al más adecuado (Enaud, et al., 2020)

En relación a estas interacciones de las infecciones virales y el huésped, un modelo es la influenza, enfermedad en que su infección se asocia con un desequilibrio en los microbiomas en las vías respiratorias y gastrointestinales; esta alteración, puede cambiarlas funciones del sistema inmune posteriormente, y predisponer, infecciones secundarias de bacterias; esto porque el microbioma gastrointestinal tiene un impacto en las respuestas inmunes sistémicas y las respuestas inmunes en sitios distantes de la mucosa, incluidos los pulmones. Ante ello, se ha reportado que suministrar ciertos probióticos (bifidobacterias o lactobacilos), causa un impacto beneficioso sobre la eliminación del virus de la influenza del tracto respiratorio, debido a que algunos probióticos mejoran los niveles de interferón tipo I, aumentan el número y la actividad de las células presentadoras de antígenos, las células NK, las células T, así como los niveles de anticuerpos específicos sistémicos y de la mucosa en pulmones, y modifican el equilibrio dinámico entre las citoquinas proinflamatorias e inmunorreguladoras que permiten la eliminación viral y minimizan el daño a los pulmones mediado por la

respuesta inmune (Sencio, et al., 2020).

En el caso de la pandemia COVID-19, se han encontrado comportamientos de infección similares a la influenza; se reporta que en pacientes con la COVID-19 en Wuhan, China, la enfermedad está asociada con un desequilibrio en los microbiomas en ambas vías, causando inflamación y una peor respuesta los patógenos secundarios (Xu, et al., 2020; Gao, et al., 2020). A su vez, se han encontrado reportes de pacientes con la COVID-19 a los que se les suministraron probióticos y restauraron la homeostasis intestinal (DiPiero, 2020), uno de estos reportes resulta que los probióticos muestra la posibilidad de prevención del SAR, una complicación importante en la COVID-19. Y es que en ECA, con el suministro del probiótico *Lactobacillus plantarum* se pudo causar la supresión de las citoquinas proinflamatorias plasmáticas (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) en adultos de mediana edad (50-65 años), y la mejora de las citoquinas antiinflamatorias (IL-4, IL-10) en adultos jóvenes (30 – 45 años), junto con niveles reducidos de peroxidación plasmática y estrés oxidativo (Chong, et al., 2019), mostrando un tipo de modulación para controlar la COVID-19. Estos hallazgos sugieren que el consumo de los probióticos por vía oral puede implicar la respuesta del sistema inmune para combatir esta enfermedad y próximas pandemias, ya que el tracto digestivo es un punto focal de las defensas del cuerpo, y así prevenir la infección viral.

## Referencias

- Baud, D., V. Dimopoulou, G. Gibson, G. Reid, and Giannoni E. (2020). Using Probiotics to Flatten the Curve of Coronavirus Disease COVID-2019 Pandemic. *Frontiers in Public Health*: 8: Article186.
- Bergmann, R., Pereira, M., Veiga, S., Schneedorf, J., de Mello Silva Oliveira, N., & Fiorini, J. (2010). Microbial profile of a kefir sample preparations - grains in natura and lyophilized and fermented suspension. *Food Science and Technology (Campinas)* pp. 1022-1026.
- Bermudez-Brito M, Plaza-Diaz J, Muñoz-Quezada S, Gomez-Llorente C, Gil A. (2012). Probiotic mechanisms of action. *Ann Nutr Metab.*, 61:160–74.
- Bertelli C, Pillonel T, Torregrossa A, Simonsen GS, Støen R, Klingenberg C. (2015). *Bifidobacterium longum* bacteremia in preterm infants receiving probiotics. *Clin Infect Dis.* 60:924–7
- Bo, L., J. Li, T. Tao, Y. Bai, X. Ye, and R. Hotchkiss. (2014). Probiotics for preventing ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Data base Syst*: 10:CD009066.
- Boldrini, G. (2009). Consumo de Kéfir y frecuencia evacuatoria. Tesis de Licenciatura, FASTA: Universidad FASTA, Facultad de Ciencias de la Salud, Licenciatura en Nutrición.
- Chong HX, Yusoff NAA, et al. (2019). *Lactobacillus plantarum* DR7 improved upper respiratory tract infections via enhancing immune

- and inflammatory parameters: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dairy Sci.* 102:4783–97.
- De las Cagigas Reig, A., and J Blanco Anesto. (2002). Prebióticos y probióticos, una relación beneficiosa.” *Revista Cubana de Alimentación y Nutrición*, 16(1):63-8.
- Dermyshe, E., Y. Wang, C. Yan, W. Hong, G. Qiu, and X. Gong. (2017). The “golden age” of probiotics: a systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies in preterm infants. *Neonatology*, 112:9–23.
- De Vrese M, Winkler P, Rautenberg P, Harder T, Noah C, Laue C, et al. (2005). Effect of *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3, *B. bifidum* MF 20/5 on common cold episodes: a double blind, randomized, controlled trial. *Clin Nutr.* 24:481–91.
- Di Pierro F. (2020). A possible probiotic (*S. salivarius*K12) approach to improve oral and lung microbiotas and raise defenses against SARS-CoV-2. *Minerva Med.*
- Enaud R, Prevel R, Ciarlo E, Beauflis F, Wieërs G, Guery B, et al. (2020). The gut-lung axis in health and respiratory diseases: a place for inter-organ and inter-kingdom cross-talks. *Front Cell Infect Microbiol.* 10:9.
- Frazier, W., Westhoff, D. (1993). *Microbiología de los alimentos*, España, Editorial AcribiaSA.
- García, M., Quintero, R. y López, A. (2004). *Biocología Alimentaria*. México: Limusa, S.A.
- Gao QY, Chen YX, Fang JY. (2019) Novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. *J Dig Dis.* 2020:12:3.
- Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CK, Beardsley J, Mertz D. (2017). Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Data base Syst Rev.*
- Gonzalez-Ochoa G, Flores-Mendoza LK, Icedo-Garcia R, Gomez-Flores R, Tamez-Guerra P. (2017). Modulation of rotavirus severe gastroenteritis by the combination of probiotics and prebiotics. *Arch Microbiol.*, 2017:199:953–61.
- Gu J., Han B., Wang J. (2020). COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology*. Recuperado en :doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.054>
- Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, El Dib R, Johnston BC. (2019). Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev.*
- Hill, C., F. Guarner, G. Reid, GR. Gibson, DJ. Merenstein, and Bl. Pot. (2014). Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014: 11:506–14.
- Jin, X., JS.Lian, JH. Hu, J. Gao, L. Zheng, and YM. Zhang. (2020). Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *China: Gut.*
- Kolacek S, Hojsak I, BerniCanani R, Guarino A, Indrio F, Orel R, et al. (2017). Commercial probiotic products: a call for improved quality control. A position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics *J. Pediatric Gastroenterol Nutr.* 2017: 65:117–24.
- Kotzampassi, K., E. Giamarellos-Bourboulis, A. Voudouris, P. Kazamias, and E. (2006) Eleftheriadis. “Benefits of a synbiotic formula (*Synbiotic2000Forte*) in critically ill trauma patients: early results of a randomized controlled trial.” *World J Surg.*, 2006: 30:1848–55.
- Lehtoranta L, Kalima K, He L, Lappalainen M, Roivainen M, Närkiö M, et al. (2014). Specific probiotics and virological findings in symptomatic conscripts attending military service in Finland. *J Clin Virol.*, 2014: 60:276–81.
- Levin, R. (2018). *Probiotics: The First 10000 Years*. In *Probiotic Dairy Products*, by Adnan Y. Tamime, 17-36. U.S.A: John Wiley & Sons Ltd, 2018.
- Li H., Wang YM., Xu JY., Cao B. (2020). [Potential antiviral therapeutics for 2019 Novel Coronavirus]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 43(3), pp. 170-172.
- Lin, L., X. Jiang, Z. Zhang, S. Huang,

- Z. Zhang, and Z. Fang. (2020). Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. China: Gut.
- Luoto R, Ruuskanen O, Waris M, Kalliomaki M, Salminen S, Isolauri E. (2014). Prebiotic and probiotic supplementation prevents rhinovirus infections in preterm infants: a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 2014: 133:405–13.
- Machado, A., M. Lemos, R. Silva, A. Soares, J. Trajano, and V. Fillosi. (2013) Microbiological, technological and therapeutic properties of kefir: a natural probiotic beverage. *Brazilian Journal of Microbiology (Brazilian Journal of Microbiology.)*, 2013: 44 (2), 341-349.
- Madigan, M., J. MarTinko, K. Bender, D. Buckley, and D. Stahl. (2015). *Brock biology of microorganisms*. New York: Pearson, 2015.
- Montville, T, y Matthews, K. (2007). Growth, Survival, and Death of Microbes in Foods. En *Food microbiology : fundamentals and frontiers*, de M. Doyle y L. Beuchat, 3-22. Center for Food Safety, The University of Georgia, Griffin: American Society for Microbiology.
- Metchnikoff, E. (1904). Chapter X. In *The Nature of Man*, by Wm Heine-mann, 248. London: WmHeine-mann.
- Ng SC, T. (2020). COVID-19 and the gastrointestinal tract: more than meets the eye. China: Gut. doi: 10.1136/gutjnl-3 21195. [Epub ahead of print].
- Pan, Y., D. Zhang, P. Yang, LL. Poon, and Q. Wang. (2020). Viral load of SARSCoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis.*, 2020: 20:411–2.
- Panigrahi P, Parida S, Nanda NC, Satpathy R, Pradhan L, Chandel DS, et al. A randomized synbiotic trial to prevent sepsis among infants in rural India. *Nature*. 2017: 548:407–12.
- Pattacini, A. (2020). Alimentos funcionales: Prebióticos. 27 de Diciembre de 2008. <http://www.nutrar.com/detalle.asp?ID=569>.
- Plaza, J. (2019). Proceso de elaboración del kéfir y su aplicación gastronómica. Proyecto de intervención previo a la obtención del título de Licenciado en Gastronomía y Servicio de Alimentos y Bebidas, Cuenca: Universidad de Cuenca. Facultad de ciencias de la Hospitalidad. Carrera de Gastronomía.
- Rodriguez, J., J. Noriega, A. Lucero, and A. Tejada. (2017) Avances en el estudio de la bioactividad multifuncional del kéfir. *Interciencia*: 42(6), 347-354.
- SaavedraJM, Bauman NA, Oung I, Per-man JA, Yolken RH. (1994). Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet*, 344:1046–9.
- Sencio V, Barthelemy A, Tavares LP, Machado MG, Soulard D, Cuiat Cl. (2020). Gut dysbiosis during influenza contributes to pulmonary pneumococcal superinfection through altered short-chain fatty acid production. 30:2934–47
- Su M, Jia Y, Li Y, Zhou D. and J. Jia. (2020). Probiotics for the prevention of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Respir Care*, 65:5.
- Shimizu K, Yamada T, Ogura H, Mohri T, Kiguchi T, Fujimi S. (2018). Synbiotics modulate gut microbiota and reduce enteritis and ventilator-associated pneumonia in patients with sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care*. 22:239.
- Szajewska H, Kolodziej M, Gieruszczak-Bialek D, Skorka A, Ruszczynski M, Shamir R. (2019). Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for treating acute gastroenteritis in children—a 2019 update. *Aliment Pharmacol Ther*. 49:1376–84.
- Tannock GW. (1999). Identification of lactobacilli and bifidobacteria. *Curr. Issues Mol. Biol.*; 1: 53–64.
- TannockGW, Munro K, HarmsenHJ, Welling GW, Smart J, and Gopal PK. (2000). Analysis of the fecal microflora of human subjects consuming a probiotic product containing *Lactobacillus rhamnosus* DR20. *Appl. Environ. Microbiol*; 66: 2578–2588
- Trivedi, P., S. Pandey, and S. Bhadauria. (2010). *Text book of microbiology*. India: Aavishkar Publishers.
- Waki N, Matsumoto M, Fukui Y, Suganuma H. (2014). Effects of probiotic *Lactobacillus brevis* KB290

on incidence of influenza infection among schoolchildren: an open-label pilot study. *LettAppl Microbiol.* 59:565–71.

Wu, F., A. Xiao, J. Zhang, X. Gu, WL. Lee, and K. Kauffman. (2020). SARS-CoV-2 titers in wastewater are higher than expected from clinically confirmed cases. China: medRxiv.

Xu K, Cai H, Shen Y, Ni Q, Chen Y, Hu S, et al.(2020). Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.*,49.