



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

Facultad de Medicina

Grado en Nutrición Humana y Dietética

**“PAPEL DE LA MICROBIOTA EN LA RESPUESTA AL
SÍNDROME DE COVID PERSISTENTE Y ABORDAJE
NUTRICIONAL”**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

2022-2023

Autora: Ylenia Lozano Acevedo

Tutora: Sara Cuesta Sancho

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
INTRODUCCIÓN	5
COVID-19.....	5
Introducción.....	5
Epidemiología.....	5
Manifestaciones clínicas.....	6
Etiología.....	7
Diagnóstico.....	7
SÍNDROME DE COVID PERSISTENTE	7
MICROBIOTA	9
Introducción.....	9
Composición.....	9
Funciones.....	10
Inmunidad y microbiota.....	11
JUSTIFICACIÓN	13
OBJETIVOS	14
METODOLOGÍA	15
1. Estrategia de búsqueda.....	15
2. Criterios de selección.....	15
3. Evaluación de la calidad.....	16
DISCUSIÓN	17
Cambios inducidos por SARS-CoV-2: descripción de los cambios evidenciados en la composición de la microbiota en los pacientes tras la infección aguda por el virus..	17
Relación entre la alteración de la composición de la microbiota y su efecto en la enfermedad; sistema inmune.....	18
Descripción de la composición de la microbiota en los pacientes con síndrome de COVID persistente y comparación de la misma con individuos que padecieron la COVID-19 aguda y no presentan el síndrome persistente.	21
Ejercicio de abordaje “nutricional” para tratar la sintomatología asociada al síndrome de COVID persistente.....	24
CONCLUSIONES	30
BIBLIOGRAFÍA	31

RESUMEN

Contexto: La COVID-19 es una enfermedad infecciosa emergente que fue declarada pandemia y afectó a toda la población a nivel mundial. Algunos pacientes infectados por el SARS-CoV-2 continuaron presentando síntomas semanas después de superar la infección aguda y así surgió lo que en la actualidad se conoce como síndrome de COVID persistente. La búsqueda de métodos efectivos para su tratamiento sigue en curso, lo que ha conducido a la necesidad de investigar la relación existente entre la microbiota y la infección viral. Además, es importante considerar, las posibles modificaciones que pueden surgir después de llevar a cabo una intervención con pautas dietéticas específicas.

Objetivos: Examinar los cambios de la microbiota intestinal humana tras la infección por SARS-CoV-2 y cómo el estado del microbioma influye en el desarrollo y/o modulación del síndrome de COVID persistente.

Metodología: Búsqueda sistemática de información y selección de artículos llevando a cabo una revisión de distintas bases de datos como Pubmed, Scielo, Google académico, Medline Plus y Cochrane.

Discusión: Tras la infección por el SARS-CoV-2 se han evidenciado multitud de cambios en el microbioma de las personas que contrajeron la enfermedad. Al tratarse de una enfermedad nueva, el abordaje nutricional se plantea como una estrategia para paliar la sintomatología. La evidencia nos indica que se podría llevar a cabo a través de la prescripción de suplementos como probióticos y/o prebióticos o, a través de patrones alimentarios antiinflamatorios como es la Dieta Mediterránea.

Conclusiones: Se necesita mayor investigación pero existe un vínculo entre la COVID-19, el síndrome de COVID persistente y la microbiota, siendo el abordaje nutricional una posible línea de tratamiento para mejorar la sintomatología asociada garantizando un abordaje integral y personalizado.

Palabras clave: "COVID-19", "síndrome de COVID persistente", "microbiota", "nutrición".

ABSTRACT

Background: COVID-19 is an emerging infectious disease that was declared a pandemic and affected the global population. Some patients infected with SARS-CoV-2 continued to show symptoms weeks after recovering from the acute infection, emerging what is now known as long COVID. The search for effective methods of treatment is still ongoing, which has led to the need to investigate the relationship between the microbiota and viral infection. In addition, it is important to consider the possible modifications that may arise after intervention with specific dietary guidelines.

Objectives: To examine changes in the human gut microbiota following SARS-CoV-2 infection and how the state of the microbiome influences the development and/or modulation of long COVID.

Methodology: Systematic search for information and selection of articles by reviewing different databases such as Pubmed, Scielo, Google Scholar, Medline Plus and Cochrane.

Discussion: Following infection by SARS-CoV-2, many changes have been observed in the microbiome of people who contracted the disease. Since these are incipient diseases, a nutritional approach has been proposed as a strategy to alleviate the symptoms. Evidence suggests that this could be done through the prescription of supplements such as probiotics and/or prebiotics or through anti-inflammatory dietary patterns such as the Mediterranean Diet.

Conclusion: Further research is needed but there is a link between COVID-19, long COVID and the microbiota, with a nutritional approach being a possible line of treatment to improve the associated symptomatology by ensuring a comprehensive and personalized approach.

Key words: "COVID-19", "long COVID", "microbiota", "nutrition".

INTRODUCCIÓN

COVID-19

INTRODUCCIÓN

La COVID-19 se clasifica como una enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2. Este es un virus de ARN de cadena positiva simple que causa síndrome respiratorio severo en humanos (15). El nombre de coronavirus hace referencia a la presencia de viriones de CoV (27).

EPIDEMIOLOGÍA

El coronavirus se identificó por primera vez en Wuhan, China, en diciembre de 2019 tras la aparición de varios pacientes que presentaban un brote de neumonía desconocida. El patógeno fue aislado y se identificó como nCoV-2019 estableciendo en ese momento una alta homología entre el coronavirus aislado y el SARS-CoV presente en los murciélagos, pudiendo ser estos últimos el reservorio natural (25).

En febrero de 2020 el Comité Internacional de Taxonomía nombró a este virus como SARS-CoV-2 y la OMS (Organización Mundial de la Salud) denominó a la enfermedad originada por la infección del mismo COVID-19. Se reportó una rápida transmisión a través de la población humana y a su vez, de fronteras nacionales e internacionales y se produjo un incremento en el número de casos. Esto provocó que la OMS, siguiendo el Reglamento Sanitario Internacional (RSI) declarara a esta enfermedad como una nueva pandemia grave (25, 31).

Entre 2019 y 2023 se han contabilizado más de 762,2 millones de casos en todo el mundo de los cuales 6,8 millones han acabado en defunción siendo Estados Unidos el país más afectado con más de 1,2 millones de muertes. A nivel nacional la propagación de la COVID fue muy rápida, se han contabilizado alrededor de 13,8 millones de contagios de los cuales más de 120.000 han acabado en defunción. Aunque cabe destacar que hay diferencias en la incidencia en relación al sexo, la edad y la geografía de la población (31).

Respecto a la edad, los ancianos son más susceptibles a la enfermedad aguda y presentan una peor evolución. Esto se debe a los cambios que el organismo sufre al envejecer, especialmente están relacionados con el estado inmunitario ya que con el transcurso del tiempo hay menor capacidad de respuesta y las defensas tienden a sufrir inmunosenescencia. Este término hace referencia a la alteración de la regulación de la inmunidad estando alterada también la comunicación entre la inmunidad innata y adaptativa (14). Por otro lado, la

presencia de patologías subyacentes de esta población es muy elevada y se relaciona con un peor pronóstico tras la infección.

En relación a la edad, la COVID-19 afecta en menor medida, de forma leve o asintomática, a la población infante-juvenil. Esto se debe a que la respuesta del sistema inmunitario innato se ve reducida con la edad y, además, este grupo de población presenta menor probabilidad de tener afecciones médicas preexistentes (22).

En cuanto al sexo, se ha visto que la enfermedad afecta más a los hombres que a las mujeres y se plantea la posibilidad de que esto se deba a la acción protectora del cromosoma X “extra” que presenta el género femenino en comparación con el masculino (8, 25). Otra de las hipótesis apunta a la mayor frecuencia que poseen los hombres de presentar otras comorbilidades de tipo cardiovascular o respiratorio pero también, el tabaquismo o la obesidad que se relacionan con el empeoramiento de la evolución (4).

Por último, en lo referente a la geografía nacional, aquellas comunidades autónomas que alcanzaron las tasas más altas de mortalidad e incidencia son las que poseían las tasas de población más elevadas antes de la propagación del SARS-CoV-2 (6). Esto se debe a que al haber más población hay más transmisión y, por ende, una mayor incidencia de la enfermedad. Las comunidades autónomas con mayor número de casos acumulados son Cataluña, la Comunidad de Madrid, Andalucía y la Comunidad Valenciana (6).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tras la infección por el SARS-CoV-2, la manifestación clínica más frecuente es la neumonía aunque en la mayoría de casos los pulmones únicamente propician la diseminación del patógeno al resto de tejidos y órganos dando lugar a una amplia sintomatología (5).

Los síntomas provocados por la infección incluyen malestar general, fiebre, dificultad para respirar, dolor muscular, dolor de cabeza, dolor de garganta, pérdida del gusto y del olfato y en menor proporción rinorrea, dolor en el pecho, diarrea, náuseas y vómitos (8, 27). Aunque conviene enfatizar que no siempre se da la aparición de estos síntomas y, cuando se da, no siempre es con la misma intensidad debido a la variabilidad interindividual. De hecho, la mayoría de pacientes o no muestran síntomas o muestran síntomas leves de la enfermedad (24).

Sin embargo, cuando la patología se encuentra en fase grave algunas de las manifestaciones clínicas que se han encontrado son: infección pulmonar (con posterior aparición de neumonía), nefropatías, cardiopatías, hepatopatías y alteraciones en el sistema digestivo. Un tipo de sintomatología que puede aparecer y es considerada una de las más peligrosas es la denominada “tormenta de citocinas”. Esta es una reacción inmunitaria grave en la que el

organismo difunde multitud de citocinas al sistema circulatorio, provocando un colapso del mismo y la aparición de coágulos intravasculares que desemboca en un fallo multiorgánico y causa la muerte del paciente (5).

ETIOLOGÍA

El periodo de incubación se extiende entre 5 y 14 días tras la exposición al virus. El SARS-CoV-2 accede al organismo a través de la boca y la nariz (tracto respiratorio superior) infectando así las células epiteliales alveolares, comprometiendo al sistema respiratorio y causando la sintomatología. La transmisión principalmente se produce por medio del contacto persona a persona tras el periodo de incubación y la aparición de síntomas (18).

La introducción del mismo en el organismo se da después de inhalar microgotas desprendidas por una persona infectada al respirar, hablar, toser o estornudar a una distancia inferior a dos metros. En el periodo que comprende los 14 días previos al inicio de la sintomatología:

- Se debe constatar la presencia de la persona en áreas con evidencia de transmisión comunitaria.
- Contacto estrecho con un caso probable o confirmado (18).

DIAGNÓSTICO

Un diagnóstico precoz es la clave para disminuir la propagación del virus. En este caso el “gold standard” de detección del SARS-CoV-2 se basa en el hallazgo molecular del ácido nucleico del mismo. En el tracto respiratorio inferior la carga viral del patógeno es más elevada pero esta puede variar dando lugar a la aparición de falsos negativos cuando se llevan a cabo pruebas como los hisopos orales. Lo más adecuado es realizar varios métodos de detección para confirmar el diagnóstico ya que, cabe resaltar que, en muestras del tracto gastrointestinal y sanguíneas se ha hallado ácido nucleico viral a pesar de que las muestras respiratorias fueran negativas (7).

Por otro lado, las pruebas serológicas adquieren especial importancia en fases tardías de la enfermedad o en estudios retrospectivos ya que se pueden detectar anticuerpos para la proteína N o S. Aunque, este método de detección presenta inconvenientes como puede ser la duración y el alcance de la respuesta inmune, debido a la variabilidad de estos, y a la sensibilidad y especificidad de la prueba (7).

SÍNDROME DE COVID PERSISTENTE

La Organización Mundial de la Salud define a esta enfermedad literalmente como *“condición que ocurre en individuos con antecedentes de infección probable o confirmada por SARS-CoV-2, generalmente 3 meses después del inicio, con*

síntomas que duran al menos 2 meses y no pueden explicarse con un diagnóstico alternativo” (24).

Esta enfermedad afecta a cualquier individuo expuesto al virus sin importar la edad o la gravedad de los síntomas originales. Aunque la caracterización de la fase aguda de la enfermedad está muy estudiada y se conocen los mecanismos moleculares, la información de la que se dispone actualmente sobre el síndrome de COVID persistente es escasa. No se dispone de una definición ampliamente aceptada ya que la etiología subyacente detrás de la persistencia de los síntomas es limitada. Este síndrome evidencia síntomas después de 12 semanas (23). El número de personas que lo desarrollan es estimado ya que aún no existe un registro de casos, lo que sí ha ido dictando la evidencia es que es más frecuente en adultos de mediana edad que en la población de la tercera edad a diferencia de la infección aguda. Actualmente se está estudiando la etiología de la enfermedad y se estima que el síndrome de COVID persistente se desarrolla en al menos el 10% del total de pacientes sobrevivientes a la infección por el SARS-CoV-2 (11, 24).

Por otra parte, en relación a la sintomatología se ha referenciado gran diversidad. Los síntomas que se han relacionado con esta enfermedad son a menudo debilitantes como la fatiga, la dificultad para respirar y la disfunción cognitiva aunque, de igual manera, también se han relacionado más de 200 síntomas diferentes (11, 24). Los más habituales son: debilidad, fatiga, deterioro de la concentración y disnea, con una consecuente disminución de la calidad de vida y una persistencia en el tiempo de carácter prolongado. Otros síntomas menos frecuentes que se han identificado son: sudoración, ansiedad y dolor de pecho, garganta o cabeza. No obstante, existe una problemática en cuanto a la recopilación de estos datos ya que han sido recogidos en estudios muy heterogéneos con diferencias significativas como el entorno, la población de estudio, la ubicación, los métodos de evaluación e incluso el tiempo de seguimiento (19, 23, 24).

En diferentes estudios se han llevado a cabo pruebas diagnósticas para evaluar las secuelas del SARS-CoV-2. Algunas de estas fueron el seguimiento de visitas ambulatorias (realizando en las mismas ecografías y tomografías computarizadas), también se llevaron a cabo pruebas para evaluar el estado y la función de los pulmones (espirometrías y pruebas de esfuerzo) y pruebas de función renal en pacientes que presentaran IRA (Insuficiencia Renal Aguda) (23).

Respecto a la fisiopatología, como hemos comentado anteriormente el virus invade el organismo provocando un impacto multiorgánico y multisistémico. Además, se piensa que la causa de la eliminación incompleta del patógeno puede deberse a una debilitación de la respuesta inmunológica acentuada por el estrés oxidativo y la inflamación que presenta el organismo. Otra posible explicación es la vinculación del estado inflamatorio continuado tanto con la presencia de residuos virales y restos de antígenos, como con la producción insuficiente de antígenos que conducen a la COVID persistente (1, 24). También

hay evidencia que demuestra que el material genético del SARS-CoV-2 perdura en el sistema nervioso central tras la fase aguda causando así una inflamación sistémica que afecta a la barrera hematoencefálica y una pérdida neuronal asociada al deterioro cognitivo (1). En resumen, actualmente se cree que las posibles causas del desarrollo de esta enfermedad son el exceso de inflamación, una respuesta autoinmune, la persistencia viral, las alteraciones del sistema nervioso o la presencia de coágulos de sangre y daño vascular (24).

MICROBIOTA

INTRODUCCIÓN

El término microbiota hace referencia al conjunto de microorganismos que habitan un lugar concreto del organismo. Entre ellos podemos encontrar bacterias, hongos, protozoos y virus. La microbiota intestinal está íntimamente relacionada con la salud, siendo su estado determinante en multitud de patologías metabólicas y lumbales (17). Se estima que en el tracto gastrointestinal habitan células bacterianas junto con las células humanas con una proporción 1:1. Sin embargo, el genoma bacteriano cuenta con alrededor de 150 veces más genes que el humano (26).

La relación entre el sistema inmunitario del huésped y los microorganismos es de carácter simbiótico ya que las bacterias intestinales cohabitan con los enterocitos (17). Esta relación de eubiosis se caracteriza por el equilibrio entre las especies que coexisten en el tracto gastrointestinal. Asimismo, esta relación se puede ver alterada tras cualquier variación en la composición de la misma, esto se denomina disbiosis (26). La microbiota tiene un papel de vital importancia en la salud y en el desarrollo de las enfermedades humanas y la composición de la misma está supeditada a factores ambientales, genéticos e inmunes (32).

COMPOSICIÓN

La microbiota está formada por multitud de especies de microbios, entre estos destacan los filos *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* y *Verrucomicrobia*. Aunque la composición de la misma es diferente a lo largo del tracto digestivo (17, 29).

Una forma de describir al microbioma es a lo largo de la longitud del intestino. Al descender de forma distal desde el esófago al recto se evidencian grandes diferencias con respecto a la diversidad y al número de bacterias que hay. En el esófago distal, duodeno y yeyuno prevalece el género *Streptococcus*, en el estómago destaca el género *Helicobacter* aunque a veces convive con *Prevotella*, *Veillonella* y *Rothia*. Por otro lado, el mayor porcentaje de microorganismos se encuentra en el intestino grueso, y entre ellos los géneros *Firmicutes* y *Bacteroidetes* son los mayoritarios (17).

Otra forma de describir el microbioma es a lo largo de la sección transversal. Es importante mencionar este otro tipo de organización descrita en función de donde se sitúan los microorganismos desde la luz hasta la mucosa del intestino. Se clasifican en géneros microbianos luminales (*Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus* y *Ruminococcus*) y géneros microbianos asociados a la mucosa y a las criptas epiteliales del intestino delgado (*Clostridium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* y *Akkermansia*) (17).

Para concluir, el último elemento descriptivo son los enterotipos. Esta clasificación cuenta con tres enterotipos. En el primero abunda el género *Bacteroidetes*, estos obtienen energía a través de los hidratos de carbono y proteínas de la dieta, además participan en la síntesis de biotina, riboflavina, pantotenato y ascorbato. En el segundo grupo abunda el género *Prevotella*, estos están involucrados en la degradación de las glicoproteínas que envuelven la capa de mucosa intestinal además de participar en la síntesis de tiamina y folato. Finalmente, en el tercer grupo, abunda el género *Ruminococcus*, importante por su papel en la degradación de la mucina y en el transporte de azúcares por la membrana (17).

FUNCIONES

La relación simbiótica que mantienen la microbiota y la mucosa intestinal da lugar a las funciones metabólicas, inmunológicas y de protección intestinal que se llevan a cabo en el individuo sano. Es importante tener en cuenta que la microbiota es un órgano con gran competencia metabólica (17).

Función metabólica.

La microbiota está implicada en multitud de procesos que se llevan a cabo en el intestino en relación a los nutrientes que aporta la dieta.

Acerca de los hidratos de carbono, el microbioma está implicado en los procesos de síntesis de ácidos grasos de cadena corta (butirato, propionato y acetato). El género *Bacteroides* es el máximo participante en el metabolismo de estos nutrientes a través de la expresión de enzimas. Respecto a los lípidos, el microbioma anula la actividad inhibidora de la lipoproteína lipasa de los adipocitos y también se ha comprobado que algunas especies microbianas provocan un aumento de la acción hidrolizadora de lípidos. Siguiendo con los macronutrientes, en relación a las proteínas, cabe destacar que tanto las proteinasas y peptidasas microbianas como las proteinasas humanas actúan juntas. Además, gracias a la existencia de transportadores de aminoácidos, estos acceden más fácilmente desde la luz intestinal a la bacteria para dar lugar a moléculas señalizadoras y bacteriocinas (péptidos antimicrobianos) (17).

La microbiota también ejerce un importante papel en el metabolismo de algunas vitaminas como la K o la B. Y está relacionada con otras funciones como la

desconjugación y deshidratación de ácidos biliares primarios para dar lugar a los secundarios. También se relaciona con el proceso de descomposición de algunos polifenoles ya que estos se encuentran inactivos en la dieta y se activan una vez la microbiota elimina los fragmentos de azúcar de su estructura (17).

Función antimicrobiana.

La microbiota también desempeña una importante función antimicrobiana. Su papel más importante es evitar el sobrecrecimiento de los patógenos. Para facilitar esta función en el intestino grueso se dispone de un mecanismo simple de protección basado en la diferenciación de los microbios luminales de las células epiteliales mediante la separación de ambos a través de una capa de moco a dos niveles. Por otro lado, en el intestino delgado, la función protectora reside en las proteínas antimicrobianas que están involucradas en la función de barrera de la mucosa (17).

Algunos microorganismos como *Lactobacillus spp.* también desempeñan un importante papel en la defensa del organismo mediado por la microbiota, estos producen ácido láctico provocando un aumento de la actividad antimicrobiana de la lisozima del huésped. Otra de las funciones de la microbiota es controlar el sobrecrecimiento de cepas patógenas a través de la inducción de inmunoglobulinas locales (17).

Función inmunomoduladora.

Existe una relación entre la microbiota y la inmunomodulación intestinal junto con los sistemas inmunitarios innato y adaptativo. En este proceso adquieren especial importancia los tejidos linfoides del intestino (GALT), las células T (reguladoras y efectoras), las células B (productoras de IgA), las células linfoides innatas del grupo 3 y macrófagos residentes y las células dendríticas de la lámina propia (17).

Función estructural.

La microbiota está directamente relacionada con la función estructural y funcional del tracto gastrointestinal. *Bacteroides thetaiotaomicron* expresa una proteína necesaria para el mantenimiento de los desmosomas de las vellosidades epiteliales. La actividad de *Lactobacillus rhamnosus GG* también es importante ya que, produce dos proteínas solubles que previenen la apoptosis provocada por las citocinas de las células epiteliales del intestino. Otro aspecto de interés es que la microbiota induce el factor de transcripción angiogenina 3 dando lugar así al desarrollo estructural de la mucosa intestinal, este factor se relaciona con el desarrollo de la microvasculatura intestinal (17).

INMUNIDAD Y MICROBIOTA

La microbiota intestinal tiene un papel de vital importancia en relación al desarrollo del sistema inmune ya que su estado atribuye beneficios o

susceptibilidad a enfermedades al huésped (32). Hay factores que provocan variaciones en el microbioma como la edad, la raza, la dieta, los antibióticos o el padecimiento de algunas patologías (17, 32).

Además, los últimos estudios apuntan a que la relación de comunicación existente entre los pulmones y la microbiota (eje intestino-pulmón) afectaría al estado de salud y al padecimiento de enfermedades pulmonares. Múltiples enfermedades respiratorias están relacionadas con la presencia de disbiosis; esta se asocia con alteración de la respuesta inmunitaria y con infecciones respiratorias y trastornos pulmonares. Cuando la microbiota sufre cambios se producen respuestas inmunitarias alteradas y, se desequilibra la homeostasis del sistema respiratorio (32). Aunque, cabe decir que, aún es necesario determinar si los cambios que tienen lugar en la microbiota pulmonar e intestinal son causa o consecuencia de la patología respiratoria (3).

El eje intestino-pulmón, mencionado anteriormente, facilita el intercambio de metabolitos, endotoxinas y citocinas entre los tejidos intestinales y los pulmones a través de la circulación de los mismos desde la microbiota al torrente sanguíneo. El microbioma también es el encargado de regular la respuesta de los neutrófilos y las señales proinflamatorias. Los fragmentos y metabolitos de la microbiota modulan la respuesta inmunitaria pulmonar al trasladarse por la barrera intestinal y el sistema linfático mesentérico, caracterizando así una vía esencial entre los pulmones y el intestino (32).

Por otro lado, las acciones de algunos ácidos grasos de cadena corta (AGCC) están mediadas por la flora microbiana intestinal, estos modulan el movimiento de las células inmunes e inactivan las vías del NF- κ B pudiendo provocar así un efecto antiinflamatorio. Cuando los niveles de AGCC son elevados se produce un aumento en la producción de precursores de las células dendríticas, encargadas de proteger contra la inflamación alérgica pulmonar. También se ha evidenciado que los AGCC estimulan las células T reguladoras encargadas de atenuar la inflamación del tracto respiratorio (32).

Hilty et al. (32) evidenciaron la existencia de la microbiota pulmonar y como es la encargada de renovar el sistema inmune pulmonar y paliar una respuesta inmune desmesurada en la infección aguda pulmonar. El eje intestino-pulmón es bidireccional; al producirse un desequilibrio de la homeostasis pulmonar se puede producir un desequilibrio de la homeostasis intestinal. Por ejemplo, en algunos estudios se ha demostrado como en la enfermedad pulmonar crónica los pacientes presentan tanto alteraciones en la función y composición de la microbiota (disbiosis) como también un daño inmunológico intestinal (3, 32).

En relación con la inmunidad y su vínculo con la microbiota, cabe destacar que, la COVID-19 en fase aguda afectó en mayor medida a un grupo de edad concreto; población de edad avanzada. El sistema inmune se ve debilitado con el paso del tiempo provocando un aumento del riesgo de sufrir infecciones, enfermedades inflamatorias crónicas y aumentando la mortalidad. La edad es

uno de los factores que causan cambios en la microbiota intestinal y cuando se producen estas variaciones la respuesta inmunitaria pulmonar se ve afectada. Se ha planteado que este hecho junto con la presencia de patologías crónicas y, a menudo, estados de desnutrición tenga relación con el mayor porcentaje de complicaciones que se han contabilizado en este grupo poblacional (32).

JUSTIFICACIÓN

La COVID-19 es una enfermedad mundial de reciente aparición que en los últimos cuatro años se ha cobrado millones de vidas, causando un impacto significativo en la vida y la salud de la población. Actualmente, la búsqueda de métodos efectivos para su tratamiento sigue en curso, ya que reducir la gravedad y duración de la enfermedad supondría una ventaja para los Servicios Nacionales de Salud, pero sobre todo en el ámbito de aquellos que a día de hoy presentan COVID persistente. Es necesario continuar buscando tanto biomarcadores para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad como otras formas de tratamiento, especialmente para aquellos pacientes que sufren síndrome de COVID persistente para los que no se ha encontrado, a día de hoy, ningún tratamiento efectivo.

Por otro lado, el tracto gastrointestinal, que es el órgano inmunológico más extenso del cuerpo humano, y su microbiota residente presenta un papel fundamental en la modulación de las respuestas inmunitarias tanto a nivel regional como sistémico en el huésped. Se ha demostrado que durante la COVID-19, la microbiota puede actuar como mediadora de las respuestas inmunitarias inflamatorias lo que contribuye a la inflamación sistémica pronunciada que se observa en algunos pacientes. Lo que no se ha demostrado aún es la relación existente entre el microbioma y la progresión del virus SARS-CoV-2, siendo cada vez más objeto de investigación.

Dado que las opciones de tratamiento disponibles para combatir el síndrome de COVID persistente son muy limitadas, es de vital importancia considerar la producción de citocinas (el estado inflamatorio que provoca la enfermedad) del huésped y la microbiota relacionadas con esta patología. Esto facilitará una mejor comprensión de las respuestas del organismo frente al SARS-CoV-2 y, a su vez, permitirá desarrollar terapias innovadoras para combatir el virus, y sus complicaciones asociadas, de manera más efectiva.

Una intervención dirigida a restablecer la eubiosis de la microbiota a través de la alimentación ayudaría a aumentar el enfoque de manejo del síndrome de COVID persistente desarrollando así uno más integral y personalizado.

OBJETIVOS

El objetivo principal de esta revisión es examinar los cambios de la microbiota intestinal humana tras la infección por SARS-CoV-2 y cómo el estado del microbioma influye en el desarrollo y/o modulación del síndrome de COVID persistente.

Objetivos específicos:

- Conocer el microbioma de las personas tras la infección por el virus.
- Determinar las diferencias entre el microbioma de los adultos sanos y los adultos después de padecer la COVID-19 en fase aguda.
- Determinar las diferencias entre el microbioma de los adultos tras pasar la COVID-19, pero sin desarrollar síndrome de COVID persistente, y el microbioma de los adultos tras pasar la COVID-19 pero que si han desarrollado síndrome de COVID persistente.
- Conocer si la modificación de la microbiota a través de la intervención dietética puede influir en el curso de la enfermedad.
- Plantear el abordaje nutricional como posible estrategia en el manejo multidisciplinar de esta enfermedad garantizando así un manejo integral de la misma.

METODOLOGÍA

1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La metodología utilizada para la realización de este trabajo se basa en la búsqueda de información sobre la microbiota, la COVID-19 y el síndrome de COVID persistente. Se escogieron los artículos llevando a cabo una revisión de distintas fuentes de información científica. El principal buscador utilizado fue Pubmed pero también fueron consultadas otras fuentes como Scielo, Google académico, Medline Plus y Cochrane.

Con el fin de realizar la revisión adecuadamente seleccionamos las palabras claves directamente relacionadas con nuestros objetivos en inglés, estas son: "COVID-19", "Covid persistent", "long Covid", "gut microbiota", "microbiota", "microbiome" y "disbiosis". Una vez hecha esta selección realizamos una combinación de los términos anteriores junto con los operadores booleanos AND y OR para obtener la mayor cantidad de información posible en relación con nuestros objetivos: ("Covid" OR "Long Covid" OR "Diet") AND ("microbiota" OR "microbiome" OR "gut microbiota" OR "disbiosis" OR "probiotics").

2. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Durante la búsqueda de información usamos criterios de inclusión y de exclusión. Se incluyeron revisiones bibliográficas, metaanálisis, estudios/ensayos clínicos y estudios ecológicos. Uno de los aspectos clave que se tuvo en cuenta en la selección de los artículos fue el año de publicación ya que, al tratarse de una enfermedad emergente desconocida con el paso del tiempo se fueron publicando datos e información que después ha sido corregida y renovada. Esto nos llevó a la búsqueda de los estudios más recientes con la información lo más actualizada posible, aunque cabe señalar que, en relación con el síndrome de COVID persistente no fue necesario establecer un rango de años debido a la actualidad de todos los artículos relacionados con el tema.

Los criterios de inclusión fueron:

- Artículos gratuitos con acceso al texto completo.
- Artículos en inglés o castellano.
- Estudios basados en pacientes humanos y no en animales.

Los criterios de exclusión fueron:

- Todos los estudios que no cumplan los ya descritos criterios de inclusión.

- Los artículos que cumplen los criterios de inclusión pero no están relacionados con el objetivo de este trabajo.

Una vez llevada a cabo esta selección se procedió a la lectura de los estudios descartando todos aquellos que no seguían los ya citados criterios de inclusión y exclusión. Y, por último, tras la aplicación de dichos criterios se llevó a cabo una comprobación de la validez de los artículos. Con este fin se valoraron aspectos intrínsecos de los estudios como son el análisis estadístico, el empleo de una metodología adecuada, la disposición del consentimiento informado de todos los participantes, etc.

3. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD

Con el objetivo de llevar a cabo una evaluación de la calidad correcta se utilizó un sistema de clasificación basado en la jerarquización de los estudios en función de los diseños de investigación y los niveles de evidencia científica. Los artículos fueron agrupados en diferentes grupos siguiendo los criterios de la medicina basada en la evidencia:

- Grado A: Buena evidencia: metanálisis y revisión sistemática.
- Grado B: Evidencia moderada: ensayos aleatorios controlados, estudios de cohortes, estudios de casos y controles.
- Grado C: Baja evidencia: estudios transversales, serie de casos (revisión narrativa), editoriales, opiniones de expertos.

DISCUSIÓN

Cambios inducidos por SARS-CoV-2: descripción de los cambios evidenciados en la composición de la microbiota en los pacientes tras la infección aguda por el virus.

Tras la infección por SARS-CoV-2, se evidenció la existencia de una afectación en la microbiota gastrointestinal y del tracto respiratorio superior (TRS) provocando una sintomatología que se presentaba en forma de diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, etc. Los estudios han asociado estas alteraciones con la aparición de disbiosis y con el eje intestino-pulmón, además estas pueden perdurar en el tiempo hasta 6 meses tras la eliminación del patógeno (26).

La principal causa de los cambios del microbioma reside en la reacción inflamatoria que desencadena el aumento de citocinas, además también se produce la incorporación de metabolitos y toxinas bacterianas a la circulación sistémica provocada por el aumento de la permeabilidad del intestino (26). Estas alteraciones que tienen lugar en la composición del microbioma intestinal de los pacientes con COVID-19 son el resultado de las respuestas inmunitarias del huésped y de las modificaciones del medio intestinal durante la infección por el virus. Tras dicha infección, se produce una disbiosis en el eje intestino-pulmón debido al aumento de bacterias oportunistas en el microbioma y la disminución de la diversidad bacteriana intestinal (33). Esta se caracteriza por la aparición de bacterias oportunistas y a menudo desencadena una reacción proinflamatoria que está directamente relacionada con un pronóstico desfavorable en el curso de la enfermedad. Además, como previamente hemos mencionado, cuando se produce una alteración en la composición de la microbiota, la respuesta inmune se ve afectada, lo que resulta en una disfunción inmunológica (26).

Por otro lado, las infecciones respiratorias están ligadas a la microbiota del TRS ya que tiene un impacto en el sistema inmunológico pulmonar. Como hemos señalado previamente, se evidenció un aumento de bacterias oportunistas en el microbioma de los pacientes con COVID-19. Se cree que al contraer la enfermedad la microbiota del TRS da lugar a un aumento de bacterias inflamatorias relacionadas con patologías respiratorias agudas (26).

Al comparar la composición de la microbiota intestinal en condiciones normales con la composición posterior a la infección, generalmente a través de muestras de heces/colon, se observaron varios cambios. En general, se evidenció un aumento de *Bacteroides*, *Streptococcus*, *Fusobacterium*, *Campylobacter*, *Lactobacillus*, *Proteobacteria*, *Enterococcaceae*, *Enterococcus*, *Rothia*, *Pseudomonas*, *Veillonella*, *Clostridium* y *Staphylococcaceae*, y una disminución de *Coprococcus*, *Faecalibacterium*, *Eubacterium*, *Roseburia*, *Bifidobacterium* y *Blautia*. Además, la evidencia nos dicta que un estado de eubiosis de la microbiota se asocia con una disminución de la gravedad de la enfermedad por

lo que, el estado de la microbiota se podría considerar como factor predictivo de la gravedad (26).

Relación entre la alteración de la composición de la microbiota y su efecto en la enfermedad; sistema inmune.

Analizando cada cambio por separado, en el caso del aumento de *Bacteroides* en infección aguda por SARS-CoV-2, se ha evidenciado que existe una relación entre *Bacteroides* y la expresión del receptor ACE-2, al producirse un aumento de población de esta bacteria, el receptor no limita la replicación del patógeno. Además, también se relaciona con el aumento de citocinas proinflamatorias. La importancia de ACE-2 reside en que el virus precisa de esta enzima para acceder a las células del organismo (26).

Respecto a la concentración de *Blautia spp.* también se encuentra aumentada durante y después de la infección. Se asocia con el desarrollo de una enfermedad más grave y peor pronóstico en pacientes que presenten otras patologías crónicas de base como el cáncer. Además, se ha observado una relación entre el aumento de *Clostridium* y el empeoramiento del pronóstico, así como con la aparición de trombosis en la vena porta, en parte se piensa que este aumento de la bacteria puede ser secundario al uso de antibióticos. En cuanto a *Clostridium butyricum*, se correlaciona negativamente con el recuento de neutrófilos, lo que significa que su presencia está asociada con un menor número de estos (26). Por otro lado, el aumento de la presencia de *Clostridium difficile* ligada a la presencia de síntomas gastrointestinales como la diarrea empeora la condición de los pacientes (12).

La abundancia de bacterias patógenas oportunistas se vincula con el aumento de *Streptococcus spp.* Además, al igual que *Bacteroides*, se asocia con un incremento en la expresión de citocinas proinflamatorias, lo que supone un agravamiento de la enfermedad. Este género bacteriano también está vinculado con el microbioma pulmonar, ya que puede provocar condiciones inflamatorias una vez que llega al pulmón (26, 29).

La concentración de *Campylobacter* también se vio incrementada una vez contraída la enfermedad aguda. Esto se debe a que es uno de los patógenos oportunistas más prevalentes y se asocia con un desarrollo más grave de la enfermedad (26).

Continuando con los géneros bacterianos que se han visto acrecentados tras la infección por SARS-CoV-2 encontramos *Enterococcaceae* y *Enterococcus*. Estos hallazgos son significativos, ya que se ha propuesto utilizar la concentración de estos microorganismos en el microbioma como un valor predictivo para los pacientes enfermos. Esto es porque se ha observado que sus niveles están aumentados en el total de pacientes fallecidos en comparación con

los supervivientes. La concentración de *Rothia spp.* podría ser otro indicador predictivo de la evolución de la enfermedad, ya que se encuentra disminuida en los pacientes enfermos, pero se incrementa una vez que estos se recuperan. También se ha sugerido que podría ser un indicador de la aparición del síndrome de COVID persistente ya que, su disminución se asocia con el aumento de bacterias oportunistas y con lesiones pulmonares (26, 29).

Por otro lado, también se han evidenciado descensos en las concentraciones de ciertos géneros bacterianos. Después de contraer la enfermedad, se ha observado una disminución en los niveles de *Coprococcus*, lo cual está relacionado con el recuento de linfocitos. Asimismo, los niveles de *Eubacterium* también disminuyeron, y se ha planteado que esto puede deberse en gran medida al uso de antibióticos. Es importante destacar que, algunas de estas especies bacterianas tienen propiedades antiinflamatorias, por lo que su disminución favorece al mantenimiento del estado proinflamatorio (26).

Se ha observado de igual manera, un descenso en la presencia de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus spp.* en la microbiota, lo cual tiene un efecto perjudicial en la progresión de la enfermedad, ya que el pronóstico empeora debido a la reducción de los efectos antiinflamatorios que son característicos de ambas bacterias. También se ve afectada la capacidad de fagocitosis de los macrófagos facilitada por *Lactobacillus spp.* (26).

Roseburia, por otra parte, también tiene efecto antiinflamatorio y desempeña un papel crucial en la protección de la mucosa al limitar el crecimiento excesivo de patógenos oportunistas y mejorar la respuesta inmune antiviral. Sin embargo, cuando su concentración se ve disminuida, también se ve reducida su capacidad de acción, lo que predispone a un pronóstico desfavorable de la enfermedad. Asimismo, el descenso de *Faecalibacterium* también se correlaciona con la gravedad de la patología, al igual que la disminución de *Collinsella aerofaciens*, que se ha asociado con tasas de mortalidad más elevadas. Cuando los niveles de esta bacteria están presentes en cantidades adecuadas, la unión del SARS-CoV-2 a la ACE-2 se ve limitada, suprime las citocinas inflamatorias y muestra propiedades antiapoptóticas y antioxidantes (26).

Cabe destacar que, además de evidenciarse disminuciones y aumentos de los géneros bacterianos en el microbioma también se han identificado bacterias que han aparecido por primera vez tras la infección del patógeno. Este es el caso por ejemplo de *Fusobacterium ulcerans* que se asocia con el incremento de factores proinflamatorios (26).

En algunas bacterias hay controversia ya que en varios estudios se han encontrado aumentos y en otros, disminuciones, como es el caso de *Firmicutes* y *Pseudomonas*. Aunque es importante mencionar que esta última bacteria tiene gran importancia porque se ha contabilizado entre los géneros más predominantes en el microbioma pulmonar de pacientes con COVID-19 (26).

Por último, también hay evidencia del aumento de los niveles de microorganismos fúngicos asociados con la neumonía y los síntomas respiratorios como *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* (vinculado también a algunos síntomas digestivos, como la diarrea) y *Candida Albicans*. Y, por otro lado, se ha encontrado una disminución de *Aspergillus rugulosus*, *Aspergillus tritici* y *Aspergillus penicillioide* (26, 33). En resumen, se han evidenciado cambios importantes que tienen lugar en el microbioma intestinal de pacientes con COVID-19.

Tabla 1: Cambios en la composición de las bacterias entéricas en la COVID-19 comparados con individuos sanos y su posible función.

Familia/Género/Especie	COVID-19	Función
<i>Bacteroides</i>	Aumenta	Expresión del receptor ACE-2, antiinflamatorio
<i>Streptococcus</i>	Aumenta	Proinflamatorio
<i>Fusobacterium</i>	Aumenta	Proinflamatorio
<i>Campylobacter</i>	Aumenta	Proinflamatorio y causa diarrea
<i>Clostridium</i>	Aumenta	Modulador inmunitario a través de la producción de butirato, antiinflamatorio, recuentos de neutrófilos
<i>Staphylococcaceae</i>	Aumenta	Patógeno oportunista
<i>Blautia</i>	Aumenta	Proinflamatorio
<i>Enterococcaceae</i>	Aumenta	Proinflamatorio
<i>Coprococcus</i>	Disminuye	Recuento de linfocitos
<i>Faecalibacterium</i>	Disminuye	Modulador inmunitario a través de la producción

		de butirato, antiinflamatorio
<i>Collinsella</i>	Disminuye	Unión del SARS-CoV-2 a la ACE-2, antiapoptótico y antioxidante
<i>Eubacterium</i>	Disminuye	Antiinflamatorio
<i>Roseburia</i>	Disminuye	Antiinflamatorio, mantenimiento integridad mucosa, limita el crecimiento de patógenos oportunistas
<i>Bifidobacterium</i>	Disminuye	Antiinflamatorio, capacidad neutralizadora de endotoxinas
<i>Lactobacillus</i>	Disminuye	Antiinflamatorio, fagocitosis de los macrófagos
<i>Rothia</i>	Disminuye	Antigénico

Descripción de la composición de la microbiota en los pacientes con síndrome de COVID persistente y comparación de la misma con individuos que padecieron la COVID-19 aguda y no presentan el síndrome persistente.

A pesar de que la mayoría de las personas se recuperan de las infecciones causadas por el virus SARS-CoV-2, muchas otras continúan experimentando síntomas durante meses después de la enfermedad inicial, lo cual se conoce como síndrome de COVID persistente. Aunque aún se desconoce la causa o causas moleculares exactas de la enfermedad, las principales hipótesis se han centrado en disfunciones autoinmunes o celulares inducidas por el virus. Sin embargo, la evidencia actual demuestra la presencia de material genético del SARS-CoV-2 e infecciones en ciertos pacientes incluso semanas o meses después de superar la enfermedad respiratoria aguda (2).

Como se ha mencionado anteriormente, se ha observado una relación entre la disbiosis intestinal y la respuesta hiperinflamatoria evidenciada tanto en la

COVID-19 como en el síndrome de COVID persistente. La infección por este virus se ha vinculado con varios síntomas relacionados con una inflamación elevada denominada como "tormenta de citocinas". Diversas investigaciones han señalado que un incremento en el estado proinflamatorio mantenido en el tiempo puede llevar a multitud de consecuencias sistémicas adversas. Estas incluyen desde la presencia de estrés oxidativo y la alteración del equilibrio del hierro conocida como ferroptosis, a la hipercoagulabilidad y la formación de trombos (2).

En un estudio de cohorte prospectivo realizado por Liu et al. (21), se observó que los pacientes que no presentaban síndrome de COVID persistente mostraban una recuperación del microbioma intestinal similar a la de los individuos sin COVID-19 del grupo de control una vez transcurrido un periodo de 6 meses. Sin embargo, la composición del microbioma intestinal de los pacientes con síndrome de COVID persistente se mantuvo diferente a la de los controles sin COVID-19 y a la de los individuos sanos pasado este tiempo (21). Tras un periodo de 24 semanas, observaron que la diversidad y abundancia de bacterias en los pacientes fue significativamente menor que aquellos sin la enfermedad y los controles. Los pacientes con la enfermedad mostraron un nivel significativamente más bajo de *Collinsella aerofaciens*, *F. prausnitzii* y *Blautia obeum*, y un nivel más alto de *Ruminococcus gnavus* y *Bacteroides vulgatus* en comparación con los controles sin COVID-19 (21).

Observaron también, una correlación positiva entre la composición del microbioma intestinal en pacientes con síntomas respiratorios persistentes y varios patógenos oportunistas, como *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus vestibularis*, *Streptococcus gordonii* y *Clostridium disporicum*. Además, se encontró que la presencia de patógenos nosocomiales, como *Clostridium innocuum* y *Actinomyces naeslundii*, que se relacionan con infecciones oportunistas. Estos hallazgos también se asociaron con la presencia de síntomas neuropsiquiátricos y fatiga en los pacientes. En comparación con los controles sin COVID-19, otro síntoma como la pérdida de cabello se vinculó a la disminución de las dos bacterias productoras de butirato *Roseburia inulinivorans* y *Faecalibacterium prausnitzii*. Por otra parte, se observó una correlación inversa significativa entre la abundancia relativa de varias especies bacterianas conocidas por su papel beneficioso en la inmunidad del huésped, como *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, *F. prausnitzii*, *R. inulinivorans* y *Roseburia hominis*, y el síndrome de COVID persistente a los 6 meses. Estos hallazgos sugieren que una disminución en la presencia de estas especies beneficiosas puede estar asociada a la persistencia de los síntomas en los pacientes que padecen el síndrome (21).

Comparando a los pacientes con síndrome de COVID persistente y aquellos sin él, se ha observado que los que carecen de la patología presentan una mayor diversidad de bacterias intestinales. Se han identificado 19 especies bacterianas en particular, y se encontraron géneros como *Bifidobacterium*, *Blautia* y *Bacteroides* en mayor abundancia. Además, se evidenció una correlación

negativa entre 13 especies bacterianas, incluyendo *Blautia wexlerae* y *Bifidobacterium longum* al inicio, y la presencia del síndrome de COVID persistente a los 6 meses. Estos hallazgos sugieren que estas bacterias podrían desempeñar un papel protector en la recuperación de la infección por el virus SARS-CoV-2. Mientras que, por otro lado, se asoció la presencia de algunas especies como *Actinomyces sp*, *Actinomyces johnsonii* y *Atopobium parvulum*, con el padecimiento de la enfermedad. La evidencia dicta que hay una relación entre la alteración del microbioma intestinal y el proceso de recuperación en pacientes infectados por el SARS-CoV-2 (21).

Por otro lado, se cree que el estado del microbioma intestinal en el momento de la infección puede estar relacionado con la sensibilidad del individuo a la hora de presentar complicaciones a largo plazo, los estudios en la actualidad sugieren que el equilibrio y la composición de las bacterias intestinales podrían desempeñar un papel crucial en la respuesta del organismo a la infección y en la evolución de la enfermedad. Existe un potencial papel de los microorganismos intestinales en la lesión pulmonar aguda, que se da a través de la translocación bacteriana intestino-pulmón, así como en la regulación de la inmunología y la inflamación. Esto plantea la posibilidad de utilizar perfiles basados en microbiomas para estratificar el riesgo de desarrollar síndrome de COVID persistente (21).

En resumen, existe una fuerte asociación entre la alteración de la composición del microbioma intestinal y la persistencia de síntomas en pacientes infectados con SARS-CoV-2 hasta 6 meses después de la eliminación del virus. Considerando los millones de personas infectadas durante la pandemia, la evidencia respalda firmemente la consideración de la modulación de la microbiota como una estrategia para facilitar una recuperación oportuna y reducir la carga del síndrome de COVID persistente.

Tabla 2: Cambios en la composición de las bacterias entéricas en pacientes con síndrome de COVID persistente comparados con pacientes síndrome de COVID persistente.

Familia/Género/Especie	Síndrome de COVID persistente
<i>Rothia</i>	Aumenta
<i>Streptococcus</i>	Aumenta
<i>Clostridium</i>	Aumenta
<i>Faecalibacterium</i>	Disminuye

<i>Collinsella aerofaciens</i>	Disminuye
<i>Roseburia</i>	Disminuye
<i>Bifidobacterium</i>	Disminuye
<i>Lactobacillus</i>	Disminuye
<i>Blautia</i>	Disminuye
<i>Bacteroides</i>	Disminuye

Ejercicio de abordaje “nutricional” para tratar la sintomatología asociada al síndrome de COVID persistente.

Actualmente se está recopilando evidencia clínica que indica que la modulación de la microbiota intestinal puede tener un impacto positivo en la progresión de la enfermedad por COVID-19. Se reconoce ampliamente que diversos factores, como el tratamiento y la dieta, pueden tener un impacto significativo en la composición del microbioma intestinal. Sin embargo, debido a la naturaleza aguda de la COVID-19, resulta complicado controlar estos factores o llevar a cabo estudios con pacientes que no hayan recibido tratamiento previo. Por lo tanto, algunas de las diferencias observadas en los microbiomas de estos pacientes en comparación con los grupos de control, así como entre las distintas etapas de la enfermedad (casos leves frente a casos graves), podrían atribuirse a los regímenes de tratamiento y/o a la dieta. A pesar de estas limitaciones, se han identificado cambios consistentes en el microbioma en todos los estudios realizados hasta la fecha (28, 30).

Suplementación: probióticos y prebióticos.

Una de las vías de tratamiento que se están siguiendo es la prescripción de probióticos. Estos son microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, han demostrado mejorar la respuesta inmunitaria, participar en el metabolismo y promover el equilibrio en el microbioma, confiriendo así un beneficio en la salud del huésped. Se consideran como una opción complementaria a otros tratamientos, los dos géneros bacterianos más utilizados para el tratamiento de infecciones virales del tracto respiratorio son *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* (2, 28, 30).

Varios estudios han evidenciado que los metabolitos producidos por *Lactobacillus plantarum* tienen mucha afinidad para unirse a las moléculas ACE-

2, mientras que las partículas de *Lactobacillus plantarum* y *Lactococcus lactis* pueden unirse con alta afinidad a las moléculas del virus SARS-CoV-2. Estos hallazgos sugieren que podrían ser utilizados en el tratamiento de la enfermedad. Además, el tratamiento con probióticos se asocia con una reducción de la carga viral nasofaríngea, las infiltraciones pulmonares y la duración de los síntomas. Por otro lado, respecto a *Bifidobacterium*, se ha relacionado con la disminución de las tasas de mortalidad y la duración del ingreso hospitalario en pacientes con síntomas de COVID moderado/grave. Así como con el aumento en los niveles de anticuerpos en sangre y la reducción de las citocinas inflamatorias (28). Ambos géneros bacterianos son frecuentemente usados en el tratamiento de la diarrea, uno de los síntomas habituales de estos pacientes, teniendo en cuenta que un alto porcentaje de ellos presenta comúnmente trastornos gastrointestinales (28, 30).

Los probióticos y/o prebióticos podrían potencialmente mejorar la capacidad de defensa del huésped contra la infección por SARS-CoV-2 al fortalecer la barrera mucosa y modular el sistema inmunológico del huésped. Por este motivo, se ha considerado la intervención dietética en la microbiota intestinal como una posible estrategia para paliar la infección viral. Esta propuesta de tratamiento está basada en que, en este contexto, los probióticos y prebióticos se han utilizado para atenuar infecciones respiratorias similares. Los cambios inmunológicos inducidos por la microbiota intestinal pueden influenciar las condiciones respiratorias. Se ha estudiado la modulación del microbioma y su impacto en las infecciones del TRS, y como resultado, se han llevado a cabo tres metaanálisis que indicaron que los probióticos pueden reducir la gravedad y la duración de la enfermedad aguda, datos que debido a la similitud de la sintomatología que presenta la COVID persistente podrían ser extrapolados. Por otro lado, también se ha demostrado que la modulación de la microbiota intestinal promueve el aumento de bacterias beneficiosas al tiempo que mejora las funciones de las células T citotóxicas y las células T supresoras, o respalda la actividad de las NK (28, 30).

Los efectos beneficiosos de los probióticos incluyen la mejora de la integridad de la barrera epitelial intestinal, la competencia con patógenos por los nutrientes y la adhesión al epitelio intestinal, la producción de sustancias antimicrobianas y la modulación del sistema inmunitario del huésped, tanto el innato como el adaptativo. La intervención con prebióticos y probióticos ejercería un impacto positivo en la comunidad bacteriana del intestino, generalmente en detrimento de microorganismos potencialmente patógenos, ya sea a través de la producción de metabolitos beneficiosos o por competencia directa. Esto disminuiría también el riesgo de padecer enfermedades relacionadas con el intestino y la sintomatología gastrointestinal que se asocia comúnmente a la enfermedad (28, 30).

Cabe destacar que los probióticos pueden afectar a la inmunidad respiratoria lo que justificaría su uso tanto en el abordaje nutricional de la COVID-19 como en

el síndrome de COVID persistente. Estos ejercen influencia en el equilibrio entre las citocinas proinflamatorias e inmunorreguladoras, lo que favorecería la eliminación viral y minimizaría el daño pulmonar mediado por la respuesta inmunitaria. D'Ettoire et al. (9) llevaron a cabo un estudio en el que contaron con setenta pacientes con COVID-19 en fase aguda que requerían oxigenoterapia no invasiva. Estos fueron tratados con varios medicamentos, además de antibióticos y, también se administró a alrededor de la treintena de los pacientes una mezcla de probióticos. Dicho grupo experimentó una reducción ocho veces mayor del riesgo de desarrollar insuficiencia respiratoria. Estos hallazgos tienen una gran importancia ya que, por un lado, muestran un gran potencial y evidencia de que los probióticos pueden ser eficaces en el abordaje de las dificultades respiratorias y, por el otro, respaldan la importancia significativa de esta intervención para combatir la infección por el SARS-CoV-2 de una manera simple y segura (9, 28).

Respecto a los prebióticos, son ingredientes alimentarios indigeribles que ejercen efectos beneficiosos en el huésped al estimular selectivamente el crecimiento y/o la actividad de multitud de bacterias en el colon, provocando de esta manera una mejora en la salud del huésped (28). Se ha demostrado que las fibras poseen propiedades inmunomoduladoras, presentan funciones protectoras contra la infección bacteriana secundaria y pueden usarse para respaldar la composición microbiana intestinal. Los efectos prebióticos generalmente están mediados por grupos específicos de microbiota que consumen el sustrato, lo que promueve su desarrollo y actividad metabólica. Además, al proporcionar alimento a ciertos grupos de bacterias del microbioma, pueden tener un impacto indirecto en otras especies microbianas, fomentando su crecimiento a través de interacciones de alimentación cruzada y limitando el crecimiento de patógenos. Las modificaciones en la composición de la microbiota y los niveles de metabolitos causados por la administración de prebióticos afectan la señalización epitelial, nerviosa, endocrina e inmunitaria del huésped, lo que resulta en beneficios para la salud, como una respuesta inmunitaria mejorada, una función intestinal óptima, saciedad o regulación del apetito, salud ósea, etc. (2, 28)

Las diferencias en el microbioma intestinal pueden comprometer la eficacia de los antígenos de la vacuna como consecuencia de la inflamación crónica del tracto intestinal. En enfermos con un microbioma intestinal alterado, como aquellos con trastornos metabólicos y personas de edad avanzada, la intervención dietética combinada con la vacunación contra el SARS-CoV-2 podría ser de suma importancia. De hecho, la evidencia científica de la que se dispone hasta el momento sugiere que la intervención probiótica junto con la vacunación puede mejorar la seroconversión y elevar la inmunogenicidad en los individuos vacunados (28).

En relación a la población de la tercera edad, grupo poblacional más afectado por la enfermedad aguda, la evidencia ha indicado que los probióticos pueden disminuir la incidencia y la gravedad de la neumonía asociada a la ventilación

mecánica, frecuente en esta población. Además, varios estudios realizados en este grupo de edad han demostrado que los prebióticos de galactooligosacáridos son capaces de aumentar los niveles de bifidobacterias, al tiempo que promueven un aumento de la IL-10 antiinflamatoria y una disminución de las citocinas proinflamatorias, como IL-6, IL-1 β y TNF- α . El estado inflamatorio elevado es un factor crucial en la progresión avanzada del COVID-19 agudo y del síndrome persistente, por lo que la reducción preventiva de la inflamación general podría ayudar a mantener la función inmunológica general (28).

Por otro lado, también hemos mencionado que la enfermedad presenta un peor pronóstico en pacientes con el microbioma intestinal alterado, como aquellos que presentan obesidad. Esta enfermedad se relaciona con la presencia de una inflamación crónica de bajo grado, que se caracteriza por niveles elevados de citocinas proinflamatorias. La modulación de la microbiota intestinal puede contribuir a disminuir las infecciones secundarias al reducir la transferencia de microorganismos hacia el intestino. Estudios centrados en dicha modulación han demostrado que la administración de probióticos genera cambios que reducen el estado inflamatorio a la vez que, disminuyen el transporte a través del epitelio intestinal. Estos cambios podrían contrarrestar la hiperinflamación y las infecciones secundarias. Asimismo, tras la infección por SARS-CoV-2, se ha evidenciado un cambio significativo en la composición de la microbiota intestinal, con un aumento en la diversidad bacteriana y una disminución en la abundancia relativa de comensales beneficiosos, por lo que los efectos moduladores intestinales positivos, en este caso, pueden ser beneficiosos gracias a algunos de sus mecanismos, como la interacción directa con las células epiteliales e inmunitarias del intestino, así como la modulación indirecta a través del microbioma intestinal (28).

Abordaje dietético: Dieta Mediterránea.

Por último, hay otro factor fundamental que se plantea como posible vía de tratamiento: la dieta. En el colon la composición bacteriana se ve fuertemente influenciada por los sustratos fermentables disponibles, los cuales se obtienen principalmente a través de la alimentación. En relación al abordaje nutricional en el síndrome de COVID persistente se requiere más investigación ya que a día de hoy no se comprenden sus efectos a largo plazo. Actualmente se está considerando dirigir la intervención nutricional como estrategia para tratar las propiedades inflamatorias que causa la enfermedad.

La influencia de la nutrición en la reducción de la inflamación ha sido ampliamente documentada y se ha utilizado siempre que ha sido posible con el objetivo de paliar los riesgos causados por las infecciones virales. Este abordaje también implica promover una dieta adecuada a largo plazo y adoptar hábitos de vida saludables. Por lo tanto, se podría considerar que llevando a cabo una dieta

antiinflamatoria los efectos de los mediadores inflamatorios disminuirían y, de igual manera, los resultados de la patología se verían mitigados (20).

Existe una relación directa que vincula el patrón alimentario con el mantenimiento del estado proinflamatorio y la presencia de enfermedades crónicas como la obesidad, la diabetes mellitus o las enfermedades cardiovasculares. Cuando se cuenta con alguna de estas patologías de base la asociación entre el estado proinflamatorio y el aumento de la cascada de citoquinas característico del SARS-CoV-2 conlleva un empeoramiento del pronóstico por lo que un planteamiento dietético antiinflamatorio podría ejercer un efecto beneficioso (20).

Se ha propuesto el uso de dietas antiinflamatorias y una de las más estudiadas y de las que cuenta con más evidencia es la dieta mediterránea. Esta contiene elementos como vitaminas, fibra, ácidos grasos como el omega-3 y polifenoles, componentes inmunomoduladores y antiinflamatorios vinculados con el sistema inmune que podrían ser importantes por su papel al ayudar a combatir infecciones. El patrón alimentario de la dieta mediterránea está basado en alimentos de origen vegetal, lo que hace que sea rica en ácido oleico, en ácidos omega-3, en fibra y sea baja en ácidos grasos saturados y ácidos grasos poliinsaturados. Algunos de sus efectos beneficiosos, además de sus propiedades antiinflamatorias que son las que más nos interesan de cara al abordaje contra la COVID persistente, son el aumento de la capacidad antioxidante, la reducción de los lípidos sanguíneos, la disminución de la presión arterial, la prevención de la rotura de placas arteriales y la trombosis y la protección contra arritmias. Esto la convierte también en un protector frente a enfermedades crónicas no transmisibles (20).

Como ya hemos mencionado las recomendaciones dietéticas se basan en el consumo abundante de alimentos vegetales (frutas y hortalizas, cereales, pan, legumbres, frutos secos y semillas). Las frutas, hortalizas y legumbres aportan vitaminas como la A, destacable por su papel en la regulación de la función inmunológica, la vitamina C, poderoso antioxidante contra radicales libres con efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios, y la vitamina E, responsable del mantenimiento de las membranas de las células T (directamente relacionado con el fortalecimiento del sistema inmune) (20). Esta dieta contiene cantidades suficientes de vitaminas y micronutrientes, a través del consumo de alimentos como verduras, frutas y productos lácteos, pueden reducir el riesgo de infección y podrían disminuir la sintomatología causada por el SARS-CoV-2 (13).

Ling y Cotter (20) asociaron negativamente la adherencia a una dieta mediterránea con las infecciones y la morbilidad causadas por el SARS-CoV-2 tras evidenciarse en un gran estudio ecológico. Los estudios respaldan este patrón dietético como una posible estrategia de tratamiento para paliar la mortalidad y tratar las afecciones a largo plazo vinculadas con la infección y la gravedad del síndrome agudo y persistente. El cambio a una dieta mediterránea podría ser una buena opción para abordar esta infección ya que se cree que el efecto beneficioso sería indirecto y estaría, en parte, relacionado con el factor

protector de este patrón dietético sobre las patologías que se vinculan a un peor pronóstico tanto de la COVID-19 como del síndrome de COVID persistente, como son la obesidad, la diabetes y la enfermedad cardiovascular (13, 20).

Por último, cabe destacar que, la dieta mediterránea no solo es un patrón dietético si no que engloba una serie de hábitos saludables encaminados a cambiar el estilo de vida. Esto es porque además de las pautas nutricionales incluye en su abordaje otras recomendaciones como la práctica de ejercicio físico moderado, el uso de productos frescos y de temporada y el empleo de alimentos mínimamente procesados. La adopción de este patrón dietético podría considerarse como una forma sencilla de conseguir una alimentación saludable y equilibrada, contribuyendo de manera simultánea a mejorar el estado de salud y la sintomatología de los enfermos (13).

Para concluir, es importante mencionar que es de vital importancia evitar el estado de desnutrición ya que está directamente relacionado con el sistema inmunológico por lo que una dieta insuficiente se podría considerar también como un factor de riesgo para el desarrollo de la sintomatología respiratoria, entre otras, que se vincula con el síndrome de COVID persistente (13).

El papel de la alimentación es de vital importancia en el abordaje de esta patología ya que, es la responsable de reducir el estrés oxidativo, garantizar el aporte energético adecuado, fortalecer el sistema inmunitario y mediar las respuestas inflamatorias (20).

CONCLUSIONES

Tanto la COVID-19 como el síndrome de COVID persistente son enfermedades emergentes de las que se necesita más investigación ya que, al ser nuevas, no se conoce de manera profunda su etiología y no se ha logrado establecer un correcto abordaje multidisciplinar.

La información recopilada nos indica que la infección por SARS-CoV-2 provoca alteraciones inmunofisiopatológicas en el organismo, viéndose afectado en gran medida el intestino. De igual manera, esto conlleva una afectación de la ecología del microbioma intestinal que se vincula con el desarrollo y la gravedad de la enfermedad.

La disbiosis que surge está ligada a la respuesta hiperinflamatoria que se relaciona con la alteración de la permeabilidad intestinal y la translocación microbiana. Lo que nos lleva a concluir que, tras la infección el microbioma sufre cambios y se ve alterado, por lo que la modulación de la microbiota antes, durante y después de la infección es de vital importancia.

El uso de la nutrición como un posible tratamiento para recuperar la eubiosis intestinal y que garantice el enfoque multidisciplinar a la vez que mejore la sintomatología y refuerce el sistema inmunitario en los pacientes con COVID persistente es un aspecto que, aunque se debe estudiar más en profundidad, podría ser beneficioso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Akbarialiabad, H., Taghrir, M. H., Abdollahi, A., Ghahramani, N., Kumar, M., Paydar, S., Razani, B., Mwangi, J., Asadi-Pooya, A. A., Malekmakan, L., & Bastani, B. (2021). Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. *Infection*, 49(6), 1163-1186. <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01666-x>
2. Alharbi, K. S., Singh, Y., Almalki, W. H., Rawat, S. S., Afzal, O., Altamimi, A. S. A., Kazmi, I., Al-Abbasi, F. A., Alzarea, S. I., Singh, S. K., Bhatt, S., Dua, K., Dua, K., & Dua, K. (2022). Gut Microbiota Disruption in COVID-19 or Post-COVID Illness Association with severity biomarkers: A Possible Role of Pre / Pro-biotics in manipulating microflora. *Chemico-Biological Interactions*, 358, 109898. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.109898>
3. Budden, K. F., Gellatly, S. L., Wood, D. A., Cooper, M. E., Morrison, M., Hugenholtz, P., & Hansbro, P. M. (2016). Emerging pathogenic links between microbiota and the gut–lung axis. *Nature Reviews Microbiology*, 15(1), 55-63. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.142>
4. César, P. R. (2020, 1 junio). *Factores de riesgo en la enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19)*. Instituto de Salud Carlos III. <http://hdl.handle.net/20.500.12105/10249>
5. Coiras, M. (2020, 8 mayo). *Manifestaciones clínicas de la enfermedad COVID-19*. Instituto de Salud Carlos III. <http://hdl.handle.net/20.500.12105/10010>

6. *Coronavirus: número de casos confirmados por región en España en 2023* | Statista. (2023, 16 junio). Statista. <https://es.statista.com/estadisticas/1100641/regiones-afectadas-por-el-covid-19-segun-los-casos-confirmados-espana/>
7. Cruz, M. P., Santos, E. M., Cervantes, M. V., & Juárez, M. (2021). COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. *Revista Clínica Española*, 221(1), 55-61. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.03.001>
8. Cui, X., Zhao, Z., Zhang, T., Guo, W., Guo, W., Zheng, J., Zhang, J., Dong, C., Na, R., Zheng, L., Li, W., Liu, Z., Ma, J., Wang, J., He, S., Xu, Y., Si, P., Shen, Y., & Cai, C. (2020). A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Journal of Medical Virology*, 93(2), 1057-1069. <https://doi.org/10.1002/jmv.26398>
9. d’Ettorre, G., Ceccarelli, G., Marazzato, M., Campagna, G., Pinacchio, C., Alessandri, F., Ruberto, F., Rossi, G., Celani, L., Scagnolari, C., Mastropietro, C., Trinchieri, V., Recchia, G. E., Mauro, V., Antonelli, G., Pugliese, F., & Mastroianni, C. M. (2020). Challenges in the Management of SARS-CoV2 Infection: The Role of Oral Bacteriotherapy as Complementary Therapeutic Strategy to Avoid the Progression of COVID-19. *Frontiers in Medicine*, 7. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00389>
10. Dabanch, J. (2021). EMERGENCIA DE SARS-COV-2. ASPECTOS BÁSICOS SOBRE SU ORIGEN, EPIDEMIOLOGÍA, ESTRUCTURA Y PATOGENIA PARA CLÍNICOS. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 32(1), 14-19. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2020.12.003>

11. Davis, H. E., McCorkell, L., Vogel, J., & Topol, E. J. (2023). Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nature Reviews Microbiology*, 21(3), 133-146. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>
12. De Oliveira Ferreira, E., Penna, B., & Yates, E. A. (2020). Should We Be Worried About *Clostridioides difficile* During the SARS-CoV2 Pandemic? *Frontiers in Microbiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.581343>
13. Del Pilar Requena Méndez, M., Durán, E. L., Mabale, M. M., García-Pérez, M., Cavanillas, A. B., & Rodríguez, R. B. (2023). Influence of diet in COVID-19 infection and severity risk: a systematic review. *Nutrición Hospitalaria*. <https://doi.org/10.20960/nh.04448>
14. Figueiredo, A. B. C., Codina, A. D., Figueiredo, D., Vianna, R., De Lima, K. C., & Gil-García, E. (2021). Factores asociados a la incidencia y la mortalidad por COVID-19 en las comunidades autónomas. *Gaceta sanitaria*, 35(5), 445-452. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2020.05.004>
15. Holmes, K. (2003). SARS coronavirus: a new challenge for prevention and therapy. *Journal of Clinical Investigation*, 111(11), 1605-1609. <https://doi.org/10.1172/jci18819>
16. Hu, B. Y., Guo, H., Zhou, P., & Shi, Z. (2020). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*, 19(3), 141-154. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
17. Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., & Reddy, D. N. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World*

Journal of Gastroenterology, 21(29), 8787.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787>

18. Jebril, N. (2020). World Health Organization Declared a Pandemic Public Health Menace: A Systematic Review of the Coronavirus Disease 2019 “COVID-19”. *Social Science Research Network*.
<https://doi.org/10.2139/ssrn.3566298>
19. Ladds, E., Rushforth, A., Wieringa, S., Taylor, S., Rayner, C., Husain, L., & Greenhalgh, T. (2020). Persistent symptoms after Covid-19: qualitative study of 114 “long Covid” patients and draft quality principles for services. *BMC Health Services Research*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12913-020-06001-y>
20. Ling, V., & Cotter, P. D. (2021). The Role of an Anti-Inflammatory Diet in Conjunction to COVID-19. *Diseases*, 9(4), 76.
<https://doi.org/10.3390/diseases9040076>
21. Liu, Q., Mak, J. W. Y., Su, Q., Yeoh, Y. K., Lui, G. C., Ng, S. S. S., Zhang, F., Li, A. Y. L., Lu, W., Hui, D. S., Chan, P. K., Chan, F. K., & Ng, S. C. (2022). Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome. *Gut*, 71(3), 544-552.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325989>
22. Lutz, M., Arancibia, M., Papuzinski, C., & Stojanova, J. (2021). Inmunosenescencia, infecciones virales y nutrición: revisión narrativa de la evidencia científica disponible. *Revista Española de Geriátría y Gerontología*, 57(1), 33-38. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2021.08.003>

23. Michelen, M., Manoharan, L., Elkheir, N., Cheng, V. C., Dagens, A., Hastie, C. E., O'Hara, M. E., Suett, J., Dahmash, D., Bugaeva, P., Rigby, I., Munblit, D., Harriss, E., Burls, A., Foote, C., Scott, J. L., Carson, G., Olliaro, P., Sigfrid, L., & Stavropoulou, C. (2021). Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Global Health*, 6(9), e005427. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-005427>
24. Ordovás, J. M. (2022, 5 abril). *Informe del GTM sobre COVID persistente*. DIGITAL.CSIC. <http://hdl.handle.net/10261/266325>
25. Palomo, J. D. G., Balbín, J. A., Blanco, J., & Benito, M. S. (2010). Enfermedades infecciosas. Concepto. Clasificación. Aspectos generales y específicos de las infecciones. Criterios de sospecha de enfermedad infecciosa. Pruebas diagnósticas complementarias. Criterios de indicación. *Medicine - Programa De Formación Médica Continuada Acreditado*, 10(49), 3251-3264. [https://doi.org/10.1016/s0304-5412\(10\)70027-5](https://doi.org/10.1016/s0304-5412(10)70027-5)
26. SeyedAlinaghi, S., Afzalian, A., Pashaei, Z., Varshochi, S., Karimi, A., Mojdeganlou, H., Mojdeganlou, P., Razi, A., Ghanadinezhad, F., Shojaei, A., Amiri, A., Dashti, M., Ghasemzadeh, A., Dadras, O., SeyedAlinaghi, S., & Afsahi, A. M. (2023b). Gut microbiota and COVID-19: A systematic review. *Health science reports*, 6(2). <https://doi.org/10.1002/hsr2.1080>
27. Su, S., Wong, G. W., Shi, W., Liu, J., Lai, A., Zhou, J., Liu, W., Bi, Y., & Gao, G. F. (2016a). Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends in Microbiology*, 24(6), 490-502. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003>

28. Walton, G. E., Gibson, G. R., & Hunter, K. A. (2020). Mechanisms linking the human gut microbiome to prophylactic and treatment strategies for COVID-19. *British Journal of Nutrition*, 126(2), 219-227. <https://doi.org/10.1017/s0007114520003980>
29. Wu, Y., Cheng, X., Jiang, G., Tang, H., Ming, S., Tang, L., Lu, J., Guo, C., Shan, H., & Huang, X. (2021). Altered oral and gut microbiota and its association with SARS-CoV-2 viral load in COVID-19 patients during hospitalization. *npj biofilms and microbiomes*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41522-021-00232-5>
30. Xavier-Santos, D., Padilha, M., Fabiano, G. A., Vinderola, G., Cruz, A. G., Sivieri, K., & Antunes, A. E. C. (2022). Evidences and perspectives of the use of probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics as adjuvants for prevention and treatment of COVID-19: A bibliometric analysis and systematic review. *Trends in Food Science and Technology*, 120, 174-192. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.12.033>
31. Yesudhas, D., Srivastava, A., & Gromiha, M. M. (2020). COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection*, 49(2), 199-213. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01516-2>
32. Zhou, A., Lei, Y., Tang, L., Hu, S., Yang, M., Wu, L., Yang, S., & Tang, B. (2021). Gut Microbiota: the Emerging Link to Lung Homeostasis and Disease. *Journal of Bacteriology*, 203(4). <https://doi.org/10.1128/jb.00454-20>

33. Zuo, T., Wu, X., Wen, W., & Lan, P. (2021). Gut Microbiome Alterations in COVID-19. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, 19(5), 679-688. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2021.09.004>