

## Artículo de Opinión

### Probióticos y posible empleo en prevención de Covid-19

Probiotics and their potential use in preventing Covid-19

Rolando Contreras Alarcón<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2878-3436>

Iliana Cabrera Rojo<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0437-2998>

<sup>1</sup> Centro Nacional de Genética Médica

<sup>2</sup> Hospital Universitario “General Calixto García”

\* Autor para la correspondencia: [rcontreras@infomed.sld.cu](mailto:rcontreras@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN

La COVID-19 es una enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2, dado que no existe una vacuna disponible, el lavado frecuente de las manos, mantener el distanciamiento físico entre personas y la aplicación de medidas para reforzar el sistema inmunológico, constituyen las mejores estrategias de contención. El síndrome respiratorio agudo severo y la tormenta de citoquinas representan una gran parte de la alta mortalidad en las unidades de cuidados intensivos en pacientes con Covid-19. El Microbioma Intestinal conformado por trillones de bacterias, que se encuentran en equilibrio con el huésped, produce moléculas activas que educan el sistema inmunológico y juegan un papel decisivo en el refuerzo de este sistema que protege contra las infecciones. Las bacterias que realizan esta función han sido utilizadas en otorgar varios beneficios a la salud, estas bacterias vivas se denominan probióticos. Diferentes mecanismos han sido involucrados en estas funciones, dentro de los que se encuentra la molécula NF-κB, un factor de transcripción nuclear encontrado en la mayoría de las células que tiene un papel esencial en una miríada de aspectos de la salud humana incluyendo el desarrollo de la inmunidad innata y adaptativa. Sus factores estimulantes son citoquinas y patógenos virales y bacterianos, inflamación y agentes estresantes. Se ha establecido una relación entre bacterias de la Microbiota intestinal y NF-κB, algunas de las cuales logran su regulación, lo que permite valorar su uso en el

tratamiento de diferentes enfermedades, entre las que se encuentra la Covid-19. Con este propósito se han empleado colonias de lactobacilos que han demostrado un rol regulador de la expresión de NF- $\kappa$ B, en condiciones in-vitro e in-vivo. El papel modulador de cepas probióticas sobre el factor NF- $\kappa$ B, cuya estimulación viral pudiera estar ligada a los síntomas de agravamiento observados en la Covid-19, sugiere el desarrollo de investigaciones destinadas a evaluar esta consideración.

**Palabras clave:** Probióticos, Covid-19, Microbiota intestinal

## ABSTRACT

COVID-19 is an infectious disease caused by the SARS-CoV-2 virus, since there is no vaccine available, frequent hand washing, maintaining physical distance between people and the application of measures to strengthen the immune system; they are the best containment strategies. Severe acute respiratory syndrome (SARS) and cytokine storm account for a large part of the high mortality in intensive care units in patients suffering from Covid-19. The Intestinal Microbiome made up of trillions of bacteria, which are in balance with the host, produces active molecules that educate the immune system and play a decisive role in strengthening this system that protects against infections. The bacteria that perform this function have been used to provide various health benefits; these live bacteria are called Probiotics. Different mechanisms have been involved in this function, among which the NF- $\kappa$ B molecule is, a nuclear transcription factor found in most cells that plays an essential role in a myriad of aspects of human health including development of innate and adaptive immunity. Its stimulating factors are viral and bacterial cytokines and pathogens, inflammation, and stressors. A relationship has been established between bacteria of the intestinal Microbiota and NF- $\kappa$ B, some of which achieve their regulation, which allows assessing their use in the treatment of different diseases, among which is Covid-19. Colonies of lactobacilli have been used that have demonstrated a regulatory role of the expression of NF- $\kappa$ B, in in-vitro and in-vivo conditions. The modulating role of probiotic strains on the NF- $\kappa$ B factor, whose viral stimulation could be linked to the symptoms of aggravation observed in Covid-19, suggests the development of research aimed at evaluating this consideration.

**Key words:** Probiotics, Covid-19, Intestinal Microbiota.

## INTRODUCCION

La COVID-19 es una enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2 que en sus variantes más grave ocasiona un síndrome respiratorio agudo y la generación de una tormenta de citoquinas factores que contribuyen en gran parte a la alta mortalidad en pacientes atendidos en las unidades de cuidados intensivos. El Microbioma Intestinal conformado por trillones de bacterias, que se encuentran en equilibrio con el huésped, desempeña un papel vital en el desarrollo de la mucosa intestinal y del sistema inmunitario sistémico, al producir moléculas activas que educan y refuerzan a este sistema y juegan un papel decisivo en la protección contra las infecciones. Las bacterias vivas que realizan esta función han sido utilizadas para otorgar varios beneficios a la salud, y se denominan probióticos. Desde hace más de 20 años, varios probióticos han demostrado prevenir y / o disminuir la duración de las infecciones bacterianas o virales. El propósito de este artículo es evaluar estos efectos y considerar su utilización en la prevención de la COVID-19.

## DESARROLLO

### Características de la Covid-19.

La COVID-19 produce síntomas similares a los de la gripe entre los que se incluyen fiebre, tos seca, disnea, mialgia y fatiga. En casos graves se caracteriza por producir neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda, sepsis y choque séptico que conduce a cerca de 3,75 % de los infectados a la muerte según la OMS. No existe tratamiento específico; las medidas terapéuticas principales consisten en aliviar los síntomas y mantener las funciones vitales.

En publicaciones recientes se ha establecido que el SARS-CoV-2 utiliza sus picos de proteínas ubicados en su "corona" exterior para invadir las células que recubren el tracto respiratorio. El SARS-CoV-2 se une a sus células objetivo a través de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Esta enzima es una "puerta de entrada" para el virus en las células. <sup>(1)</sup>

Esto se debe a que los virus no son totalmente autónomos y necesitan ingresar a una célula humana para desviar la maquinaria celular a su favor y poder producir un gran número de copias de nuevas partículas virales tras la muerte celular. Una vez que el SARS-CoV-2 ingresa a las células epiteliales respiratorias, las mata y se puede localizar una gran cantidad de partículas virales en el moco respiratorio. El virus se ubica en las gotas microscópicas que se pueden proyectar a través de la tos, estornudos o del habla.

El alcance de proyección de estas gotitas en el aire depende de su propio peso y se ha evaluado que alcanza una distancia de 1a 3 metros. <sup>(2,3)</sup>

Los síntomas de COVID-19 pueden variar mucho. Algunas personas no desarrollan ningún síntoma y la infección es leve. Para otras personas, los síntomas pueden variar desde fiebre, tos, disnea o falta de aire, mialgia, fatiga, recuentos leucocitarios normales o disminuido y evidencia radiográfica de neumonía. <sup>(1)</sup>.

En algunos casos graves, la neumonía puede conducir al Síndrome de dificultad respiratoria aguda que conduce al shock séptico y a la muerte. Esta condición es más común en personas con enfermedades crónicas como diabetes tipo 1 y 2, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares o asma. Es importante tener en cuenta que la expresión de ACE2 aumenta sustancialmente en pacientes con diabetes tipo 1, tipo 2 o hipertensión arterial, pacientes, que a menudo están bajo tratamiento con inhibidores de ACE 2. <sup>(1)</sup>

## **Probióticos y enfermedad COVID-19**

Dado que no hay una vacuna disponible, o un tratamiento específico, eficaz y clínicamente probado, en este momento, prevenir la COVID-19 mediante una buena higiene ejecutando el lavado de las manos frecuentemente, evitar el contacto con personas infectadas y reforzar el sistema inmunológico, constituye las mejores estrategias.

En nuestro cuerpo, y especialmente en nuestro intestino, se albergan trillones de bacterias beneficiosas que viven en perfecta armonía como ecología y en equilibrio con el funcionamiento de nuestro organismo, ayudándonos a digerir los alimentos, a eliminar toxinas, producir moléculas activas y educando a nuestro sistema inmunológico para protegernos contra los microbios dañinos. Los científicos han llamado a este ecosistema microbiano: microbioma intestinal. <sup>(4)</sup> Basado en las evidencias, hoy la ciencia ha alcanzado un nivel aceptable de comprensión de las correlaciones observadas entre la estructura y composición del microbioma intestinal y la salud o la enfermedad. A través de las investigaciones desarrolladas, se ha observado que una alteración de la homeostasis fisiológica de la Microbiota intestinal, también conocida como disbiosis, se correlaciona con varias enfermedades.

La disbiosis asociada con una disminución de la diversidad de especies, incremento de especies no beneficiosas o disminución de especies beneficiosas, se ha correlacionado con enfermedades muy diversas, desde diarrea asociada a antibióticos hasta diabetes tipo 2 o enfermedades infecciosas comunes, entre otras. <sup>(5)</sup>

Los probióticos son microorganismos vivos que confieren varios beneficios para la salud cuando se administran en cantidades adecuadas al huésped. <sup>(6,7)</sup> Al adherirse al intestino humano, los probióticos estimulan, regulan y modulan varias funciones diferentes, como la digestión, el metabolismo, la inmunidad innata epitelial, la exclusión competitiva de los patógenos y la comunicación entre el cerebro y el intestino. <sup>(8, 9)</sup> Los microorganismos intestinales producen varios metabolitos no tóxicos y juegan un papel importante en las aplicaciones nutricionales y clínicas. <sup>(10-12)</sup>

Por lo tanto, la micro ecología del tracto gastrointestinal, que comprende al intestino, su Microbiota y aquellos alimentos no digeribles que alcanzan el colon, resulta crucial para la acción probiótica en el huésped. Los probióticos actúan simbióticamente fermentando los citados alimentos no digeribles, conocidos como prebióticos, caracterizados por su contenido de energía y ejercen propiedades de gran beneficio, que incluyen actividades anti patogénicas, anti obesidad, antidiabéticas, antiinflamatorias, anti cancerígenas y

angiogénicas y de forma eficaz en afectaciones del cerebro y el sistema nervioso central. <sup>(13)</sup>

Considerando estas características, las funciones de los probióticos se pueden clasificar como metabólicas, protectoras y tróficas <sup>(14)</sup>, en particular podemos expresar que el papel trófico ha llamado particularmente la atención en los estudios relacionados con la inmunomodulación.

En los últimos años, los probióticos han sido ampliamente estudiados, reportándose acciones relacionadas con la modulación de la inmunidad humoral, celular y no específica, y algunas orientadas a la promoción de la barrera inmunológica. <sup>(15,16)</sup> Los probióticos se han evaluado para determinar los efectos in vivo, como el aumento de la producción de inmunoglobulina periférica, la estimulación de la secreción de IgA y la disminución de la producción de citocinas pro inflamatorias. <sup>(17)</sup> Se ha reportado que los homogenatos preparados a partir de varios probióticos, incluidos *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii sub sp. bulgaricus*, *Bifidobacterium lactis* y *Streptococcus thermophiles*, tienen la capacidad de suprimir la proliferación de células mononucleares <sup>(18)</sup>. También se ha evidenciado que *Bifidobacterium bifidum* tiene un efecto significativo en la mejora de las respuestas de anticuerpos a la ovoalbúmina, mientras que *Bifidobacterium brevis* tiene una mayor respuesta inmune humoral después de la estimulación con IgA. <sup>(19)</sup>

Además, los beneficios para la salud de los microorganismos probióticos incluyen la prevención de enfermedades infecciosas del tracto intestinal y urinario, la prevención de la diarrea, la reducción de los síntomas de alergia, la concentración de colesterol en suero, la presión arterial, la estimulación y la modulación del sistema inmunitario, la modulación de expresión génica (citoquinas, en particular), regresión de tumores y reducción en la producción de carcinógenos. <sup>(20)</sup>

En la actualidad las investigaciones pasan a discernir una comprensión más profunda sobre los probióticos y sus efectos beneficiosos para la salud. Los mecanismos de reacción propuestos incluyen los efectos inhibitorios del lactato sobre patógenos reconocidos, la producción de ácidos grasos de cadena corta, la disminución de la producción de sustancias tóxicas que contribuyen al desarrollo de patologías como la enfermedad inflamatoria

intestinal y la adherencia de los microbios al intestino a través del control del flujo de agua desde el suero sanguíneo a la luz intestinal. <sup>(21)</sup>

Como ha sido expresado, las bacterias probióticas pueden interactuar con nuestro microbioma intestinal para reforzar nuestro sistema inmunitario, aumentar las respuestas inmunitarias y promover la señalización inmunológica específica con relevancia fisiológica. <sup>(22,23)</sup>

Durante las últimas décadas, varios probióticos han demostrado prevenir y / o disminuir la duración de las infecciones bacterianas o virales. La mayoría de la información disponible hoy sobre el refuerzo de la salud inmunológica a través de los probióticos se ha demostrado en modelos animales. En ratones, la inoculación intranasal de *Lactobacillus reuteri* o *Lactobacillus plantarum* ha demostrado efectos protectores contra la infección letal por el virus de la neumonía. <sup>(24)</sup>

Sin embargo, a pesar de la existencia de algunos patrones comunes, no todos los probióticos involucran los mismos mecanismos de acción. La especificidad de la cepa es crucial para definir el probiótico correcto para la indicación correcta.

Se ha demostrado que la cepa *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 de BioGaia protege contra los síntomas del tracto respiratorio superior y los trastornos gastrointestinales en niños de 6 meses a 3 años de edad <sup>(25)</sup>, además de reducir la incidencia de diarrea en niños de 1 a 6 años. <sup>(26,27)</sup> Un ensayo aleatorizado controlado con placebo, suministrando *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 mostró un mejor comportamiento de la salud entre los trabajadores en su lugar de trabajo, al reducir la baja por enfermedad a corto plazo causada por problemas respiratorios o gastrointestinales, específicamente en los trabajadores de Tetra Pak en Suecia. <sup>(28)</sup> Un metanálisis reciente ha demostrado que los probióticos pueden estar asociados con un menor uso de antibióticos en bebés y niños en el contexto de la reducción del riesgo de los síntomas del resfriado común. <sup>(29)</sup>

Además, se ha demostrado que los probióticos y prebióticos son efectivos para elevar la inmunogenicidad al influir en las tasas de seroconversión y seroprotección en adultos inoculados con vacunas contra la influenza. <sup>(30)</sup>

## Posible participación del NF-kB en Covid-19

Ha sido descrito que el síndrome respiratorio agudo severo (SRAS) y la tormenta de citoquinas representan una gran parte de la alta mortalidad en las unidades de cuidados intensivos en pacientes aquejados de Covid-19. <sup>(31)</sup> Existen muchos estudios sobre SARS-COV desde la epidemia de SARS 2002-2003. SARS-COV2 (COVID-19) pertenece a la misma familia de coronavirus y comparten muchas similitudes. <sup>(32,33)</sup>

NF-kB es un factor de transcripción nuclear encontrado en la mayoría de las células. Tiene un papel esencial en una miríada de aspectos de la salud humana incluyendo el desarrollo de la inmunidad innata y adaptativa, a través del control de más de 150 genes involucrados en una variedad de procesos celulares. <sup>(34)</sup> Sus factores estimulantes son citoquinas y patógenos virales y bacterianos, inflamación y agentes estresantes. La excesiva activación de NF-kB conduce a sobreproducción de citoquinas proinflamatorias y Quemoquinas que resultan en inflamación crónica. La vía NF-kB a menudo constituye blanco de patógenos virales para mejorar la replicación viral, la supervivencia de la célula huésped y la evasión inmune del huésped. Los virus pueden activar o suprimir NF-kB. <sup>(34)</sup>

La COVID-19 activa la vía NF-kB, como MERS y SARS-COV. El virus del SARS-COV se ha estudiado in vitro y en ratones y se demostró que promueve mediadores inflamatorios in vitro e in vivo a través de acciones en la vía NF-kB. Al respecto ha sido reportado que los niveles de NF-kB fueron mayores en los pulmones de los ratones infectados con SARS recombinante (rSARS). De manera similar se ha descrito que los inhibidores de NF-kB mejoraron la supervivencia de los ratones BALB / c y redujeron la inflamación inducida por rSARS-COV, sin influir en los títulos virales. <sup>(34)</sup> En otro reporte se señala que Nf-kB es inducido específicamente por la proteína SARS-COV S para producir mediadores inflamatorios que están asociados con el SDRA en el SARS in vitro. <sup>(36)</sup>



Se ha reportado que la ruta NF-kB tiene interacciones complejas con interferones (IFN), y que la supresión de NF-kB puede mejorar la actividad antiviral mediada por IFN. <sup>(36)</sup> La supresión de NF-kB debe llevarse a cabo con precaución debido al papel central que desempeña esta vía en el mantenimiento de las funciones celulares normales. <sup>(37)</sup>

En la diabetes la preservación de células beta a través del manejo de la vía NF-kB puede ser una estrategia promisoría.

Un estudio interesante de Zhang y colaboradores <sup>(38)</sup> reportaron que la activación de NF-kB ocurre en el hipotálamo durante el envejecimiento, sugiriendo que la activación crónica a este nivel afecta el metabolismo de todo el organismo, en particular la regulación endocrina de la glucosa y el metabolismo lipídico.

Esto posibilita que la desregulación tisular local de la inflamación afecte el metabolismo sistémico de todo el organismo, mostrando como la inflamación tisular local puede propagarse hasta ser sistémica durante el envejecimiento.

La correlación establecida entre la Microbiota intestinal y NF-kB, apoya que la terapia con probióticos a través de su control pueda ser explorada para el manejo de la diabetes y otros trastornos metabólicos inflamatorios. <sup>(39)</sup>

En reportes donde se han empleado colonias de lactobacilos se ha demostrado un papel regulador de la expresión de NF-kB, en condiciones in-vitro e in-vivo. <sup>(40)</sup>

La emergencia de datos disponibles refleja a NF-kB como un promisorio objetivo bioterapéutico contra la diabetes, que puede ser modulado mediante intervenciones dietéticas que involucran el uso de colonias selectivas como probióticos.

En la Tabla 1 se muestran ejemplos de varias cepas empleadas como probióticos que ejercen una acción moduladora sobre NF-kB. <sup>(41)</sup>

**Tabla 1:** Vías de señalización de modulación de probióticos en células epiteliales intestinales y macrófagos.

Espece probiótica	Sistema modelo	Vía de señalización	Efectos probióticos
<i>Bacteroidesthetaiotaomicron</i>	IECs	NFκB	Mejorar el RelA nuclear exportado por la víaPPARγ
<i>Bacteroidesvulgatus</i>	IECs	NFκB	Incremento de fosforilación de IκBα
<i>Bifidobacteriumadolescentis</i> ATCC 15703	Macrophages	NFκB	Disminución de la fosforilación de IκBα, Incremento de SOCS
<i>Bifidobacteriumbifidum</i> B536	Macrophages	NFκB	Disminución de LPS unido a CD14
<i>Bifidobacterium breve</i> BbC50	Macrophages	NFκB	Disminución de LPS unido a CD14
<i>Bifidobacteriumlactis</i> BB12	IECs	NFκB	Activación de RelA
<i>Bifidobacteriumlongum</i>	IECs	NFκB	Disminución de la translocación de p65
<i>Escherichiacoli</i> M17	Macrophages	NFκB	Inhibición de unión p65 nuclear
<i>Faecalibacteriumprausnitzii</i> DSM 17677	IECs	NFκB	Inhibición de la activación de NFκB
<i>Lactobacillusacidophilus</i> ATCC 4356	IECs	NFκB	Disminución de la fosforilación de IκBα

IECs: Células epiteliales intestinales, NF-κB: factor nuclear kappa B, RelA: forma inactiva de NF-κB, PPARγ: Proliferador del peroxisoma activador del receptor gamma, IκBα. Inhibidor de NF-κB, SOCS: supresor de la señal de citoquina, LPS: lipopolisacárido, CD14: clúster de diferenciación 14, p65: forma inactiva de NF-κB.

## CONSIDERACIONES FINALES

En la actualidad a partir de la revisión de la literatura publicada, se puede expresar que no existe una justificación avalada científicamente acerca del uso de probióticos para proteger, prevenir o tratar específicamente la infección por SARS-CoV-2, causante de la COVID-19. Sin embargo, la información disponible discutida, permite apoyar con énfasis su utilización en el refuerzo del sistema inmunológico mediante cualquier estrategia científicamente válida. Su utilización puede ayudar a mantener una diversidad microbiana intestinal saludable y prevenir la disbiosis intestinal que habitualmente se reporta en ancianos, lactantes y en algunas afecciones de la población en general. En este sentido resulta conveniente combinar una

dieta sana y equilibrada junto con el uso de prebióticos, probióticos, y suplementos vitamínicos, entre otros, lo que podría ayudar a reforzar el sistema inmunológico durante el brote de COVID-19.

El papel modulador de cepas probióticas sobre el factor NF-kB, cuya estimulación viral pudiera estar ligada a los síntomas de agravamiento observados en la Covid-19, pudiera sugerir el desarrollo de investigaciones destinadas a evaluar esta consideración.

Para los propósitos señalados, resultará imprescindible definir las cepas con las que se han obtenido los mejores resultados, a través de la revisión de los reportes sobre su utilización.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal* [Internet]. 2020 [citado 3 marzo 2021]; 10(2):102-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>
2. Leung C. Clinical features of deaths in the novel coronavirus epidemic in China. *RevMedVirol* [Internet]. 2020 [citado 10 marzo 2021]; e2103. Disponible en: <https://doi:10.1002/rmv.2103>
3. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know. *Int J InfectDis* [serie en Internet]. 2020 [citado 2 febrero 2021]; Disponible: <http://doi:10.1016/j.ijid.2020.03.004>
4. Qin J, Li R, Raes J, Arumagom M, Sovsten BK, Manichanh C, Nielsen T et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* [serie en Internet]. 2010 [citado 24 marzo 2021]; 464(7285):59-65. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nature08821>
5. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hidebrand F, Falony S, Almeida M et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* [Internet]. 2013 [citado 5 enero 2021]; 500(7464):541-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23985870/>

6. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson RG, Menenstein JD, Pot B, Morelli L, et al. Expert consensus document: the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* [Internet]. 2014 [citado 6 abril 2021]; 11(8):506–14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.gov/24912386/>
7. Azad MAK, Sarker M, Li T, Yin J. Probiotic Species in the Modulation of Gut Microbiota: An Overview. *BioMedResearch International* [Internet]. 2018 [citado 8 abril 2021]; Article ID 9478630. Disponible en: <http://doi:10.1155/2018/9478630>
8. Rao SC, Athalye-Jape GK, Deshpande GC, Simmer KN, Patole SK. Probiotic supplementation and late-onset sepsis in preterm infants: A meta-analysis. *Pediatrics* [serie en Internet]. 2016 [citado 10 abril 2021]; 137(3):e20153684. Disponible en: <http://doi:1542/peds.2015-3684>
9. Kristensen NB, Bryrup T, Allin KH, Nielsen T, Hansen TH, Pedersen O. Alterations in fecal Microbiota composition by probiotic supplementation in healthy adults: A systematic review of randomized controlled trials. *Genome Medicine* [Internet]. 2016 [citado 15 abril 2021]; 8(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/S13073-016-0300-5>
10. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JI. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature* [serie en Internet]. 2011 [citado 23 marzo 2021]; 474(7351):327–36. Disponible en: <https://doi:10.1038/nature10213>
11. Bermudez-Brito N, J. Plaza-Díaz S. Muñoz-Quesada C. Gómez-Llorente A, Gil A. Probiotic mechanisms of action. *Annals of Nutrition and Metabolism* [serie en Internet]. 2012 [citado 11 marzo 2021]; 61(2):160–74. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000342079>
12. Bin P, Azad MAK, Liu G, Zhu D, Kim SW, Yin Y. Effects of different levels of methionine on sow health and plasma metabolomics during late gestation. *Food&Function* [serie en Internet]. 2018 [citado 4 abril 2021]; 9(9):4979–88. Disponible en: <https://pubs.rsc.org/content/articlelanding/2018/fo/c8f001477a/unauth#!divAbstract>
13. George RK, Patra JK, Gouda S, Park Y, Shin H, Das G. Benefaction of probiotics for human health: A review. *Journal of Food and Drug Analysis* 2018; 26(3):927–39.

14. Kusk KZ, Genc S, Bekpinar S. Effects of betaine supplementation on nitric oxide metabolism, atherosclerotic parameters, and fatty liver in guinea pigs fed a high cholesterol plus methionine diet. *Nutrition Journal* 2018; 45:41–8.
15. Gill HS. Dietary probiotic supplementation to enhance cellular immunity in the elderly. *British Journal of Biomedical Science* [Internet]. 2001 [citado 18 abril 2021]; 58:94–6. Disponible en: <https://europepm.org/article/med/11440213>
16. Wood C, Keeling S, Bradley S, Johnson-Green P, Green-Johnson JM. Interactions in the mucosal microenvironment: Vasoactive intestinal peptide modulates the downregulatory action of *Lactobacillus rhamnosus* on LPS-induced interleukin-8 production by intestinal epithelial cells. *Microbial Ecology in Health and Disease* 2007; 19(3):191–200.
17. Villena J, Medina M, Vintini M, Alvarez S. Stimulation of respiratory immunity by oral administration of *Lactococcus lactis*. *Canadian Journal of Microbiology* 2008; 54(8):630–8.
18. Kankaanpää P, Sütas Y, Salminen S, Isolauri E. Homogenates derived from probiotic bacteria provide down-regulatory signals for peripheral blood mononuclear cells. *Food Chemistry* 2003; 83(2):269-77.
19. Boderá P, Chcialowski A. Immunomodulatory effect of probiotic bacteria. *Recent Patents on Inflammation. Allergy Drug Discovery* 2009; 3(1):58-64.
20. Patel RM, Denning PW. Therapeutic Use of Prebiotics, Probiotics, and Postbiotics to Prevent Necrotizing Enterocolitis. What is the Current Evidence? *Clinics in Perinatology* 2013; 40(1):11-25.
21. Saadat-zadeh A. Biochemical and pathological evidences on the benefit of a new biodegradable nanoparticles of probiotic extract in murine colitis. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2012; 26(5):589-98.
22. Yan F, Polk DB. Probiotics and immune health. *Curr Opin Gastroenterol.* [serie en Internet]. 2011 [citado 2 abril 2021]; 27(6):496-501. Disponible en: <http://doi:10.1097/MOG.0b013e32834baa4d>
23. Wieërs G, Belkhir L, Enaud R, Leclercq S, Philippart de Foy JM, Dequenne I, de Timary P, Cani PD. How Probiotics Affect the Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol.*

- [serie en Internet].2020[citado 23 marzo 2021];15(9):454. Disponible en: <http://doi:10.3389/fcimb.2019.00454>
24. Gabryszewski SJ, Bachar O, Dyer KD, Percoto C, Killobran ER, Domacowske BJ, et al. Lactobacillus-mediated priming of the respiratory mucosa protects against lethal pneumovirus infection. *J Immunol*[serie en Internet].2011[citado 25 febrero 2021];186:1151–61. Disponible en: <https://doi.org/10.4019/jimmunol.1001751>
25. Gutierrez C P, Lopez VG, Diaz GL, Jimenez GC, Mancilla RJ, Estevez JJ, Parra M. Diarrhea in preschool children and *Lactobacillus reuteri*: a randomized controlled trial. *Pediatrics*.[serie en Internet]. 2014 [citado 16 febrero 2021]; 133(4):e904-9. Disponible en: <http://doi:10.1542/peds.2013-0652>
26. Agustina R, Kok FJ, van de Rest O, Fahmida U, Firmansyah A, Lukito W, Feskens EJM, van den Heuvel EGHM, Albers R, Bovee-Oudenhoven IMJ. Randomized trial of probiotics and calcium on diarrhea and respiratory tract infections in Indonesian children. *Pediatrics* 2012; 129: e1155-e64.
27. Weizman Z1, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in Child Care Centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics*. [serie en Internet]. 2005 [citado 25 febrero 2021]; 115(1):5-9. Disponible en: <http://doi:10.1542/peds.2004-1815>
28. Tubelius P1, Stan V, Zachrisson A. Increasing work-place healthiness with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Environ Health*. [serie en Internet]. 2005 [citado 16 marzo 2021];7(4)25. Disponible en: <https://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-069x-4-25>
29. King S, Tancredi D, Lenoir-Wijnkoop I, Gould K, Vann H, Connors G, Sanders ME, Linder JA, Shane AL, Merenstein D. Does probiotic consumption reduce antibiotic utilization for common acute infections? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Public Health*. [serie en Internet]. 2019 [citado 23 marzo 2021]; 29(3):494-9. <http://doi:10.1093/eurpub/cky185>
30. Lei WT, Shih PC, Liu SJ, Lin CY, Yeh TL. Effect of Probiotics and Prebiotics on Immune Response to Influenza Vaccination in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. [serie en Internet]. 2017 [citado 28 marzo 2021]; 9(11):1175. Disponible en: <http://doi:10.3390/nu9111175>

31. Tao Ch, Di W, HuilongCh, Weiming Y, Danlei Y, GuangCh, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* [Internet]. 2020[citado 3 febrero 2021]; 368:m1091. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>
32. Xinyi LY, Ling NgY, Tam PJ, Xiang LD. Human Coronaviruses: A Review of Virus–Host Interactions. *Diseases* [serie en Internet]. 2016[citado 5 marzo 2021]; 4(26): 1-28. Disponible en: <http://doi:10.3390/diseases4030026>
33. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, hen SD, Jin HJ, Tan KS et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Military Med Res.* [Internet]. 2020[citado 26 febrero 2021]; 7(1):11. Disponible en: <http://doi:10.1186/s40779-020-00240-0>
34. DeDiego ML, Nieto-Torres JL, Regla-Nava JA, Jimenez-Guardeño JM, Fernández-Delgado R, Fett C, Castaño-Rodríguez C, et al. Inhibition of NF- $\kappa$ B-mediated inflammation in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected mice increases survival. *J Virol.* [Internet]. 2014[citado 2 marzo 2021]; 88(2):913–24. Disponible en: <http://doi:10.1128/JVI.02576-13>
35. Dosch SF, Mahajan SD, Collins AR. SARS coronavirus spike protein-induced innate immune response occurs via activation of the NF-kappaB pathway in human monocyte macrophages in vitro. *Virus Res.* [serie en Internet]. 2009[citado 2 abril 2021]; 142(1-2):19–27. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.virusres.2009.01.005>
36. Pfeffer LM. The role of nuclear factor  $\kappa$ B in the interferon response. *J Interferon Cytokine Res.* [serie en Internet]. 2011[citado 3 febrero 2021]; 31(7):553–9. Disponible en: <http://doi:10.1089/jir.2011.0028>
37. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF- $\kappa$ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target. Ther.* [Internet]. 2017 [citado 10 febrero 2021]; 2:17023. Disponible en: <http://doi:10.1038/sigtrans.2017.23>
38. Zhang G, Li J, Purkayastha S, Tang Y, Zhang H, Yin Y. Hypothalamic programming of systemic ageing involving IKK-beta, NF-kappaB and GnRH. *Nature* 2013; 497:211-6.
39. Mulet PA, Perelmuter K, Bollati-Fogolin M, Crispo M, Grompone G. Forkhead Box Protein O1 is Linked to Anti-Inflammatory Probiotic Bacteria Acting through Nuclear



- Factor- $\kappa$ B Pathway. J MicrobBiochemTechnol. [Internet]. 2017 [citado 26 marzo 2021]; 9(3):74-81. Disponible en: <http://doi:10.4172/1948-5948.1000347>
40. Aleman FDD, Valenzano DR. Microbiome evolution during host aging. PLoSPathog[serie en Internet]. 2019 [citado 1 abril 2021];15(7):e1007727. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007727>
41. Thomas MC, Versalovic TJ. Probiotics-host communication. Gut Microbes. [serie en Internet]. 2010 [citado 10 febrero 2021];1(3):148-63. <http://doi:10.4161/gmic.1.3.11712>