

**UNIVERSIDAD POPULAR AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE PUEBLA**



DECANATO DE CIENCIAS DE LA SALUD

FACULTAD DE NUTRICIÓN

**PROBIÓTICOS COMO TERAPIA NUTRICIONAL
Y EL IMPACTO AL EJE INTESTINO-PULMÓN:
UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Tesis

Para obtener el Grado de:

Maestra en Nutrición Clínica

Presenta:

Gladys Flores Trejo

Directora:

MCA. Diana Morales Koelliker

Puebla, Pue., México

Primavera 2022



UPAEP – Secretaría General

Dirección General de Apoyos Académicos

Dirección del Centro de Recursos para el Aprendizaje y la Investigación.

Biblioteca Central - **Karol Wojtyla**

Tesis Digitales Restricciones de uso:

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de textos, imágenes, gráficas, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente de donde la obtuvo mencionando el autor o autores involucrados en el documento.

Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice general

Resumen	4
1 Introducción	5
2 Objetivo general	7
3 Metodología	8
4 Resultados	
4.1 Microbiota intestinal	10
4.2 Probióticos	11
4.3 Eje intestino-pulmón	13
4.4 Probióticos en el manejo de enfermedades pulmonares	14
4.4.1 Asma	15
4.4.2 COVID-19	19
4.4.3 Infecciones respiratorias	24
4.4.4 Influenza	27
4.4.5 Neumonía	29
4.4.6 Rinitis alérgica	31
5 Perspectivas futuras	35
6 Conclusión	36
7 Referencias bibliográficas	37

Índice de tablas

Tabla I	Investigaciones del uso de probióticos en asma en modelos animales	20
Tabla II	Investigaciones del uso de probióticos en asma en modelos animales (continuación)	21
Tabla III	Investigaciones del uso de probióticos en asma en modelos animales (continuación)	22
Tabla IV	Investigaciones del uso de probióticos en asma en modelos humanos (continuación)	23
Tabla V	Investigaciones del uso de probióticos en la infección por SARS-CoV-2 en modelos humanos	25
Tabla VI	Investigaciones del uso de probióticos en las infecciones respiratorias en modelos humanos	28
Tabla VII	Investigaciones del uso de probióticos en la infección por influenza en modelos animales	30
Tabla VIII	Investigaciones del uso de probióticos en la infección por neumonía en modelos animales	32
Tabla IX	Investigaciones del uso de probióticos en la infección por neumonía en modelos humanos (continuación)	32
Tabla X	Investigaciones del uso de probióticos en rinitis alérgica en modelos animales	34
Tabla XI	Investigaciones del uso de probióticos en rinitis alérgica en modelos humanos (continuación)	34

Resumen

En los últimos años se ha descrito la existencia del eje intestino-pulmón resultado de las interacciones microbianas e inmunes entre los distintos componentes de la microbiota intestinal y el pulmón, órganos anatómicamente distintos cuya comunicación involucra a ambos sistemas de una manera bidireccional. La microbiota intestinal influye en la salud del huésped y los cambios en la composición bacteriana de ésta repercuten particularmente en el intestino y están relacionadas con varias alteraciones del funcionamiento integral del sistema, que conducen a una respuesta inmunitaria deteriorada. Se ha demostrado que los probióticos son benéficos en la prevención y/o tratamiento de enfermedades inflamatorias y podrían ser un tratamiento eficaz para las enfermedades respiratorias. Esta revisión señala el papel benéfico de la administración de probióticos como terapia coadyuvante en enfermedades pulmonares como asma, COVID-19, infecciones respiratorias, influenza, neumonía y rinitis alérgica. Los resultados generales de los estudios incluidos en esta revisión mostraron un efecto positivo de los probióticos, principalmente *Lactobacillus paracasei*, *L. rhamnosus*, *L. fermentum*, *L. plantarum*, *L. helveticus*, *L. Casei Shirota* y *L. reuteri*, así como, *Bifidobacterium adolescentis*, *B. longum*, *B. infantis* y *B. breve* donde la terapia con uno o más de ellos demostró la reducción de la duración de los síntomas nasales, del número de exacerbaciones pulmonares, los niveles de biomarcadores inflamatorios y una mejora significativa de los síntomas gastrointestinales y/o en la calidad de vida en modelos animales o en estudios clínicos con humanos.

Palabras clave: Eje intestino-pulmón, Probióticos, Asma, COVID-19, Infecciones respiratorias, Influenza, Neumonía, Rinitis alérgica.

1. Introducción

En estudios recientes (Bingula *et al.*, 2018; Anand *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2020; Sencio *et al.*, 2021) se ha comenzado a describir la relación existente entre la microbiota intestinal y el pulmón, ahora reconocida como eje intestino-pulmón, y a pesar de que la composición anatómica de ambos es distinta, pueden influirse mutuamente. El impacto de las enfermedades respiratorias a la salud ha llevado a investigar la influencia de la microbiota intestinal sobre estas debido a que los cambios ocurridos en la microbiota intestinal después de la infección pulmonar siguen sin estar claros (Groves *et al.*, 2018). Los estudios en modelos animales de infecciones pulmonares han permitido analizar los efectos de los virus respiratorios en la microbiota intestinal. Sin embargo, aún son pocos los estudios que han analizado las alteraciones de la microbiota intestinal en humanos donde se ha podido observar que la microbiota intestinal tiene un papel importante en la inmunidad pulmonar y la defensa del huésped contra las infecciones respiratorias virales (Sencio *et al.*, 2021). Actualmente se sigue estudiando la estrecha relación del eje intestino-pulmón y los estudios se enfocan en probar las nuevas estrategias terapéuticas administrando antibióticos, probióticos, prebióticos, productos naturales o dietas en las distintas enfermedades pulmonares (Zhang *et al.*, 2020). La administración de probióticos ha resultado útil para mejorar la salud y la inmunidad en general debido a que tienen actividad antimicrobiana, antiinflamatoria e incluso anticancerígena, por lo que pueden ayudar a recuperar la microbiota intestinal desequilibrada (Kim *et al.*, 2019). Ensayos clínicos han sugerido un efecto positivo del uso de probióticos sobre las alergias e infecciones respiratorias en niños, adultos y adultos mayores.

La presente revisión es una novedosa herramienta de atención nutricional dirigida a los profesionales de la salud, en específico de la nutrición. Este documento de evidencia científica de consulta puede ser usado como fundamento para la toma de decisiones respecto al uso de probióticos como terapia nutricia en la prevención y/o tratamiento de enfermedades inflamatorias respiratorias. Con la finalidad de posibilitar una óptima comprensión lectora, ampliar el espectro de los idiomas utilizados en las revisiones y por ende aumentar el alcance de difusión, beneficiando a un mayor número de profesionales de la salud para la toma de decisiones respecto al tratamiento

con probióticos de pacientes con enfermedades respiratorias además de tener una visión general de cuáles son las tendencias actuales del papel potencial de los probióticos y cómo afectan el eje intestino-pulmón se ha escrito esta revisión en el idioma español.

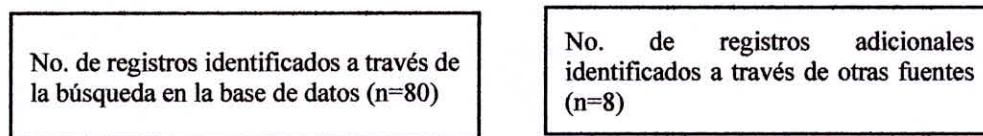
2. Objetivo

Recopilar la evidencia actual sobre el efecto de la terapia nutricional con probióticos en el eje intestino-pulmón para que el profesional de la salud cuente con un documento de análisis en el idioma español.

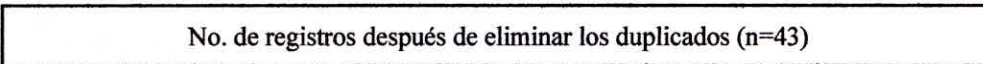
3. Metodología

Para la recopilación de los artículos originales de investigación se realizó una búsqueda electrónica en PubMed, Springer Link, PLOS y MDPI utilizando las siguientes palabras clave para ampliar la recuperación de artículos: probióticos, nutrición y probióticos, eje intestino-pulmón y enfermedades respiratorias. La búsqueda se limitó a publicaciones en los idiomas inglés y español. Se examinaron las referencias de los artículos identificados en búsqueda de estudios adicionales. La revisión incluyó estudios originales en los que se administraron una o varias cepas probióticas, investigaciones que evaluaron el consumo de probióticos y su asociación con las enfermedades respiratorias, además solo se consideraron las publicaciones que están dentro del sistema JCR. Se excluyeron otras revisiones sistemáticas o meta-análisis, estudios cuyos resultados no son concluyentes respecto al uso de probióticos como terapia alternativa. Así mismo, se excluyeron a las investigaciones que no describieron la metodología del estudio o que la metodología descrita no concuerda con los resultados, en análisis, la discusión o las conclusiones del estudio y los estudios originales publicados previo a 2017. Se diseñó una hoja de cálculo con datos de cada ensayo incluido. Se ingresó y evaluó información sobre el objetivo, metodología, análisis y resultados, alcances, limitaciones y conclusiones.

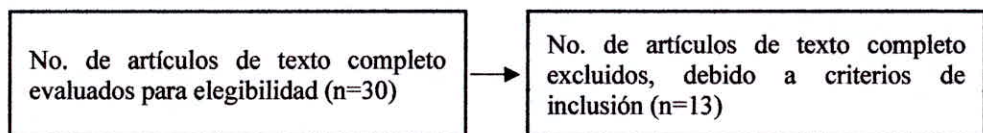
Identificación



Selección



Elección



Inclusión

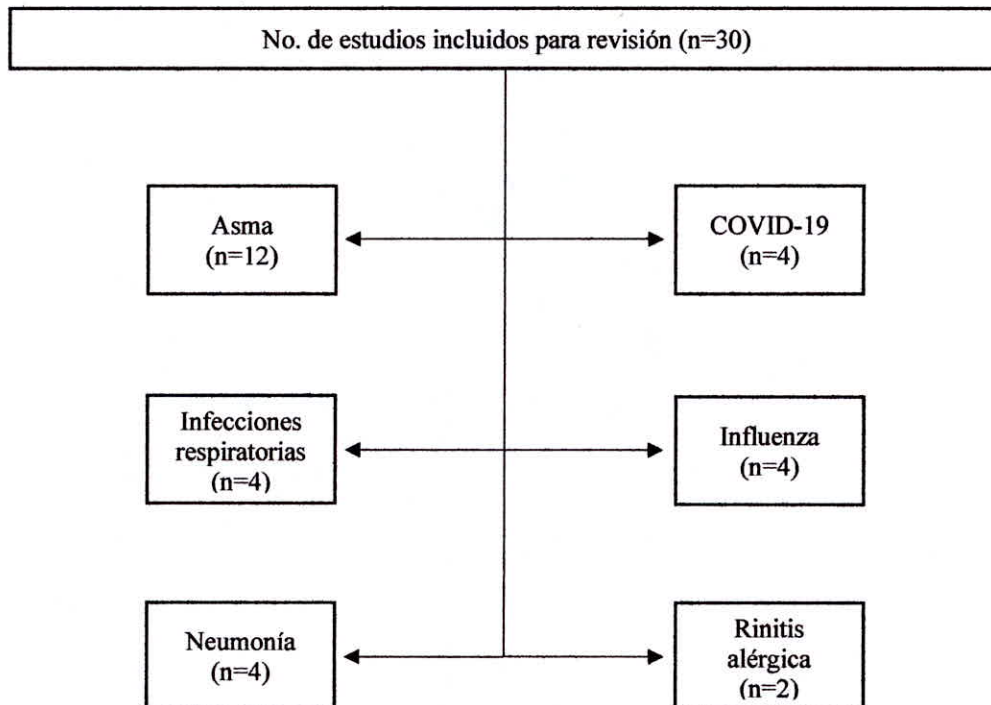


Figura 1. Diagrama de revisión sistemática para la selección e inclusión de los artículos (Adaptado de Liberati et al., 2009)

4. Resultados

4.1. Microbiota intestinal

Bacterias, arqueas, hongos, protozoos y virus, están presentes en y sobre todo el cuerpo humano siendo el intestino el órgano más densamente colonizado. La microbiota humana es un conjunto de varios microorganismos que habitan en el cuerpo humano y el microbioma es el conjunto de genes de todos esos microorganismos que conforman la microbiota. La composición de las bacterias del tracto gastrointestinal humano en su gran mayoría pertenece a los filos: Bacteroidetes, Firmicutes y Proteobacterias y el número de microorganismos varía entre las diferentes secciones: en el estómago 10^2 - 10^4 células/ml, en el intestino delgado 10^6 - 10^8 células/ml y en el intestino grueso hasta 10^{12} células/ml, el colon alberga las poblaciones más densas y metabólicamente activas (Dang *et al.*, 2019; Belkina *et al.*, 2021). Durante las diferentes etapas de la vida humana el microbioma intestinal sufre cambios que son dados por la colonización la cual es influenciada por el modo de parto al nacer, la alimentación al seno materno, la edad, la genética, las enfermedades, el uso de medicamentos, el medio ambiente, la zona geográfica y la dieta; factores que determinan la composición y la diversidad microbiana del intestino (Yang *et al.*, 2020; Belkina *et al.*, 2021).

La microbiota intestinal se considera un órgano esencial que está influenciado por factores genéticos y epigenéticos del huésped y se calcula que cerca del 40% de la reserva total de linfocitos se encuentra en el intestino, lo que sugiere un papel clave de la microbiota intestinal en la generación del sistema inmunológico y la funcionalidad (Luo *et al.*, 2017). Realiza diversas funciones en el huésped, incluido el desarrollo intestinal, la homeostasis y la protección contra bacterias patógenas, juega un papel importante en la degradación de carbohidratos complejos derivados de plantas, que no son digeridos por el huésped, además puede degradarse y producir ácidos orgánicos y ácidos grasos de cadena corta como propionato, acetato y butirato, quienes controlan la composición de la microbiota (Kim *et al.*, 2019).

El equilibrio simbiótico huésped-microbiota es muy sensible a factores intrínsecos y ambientales, los antecedentes genéticos del huésped, el uso de antibióticos, la dieta, la

presencia de alérgenos o agentes infecciosos, pueden alterar la composición de la microbiota hacia una disminución de la abundancia de especies bacterianas beneficiosas acompañadas de la proliferación de patógenas, lo que lleva a estado de disbiosis que altera la homeostasis inmune y tisular y puede provocar el agravamiento de la enfermedad o una mayor susceptibilidad a nuevos trastornos inflamatorios dentro y fuera del tracto gastrointestinal (Levy *et al.*, 2017; Dang *et al.*, 2019). La disbiosis representa un problema de salud y es un factor clave en una amplia gama de trastornos o enfermedades como asma, artritis, obesidad, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, cirrosis hepática, hígado graso no alcohólico, entre muchas más y está comprobado que la microbiota intestinal de los pacientes críticamente enfermos sufre alteraciones significativas, especialmente en la composición y número de bacterias dominantes (Shimizu *et al.*, 2018; Kim *et al.*, 2019; Aktas *et al.*, 2020). Comprender la interacción entre el sistema inmunitario y el microbioma es crucial para definir los efectos directos e indirectos de la inmunidad del huésped en las enfermedades provocadas por la disbiosis.

4.2. Probióticos

Los probióticos son los microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped y son utilizados como un complemento alimenticio que puede mejorar el equilibrio microbiano intestinal (Shimizu *et al.*, 2018; Spacova *et al.*, 2020). Generalmente son seguros, en poblaciones vulnerables incluso en entornos de cuidados intensivos; en pacientes prematuros e inmunodeprimidos se han presentado casos extremadamente raros de bacteriemia y fungemia asociados a probióticos relacionados con la falta de control de calidad (Baud *et al.*, 2020). Hoy por hoy los probióticos representan una alternativa para la prevención y el tratamiento de distintos padecimientos como son las enfermedades respiratorias, pero el efecto de los probióticos se delimita a la influencia de las diferentes cepas, dosis y curso del tratamiento, dado que la misma cepa puede tener distintos efectos (Li *et al.*, 2019). La evidencia científica avala los efectos benéficos de los probióticos estudiados en animales principalmente y en los humanos.

Los probióticos mejoran los síntomas clínicos y el curso de la enfermedad debido a que inhiben la adhesión bacteriana, producen compuestos antimicrobianos, tienen función de barrera mucosa mejorada y modulan las células inmunes innatas y adaptativas (Lee *et al.*, 2021). El efecto inmunomodulador de los probióticos se reconoce por la liberación de citocinas con interleucinas, interferones, factor de necrosis tumoral, factor de crecimiento transformante beta y quimiocinas de células inmunes como macrófagos, linfocitos, mastocitos, células epiteliales, granulocitos y células dendríticas que promueven la regulación del sistema inmunológico innato y adaptativo. A través de este mecanismo, los probióticos pueden disminuir las infecciones respiratorias por contaminación en personas sanas y hospitalizadas y proteger contra infecciones virales y bacterianas en los sistemas digestivo y respiratorio. Los probióticos pueden unirse a las superficies celulares e influir en la fase primaria de la infección viral al obstruir la unión viral a los receptores celulares (Manna *et al.*, 2021).

Actualmente la gran mayoría de los microorganismos reconocidos como probióticos son bacterias grampositivas, incluyen principalmente cepas seleccionadas de lactobacilos y bifidobacterias aunque recientemente también se han estudiado activamente otros grupos de bacterias del microbioma intestinal humano, conocidos como probióticos de próxima generación. Los probióticos y sus ingredientes son utilizados en la industria alimentaria y farmacéutica en productos alimenticios principalmente como productos fermentados, como suplementos dietéticos, a menudo de venta libre y como fármacos y su uso depende de los fabricantes de la cepa del probiótico así como de las indicaciones para su administración. Otros probióticos bacterianos, que aún se siguen estudiando, incluyen bacilos, enterococos, lactococos y estreptococos, además las bacterias que pueden ser probióticos potenciales incluyen algunas bacterias gramnegativas (Belkina *et al.*, 2021).

Los probióticos que integran a los géneros *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Saccharomyces* son los más utilizados y los siete tipos más comunes son *B. animalis subsp. animalis*, *B. animalis subsp. lactis*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *L. reuteri*, *L. casei* y *S. boulardii* (Khaled *et al.*, 2021). Los microorganismos probióticos pertenecientes

al género *Lactobacillus* son ampliamente utilizados, debido a que son seguros para el consumo. Además de los efectos benéficos que confieren a la salud gastrointestinal y metabólica los cuales han sido documentados, también regulan positivamente los parámetros inmunomoduladores en el intestino y los tejidos linfoides asociados a este, modulando las células inmunitarias T presentes en el intestino y otras superficies mucosas, incluidos los pulmones. Adicionalmente, actúan manteniendo la estabilidad de la microbiota intestinal mejorando su estructura y produciendo metabolitos benéficos para el huésped, inhibiendo el crecimiento de bacterias dañinas en el intestino, eliminando factores cancerígenos, mejorando la inmunidad y reduciendo el colesterol, entre otros (Xiang *et al.*, 2019; Chong *et al.*, 2019). Las investigaciones recientes (Belkacem *et al.*, 2017; Huang *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2018; d Ettorre *et al.*, 2020; Fangous *et al.*, 2021) sobre las funciones biológicas de la microbiota intestinal en la influencia de las enfermedades pulmonares como son asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis crónica, enfisema, cáncer de pulmón, neumonía, derrame pleural, virus e infecciones es amplia y se ha reconocido que las infecciones virales del tracto respiratorio provocan alteraciones en la microbiota intestinal (Khaled *et al.*, 2021).

4.3. Eje intestino pulmón

Los microorganismos que habitan en el intestino y los pulmones viven de manera mutualista con el huésped beneficiándose de un ambiente estable y rico en nutrientes. Bacteroidetes y Firmicutes son las comunidades microbianas que predominan en el intestino y a nivel de pulmón predominan Bacteroidetes, Firmicutes y Proteobacteria, a nivel de filo, las comunidades microbianas predominantes son similares, pero significativamente diferentes en especie (Zhang *et al.*, 2020). Los estudios sobre la microbiota pulmonar y la interconexión con otros sistemas y organismos están emergiendo (Bingula *et al.*, 2017). La relación entre la microbiota intestinal y el pulmón se basa en la teoría de la linfa intestinal que establece que la gran cantidad de macrófagos y otras células inmunes están presentes en la submucosa intestinal o los ganglios linfáticos mesentéricos, donde se encuentran la mayoría de las bacterias translocadoras. Si estas no son eliminadas mediante la defensa de primera línea, las bacterias supervivientes y los fragmentos de la pared celular o de proteínas de las

medida a futuras investigaciones del mecanismo antialérgico de LH2171 a nivel celular y molecular.

En otro estudio conducido por Zhang *et al.* (2018) se exploró el efecto benéfico inducido por *L. rhamnosus* GG sobre el cambio de la microbiota, para lo cual desarrollaron un modelo de ratón de inflamación alérgica de las vías respiratorias inducida por ovoalbúmina seguido de la administración oral de *L. rhamnosus* GG. Encontraron que el tratamiento fue eficaz para corregir el desequilibrio en la microbiota intestinal, se restableció la función pulmonar, los anticuerpos específicos se redujeron y se suprimió la infiltración de eosinófilos y neutrófilos en las vías respiratorias. Este estudio proporciona una nueva evidencia sobre el uso de probióticos en la inflamación alérgica de las vías respiratorias inducida por ovoalbúmina. Por otra parte, Spacova *et al.* (2019) investigaron el efecto del tratamiento intranasal con probióticos *L. rhamnosus* GG y *L. rhamnosus* GR-1 en un modelo de ratón de asma alérgica inducida por polen de abedul. Además, evaluaron la capacidad de las cepas para unirse y colonizar la mucosa nasal murina. La administración de *L. rhamnosus* GG redujo significativamente el recuento de eosinófilos así como los niveles de IL-5 e IL-13 en el tejido pulmonar así como una tendencia a la disminución de la IgG1 específica del alérgeno. Además, la colonización transitoria de vías respiratorias superiores fue diez veces mayor en comparación con *L. rhamnosus* GR-1 y se observó también que *L. rhamnosus* GG tiene capacidad de unión en las células de la mucosa nasal murina y en los macrófagos de las vías respiratorias. Resultados similares fueron reportados por Spacova *et al.* (2020) cuando administraron *L. rhamnosus* GR-1 de tipo salvaje y recombinante CMPG11250 como tratamiento preventivo del asma alérgica en un modelo murino inducido por polen de abedul. Se demostró que tanto la cepa recombinante como *L. rhamnosus* GR-1 impidieron el desarrollo de la hiperreactividad de las vías respiratorias ejerciendo un efecto benéfico sobre los parámetros inmunológicos, además no se observaron cambios en la composición del microbioma intestinal asociados y observados en animales asmáticos. Estos resultados apoyan la existencia del eje intestino-pulmón al observarse el vínculo entre la estabilidad de la función de las vías respiratorias y la resistencia de la composición del microbioma intestinal así como los efectos moduladores del probiótico. Del mismo modo Ghiamati Yazdi *et al.* (2020) administraron por vía oral: 1) *L. rhamnosus* GG como probiótico,

2) polvo de cúrcuma como prebiótico 3) *L. rhamnosus* GG y cúrcuma en polvo como un simbiótico en modelos murinos con asma inducida por ácaros del polvo doméstico. Los tres tratamientos mostraron efectos supresores sobre la función pulmonar y la inflamación de las vías respiratorias junto con citocinas relacionadas con Th2. Sin embargo, el simbiótico suprimió específicamente el desarrollo de la hiperreactividad de las vías respiratorias en respuesta a la metacolina y fue más efectivo en comparación con los otros tratamientos. Este estudio demostró los efectos benéficos de los probióticos y prebióticos en la supresión de las respuestas alérgicas y propone que un simbiótico puede tener un efecto superior que cualquier tratamiento aislado pero para poder determinar las vías de señalización por las cuales el simbiótico suprime la cascada inflamatoria es necesario investigar más a fondo este mecanismo, optimizar los tiempos de repetición y la duración del tratamiento. Li *et al.* (2020) investigaron el efecto de administrar oralmente seis especies de *Lactobacillus* en la prevención de asma en ratones BALB/c asignados en 6 grupos para recibir *L. rhamnosus*, *L. fermentum*, *L. casei*, *L. gasseri*, *L. salivarius*, *L. reuteri* o solución salina como placebo. Cada cepa de *Lactobacillus* atenuó en distintos grados la inflamación alérgica inducida en los ratones, sin embargo, *L. reuteri* mostró mayor eficacia dado que moduló géneros microbianos intestinales específicos como *Lactobacillus* y *Enterococcus*. También, se registró un aumento en la producción de butirato lo que permitió un alivio de la inflamación de las vías respiratorias y la respuesta Th2 en los tejidos pulmonares.

En los estudios realizados con bifidobacterias, Casaro *et al.* (2018) evaluaron el papel del tratamiento preventivo con *Bifidobacterium adolescentis* ATCC 15703 sobre la inflamación alérgica experimental de las vías respiratorias en dos cepas de ratón genéticamente diferentes. Se encontró que la administración oral de *B. adolescentis* ATCC 15703 tiene un efecto preventivo sobre la infiltración de eosinófilos en las vías respiratorias modulando la inflamación alérgica específicamente en ratones BALB/c pero no modificó la hiperreactividad de las vías respiratorias. En contraste, los ratones B6 no presentaron cambios significativos en el número de eosinófilos pero se encontró un aumento de leucocitos y neutrófilos totales en las vías respiratorias. Anteriormente en un estudio prospectivo, doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado Miraglia

Del Giudice *et al.* (2017) asignaron aleatoriamente en dos grupos a niños que padecían rinitis alérgica inducida por polen y asma, tratados con placebo (grupo A) y con un suplemento oral (grupo B) que contenía una mezcla de Bifidobacterias, *B. longum* BB536, *B. infantis* M-26 y *B. breve* M-16V. Todos los niños completaron el estudio y no se presentaron efectos adversos clínicamente relevantes en ambos grupos. Los resultados mostraron que en el grupo B se logró una mejora significativa de los síntomas y calidad de vida mientras que en el grupo A la sintomatología y calidad de vida empeoraron. La principal limitación de este estudio fue el pequeño número de participantes, por lo que es necesario confirmar sus resultados en un estudio multicéntrico.

4.4.2. COVID-19 por infección de SARS-CoV-2

COVID-19 es una enfermedad infecciosa emergente causada por un nuevo coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo 2 (SARS-CoV-2), este virus afecta principalmente al sistema respiratorio sin embargo, ya ha sido detectado en el esófago, el estómago, duodeno y recto en las muestras fecales de pacientes con COVID-19 (Peng *et al.*, 2021; de Oliveira *et al.*, 2021; d Ettorre *et al.* 2020) presentan los datos obtenidos de un estudio en adultos positivos a SARS-CoV-2 dónde se evaluó la administración diaria por vía oral de una formulación de probióticos (*Streptococcus thermophilus* DSM 32345, *L. acidophilus* DSM 32241, *L. helveticus* DSM 32242, *L. paracasei* DSM 32243, *L. plantarum* DSM 32244, *L. brevis* DSM 27961, *B. lactis* DSM 32246, *B. lactis* DSM 32247) más el tratamiento farmacológico estándar. Se encontró que en un periodo de 24-48 horas después de la administración de probióticos los pacientes presentaron una mejoría significativa de los signos y síntomas relacionados a COVID-19 como diarrea, fiebre, tos, disnea, astenia, mialgia. Los resultados presentados enfatizan la importancia del eje intestino-pulmón en el control de SARS-CoV-2. En esa misma línea Ivashkin *et al.* (2021) en un ensayo abierto controlado aleatorizado de un solo centro evaluaron el efecto de un probiótico de múltiples cepas en pacientes adultos y adultos mayores con COVID-19. El grupo experimental recibió Florasan-D (una mezcla de *Lactocaseibacillus rhamnosus* PDV 1705, *Bifidobacterium bifidum* PDV 0903 *Bifidobacterium longum* subsp. *Infantis* PDV 1911 y *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* PDV 2301). Se reporta que el

Tabla 1. Investigaciones del uso de probióticos en asma en modelos animales

Población de estudio	n	Tratamiento	Vía de administración	Probiótico	Duración del tratamiento	Principales resultados	Referencia
Ratones hembra BALB/c de 6 semanas de edad	8 ratones por grupo	Grupo control (PBS 200 µL/ratón/día)	Oral	<i>Lactobacillus paracasei</i> L9	20 días	L9 disminuyó significativamente IL-4, IL-5, IL-13, IL-17a y elevó los niveles de TGF-β e IFN-γ en el BALF.	Wang <i>et al.</i> , 2017
		OVA (PBS 200 µL/ratón/día)					
		OVA + filtro (PBS 200 µL/ratón/día)					
		OVA + PM2.5 (PBS 200 µL/ratón/día)					
		L9-L/P (200 µL PBS 4x10 ⁷ UFC/ratón/día)					
Ratones hembra BALB/c de 6 semanas de edad	6 ratones por grupo	L9-H/P (200 µL PBS 4x10 ⁹ UFC/ratón/día)	Oral	<i>Lactobacillus paracasei</i> HB89	42 días	Histamina y las citocinas INF-γ y TGF-β se secretaron en grandes cantidades, pero la IL-4, IL-5, IL-13, IL-17a se inhibieron, lo que redujo eficazmente la posibilidad de inducción del asma.	Lin <i>et al.</i> , 2020
		Control					
		OVA					
		OVA + PM 2.5					
		OVA + HB89 (200 µL PBS 2x10 ⁹ UFC/ratón/día)					
Ratas macho Wistar de 3 semanas de edad	8 ratas por grupo	OVA + PM2.5 + HB89 (200 µL PBS 2x10 ⁹ UFC/ratón/día)	Oral	<i>Lactobacillus paracasei</i>	16 días	Las diferentes dietas influyeron en el efecto de <i>L. paracasei</i> sobre la modulación de asma alérgica. La dieta rica en grasas indujo a la acumulación de eosinófilos en los pulmones de las ratas, mientras que la dieta rica en fibra mostró un efecto contrario	Xie <i>et al.</i> , 2021
		Con (Dieta básica + PBS)					
		Model (Dieta básica + PBS)					
		Probio (Dieta básica + PBS)					
		Hfiber (Dieta Hfiber + 1x10 ⁹ UFC de <i>L. paracasei</i>)					
		Hfat (Dieta Hfat + 1x10 ⁹ UFC de <i>L. paracasei</i>)					

IL-4, Interleucina 4; IL-5, Interleucina 5; IL-13, Interleucina 13; IL-17, Interleucina 17; TGF-β, Factor de crecimiento transformante beta; IFN-γ, Interferón gamma; BALF, Líquido de lavado broncoalveolar; PBS, Buffer fosfato salino; OVA, Ovoalbúmina.

Tabla II. Investigaciones del uso de probióticos en asma en modelos animales (continuación)

Población de estudio	n	Tratamiento	Vía de administración	Probiótico	Duración del tratamiento	Principales resultados	Referencia
Ratones hembra DO11.10 de 7 a 12 semanas de edad	33 ratones	Control (AIN-93G) LH2171 (AIN-93G + LH2171 al 1%)	Oral	<i>Lactobacillus helveticus</i> LH2171	6 semanas	LH2171 alivió los síntomas de alergia al polen sin embargo, no inhibió la producción de IgE específica de antígeno.	Makino <i>et al.</i> , 2019
Ratones macho BALB/c de 6 a 8 semanas de edad	NR	Control (0.2 ml SS; intraperitoneal) Grupo LGG (5x10 ⁸ UFC)	Oral	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	46 días	LGG induce un efecto protector en la inflamación alérgica de las vías respiratorias a través de la regulación de la microbiota intestinal, que podría promover la expresión de Tregs y CD103 + DCs en MLN para suprimir la inflamación Th2.	Zhang <i>et al.</i> , 2018
Ratones macho BALB/c de 5 a 6 semanas de edad	NR	Grupo PBS (PBS) <i>L. rhamnosus</i> GG CMP611261 (5x10 ⁸ UFC) <i>L. rhamnosus</i> GR-1 CMP611270 (5x10 ⁸ UFC)	Intranasal	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1	2 semanas	El tratamiento con <i>L. rhamnosus</i> GG produjo una disminución significativa de eosinófilos en el BAL, de los niveles de IL-13 e IL-5 en el pulmón y la hiperreactividad de las vías respiratorias.	Spacova <i>et al.</i> , 2019
Ratones macho BALB/c de 4 a 5 semanas de edad	5 a 7 ratones por grupo	Solución salina (PBS) Sin tratamiento previo (PBS) LGR-1 (1x10 ¹⁰ en 200 µL de PBS) CMPG11250 (1x10 ¹⁰ en 200 µL de PBS)	Intragástrica	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1 <i>Lactobacillus rhamnosus</i> CMPG11250	6 semanas	<i>L. rhamnosus</i> CMPG11250 evitó la elevación del recuento total de células en las vías respiratorias, el recuento de linfocitos y los niveles de IL-1β en los pulmones, mientras que <i>L. rhamnosus</i> GR-1 de tipo salvaje inhibió la eosinofilia en las vías respiratorias.	Spacova <i>et al.</i> , 2020

PBS, Buffer fosfato salino; SS, Solución salina; MLN, Ganglio linfático mesentérico; BAL, Lavado broncoalveolar; IL-5, Interleucina 5; IL-13, Interleucina 13; IL-1β, Interleucina 1β; NR, No reportado.

Tabla III. Investigaciones del uso de probióticos en asma en modelos animales (continuación)

Población de estudio	n	Tratamiento	Vía de administración	Probiótico	Duración del tratamiento	Principales resultados	Referencia
Ratones macho BALB/c de 6 a 8 semanas de edad	6 ratones por grupo	PBS-PBS (200 µL PBS) HDM-PBS (200 µL PBS) HDM-CS (200 µL PBS) PBS-TP (TP 20 mg/kg) PBS-TP-LGG7 (TP 20 mg/kg + LGG 5x10 ⁷ UFC/ratón) HDM-LGG E5 (LGG 5x10 ⁵ UFC/ratón) HDM-LGG E7 (LGG 5x10 ⁷ UFC/ratón) HDM-TP (TP 20 mg/kg) HDM-TP-LGG5 (TP 20 mg/kg + LGG 5x10 ⁵ UFC/ratón) HDM-TP-LGG7 (TP 20 mg/kg + LGG 5x10 ⁷ UFC/ratón)	Oral	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	28 días	La administración oral del prebiótico, probiótico y simbiótico alivió la inflamación alérgica de las vías respiratorias	Ghiamati Yazdi et al., 2020
Ratones hembra BALB/c de 4 a 5 semanas de edad	6-7 ratones por grupo	Control Modelo <i>Lactobacillus rhamnosus</i> <i>Lactobacillus fermentum</i> <i>Lactobacillus casei</i> <i>Lactobacillus gasseri</i> <i>Lactobacillus salivarius</i> <i>Lactobacillus reuteri</i>	Oral	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> <i>Lactobacillus fermentum</i> <i>Lactobacillus casei</i> <i>Lactobacillus gasseri</i> <i>Lactobacillus salivarius</i> <i>Lactobacillus reuteri</i>	5 semanas	<i>L. reuteri</i> disminuyó las inmunoglobulinas séricas asociadas a las células Th2 y B; hubo un aumento de <i>Lactobacillus</i> y <i>Enterococcus</i> colónicos que se correlacionó con la mejora del entorno inmunitario pulmonar.	Li et al., 2020
Ratones BALB/c y C57BL/6 (B6) de 6 semanas de edad	NR	OVA/Salina OVA/BA (1x10 ⁸ UFC/ratón BALB/c) OVA/BA (1x10 ⁸ UFC/ratón C57BL6)	Intragástrica	<i>B. adolescentis</i> ATCC 15703	36 días	<i>B. adolescentis</i> ATCC 15703 moduló la inflamación alérgica de las vías respiratorias y la afluencia de eosinófilos a las vías respiratorias, en los ratones BALB/c pero no en los ratones B6.	Casaro et al., 2018

PBS, Buffer fosfato salino; LGG, *Lactobacillus rhamnosus*; BA, *Bifidobacterium adolescentis*; NR, No reportado.

Tabla IV. Investigaciones del uso de probióticos en asma en modelos humanos (continuación)

Población de estudio	n	Tratamiento	Vía de administración	Probiótico	Duración del tratamiento	Principales resultados	Referencia
40 niños de 4 a 17 años	40 niños	Grupo A: placebo	Oral	<i>B. longum</i> BB536	8 semanas	La mezcla de probióticos mejoró significativamente los síntomas nasales y la calidad de vida en comparación con el placebo.	Miraglia Del Giudice <i>et al.</i> , 2017
		Grupo B: probiótico (<i>B. longum</i> 3x10 ⁸ UFC + <i>B. infantis</i> 1x10 ⁸ UFC + <i>B. breve</i> 1x10 ⁸ UFC)		<i>B. infantis</i> M-63 <i>B. breve</i> M-16V			
160 niños de 6 a 18 años	40 niños por grupo	Placebo	Oral	<i>Lactobacillus paracasei</i> GMNL-133	3 meses	El consumo de LP, LF y LP + LF produjo una menor gravedad del asma, pero puntuaciones C-ACT más altas. El grupo LP + LF demostró un aumento de la PEFr y una disminución de los niveles de IgE.	Huang <i>et al.</i> , 2018
		LP (<i>L. paracasei</i> GMNL-133)		<i>Lactobacillus fermentum</i> GM-090			
		LF (<i>L. fermentum</i> GM-090)		<i>Lactobacillus fermentum</i> GM-090			
		LP + LF (<i>L. paracasei</i> + <i>L. fermentum</i>)					

C-ACT, Puntuaciones de la prueba de control del asma infantil; PEFr, Tasas de flujo espiratorio máximo; IgE, Inmunoglobulina E.

probiótico no tuvo efectos significativos sobre la mortalidad, el curso de la enfermedad, el desarrollo de lesión hepática, la disfunción renal y los biomarcadores inflamatorios, sin embargo, si acortó la duración de la diarrea asociada a COVID-19. En otro estudio de cohorte observacional retrospectivo realizado por Ceccarelli *et al.* (2021) reportan los resultados del uso de Sivomixx® (*Streptococcus thermophilus* DSM 32245, *Bifidobacterium lactis* DSM 32246, *Bifidobacterium lactis* DSM 32247, *Lactobacillus acidophilus* DSM 32241, *Lactobacillus helveticus* DSM 32242, *Lactobacillus paracasei* DSM 32243, *Lactobacillus plantarum* DSM 32244, y *Lactobacillus brevis* DSM 27961) en individuos infectados por SARS-CoV2 que recibieron el mejor tratamiento disponible; encontrando que después de la administración del probiótico se redujo la progresión de la enfermedad y la mortalidad disminuyó en comparación con quienes no recibieron terapia probiótica destacando así el papel de la terapia probiótica en el tratamiento de pacientes hospitalizados por COVID-19. Li *et al.* (2021) en su estudio retrospectivo de un solo centro compararon las características epidemiológicas y clínicas de pacientes graves con COVID-19 con y sin tratamiento de probióticos el cual consistió en tabletas orales de *Bifidobacterium* combinado, comprimidos de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* vivos combinados y cápsulas entéricas de *Bacillus subtilis* y *Enterococcus Faecium* vivos combinados. Los linfocitos T totales, las células NK y los linfocitos B aumentaron en el grupo con tratamiento de probióticos, sin embargo, los niveles de IL-6 no disminuyeron mientras que la relación CD4+/CD8 se mantuvo dentro del rango normal mientras que en el otro grupo aumentó. Algunos de estos estudios parecen probar que los probióticos tienen la capacidad de moderar la inmunidad y disminuir la incidencia de la infección en pacientes con COVID-19.

4.4.3. Infecciones respiratorias

Las infecciones del tracto respiratorio superior representan uno de los problemas de salud más comunes; afectan a las vías respiratorias desde las fosas nasales hasta las cuerdas vocales, siendo el resfriado común, la otitis media, la faringitis, la laringitis y la sinusitis las principales enfermedades infecciosas (Lau *et al.*, 2017; Chong *et al.*, 2019). En un estudio aleatorizado doble ciego paralelo controlado con placebo (Lau *et al.*, 2017) se evaluaron los efectos de *Bifidobacterium longum* BB536 sobre la diarrea

Tabla V. Investigaciones del uso de probióticos en la infección por SARS-CoV-2 en modelos humanos

Población de estudio	n	Tratamiento	Vía de administración	Probiótico	Duración del tratamiento	Principales resultados	Referencia
70 adultos positivos a la prueba de SARS-CoV-2	OB- (42)	OB- (tratamiento anti-COVID-19)	Oral	<i>Streptococcus thermophilus</i> DSM 32245, <i>Lacidophilus</i> DSM 32241, <i>L. helveticus</i> DSM 32242, <i>L. paracasei</i> DSM 32243, <i>L. plantarum</i> DSM 32244, <i>L. brevis</i> DSM 27961, <i>B. lactis</i> DSM 32246, <i>B. lactis</i> DSM 32247.	14 días	Después de administrar los probióticos la diarrea, fiebre, tos, disnea, astenia y mialgia asociados a COVID-19 mejoraron significativamente, se reporta también que el riesgo a desarrollar insuficiencia respiratoria fue 8 veces menor en este grupo.	d Eitorre <i>et al.</i> , 2020
	OB+ (28)	OB+ (tratamiento anti-COVID-19 + probióticos)					
Adultos de 18 a 75 años positivos a la prueba de SARS-CoV-2	CON (101)	CON (Antibióticos)	Oral	<i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i> PDV 1705, <i>Bifidobacterium bifidum</i> PDV 0903, <i>Bifidobacterium longum subsp. infantis</i> PDV 1911 y <i>Bifidobacterium longum subsp. longum</i> PDV 2301	14 días	El probiótico no tuvo un efecto significativo sobre la mortalidad y cambios en la mayoría de los biomarcadores en COVID-19. Sin embargo, fue eficaz para tratar la diarrea asociada a COVID-19	Ivashkin <i>et al.</i> , 2021
	PRO (99)	PRO (Florasán-D + antibióticos)					
200 adultos con neumonía grave por COVID-19	BAT (112)	BAT	Oral	<i>Streptococcus thermophilus</i> DSM 32245, <i>Bifidobacterium lactis</i> DSM 32246, <i>Bifidobacterium lactis</i> DSM 32247, <i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM 32241, <i>Lactobacillus helveticus</i> DSM 32242, <i>Lactobacillus paracasei</i> DSM 32243, <i>Lactobacillus plantarum</i> DSM 32244, y <i>Lactobacillus brevis</i> DSM 27961	52 días	Hubo una reducción en la progresión a enfermedad grave y la probabilidad de supervivencia mejoró significativamente en el grupo BAT+Sivomixx® en comparación con el grupo BAT.	Ceccarelli <i>et al.</i> , 2021
	BAT + Sivomixx® (88)	BAT + Sivomixx®					
311 pacientes graves por COVID-19	Grupo no probiótico (188)	Grupo no probiótico (medicación empírica)	Oral	Tabletas orales de <i>Bifidobacterium combinado</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Enterococcus</i> y <i>Bacillus</i> (<i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Dung enterococcus</i> , <i>Bacillus cereus</i>); Comprimidos de <i>Bifidobacterium</i> y <i>Lactobacillus</i> vivos combinados (<i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i>) y Cápsulas entéricas de <i>Bacillus subtilis</i> y <i>Enterococcus Faecium</i> vivos combinados.	12.94 días (Media)	Los linfocitos T totales, las células NK y los linfocitos B aumentaron en el grupo con tratamiento de probióticos, sin embargo, los niveles de IL-6 no disminuyeron mientras que la relación CD4+/CD8 se mantuvo dentro del rango normal mientras que en el otro grupo aumentó.	Li <i>et al.</i> , 2021
	Grupo probiótico (123)	Grupo probiótico (medicación empírica + probióticos)					

SAR-CoV-2, Enfermedad por el nuevo coronavirus COVID-19; OB, Bacterioterapia oral; BAT, Best Available Therapy; Células NK, Células Natural Killer; IL-6, Interleucina 6; CD4, Linfocitos T CD4; CD8, Linfocitos T CD8.

y las enfermedades de las vías respiratorias superiores en niños. Encontraron que después de la administración de BB536 disminuyó la duración de los síntomas como el dolor de garganta, la fiebre, la secreción nasal y la tos en comparación con el placebo. Además, el probiótico contribuyó a modular la microbiota y en el análisis a nivel de filo se observaron cambios en la abundancia significativa de los géneros *Faecalibacterium*; sin embargo, el probiótico no tuvo efectos significativos contra la diarrea. Posteriormente en un estudio en niños con infección recurrente del tracto respiratorio, Li *et al.* (2019) administraron tabletas de *Bifidobacterium* tetravaccine (*in vivo*), se encontró que el número de bifidobacterias y lactobacilos aumentaron significativamente en comparación con el grupo control del estudio. Durante el seguimiento a los participantes, las infecciones respiratorias agudas como bronquitis y neumonía fueron significativamente menores así como la duración de los episodios de tos y fiebre y la frecuencia de uso de antibióticos se redujeron. Por su parte, Lazou Ahrén *et al.* (2020) evaluaron la eficacia de administrar Probi Defendum® una combinación de *L. plantarum* HEAL9 y *Lactobacillus paracasei* 8700:2 para reducir la incidencia de infecciones del tracto respiratorio superior y el resfriado común en niños durante la temporada de frío. Después del tratamiento probiótico se reportó que hubo alivio de los síntomas en los niños, redujo los días de ausencia a las guarderías. Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en cuanto a la incidencia del resfriado común y en cuanto a la duración media de las infecciones del tracto respiratorio superior. De igual forma Chong *et al.* (2019) investigaron el efecto de administrar *L. plantarum* DR7 en un estudio aleatorizado doble ciego y controlado con placebo contra las infecciones del tracto respiratorio superior. Los participantes reportaron que después de administrar *L. plantarum* DR7 hubo una reducción en la duración de síntomas nasales y la incidencia de infecciones del tracto respiratorio superior, además, se redujeron las citocinas proinflamatorias plasmáticas como TNF- α e IFN- γ mientras que las citocinas antiinflamatorias IL-10 e IL-4 aumentaron en comparación con el placebo. Se encontró también, que se redujo la peroxidación plásmática y aumentaron las propiedades antioxidantes de los glóbulos rojos, DR7 mejoró la integridad del epitelio mucoso por lo que hubo una menor infiltración de antígenos. Los resultados indican que *Lactobacillus plantarum* DR7

podría proteger contra las infecciones del tracto respiratorio superior a través de mejorar las funciones inmunomoduladoras y antiinflamatorias.

4.4.4. Influenza

La influenza es una infección viral respiratoria aguda causada por virus de ARN, puede causar fiebre, mialgias y enfermedades graves como neumonía, miocarditis, encefalitis, eleva la morbilidad y mortalidad en niños, mujeres embarazadas y adultos mayores principalmente (Belkacem *et al.*, 2017; Lei *et al.*, 2017). En el estudio publicado por Asama *et al.* (2017) analizaron los efectos antivirales de la administración oral de *Lactobacillus kunkeei* YB38 en la prevención de la infección por el virus de la influenza en ratones BALB/c. La dosis más alta del probiótico indujo una mayor tasa de supervivencia en comparación con el grupo control, además de un aumento significativo en la secreción de IgA mientras que la producción de IL-6 disminuyó significativamente, por lo que se redujo el daño tisular pulmonar. En el estudio de Belkacem *et al.* (2017) se desarrolló un modelo de ratón de infección por influenza para investigar los mecanismos de protección que puede conferir la administración oral de *L. paracasei* CNCM I-1518. El consumo de esta cepa probiótica mejoró la salud en general de los ratones infectados, se observó también una menor acumulación de células inflamatorias en los pulmones y por ende se tuvo un mejor control de la infección evidenciando así su efecto benéfico en la regulación de la integridad del tejido de las vías respiratorias y en la defensa inmune después de la infección experimental con el virus de influenza. También en la infección por influenza, Kumova *et al.* (2019) utilizaron un modelo murino neonatal para demostrar que la administración intranasal de *L. rhamnosus* GG vivo y de una muestra de LGG tratada a 95 °C durante 2 días consecutivos antes de la infección por influenza son eficaces en la protección de los neonatos murinos al mejorar la supervivencia y estimular la transcripción de IFN de tipo I a las pocas horas del tratamiento. Adicionalmente, encontraron que la acción de *L. rhamnosus* GG depende del gen MyD88 y específicamente de TLR4. Lu *et al.* (2021) utilizaron el virus de la influenza A (H1N1) para inducir la infección en un modelo de ratón y evaluar los efectos de la administración oral de *Lactobacillus mucosae* DL3-9 (1025), *Bifidobacterium breve* GuXi-2016-6-7 (CCFM1026) y la combinación de ambas cepas (mix). Después de la

Tabla VI. Investigaciones del uso de probióticos en las infecciones respiratorias en modelos humanos

Población de estudio	n	Tratamiento	Vía de administración	Probiótico	Duración del tratamiento	Principales resultados	Referencia
Niños de 2 a 6 años	Placebo (110)	Placebo	Oral	<i>Bifidobacterium longum</i> BB536	10 meses	BB536 moduló la microbiota intestinal y contribuyó a mantener la abundancia de <i>Faecalibacterium</i>	Lau <i>et al.</i> , 2017
	BB536 (109)	BB536 (5×10^9 UFC de BB536)					
120 niños con RRTI	30 niños por grupo	Grupo control (tratamiento convencional)	Oral	<i>Bifidobacterium</i>	2 meses	<i>Bifidobacterium</i> mejoró el equilibrio microbiano intestinal y redujo la frecuencia de RTI.	Li <i>et al.</i> , 2019
		Grupo de remisión					
		Grupo activo					
		Grupo de intervención (tabletas de <i>Bifidobacterium</i>)					
109 adultos	Placebo (53)	Placebo (maltodextrina)	Oral	<i>Lactobacillus plantarum</i> DR7	12 semanas	DR7 induce efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios, promueve la integridad de la barrera de la mucosa	Chong <i>et al.</i> , 2019
	DR7 (56)	DR7 (1×10^9 UFC/sobre de DR7 + maltodextrina)					
106 niños	Placebo (58)	Placebo (maltodextrina)	Oral	<i>Lactobacillus plantarum</i> HEAL9	90 días	Probi Defendum® redujo la gravedad de los resfriados comunes en niños	Lazou Ahrén <i>et al.</i> , 2020
	Probi Defendum® (48)	Probi Defendum® (1×10^9 UFC/sobre)		<i>Lactobacillus paracasei</i> 8700:2			

PBS, Buffer fosfato salino; RTI, Infección del tracto respiratorio; RRTI, Infección recurrente del tracto respiratorio.

administración de *L. mucosae* 1025 y del mix se pudo observar una reducción significativa en el peso corporal, la sintomatología y la carga viral en los pulmones. La reducción significativa de neutrófilos y el aumento de linfocitos, así como de las expresiones de TLR7, MyD88, TRAF6 y TNF- α se asociaron a la cepa *B. breve* CCFM1026. También se encontró que el mix aumentó la expresión de la proteína antiviral MxA, y la abundancia de *Lactobacillus*, *Mucispirillum*, *Adlercreutzia*, *Bifidobacterium* en la microbiota intestinal a nivel de filo, de igual manera reguló el metabolismo de los ácidos grasos de cadena corta por lo que hubo un aumento de la producción de butirato.

4.4.5. Neumonía

La neumonía es una inflamación pulmonar causada principalmente por infecciones bacterianas o virales (Lee *et al.*, 2021), la infección por *Pseudomonas aeruginosa* es letal especialmente entre los pacientes de la unidad de cuidados intensivos o pacientes con enfermedades respiratorias crónicas como la fibrosis quística a pesar del uso de terapia con antibióticos. Por ello, surge la necesidad de desarrollar tratamientos alternativos eficaces entre ellos, la administración de probióticos especialmente los *Lactobacillus* que han demostrado su capacidad protectora en las infecciones pulmonares (Fangous *et al.*, 2021). Siendo así Li *et al.* (2018) administraron *Lactobacillus casei Shirota* en niños con diagnóstico de neumonía respiratoria rápida, la asignación de grupos fue aleatoria en dos grupos que recibieron Amoxicilina-sulbactam por vía intravenosa y placebo así como el probiótico más el medicamento. Se reporta que la administración oral de *L. casei Shirota* en combinación con el medicamento redujeron significativamente los niveles de TNF- α e IFN- γ en suero lo que suprimió la inflamación y redujo considerablemente la incidencia de fracaso del tratamiento. Tampoco se observaron reacciones adversas a los tratamientos. De igual forma, Guo *et al.*, (2018) evaluaron el efecto de la administración oral de *L. casei Shirota* en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego y controlado con placebo en adultos mayores que presentaron fractura de una costilla que consumieron leche descremada más el probiótico al día siguiente de la lesión. Los resultados indican que

Tabla VII. Investigaciones del uso de probióticos en la infección por influenza en modelos animales

Población de estudio	n	Tratamiento	Vía de administración	Probiótico	Duración del tratamiento	Principales resultados	Referencia
Ratones hembra BALB/c de 6 semanas de edad	20 ratones por grupo	Control (solución salina) 10mg/kg <i>L. kunkeei</i> YB38 100mg/kg <i>L. kunkeei</i> YB38	Oral	<i>Lactobacillus kunkeei</i> YB38	21 días	Aumento de IgA y disminución de IL-6 en el epitelio respiratorio.	Asama <i>et al.</i> , 2017
Ratones hembra BALB/c de 6 semanas de edad	Control (16) <i>L. paracasei</i> (15)	Grupo control (PBS) Grupo probióticos <i>L. paracasei</i> (2x10 ⁸ UFC/ ratón)	Oral	<i>Lactobacillus paracasei</i> CNCM I-1518	7 días	El consumo de <i>L. paracasei</i> CNCM I-1518 redujo la carga de influenza después de 3, 7 y 10 días de la infección viral y se observaron menos lesiones hemorrágicas en los pulmones de los ratones.	Belkacem <i>et al.</i> , 2017
Ratones C57BL/6 de 8 semanas de edad y de 3 días de nacidos	87 ratones	Myd88- control (Lactobacilli MRS) Myd88- pretratados con LGG (5µL de LGG 1x10 ⁸ UFC/2 días) Myd88- pretratados con LGG (95°C) (5µL de LGG 1x10 ⁸ UFC/2 días) C57BL/6 – control (Lactobacilli MRS) C57BL/6 – pretratados con LGG (5µL de LGG 1x10 ⁸ UFC/2 días)	Intranasal	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ATCC 53103	2 días	El pretratamiento con LGG regula específicamente las vías del IFN de tipo I.	Kumova <i>et al.</i> , 2019
Ratones hembra ICR de 3 semanas de edad	48 ratones (8/grupo)	Grupo control (solución salina estéril 0.2ml/día) Grupo modelo (solución salina estéril 0.2ml/día) Grupo Ribavirina (ribavirin 0.2ml/día) Grupo L1025 (<i>L. mucosae</i> 1025 0.2ml/día) Grupo CCFM1026 (<i>B. breve</i> CCFM1026 0.2ml/día) Grupo mix (<i>L. mucosae</i> + <i>B. breve</i> 0.2ml/día)	Oral	<i>Lactobacillus mucosae</i> 1025 <i>Bifidobacterium breve</i> CCFM1026	19 días	<i>L. mucosae</i> 1025 redujo la carga viral en los pulmones, <i>B. breve</i> CCFM1026 reguló las respuestas inmunitarias y el mix disminuyó la carga viral y aumentó la expresión de MxA.	Lu <i>et al.</i> , 2021

IgA, inmunoglobulinas tipo A; IL- 6, interleucina 6; PBS, Buffer fosfato salino; LGG, *Lactobacillus rhamnosus*; IFN de tipo I, interferón de tipo I; MxA, proteína de resistencia a los mixovirus 1.

Tabla VIII. Investigaciones del uso de probióticos en la infección por neumonía en modelos animales

Población de estudio	n	Tratamiento	Vía de administración	Probiótico	Duración del tratamiento	Principales resultados	Referencia
67 ratones C57BL/6 de 6 a 8 semanas de edad	Control L.rff (8)	Control L.rff (SS + L.rff)	Intranasal	L.rff (<i>L. rhamnosus</i> 2C, <i>L. fermentum</i> 9C y <i>L. fermentum</i> 10C)	18 horas	Ambas mezclas de lactobacilos mejoraron significativamente la supervivencia de los ratones durante 7 días.	Fangous <i>et al.</i> , 2021
	Control L.psb (8)	Control L.psb (SS + L.psb)					
	Control PAO1 (17)	Control PAO1 (SS)					
	L.psb + PAO1 (17)	L.psb + PAO1 (10µL/orificio nasal de L.psb)					
	L.rff + PAO1 (17)	L.rff + PAO1 (10µL/orificio nasal de L.rff)					

SS, solución salina; PAO1, *Pseudomonas aeruginosa* PAO1.

Tabla IX. Investigaciones del uso de probióticos en la infección por neumonía en modelos humanos (continuación)

Población de estudio	n	Tratamiento	Vía de administración	Probiótico	Duración del tratamiento	Principales resultados	Referencia
428 niños de 2 a 48 meses de edad diagnosticados con neumonía	AS + placebo (213)	AS + placebo (AS IV. + Leche descremada)	Oral	<i>Lactobacillus Casei Shirota</i>	3 días	AS intravenoso y la suplementación oral de LcS mejoró el resultado del tratamiento contra la neumonía infantil	Li <i>et al.</i> , 2018
	AS + LcS (215)	AS + LcS (AS IV + Leche descremada + 6x10 ⁹ UFC <i>L. casei Shirota</i>)					
204 adultos mayores con fractura de una costilla	Placebo (102)	Placebo (Leche descremada)	Oral	<i>Lactobacillus Casei Shirota</i>	1 mes	Mayor recuperación de las funciones pulmonares FEV, FVC y NIP así como una menor incidencia de neumonía	Guo <i>et al.</i> , 2018
	LcS (102)	LcS (Leche descremada + 6x10 ⁹ UFC de LcS)					
80 adultos jóvenes de 19 a 25 años con diagnóstico de neumonía no grave	80 adultos jóvenes	Grupo control (antibióticos IV)	Oral	<i>Bifidobacterium subtilis</i>	14 días	El grupo probiótico mostró mejoría general, normalización temprana de los biomarcadores de inflamación	Lee <i>et al.</i> , 2021
		Grupo probiótico (antibióticos IV + probióticos)		<i>Streptococcus faecium</i>			

AS, Amoxicilina-sulbactam; IV, Intravenoso; LcS, *Lactobacillus casei Shirota*; FEV, volumen espiratorio forzado; FVC, capacidad vital forzada; NIP, presión inspiratoria negativa.

células T helper 2 (Th2) (Kang *et al.*, 2020). En su estudio Choi *et al.* (2017) se administró por vía oral *L. plantarum* CJP133 y CJLP243 en un modelo murino de rinitis alérgica inducida por polen de abedul. Los resultados indican que las dos cepas del probiótico redujeron la hiperreactividad de las vías respiratorias, de igual forma los niveles de citocinas de tipo Th2, IL-4, IL-5 e IL-13 disminuyeron significativamente en el líquido de lavado broncoalveolar. También disminuyó el número total de células inmunes, se moduló la producción de citocinas en los ganglios linfáticos de drenaje y los niveles de IgE e IgG1 específicas del alérgeno disminuyeron mientras que IFN- γ e IgG2a aumentaron en suero en comparación con el grupo tratado con placebo. De acuerdo con los resultados *L. plantarum* CJLP133 y CJLP243 tienen efectos terapéuticos sobre la rinitis alérgica. Kang *et al.* (2020) realizaron un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en el cual determinaron la eficacia y seguridad de administrar el probiótico NVP-1703 que consiste en una mezcla de *B. longum* y *L. plantarum* en adultos con rinitis alérgica perenne. Los resultados obtenidos después de consumir NVP-1703 fueron la mejora significativa en las puntuaciones de los síntomas nasales y del nivel de control en la rinitis. Mejoró también el perfil inmunológico alérgico, como la IgE específica del alérgeno e igualmente reguló la IL-10 por lo que se mejoraron los síntomas de la rinitis alérgica perenne en los sujetos de estudio.

Tabla X. Investigaciones del uso de probióticos en rinitis alérgica en modelos animales

Población de estudio	n	Tratamiento	Vía de administración	Probiótico	Duración del tratamiento	Principales resultados	Referencia
Ratones hembra BALB/c de 6 semanas de edad	35 ratones	Sin inducción	Oral	<i>Lactobacillus plantarum</i> CJLP133 y CJLP243	24 días	<i>L. plantarum</i> CJLP133 y CJLP243 mejoraron los síntomas de la rinitis alérgica y redujeron la hiperreactividad de las vías respiratorias.	Choi <i>et al.</i> , 2017
		Vehículo (400μL de PBS)					
		CJLP133 (400μL de PBS con 1×10^{10} UFC de <i>L. plantarum</i>)					
		CJLP243 (400μL de PBS con 1×10^{10} UFC de <i>L. plantarum</i>)					
		Dexametasona (400μL de PBS con 12.5μg de dexametasona)					

PBS, Buffer fosfato salino.

Tabla XI. Investigaciones del uso de probióticos en rinitis alérgica en modelos humanos (continuación)

Población de estudio	n	Tratamiento	Vía de administración	Probiótico	Duración del tratamiento	Principales resultados	Referencia
95 adultos con rinitis alérgica	Placebo (48)	Placebo (maltodextrina 2g/barra)	Oral	<i>B. longum</i> IM55	4 semanas	NVP-1703 reguló IL-10 por lo que los síntomas de rinitis alérgica mejoraron.	Kang <i>et al.</i> , 2020
	NVP-1703 (47)	NVP-1703 (1×10^{10} UFC/2g/barra)		<i>L. plantarum</i> IM76			

IL- 10, interleucina 10.

5. Perspectivas futuras

El mecanismo que subyace al eje pulmón-intestino ha sido descrito de forma gradual y se sigue estudiando para dilucidar su papel en la salud del huésped. Los desafíos emergentes en el cuidado de la salud han impulsado la investigación en nuevas áreas y las interacciones entre la genética, la dieta y la microbiota del huésped pueden utilizarse potencialmente en la prevención y el tratamiento personalizado de los trastornos pulmonares. Además, los probióticos y sus subproductos se están investigando como nuevas alternativas futuras a los antibióticos.

En la actualidad, se están llevando a cabo estudios clínicos que investigan la eficacia y el potencial a largo plazo de la terapia probiótica mediante nuevas formas de administración o aplicación, tal es el caso de un aerosol nasal que contiene *Lactobacillus casei* AMBR2 y *Lactobacillus rhamnosus* GG para adultos con rinosinusitis crónica. Para este mismo padecimiento se está implementando una terapia potencialmente novedosa para estos pacientes mediante la introducción de una bacteria probiótica viva (*L. lactis* W136) directamente en las cavidades nasales y sinusales mediante irrigación. Se investiga también el efecto de la ingesta diaria de *Lactobacillus rhamnosus* GG en las infecciones del tracto respiratorio superior en niños, se evalúa la eficacia de una formulación comercial a base de *Lactobacillus helveticus*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium bifidum* y fructooligosacáridos en la prevención de infecciones respiratorias agudas y complicaciones relacionadas en niños, de igual forma se estudian los beneficios de *Bifidobacterium lactis* M8. Para potenciar la respuesta inmunitaria a la vacunación contra el virus de la influenza en adultos se analiza la eficacia y seguridad de una fórmula probiótica multicepa que contiene 4 cepas probióticas (*Lactiplantibacillus plantarum* y *Pediococcus acidilactici*). Para la prevención del resfriado común se investiga el efecto preventivo de un suplemento compuesto de una combinación de bacterias y hongos probióticos, así como zinc y se planea también evaluar los efectos de combinar *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 y vitamina D3 en la prevención de infecciones respiratorias recurrentes en pacientes pediátricos (U.S. National Library of Medicine, 2022). A pesar de las limitaciones que pudieran surgir, se tendrán ahora nuevas estrategias de prevención y tratamientos completamente diferentes que se pueden implementar.

7. Referencias bibliográficas

- Aktas, B., & Aslim, B. (2020). Gut-lung axis and dysbiosis in COVID-19. *Turkish journal of biology = Turk biyoloji dergisi*, 44(3), 265–272. <https://doi.org/10.3906/biy-2005-102>
- Anand, S., & Mande, S. S. (2018). Diet, Microbiota and Gut-Lung Connection. *Frontiers in microbiology*, 9, 2147. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02147>
- Asama, T., Uematsu, T., Kobayashi, N., Tatefuji, T., & Hashimoto, K. (2017). Oral administration of heat-killed *Lactobacillus kunkeei* YB38 improves murine influenza pneumonia by enhancing IgA production. *Bioscience of microbiota, food, and health*, 36(1), 1–9. <https://doi.org/10.12938/bmfh.16-010>
- Baud, D., Dimopoulou Agri, V., Gibson, G. R., Reid, G., & Giannoni, E. (2020). Using Probiotics to Flatten the Curve of Coronavirus Disease COVID-2019 Pandemic. *Frontiers in public health*, 8, 186. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00186>
- Belkacem, N., Serafini, N., Wheeler, R., Derrien, M., Boucinha, L., Couesnon, A., Cerf-Bensussan, N., Gomperts Boneca, I., Di Santo, J. P., Taha, M. K., & Bourdet-Sicard, R. (2017). *Lactobacillus paracasei* feeding improves immune control of influenza infection in mice. *PloS one*, 12(9), e0184976. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184976>
- Belkina, T. V., Averina, O. V., Savenkova, E. V., & Danilenko, V. N. (2021). Human Intestinal Microbiome and the Immune System: The Role of Probiotics in Shaping an Immune System Unsusceptible to COVID-19 Infection. *Biology Bulletin Reviews*, 11(4), 329–343. <https://doi.org/10.1134/S2079086421040034>
- Bingula, R., Filaire, M., Radosevic-Robin, N., Berthon, J. Y., Bernalier-Donadille, A., Vasson, M. P., Thivat, E., Kwiatkowski, F., & Filaire, E. (2018). Characterisation of gut, lung, and upper airways microbiota in patients with non-small cell lung carcinoma: Study protocol for case-control observational trial. *Medicine*, 97(50), e13676. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013676>
- Bingula, R., Filaire, M., Radosevic-Robin, N., Bey, M., Berthon, J. Y., Bernalier-Donadille, A., Vasson, M. P., & Filaire, E. (2017). Desired Turbulence? Gut-Lung Axis, Immunity, and Lung Cancer. *Journal of oncology*, 2017, 5035371. <https://doi.org/10.1155/2017/5035371>
- Casaro, M. C., Crisma, A. R., Vieira, A. T., Silva, G., Mendes, E., Ribeiro, W. R., Martins, F. S., & Ferreira, C. M. (2018). Prophylactic *Bifidobacterium adolescentis* ATCC 15703 supplementation reduces partially allergic airway disease in Balb/c but not in C57BL/6 mice. *Beneficial microbes*, 9(3), 465–476. <https://doi.org/10.3920/BM2017.0073>
- Ceccarelli, G., Borrazzo, C., Pinacchio, C., Santinelli, L., Innocenti, G. P., Cavallari, E. N., Celani, L., Marazzato, M., Alessandri, F., Ruberto, F., Pugliese, F., Venditti, M., Mastroianni, C. M., & d'Ettore, G. (2021). Oral Bacteriotherapy in Patients With COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Frontiers in nutrition*, 7, 613928. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.613928>
- Choi, S. P., Oh, H. N., Choi, C. Y., Ahn, H., Yun, H. S., Chung, Y. M., Kim, B., Lee, S. J., & Chun, T. (2018). Oral administration of *Lactobacillus plantarum* CJLP133 and CJLP243 alleviates birch pollen-induced allergic rhinitis in mice. *Journal of applied microbiology*, 124(3), 821–828. <https://doi.org/10.1111/jam.13635>
- Chong, H. X., Yusoff, N., Hor, Y. Y., Lew, L. C., Jaafar, M. H., Choi, S. B., Yusoff, M., Wahid, N., Abdullah, M., Zakaria, N., Ong, K. L., Park, Y. H., & Liong, M. T. (2019). *Lactobacillus plantarum* DR7 improved upper respiratory tract infections via

- enhancing immune and inflammatory parameters: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of dairy science*, 102(6), 4783–4797. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-16103>
- 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, 389. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00389>
- Dang, A. T., & Marsland, B. J. (2019). Microbes, metabolites, and the gut-lung axis. *Mucosal immunology*, 12(4), 843–850. <https://doi.org/10.1038/s41385-019-0160-6>
- de Oliveira, G., Oliveira, C., Pinzan, C. F., de Salis, L., & Cardoso, C. (2021). Microbiota Modulation of the Gut-Lung Axis in COVID-19. *Frontiers in immunology*, 12, 635471. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.635471>
- Dharmage, S. C., Lodge, C. J., Lowe, A. J., & Allen, K. J. (2015) Antibiotics and risk of asthma: a debate that is set to continue. *Clinical and experimental allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 45(1), 6-8. <https://doi.org/10.1111/cea.12424>
- Fangous, M. S., Gosset, P., Galakhoff, N., Gouriou, S., Guilloux, C. A., Payan, C., Vallet, S., Héry-Arnaud, G., & Le Berre, R. (2021). Priming with intranasal lactobacilli prevents *Pseudomonas aeruginosa* acute pneumonia in mice. *BMC microbiology*, 21(1), 195. <https://doi.org/10.1186/s12866-021-02254-7>
- Ghiamati Yazdi, F., Zakeri, A., van Ark, I., Leusink-Muis, T., Braber, S., Soleimani-Zad, S., & Folkerts, G. (2020). Crude Turmeric Extract Improves the Suppressive Effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG on Allergic Inflammation in a Murine Model of House Dust Mite-Induced Asthma. *Frontiers in immunology*, 11, 1092. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01092>
- Groves, H. T., Cuthbertson, L., James, P., Moffatt, M. F., Cox, M. J., & Tregoning, J. S. (2018). Respiratory Disease following Viral Lung Infection Alters the Murine Gut Microbiota. *Frontiers in immunology*, 9, 182. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00182>
- Guo, C., Lei, M., Wang, Y., Hua, L., Xue, S., Yu, D., Zhang, C., & Wang, D. (2018). Oral Administration of Probiotic *Lactobacillus Casei Shirota* Decreases Pneumonia and Increases Pulmonary Functions after Single Rib Fracture: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Journal of food science*, 83(8), 2222–2226. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.14220>
- Huang, C. F., Chie, W. C., & Wang, I. J. (2018). Efficacy of *Lactobacillus* Administration in School-Age Children with Asthma: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*, 10(11), 1678. <https://doi.org/10.3390/nu10111678>
- Ivashkin, V., Fomin, V., Moiseev, S., Brovko, M., Maslennikov, R., Ulyanin, A., Sholomova, V., Vasilyeva, M., Trush, E., Shifrin, O., & Poluektova, E. (2021). Efficacy of a Probiotic Consisting of *Lactobacillus rhamnosus* PDV 1705, *Bifidobacterium bifidum* PDV 0903, *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* PDV 1911, and *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* PDV 2301 in the Treatment of Hospitalized Patients with COVID-19: a Randomized Controlled Trial. *Probiotics and antimicrobial proteins*, 1–9. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s12602-021-09858-5>

- Kalliomäki, M., Kirjavainen, P., Eerola, E., Kero, P., Salminen, S., & Isolauri, E. (2001). Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 107(1), 129–134. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.111237>
- Kang, M. G., Han, S. W., Kang, H. R., Hong, S. J., Kim, D. H., & Choi, J. H. (2020). Probiotic NVP-1703 Alleviates Allergic Rhinitis by Inducing IL-10 Expression: A Four-week Clinical Trial. *Nutrients*, 12(5), 1427. <https://doi.org/10.3390/nu12051427>
- Khaled J. (2021). Probiotics, prebiotics, and COVID-19 infection: A review article. *Saudi journal of biological sciences*, 28(1), 865–869. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.11.025>
- Kim, S. K., Guevarra, R. B., Kim, Y. T., Kwon, J., Kim, H., Cho, J. H., Kim, H. B., & Lee, J. H. (2019). Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases. *Journal of microbiology and biotechnology*, 29(9), 1335–1340. <https://doi.org/10.4014/jmb.1906.06064>
- Kumova, O. K., Fike, A. J., Thayer, J. L., Nguyen, L. T., Mell, J. C., Pascasio, J., Stairiker, C., Leon, L. G., Katsikis, P. D., & Carey, A. J. (2019). Lung transcriptional unresponsiveness and loss of early influenza virus control in infected neonates is prevented by intranasal *Lactobacillus rhamnosus* GG. *PLoS pathogens*, 15(10), e1008072. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008072>
- Lau, A. S., Yanagisawa, N., Hor, Y. Y., Lew, L. C., Ong, J. S., Chuah, L. O., Lee, Y. Y., Choi, S. B., Rashid, F., Wahid, N., Sugahara, H., Xiao, J. Z., & Liong, M. T. (2018). *Bifidobacterium longum* BB536 alleviated upper respiratory illnesses and modulated gut microbiota profiles in Malaysian pre-school children. *Beneficial microbes*, 9(1), 61–70. <https://doi.org/10.3920/BM2017.0063>
- Lazou Ahrén, I., Berggren, A., Teixeira, C., Martinsson Niskanen, T., & Larsson, N. (2020). Evaluation of the efficacy of *Lactobacillus plantarum* HEAL9 and *Lactobacillus paracasei* 8700:2 on aspects of common cold infections in children attending day care: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical study. *European journal of nutrition*, 59(1), 409–417. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-02137-8>
- Lee, C. H., Choi, Y., Seo, S. Y., Kim, S. H., Kim, I. H., Kim, S. W., Lee, S. T., & Lee, S. O. (2021). Addition of probiotics to antibiotics improves the clinical course of pneumonia in young people without comorbidities: a randomized controlled trial. *Scientific reports*, 11(1), 926. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79630-2>
- Lei, W. T., Shih, P. C., Liu, S. J., Lin, C. Y., & Yeh, T. L. (2017). Effect of Probiotics and Prebiotics on Immune Response to Influenza Vaccination in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*, 9(11), 1175. <https://doi.org/10.3390/nu9111175>
- Levy, M., Kolodziejczyk, A. A., Thaïss, C. A., & Elinav, E. (2017). Dysbiosis and the immune system. *Nature reviews. Immunology*, 17(4), 219–232. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.7>
- Li, B., Zheng, J., Zhang, X., & Hong, S. (2018). Probiotic *Lactobacillus casei* Shirota improves efficacy of amoxicillin-sulbactam against childhood fast breathing pneumonia in a randomized placebo-controlled double blind clinical study. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 63(3), 233–237. <https://doi.org/10.3164/jcbrn.17-117>

- Li, K. L., Wang, B. Z., Li, Z. P., Li, Y. L., & Liang, J. J. (2019). Alterations of intestinal flora and the effects of probiotics in children with recurrent respiratory tract infection. *World journal of pediatrics: WJP*, 15(3), 255–261. <https://doi.org/10.1007/s12519-019-00248-0>
- Li, L., Fang, Z., Liu, X., Hu, W., Lu, W., Lee, Y. K., Zhao, J., Zhang, H., & Chen, W. (2020). *Lactobacillus reuteri* attenuated allergic inflammation induced by HDM in the mouse and modulated gut microbes. *PloS one*, 15(4), e0231865. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231865>
- Li, Q., Cheng, F., Xu, Q., Su, Y., Cai, X., Zeng, F., & Zhang, Y. (2021). The role of probiotics in coronavirus disease-19 infection in Wuhan: A retrospective study of 311 severe patients. *International immunopharmacology*, 95, 107531. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107531>
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P. A., Clarke, M., Devereaux, P. J., Kleijnen, J., Moher, D. (2009) The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med* 6(7): e1000100. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>
- Lin, C. H., Tseng, C. Y., & Chao, M. W. (2020). Administration of *Lactobacillus paracasei* HB89 mitigates PM2.5-induced enhancement of inflammation and allergic airway response in murine asthma model. *PloS one*, 15(12), e0243062. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243062>
- Lu, W., Fang, Z., Liu, X., Li, L., Zhang, P., Zhao, J., Zhang, H., & Chen, W. (2021). The Potential Role of Probiotics in Protection against Influenza a Virus Infection in Mice. *Foods* (Basel, Switzerland), 10(4), 902. <https://doi.org/10.3390/foods10040902>
- Luo, M., Liu, Y., Wu, P., Luo, D. X., Sun, Q., Zheng, H., Hu, R., Pandol, S. J., Li, Q. F., Han, Y. P., & Zeng, Y. (2017). Alteration of Gut Microbiota in Patients with Pulmonary Tuberculosis. *Frontiers in physiology*, 8, 822. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00822>
- Looft, T., & Allen, H. K. (2012). Collateral effects of antibiotics on mammalian gut microbiomes. *Gut microbes*, 3(5), 463–467. <https://doi.org/10.4161/gmic.21288>
- Makino, T., Yamashita, M., Takeuchi, N., Kabuki, T., Hattori, M., & Yoshida, T. (2019). *Lactobacillus helveticus* SBT2171 alleviates allergic symptoms in a murine model for pollen allergy. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 83(12), 2298–2306. <https://doi.org/10.1080/09168451.2019.1654847>
- Manna, S., Chowdhury, T., Chakraborty, R., & Mandal, S. M. (2021). Probiotics-Derived Peptides and Their Immunomodulatory Molecules Can Play a Preventive Role Against Viral Diseases Including COVID-19. *Probiotics and antimicrobial proteins*, 13(3), 611–623. <https://doi.org/10.1007/s12602-020-09727-7>
- Metsälä, J., Lundqvist, A., Virta, L. J., Kaila, M., Gissler, M., & Virtanen, S. M. (2015). Prenatal and post-natal exposure to antibiotics and risk of asthma in childhood. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 45(1), 137–145. <https://doi.org/10.1111/cea.12356>
- Miraglia Del Giudice, M., Indolfi, C., Capasso, M., Maiello, N., Decimo, F., & Ciprandi, G. (2017). *Bifidobacterium* mixture (*B longum* BB536, *B infantis* M-63, *B breve* M-16V) treatment in children with seasonal allergic rhinitis and intermittent

- asthma. *Italian journal of pediatrics*, 43(1), 25. <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0340-5>
- Olaimat, A. N., Aolymat, I., Al-Holy, M., Ayyash, M., Abu Ghoush, M., Al-Nabulsi, A. A., Osaili, T., Apostolopoulos, V., Liu, S. Q., & Shah, N. P. (2020). The potential application of probiotics and prebiotics for the prevention and treatment of COVID-19. *Science of Food*, 4 (17). <https://doi.org/10.1038/s41538-020-00078-9>
- Peng, J., Zhang, M., Yao, G., Kwok, L. Y., & Zhang, W. (2021). Probiotics as Adjunctive Treatment for Patients Contracted COVID-19: Current Understanding and Future Needs. *Frontiers in nutrition*, 8, 669808. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.669808>
- Russell, S. L., Gold, M. J., Willing, B. P., Thorson, L., McNagny, K. M., & Finlay, B. B. (2013). Perinatal antibiotic treatment affects murine microbiota, immune responses, and allergic asthma. *Gut microbes*, 4(2), 158–164. <https://doi.org/10.4161/gmic.23567>
- Samuelson, D. R., Welsh, D. A., & Shellito, J. E. (2015). Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Frontiers in microbiology*, 6, 1085. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01085>
- Sencio, V., Machado, M. G., & Trottein, F. (2021). The lung-gut axis during viral respiratory infections: the impact of gut dysbiosis on secondary disease outcomes. *Mucosal immunology*, 14(2), 296–304. <https://doi.org/10.1038/s41385-020-00361-8>
- Shahbazi, R., Yasavoli-Sharahi, H., Alsadi, N., Ismail, N., & Matar, C. (2020). Probiotics in Treatment of Viral Respiratory Infections and Neuroinflammatory Disorders. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(21), 4891. <https://doi.org/10.3390/molecules25214891>
- Shimizu, K., Yamada, T., Ogura, H., Mohri, T., Kiguchi, T., Fujimi, S., Asahara, T., Yamada, T., Ojima, M., Ikeda, M., & Shimazu, T. (2018). Synbiotics modulate gut microbiota and reduce enteritis and ventilator-associated pneumonia in patients with sepsis: a randomized controlled trial. *Critical care*, 22(1), 239. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2167-x>
- Spacova, I., Petrova, M. I., Fremau, A., Pollaris, L., Vanoirbeek, J., Ceuppens, J. L., Seys, S., & Lebeer, S. (2019). Intranasal administration of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG prevents birch pollen-induced allergic asthma in a murine model. *Allergy*, 74(1), 100–110. <https://doi.org/10.1111/all.13502>
- Spacova, I., Van Beeck, W., Seys, S., Devos, F., Vanoirbeek, J., Vanderleyden, J., Ceuppens, J., Petrova, M., & Lebeer, S. (2020). *Lactobacillus rhamnosus* probiotic prevents airway function deterioration and promotes gut microbiome resilience in a murine asthma model. *Gut microbes*, 11(6), 1729–1744. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1766345>
- U. S. National Library of Medicine. (s.f.). NCBI - ClinicalTrials.gov. ClinicalTrials.gov. Recuperado 2 de marzo de 2022, de <https://clinicaltrials.gov/>
- Wang, X., Hui, Y., Zhao, L., Hao, Y., Guo, H., & Ren, F. (2017). Oral administration of *Lactobacillus paracasei* L9 attenuates PM2.5-induced enhancement of airway hyperresponsiveness and allergic airway response in murine model of asthma. *PloS one*, 12(2), e0171721. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171721>
- Xiang, S., Fu, J., Ye, K., Zheng, Y., Zhu, X., Chen, J., & Chen, Y. (2019). Effect of *Lactobacillus gasseri* PA3 on gut microbiota in an in vitro colonic simulation. *Food science & nutrition*, 7(12), 3883–3891. <https://doi.org/10.1002/fsn3.1236>

- Xie, A., Song, J., Lu, S., Liu, Y., Tang, L., & Wen, S. (2021). Influence of Diet on the Effect of the Probiotic *Lactobacillus paracasei* in Rats Suffering From Allergic Asthma. *Frontiers in microbiology*, 12, 737622. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.737622>
- Yang, Q., Liang, Q., Balakrishnan, B., Belobrajdic, D. P., Feng, Q. J., & Zhang, W. (2020). Role of Dietary Nutrients in the Modulation of Gut Microbiota: A Narrative Review. *Nutrients*, 12(2), 381. <https://doi.org/10.3390/nu12020381>
- Zhang, D., Li, S., Wang, N., Tan, H. Y., Zhang, Z., & Feng, Y. (2020). The Cross-Talk Between Gut Microbiota and Lungs in Common Lung Diseases. *Frontiers in microbiology*, 11, 301. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00301>
- Zhang, J., Ma, J. Y., Li, Q. H., Su, H., & Sun, X. (2018). *Lactobacillus rhamnosus* GG induced protective effect on allergic airway inflammation is associated with gut microbiota. *Cellular immunology*, 332, 77–84. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2018.08.002>