

El empleo de probióticos para aplanar la curva de la pandemia de COVID-19

Front. Public Health, 08 May 2020 | <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00186>

David Baud¹, Varvara Dimopoulou Agri², Glenn R. Gibson³, Gregor Reid^{4,5} and Eric Giannoni^{2*}

¹Materno-Fetal and Obstetrics Research Unit, Department Woman-Mother-Child, Lausanne University Hospital, University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

²Clinic of Neonatology, Department Woman-Mother-Child, Lausanne University Hospital, University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

³Food and Nutritional Sciences, St Joseph's Hospital, The University of Reading, Reading, United Kingdom

⁴Department of Microbiology and Immunology, The University of Western Ontario, London, ON, Canada

⁵Canadian R&D Centre for Human Microbiome and Probiotics, Lawson Health Research Institute, London, ON, Canada

Introducción

A pesar de las estrategias basadas en el distanciamiento social, la higiene y la detección, COVID-19 está progresando rápidamente en todo el mundo, con los sistemas de salud en riesgo de ser superados. Si bien la identificación de terapias farmacológicas efectivas está en curso, las vacunas no estarán disponibles en el futuro cercano. Por lo tanto, se necesitan urgentemente estrategias preventivas adicionales.

COVID-19 se presenta con un espectro de gravedad de la enfermedad, que varía desde síntomas leves y no específicos similares a la gripe, hasta neumonía y complicaciones potencialmente mortales, como el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y la insuficiencia orgánica múltiple. Si bien se cree que la transmisión del SARS-CoV-2 ocurre principalmente a través de gotitas respiratorias, el intestino también puede contribuir a la patogénesis de COVID-19. El ARN del SARS-CoV-2 se ha detectado en el tracto gastrointestinal y muestras de heces de pacientes y en sistemas de alcantarillado. Los coronavirus, incluido el SARS-Cov-2, pueden invadir los enterocitos, actuando como reservorio del virus. De hecho, grandes estudios clínicos de China indican que los síntomas gastrointestinales son comunes en COVID-19 y están asociados con la gravedad de la enfermedad.

Los probióticos son microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio para la salud del huésped. La evidencia clínica muestra que ciertas cepas probióticas ayudan a prevenir infecciones bacterianas y virales, incluidas la gastroenteritis, la sepsis y las infecciones del tracto respiratorio (ITR). La razón para agregar cepas de probióticos a la estrategia general de prevención y atención se fundamenta en la ciencia y los estudios clínicos, aunque hasta ahora ninguno sea enfocado directamente sobre el agente etiológico de esta pandemia.

Datos clínicos que respaldan el uso de probióticos para prevenir Covid-19

Los probióticos pueden prevenir la diarrea asociada a antibióticos y las infecciones en el tracto gastrointestinal, pero también las infecciones en otros sitios, incluida la sepsis y las ITR. Los metanálisis son el estándar de oro para la medicina basada en la evidencia. En un análisis de más de 8,000 recién nacidos prematuros incluidos en ensayos de control aleatorio (ECA), los pacientes que recibieron suplementos enterales con probióticos mostraron una reducción en la enterocolitis necrotizante, sepsis nosocomial y mortalidad por todas las causas. Un ECA bien realizado que incluyó >4.000 recién nacidos en la India encontró una reducción en la sepsis e ITR menores en lactantes tratados con una cepa de *Lactobacillus plantarum* combinada con prebióticos (que son sustratos de crecimiento específicos para microorganismos beneficiosos)

Los virus son agentes etiológicos de más del 90% de las ITR superiores. El impacto positivo de los probióticos en la prevención de las ITR superiores se documenta en una serie de estudios. Un metaanálisis de 12 ECA que incluyó a 3.720 adultos y niños informó un riesgo 2 veces menor de desarrollar RTI superior en sujetos que toman probióticos, y una reducción pequeña pero significativa en la gravedad de la enfermedad en los infectados. Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 479 adultos mostró que *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3 y *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5 con vitaminas y minerales redujeron no solo la duración del resfriado común sino también la cantidad de días con fiebre. También se ha documentado el impacto de los probióticos en la prevención de las ITR superiores causadas por virus específicos. Un ECA que incluyó a 94 recién nacidos prematuros mostró que la mezcla prebiótica de galactooligosacáridos y polidextrosa o el probiótico *Lactobacillus rhamnosus* GG administrado entre 3 y 60 días de vida redujo la incidencia de ITR asociada a virus clínicamente definida en 2 a 3 veces en comparación con el placebo. La incidencia de episodios asociados a rinovirus, que comprendieron el 80% de todas las ITR en este estudio, también se redujo fuertemente con probióticos o prebióticos. La incidencia de la gripe como ITR se redujo después del consumo de *Lactobacillus brevis* en un estudio abierto de 1.783 niños en edad escolar. Pertinentes a la pandemia que afecta a los adultos más que a los niños, estos hallazgos positivos se confirmaron en un ECA que incluyó a 27 sujetos de edad avanzada que recibieron *Bifidobacterium longum* o placebo. Además, las bacterias del ácido láctico, de las cuales se seleccionan muchos probióticos, son parte de la microbiota del tracto respiratorio superior en personas sanas, y se están considerando algunas cepas para la prevención de la otitis media recurrente. Esto hace que su uso contribuya a frenar la progresión de la pandemia de coronavirus digno de consideración. Los probióticos también se han usado para prevenir las ITR bajas bacterianas en adultos críticos. Los metanálisis de ECA que incluyeron cerca de 2,000 pacientes encontraron que las cepas probióticas reducen la incidencia de neumonía asociada al ventilador. Pero la baja calidad de la evidencia y los resultados contradictorios entre los diferentes estudios exigen ECA adicionales bien realizados.

Cabe señalar que no todos los probióticos, incluso aquellos con beneficios gastrointestinales, necesariamente contribuyen en todos los sentidos a reducir el riesgo de infección respiratoria. Por

ejemplo, *Lactobacillus rhamnosus* GG y *Bifidobacterium animalis* sp. Lactis puede contribuir a los beneficios intestinales, pero no reduce la cantidad de virus en la nasofaringe. En la Tabla 1 se proporcionan ejemplos de productos que podrían considerarse, dependiendo de la disponibilidad en un país determinado.

Products	Basis for inclusion	When to administer	References
<i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001; DanActive/Actimel Fermented drink, Danone	Reduced incidence and duration of RTIs	Once daily for duration of the pandemic	(12, 13)
<i>Lactobacillus gasseri</i> PA 16/8, <i>Bifidobacterium longum</i> SP 07/3, and <i>B. bifidum</i> MF 20/5; Tribion harmonis, Merck	Lowering duration and severity of flu-like illness	Once daily for duration of the pandemic	(16)
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG; Culturelle or other brand names	For digestive health and gut barrier integrity, and prevention of viral RTIs	One capsule daily for duration of the pandemic	(17)
<i>Lactobacillus plantarum</i> DR7; Malaysia	Prevention of upper RTIs, immune modulation	2 g sachet per day for duration of pandemic	(25)
<i>Bifidobacterium breve</i> Yakult, and <i>Lactobacillus casei</i> Shirota; available as fermented drinks	Lower incidence of ventilator-associated pneumonia	One of each day for duration of the pandemic	(26)
<i>Bifidobacterium longum</i> BB536; Morinaga, and sold in many formulations	Enhances innate immunity, prevents influenza infection	One each day for duration of the pandemic	(19)
<i>Pediococcus pentosaceus</i> 5-33:3, <i>Leuconostoc mesenteroides</i> 32-77:1, <i>L. paracasei</i> ssp. <i>paracasei</i> 19, <i>L. plantarum</i> 2,362 plus inulin, oat bran, pectin, and resistant starch; Medipharm, Sweden	To reduce rate of SIRS, infections, sepsis, days of stay in the intensive care unit, days under mechanical ventilation, and mortality	For COVID-19 patients	(27)

A list of probiotics available in Canada for various health issues; www.probioticchart.ca
A list of probiotics available in the USA for various health issues; www.usprobioticguide.com

We must emphasize that none have been tested or proven to have an effect against SARS-CoV2, the virus causing COVID-19, nor are they proven treatments or cures for this condition.

Bases mecanicistas para la acción de los probióticos para prevenir infecciones y relevancia para Covid-19

Los mecanismos que podrían explicar el éxito clínico de los probióticos incluyen la mejora de la barrera epitelial intestinal, la competencia con los patógenos por nutrientes y la adhesión al epitelio intestinal, la producción de sustancias antimicrobianas y la modulación del sistema inmunitario del huésped. Un ECA de 55 bebés mostró que la suplementación enteral con una combinación de *Bifidobacterium bifidum* y *Streptococcus thermophilus* redujo la incidencia de diarrea y desprendimiento de rotavirus, un efecto que se ha confirmado en estudios posteriores. Esto indicaría interferencia con la entrada viral en las células y/o inhibición de la replicación viral en el intestino. Si bien este mecanismo puede tener un papel en la reducción de la diseminación del coronavirus a través del intestino, las cepas probióticas no se administraron al tracto respiratorio. Entonces, la inhibición directa puede parecer imposible en este sitio. Dicho esto, los pulmones tienen su propia microbiota y se ha descrito una conexión intestino-pulmón mediante la cual las interacciones huésped-microbio, microbio-microbio e inmunitario pueden influir en el curso de las enfermedades respiratorias.

Las ITR como la influenza están asociadas con un desequilibrio en las comunidades microbianas de las vías respiratorias y gastrointestinales. Esta disbiosis puede alterar la función inmune posterior y predisponer a una infección bacteriana secundaria. Como los informes de China indican que COVID-19 podría estar asociado con una disbiosis intestinal que causa inflamación y una peor respuesta a los patógenos, existe el caso de las cepas probióticas que restauran la homeostasis

intestinal. Es factible que las cepas probióticas administradas por vía oral puedan influir aún más en este eje intestino-pulmón, ya que algunas pueden migrar desde el intestino a sitios distantes, como el seno para tratar la mastitis.

El microbioma intestinal tiene un impacto crítico en las respuestas inmunes sistémicas y las respuestas inmunes en sitios distantes de la mucosa, incluidos los pulmones. La administración de ciertas bifidobacterias o lactobacilos tiene un impacto beneficioso sobre la eliminación del virus de la influenza del tracto respiratorio. Las cepas probióticas mejoran los niveles de interferones 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 los pulmones. También hay evidencia de que las cepas probióticas modifican el equilibrio dinámico entre las citocinas proinflamatorias e inmuno-reguladoras que permiten la eliminación viral y minimizan el daño a los pulmones mediado por la respuesta inmune. Esto podría ser particularmente relevante para prevenir el SDRA, una complicación importante de COVID-19. Un ECA con *Lactobacillus plantarum* DR7 mostró la supresión de las citocinas proinflamatorias plasmáticas (IFN- γ , TNF- α) en adultos de mediana edad, y la mejora de las citocinas antiinflamatorias (IL-4, IL-10) en adultos jóvenes, junto con niveles reducidos de peroxidación plasmática y estrés oxidativo. Dada la tormenta de citoquinas que parece ocurrir en muchos pacientes con COVID-19, este tipo de modulación puede resultar muy importante. La forma en que las cepas probióticas administradas por vía oral contribuyen a esto parece implicar la respuesta inmune que emana del intestino, un punto focal de las defensas del organismo. Por lo tanto, las cepas probióticas documentadas para mejorar la integridad de las uniones estrechas, por ejemplo, a través del aumento de butirato, un combustible para los colonocitos, en teoría podría reducir la invasión de SARS-Cov-2.

La evidencia de la actividad antiviral de las cepas probióticas contra los virus respiratorios comunes, incluida la gripe, el rinovirus y el virus sincitial respiratorio proviene de estudios clínicos y experimentales. Si bien ninguno de estos efectos o mecanismos se han probado en el nuevo virus SARS-CoV-2, esto no debería negarse teniendo en cuenta este enfoque, especialmente cuando se han informado los efectos de los probióticos contra otras cepas de coronavirus. Además, los pacientes mueren por infecciones bacterianas secundarias. Un estudio reciente en ratones ha demostrado que la administración oral de *Lactobacillus acidophilus* CMCC878, comenzó 24 h después de la inoculación pulmonar de *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* redujo la carga bacteriana en los pulmones y disminuyó el daño pulmonar y la inflamación sistémica.

Seguridad de los probióticos

Los probióticos son generalmente seguros, incluso en las poblaciones más vulnerables y en entornos de cuidados intensivos. Se han producido casos de bacteriemia y fungaemia asociadas a probióticos en ocasiones extremadamente raras, principalmente en pacientes prematuros e inmunocomprometidos tratados con preparaciones que carecen de un control de calidad adecuado. En lugar de considerar a los pacientes de cuidados intensivos demasiado enfermos para

recibir terapia con probióticos y prebióticos, los ECA de probióticos para la prevención de la neumonía asociada al ventilador proporcionan una razón para considerarlos. Además, en un ECA de 65 pacientes críticamente enfermos, con ventilación mecánica y traumatismos múltiples, el simbiótico *Pediococcus pentosaceus* 5-33: 3, *Leuconostoc mesenteroides* 32-77: 1, *L. paracasei ssp. paracasei* 19, *L. plantarum* 2,362 más inulina, salvado de avena, pectina y almidón resistente resultaron en una tasa reducida de infecciones, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, menos días de estadía en la unidad de cuidados intensivos, menos días bajo ventilación mecánica y menor mortalidad

Resumen

En resumen, las cepas probióticas administradas por vía oral pueden reducir la incidencia y la gravedad de las infecciones del tracto respiratorio superior virales. En un momento en que los médicos usan medicamentos anti-COVID-19 con pocos datos, las cepas probióticas documentadas para actividades antivirales y respiratorias (no imitaciones indocumentadas de baja calidad) deberían formar parte del arsenal para reducir la carga y la gravedad de esta pandemia. Los fondos del gobierno se están utilizando para probar numerosos medicamentos, pero lo que es igual de importante, deberían financiar los ensayos con probióticos. Además, se debe recomendar el uso de prebióticos reconocidos (por ejemplo, fructanos, galactanos) para mejorar la propagación de cepas probióticas y microbios benéficos indígenas como parte de la estrategia general para aplanar la curva.

Fuente:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2020.00186/full>