 DYNA Ingeniería e Industria	Uso de probióticos y sus compuestos bioactivos en pacientes infectados por COVID-19: una revisión sistemática	CIENCIAS TECNOLÓGICAS
	REVISIÓN SISTEMÁTICA	Yurley Andrea Fonnegra-Valencia, Andrés Hoyos-Betancourt, Francia Elena Valencia-García

USO DE PROBIÓTICOS Y SUS COMPUESTOS BIOACTIVOS EN PACIENTES INFECTADOS POR COVID-19: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

PROBIOTIC USE AND ITS BIOACTIVE COMPOUNDS IN COVID-19 INFECTED PATIENTS: A SYSTEMATIC REVIEW

Yurley Andrea Fonnegra-Valencia*, Andrés Hoyos-Betancourt*, Francia Elena Valencia-García Ph. D., M. Sc.**

* Estudiantes de Microbiología Industrial y Ambiental, Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

** Docente-Investigador. Grupo de Biotransformación - Escuela de Microbiología - Universidad de Antioquia

Recibido: DD/MM/AA – Revisado: DD/MM/AA -- Aceptado: DD/MM/AA - DOI: <https://dx.doi.org/10.6036/10.6036> (A complementar por el Editor)

ABSTRACT:

Probiotic microorganisms are used to treat gastrointestinal diseases, but it has been discovered that they can be used to treat respiratory diseases, which is why they have been studied as a possible alternative against SARS-CoV-2 infection, so the objective of this systematic review was to collect information to describe the existing relationship between the use of probiotics and their bioactive compounds with the incidence of COVID-19; in addition to explaining some possible applications of probiotics to counteract the symptoms of this disease in humans. Through the PRISMA methodology, and applying inclusion and exclusion criteria, a total of seven scientific articles were selected, from which information was extracted related to; the geographical distribution, year of publication, probiotics for COVID-19 treatment, genetic engineering strategies applied to probiotics and their effect on SARS-CoV-2 infection, postbiotic bioactive compounds and the reduction of COVID-19 symptoms. Finding in the selected investigations that the intake of probiotics could be an alternative for the symptoms management and COVID-19 prevention, although there is a lack of studies that enhance these findings.

Keywords: probiotic, SARS CoV-2, COVID-19, bioactive compound, antagonism

RESUMEN:


Los microorganismos probióticos son utilizados para tratar enfermedades gastrointestinales, pero se ha descubierto que pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades respiratorias, por lo que se han estudiado como una posible alternativa contra la infección por SARS-CoV-2, por lo que el objetivo de esta revisión sistemática fue recopilar información para describir la relación existente entre el uso de probióticos y sus compuestos bioactivos con la incidencia de COVID-19; además de explicar las posibles aplicaciones de los probióticos para contrarrestar los síntomas de esta enfermedad en humanos. Por medio de la metodología PRISMA, y aplicando criterios de inclusión y exclusión, se obtuvo un total de 7 artículos científicos, de los cuales se extrajo información relacionada con; la distribución geográfica, año de publicación, probióticos para el tratamiento de COVID-19, Estrategias de ingeniería genética aplicadas a probióticos y su efecto en la infección por SARS-CoV-2, compuestos bioactivos postbióticos y la disminución de síntomas de COVID-19. Encontrando en los artículos seleccionados que la ingesta de probióticos podría ser una alternativa para el manejo de los síntomas y prevención de COVID-19, aunque faltan estudios que fortalezcan estos hallazgos.

Palabras clave: probiótico, SARS CoV-2, COVID-19, compuesto bioactivo, antagonismo

1.- INTRODUCCIÓN

Los probióticos son microorganismos vivos que al ingerirse en cantidades adecuadas otorgan beneficios a la salud del huésped [1], aunque estos organismos han estado presentes desde tiempos antiguos con los alimentos fermentados, los efectos sobre la salud de los consumidores se empezaron a estudiar desde hace un siglo [2] y muchas especies son utilizadas en diferentes industrias, como por ejemplo la alimentaria, en donde ayudan a la obtención de fermentados y aumentar la vida útil de los alimentos, entre otras cosas [3].

Ahora bien, para que un microorganismo sea considerado probiótico debe cumplir ciertas características, entre ellas no ser toxigénico, ni patógeno, tener capacidad de adaptación a las condiciones intestinales y de supervivencia al ambiente ácido estomacal [4]; además, debe poder adherirse a las células epiteliales y debe producir metabolitos con actividad antagonista contra microorganismos patógenos

	Uso de probióticos y sus compuestos bioactivos en pacientes infectados por COVID-19: una revisión sistemática	CIENCIAS TECNOLÓGICAS
REVISIÓN SISTEMÁTICA	Yurley Andrea Fonnegra-Valencia, Andrés Hoyos-Betancourt, Francia Elena Valencia-García	Biotecnología

[5]. Estos microorganismos probióticos son normalmente utilizados para prevenir enfermedades gastrointestinales; principalmente, estreñimiento, dolor abdominal, diarrea asociada a antibióticos y disbiosis intestinal [6]. También se ha encontrado que podrían ser útiles para el manejo de algunos desórdenes metabólicos como la diabetes tipo II y la obesidad [7].

Como se mencionó, los probióticos producen sustancias antagónicas que atacan microorganismos patógenos; entre ellas ácidos grasos de cadena corta (propionato, butirato, acetato, lactato), biosurfactantes, peróxido de hidrógeno, diacetilo, ácido gamma aminobutírico y bacteriocinas [5]. Algunos de estos compuestos bioactivos tienen la capacidad de disminuir el pH intestinal [2]; y, además, suprimen la formación de biofilms al inhibir la capacidad de adherencia de las bacterias patógenas [8]. Con lo anterior, se favorece el crecimiento de microorganismos benéficos y se reduce la producción de toxinas en el organismo huésped [5]. Adicionalmente, algunos probióticos ayudan a mantener la integridad intestinal, modulan la respuesta inmune contra patógenos y confieren competencia por sitios de unión de ciertos virus [9]. También pueden tener la capacidad de regular citosinas proinflamatorias y antiinflamatorias, que pueden encontrarse desequilibradas en pacientes con COVID-19 [10].

Por otra parte, COVID-19 es una enfermedad respiratoria ocasionada por el virus SARS CoV-2, que se convirtió rápidamente en pandemia debido a su alta tasa de transmisión y ha ocasionado más de 6 millones de muertes humanas a nivel mundial en los últimos 2 años [11]. En consecuencia, la cantidad de estudios realizados por la comunidad científica han identificado varios factores que inciden en la gravedad y desarrollo de la infección, como la edad, el sexo, el tipo de sangre, antecedentes de enfermedades cardiovasculares y/o respiratorias, un sistema inmunológico débil, entre otros factores [12]. Según el ministerio de salud, los síntomas de esta enfermedad pueden ser leves, moderados o severos, y son muy similares a los ocasionados por otras infecciones respiratorias como el resfriado común [13]. En el peor de los casos, pueden incluir dificultad respiratoria aguda, insuficiencia multiorgánica [14], neumonía grave e irritación gastrointestinal, síntomas que pueden derivar en la muerte del individuo [13].


La propagación de este virus ocurre principalmente por medio de microgotas que un individuo infectado expulsa al toser o estornudar, transmitiéndose fácilmente [15]. Por lo anterior, se han planteado una serie de estrategias para disminuir los contagios, entre las que se encuentran, el distanciamiento social, la buena higiene y la detección temprana [14]; sin embargo, no han sido lo suficientemente efectivas, debido a que muchos infectados son asintomáticos y a la aparición de nuevas variantes del virus [16]. En consecuencia, ha sido importante abordar nuevas alternativas que ayuden a prevenir las infecciones virales, reduciendo la morbilidad y mortalidad de estas [17]. Entre las alternativas, se ha estudiado la inclusión de microorganismos probióticos a la dieta en pacientes que presentan COVID-19, debido a que anteriormente fue reportado que el consumo de los géneros *Bifidobacterium* sp, *Lactobacillus* sp, y en general, de bacterias ácido-lácticas ha tenido resultados satisfactorios para el tratamiento del resfriado común, disminuyendo la gravedad de los síntomas y reduciendo los episodios de contagio de la enfermedad [18] [19].

Por otro lado, investigadores han observado que el consumo de probióticos y prebióticos ayuda a mantener la integridad de las células intestinales y forman una red que actúa como barrera contra el SARS CoV-2, evitando con esto último el desarrollo de COVID-19 [14]. Otros estudios han reportado que los probióticos y sus compuestos bioactivos poseen propiedades antivirales y ayudan a fortalecer el sistema inmunológico [20], y además se ha documentado la utilización de estos en el tratamiento de pacientes con COVID-19 con el propósito de contrarrestar la disbiosis bacteriana y evitar infecciones secundarias [21].

En términos generales, existen pocas publicaciones sobre el uso de microorganismos probióticos para el manejo de los síntomas de COVID-19, que ilustren su posible aplicación, además de servir de base para proponer protocolos de investigación y adquirir nuevos conocimientos que aclaren y sean más asertivos sobre el manejo de esta enfermedad.[11]. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión sistemática fue describir la relación existente entre el uso de probióticos y sus compuestos bioactivos en la incidencia y la gravedad de individuos enfermos, además, conocer las posibles aplicaciones de los probióticos como alternativas para incluirlos en el manejo de los síntomas.

2.- MATERIALES Y MÉTODOS

Búsqueda e identificación

 DYNA Ingeniería e Industria	Uso de probióticos y sus compuestos bioactivos en pacientes infectados por COVID-19: una revisión sistemática	CIENCIAS TECNOLÓGICAS
	REVISIÓN SISTEMÁTICA	Yurley Andrea Fonnegra-Valencia, Andrés Hoyos-Betancourt, Francia Elena Valencia-García

Esta revisión sistemática se basó en la metodología PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) [22]. Se realizó una búsqueda sistemática de artículos científicos, definiéndose por sensibilidad el uso de palabras claves, utilizando la base de datos de DeCS (Descriptores de Ciencias de la Salud) para seleccionarlas; por especificidad se utilizaron cuatro bases de datos bibliográficas: *ScienceDirect*, *PubMed*, *DOAJ* y *SpringerLink*. Finalmente, se definió un algoritmo para la búsqueda usando conectores booleanos, y descriptores por exhaustividad.

En las bases de datos seleccionadas, se utilizó la ruta general: (“Probiotics” OR “Prebiotics” OR “Microbiota”) AND (“Covid 19” OR “SARS CoV 2” OR “Coronavirus”). Se realizó una búsqueda general “All Fields”, y una búsqueda específica de artículos en cada base de datos que se encuentran descritas en la *Tabla 1*.

Base de datos	Búsqueda específica	Ruta de búsqueda
PubMed	(“title-abstract”)	<ul style="list-style-type: none"> • “Probiotics” AND “Covid 19” OR “Coronavirus” OR “SARS CoV 2” • “Prebiotics” AND “Covid 19” OR “Coronavirus” OR “SARS CoV 2” • “Microbiota” AND “Covid 19” OR “Coronavirus” OR “SARS CoV 2”
ScienceDirect	(“Title, abstract or author-specified keywords”) AND (“Title, abstract or author-specified keywords + Research articles”)	<ul style="list-style-type: none"> • “Probiotics” AND “Covid 19” OR “Coronavirus” OR “SARS CoV 2” • “Prebiotics” AND “Covid 19” OR “Coronavirus” OR “SARS CoV 2” • “Microbiota” AND “Covid 19” OR “Coronavirus” OR “SARS CoV 2”
DOAJ	(“Keywords”)	<ul style="list-style-type: none"> • “Probiotics” AND “Covid 19” OR “Coronavirus” OR “SARS CoV 2” • “Prebiotics” AND “Covid 19” OR “Coronavirus” OR “SARS CoV 2” • “Microbiota” AND “Covid 19” OR “Coronavirus” OR “SARS CoV 2”
Springer Link	(“with all of the words”) AND (“with all of the words + article”)	<ul style="list-style-type: none"> • “Probiotics” AND “Covid 19” OR “Coronavirus” OR “SARS CoV 2” • “Prebiotics” AND “Covid 19” OR “Coronavirus” OR “SARS CoV 2” • “Microbiota” AND “Covid 19” OR “Coronavirus” OR “SARS CoV 2”

Tabla 1. Búsquedas y rutas específicas por base de datos.

Crterios de inclusión y exclusión

Durante la búsqueda se tuvieron en cuenta investigaciones publicadas desde el año 2017 hasta el año 2022, escritas en inglés y en español. La selección de los artículos estuvo basada en filtros establecidos, para esto se diseñó una base de datos en *Microsoft Excel* con los artículos encontrados en función de su respectivo título, revista científica y año de publicación. Se excluyeron revisiones sistemáticas, metaanálisis, informes de casos, opiniones, cartas, recomendaciones y notas de editores. No se incluyeron artículos que desarrollaran tópicos distintos a aquellos de interés, debía estudiarse la relación entre probióticos o sus postbióticos con SARS-CoV-2. Se aplicaron como criterios de inclusión artículos de investigación y artículos completos que estudiaran el tema de interés, es decir que solo se incluyeron artículos científicos originales cuyo tema de investigación fuera el estudio del efecto de la adición de probióticos a la dieta de pacientes con síntomas de COVID-19 o el efecto que tienen algunos de sus compuestos bioactivos en el virus causante de esta enfermedad. Además, los artículos duplicados fueron eliminados.

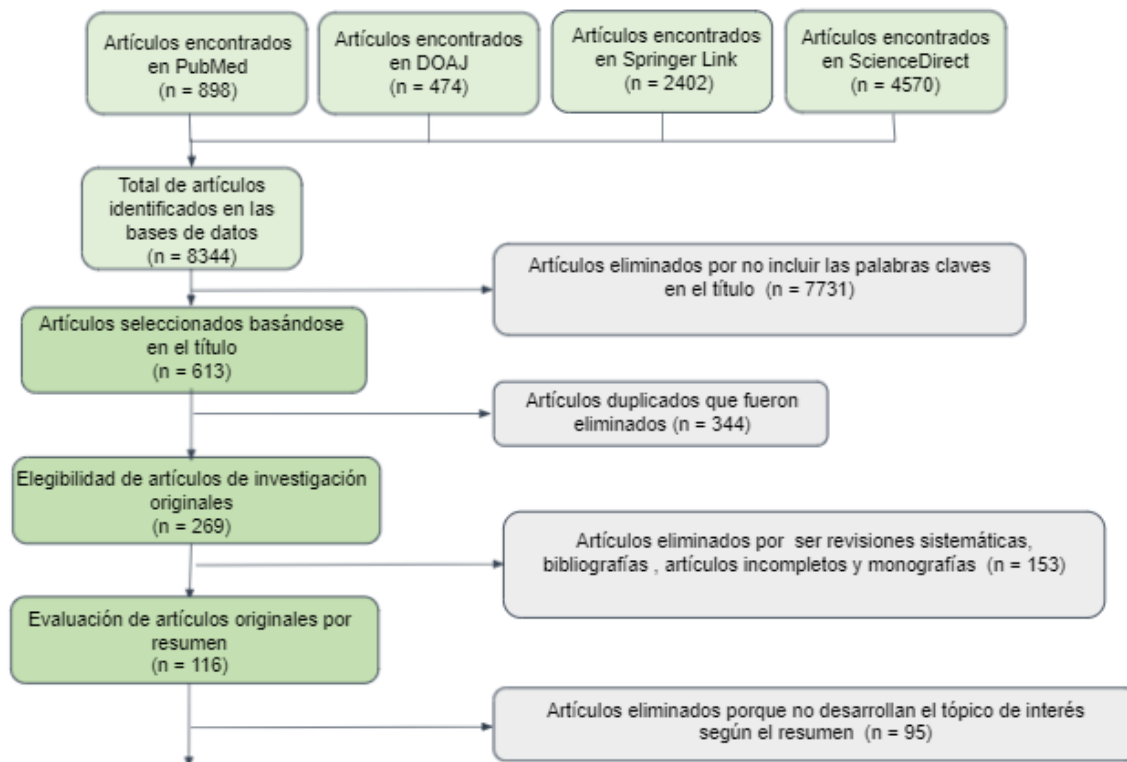
Por otro lado, se hizo una evaluación de reproducibilidad por parte de los investigadores en diferentes tiempos, para verificar que el procedimiento descrito tuviera resultados similares.


Plan de análisis

Se revisó cada uno de los artículos seleccionados con el propósito de realizar una descripción más exhaustiva. Se construyó una hoja de cálculo en *Microsoft Excel* con el título, autores, año de publicación, país, tipo de estudio, metodología, microorganismos asociados, metabolitos de interés y mecanismo de respuesta, de cada uno de los artículos incluidos en esta revisión sistemática. Con esta información, se realizaron diagramas de la distribución geográfica de las publicaciones, y se propuso agruparlas en tres temáticas para su discusión: Probióticos para el tratamiento de COVID-19, Estrategias de ingeniería genética aplicadas a probióticos y su efecto en la infección por SARS-CoV-2 y compuestos bioactivos postbióticos y la disminución de síntomas de COVID-19

3.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La búsqueda de los artículos de investigación según los criterios de búsqueda descritos obtuvo un total de 8344 artículos científicos. Luego de realizar el filtro más específico de información por título se seleccionaron 613 artículos, que podrían estudiar el tema de interés. De estos artículos, con ayuda del software *Microsoft Excel*, se eliminaron 344 artículos duplicados, quedando un total de 269 artículos. A continuación, se aplicó el filtro con base en los criterios de exclusión, eliminando 153 artículos, ya que estos no eran artículos originales ni completos, sino revisiones sistemáticas, monografías, etc. Con los filtros aplicados, fueron seleccionados 116 artículos originales y completos, de los cuales fueron eliminados 95 artículos con base en el resumen, debido a que no cumplían con los criterios de inclusión, no estudian el efecto de la utilización de probióticos y sus compuestos bioactivos con relación a los síntomas de COVID-19 o el virus causante de la enfermedad. Finalmente, con base en el texto completo de los artículos se eliminaron 14 artículos, se seleccionaron 7 artículos originales y completos que profundizan en el tópico de interés para esta revisión sistemática. A estas publicaciones no se les sumó artículos de literatura gris procedentes del buscador web *Google Scholar*, debido a que no cumplían con los criterios de selección establecidos (Figura 1). Los artículos seleccionados se encuentran especificados en la *tabla 2*.



 REVISIÓN SISTEMÁTICA	Uso de probióticos y sus compuestos bioactivos en pacientes infectados por COVID-19: una revisión sistemática	CIENCIAS TECNOLÓGICAS Biología
	Yurley Andrea Fonnegra-Valencia, Andrés Hoyos-Betancourt, Francia Elena Valencia-García	

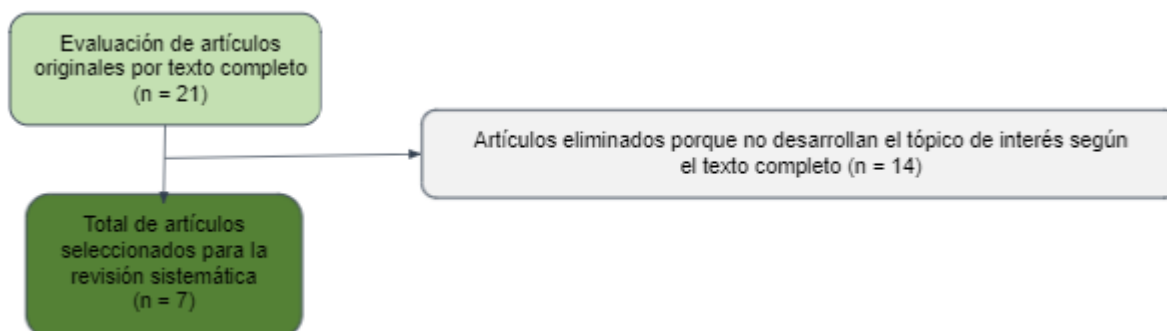



Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de estrategia de búsqueda.

Año de publicación	Título	Autores
2021	The role of probiotics in coronavirus disease-19 infection in Wuhan: A retrospective study of 311 severe patients	Li, Q., Cheng, F., Xu, Q., Su, Y., Cai, X., Zeng, F., & Zhang, Y.
2021	Manipulated bio antimicrobial peptides from probiotic bacteria as proposed drugs for COVID-19 disease	Balmeh, N., Mahmoudi, S., & Fard, N. A.
2020	A recombinant <i>Lactobacillus plantarum</i> strain expressing the spike protein of SARS-CoV-2	Wang, M., Fu, T., Hao, J., Li, L., Tian, M., Jin, N., ... Li, C.
2021	Are history of dietary intake and food habits of patients with clinical symptoms of COVID 19 different from healthy controls? A case control study	Mohseni, H., Amini, S., Abiri, B., Kalantar, M., Kaydani, M., Barati, B.,... Bahrami, F.
2020	Clinical significance of the correlation between changes in the major intestinal bacteria species and COVID-19 severity	Tang, L., Gu, S., Gong, Y., Li, B., Lu, H., Li, Q., ... Li, L.
2020	Antiviral Effects of Probiotic metabolites on COVID-19	Anwar, F., Altayb, H. N., Al-Abassi, F. A., Al-Malki, A. L., Kamal, M. A., & Kumar, V.
2020	The antibody response to the glycan α -Gal correlates with COVID-19 disease symptoms	Urra, J. M., Ferreras-Colino, E., Contreras, M., Cabrera, C. M., Fernández de Mera, I. G., Villar, M., ... Fuente, J.

Tabla 2. Artículos seleccionados para la revisión sistemática

Distribución geográfica y año de publicación

La distribución de los artículos científicos seleccionados con base en el país y en el año de publicación (n=7), mostró que China es el país que tiene una mayor cantidad de publicaciones en cuanto a la utilización de probióticos para el tratamiento de COVID-19, abarcando el 43% de los artículos seleccionados; seguido de Irán con el 29% de las publicaciones y, Arabia Saudita y España con el 14% cada uno, encontrando la predominancia de países asiáticos (Figura 2).

	Uso de probióticos y sus compuestos bioactivos en pacientes infectados por COVID-19: una revisión sistemática	CIENCIAS TECNOLÓGICAS
REVISIÓN SISTEMÁTICA	Yurley Andrea Fonnegra-Valencia, Andrés Hoyos-Betancourt, Francia Elena Valencia-García	Biotecnología

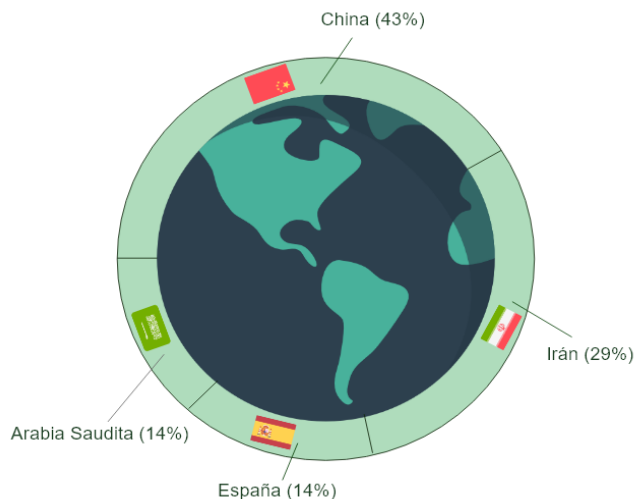


Figura 2. Países de origen de las publicaciones seleccionadas para la revisión sistemática en el periodo comprendido entre los años 2017 y 2022.

Lo anterior debido probablemente, a que China fue el epicentro de la pandemia de COVID-19, identificándose los primeros casos a finales de diciembre del año 2019 en la ciudad de Wuhan [23], donde hubo 50.340 pacientes, de los cuales del 7% al 10% se encontraban en estado severo o crítico [24]; además, para agosto del año 2020, la región de Asia tuvo 92.000 de las 677.000 muertes por COVID-19 a nivel mundial [23], es decir el 13,6%. Por otro lado, en cuanto al uso de probióticos para el tratamiento de enfermedades, según La Plataforma Internacional de Registro de Ensayos Clínicos (ICTRP) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), hay una gran expansión de estudios con probióticos en Asia, particularmente en China e Irán [25].


Como se ha mencionado anteriormente, a finales del año 2019 empezaron los primeros brotes de COVID-19 [23], por lo que al analizar la distribución de los artículos seleccionados por el año en que fueron publicados, no se encontraron publicaciones relacionadas con el tema de interés entre el año 2017 y el año 2019, sino que se encontraron 4 artículos publicados en el año 2020 y 3 en el año 2021.

Como se mencionó, la búsqueda bibliográfica arrojó 7 artículos que si bien pueden ser un número bajo de investigaciones, cabe resaltar que a la fecha no se ha encontrado una referencia en la literatura que indique un número mínimo de artículos para la realización de una revisión sistemática. Aún así, se considera que los artículos encontrados muestran la directriz hacia dónde están apuntando las investigaciones recientes relacionadas con la temática. Por una parte se observa que las investigaciones han sido desarrolladas *in vivo* en pacientes que han desarrollado diferentes grados de sintomatología de la enfermedad [24,29,33]. Y por otra parte, se han realizado investigaciones en laboratorios empleando ya sea probióticos específicos [31,34], o las expresiones de algunos de sus metabolitos (postbióticos) sobre estructuras específicas del virus y su efecto sobre tejidos celulares.

De igual importancia, es mencionar que estas investigaciones se han basado en trabajos anteriores que relacionan las bacterias probióticas con algunas enfermedades virales respiratorias [21,22], además de aplicar algunas herramientas de investigación como lo son la metagenómica y tecnología de ADN recombinante [29,38] y la aplicación de modelos matemáticos [31,37]. Todo esto y los resultados obtenidos a la fecha son esperanzadores en el manejo concomitante de los síntomas del COVID-19 y en el desarrollo de vacunas orales para el control de esta enfermedad. Las temáticas agrupadas donde se presentan resultados de los trabajos realizados se presentan a continuación:

Probióticos para el tratamiento de COVID-19

Como se mencionó, el uso de probióticos en la dieta de pacientes con enfermedades virales ha tenido efectos positivos en el tratamiento de sus síntomas [26]. Es sabido que, el uso de *bifidobacterias* en el tratamiento de resfriado común causado por coronavirus podría disminuir la duración y los síntomas de la enfermedad [27], igualmente, se ha observado que la tasa de neumonía

	Uso de probióticos y sus compuestos bioactivos en pacientes infectados por COVID-19: una revisión sistemática	CIENCIAS TECNOLÓGICAS
REVISIÓN SISTEMÁTICA	Yurley Andrea Fonnegra-Valencia, Andrés Hoyos-Betancourt, Francia Elena Valencia-García	Biotecnología

asociada a ventilación mecánica ha sido menor en pacientes a los que se les han suministrado probióticos como *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bacillus subtilis* y *Enterococcus faecalis* en comparación a aquellos pacientes a los que no [28] [24]. Así mismo, otros autores han evaluado la correlación entre la gravedad de los síntomas de COVID-19 con la abundancia de grupos probióticos en la microbiota intestinal de pacientes, y han analizado a su vez la relación entre esta abundancia con algunos parámetros clínicos asociados al COVID-19 [29], y otros por su parte, han estudiado el efecto de los hábitos alimenticios en la aparición de síntomas de esta enfermedad [23].

Es así como, en el estudio realizado por Li *et al.*, (2021), se analizó el efecto del suministro de probióticos a pacientes con COVID-19, dividiendo a 311 pacientes en dos grupos, aquellos a los que se les suministró probióticos y aquellos a los que no. El tratamiento consistió en suministrar por vía oral, a pacientes en estado severo, diferentes consorcios de microorganismos probióticos (consorcio A, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Dung enterococcus* y *Bacillus cereus*; consorcio B, *Bifidobacterium longus*, *Lactobacillus bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus*; consorcio C, *Enterococcus faecium* y *Bacillus subtilis*) basándose en sus condiciones de salud, durante un tiempo promedio de 12,94 días. Luego de los tratamientos, 93 de los 123 pacientes que recibieron probióticos sobrevivieron y fueron dados de alta del hospital, con una media de 32 días de hospitalización y un tiempo de eliminación del virus de 23 días. Sin embargo, estos resultados fueron menos favorables que los observados en el grupo de pacientes que no recibieron probióticos, de los cuales 147 de los 188 pacientes sobrevivieron y fueron dados de alta, con una media de 20 días de hospitalización y un tiempo de eliminación del virus de 17 días (Figura 3) [24].

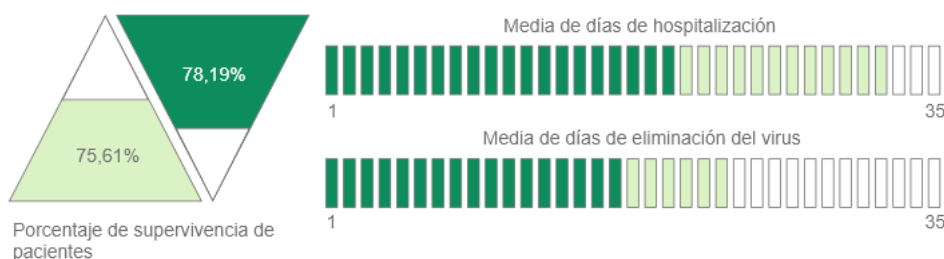



Figura 3. Porcentaje de supervivencia, media de días hospitalizados y media de días de eliminación del virus, de pacientes que fueron tratados con probióticos (□) y de pacientes que no fueron tratados con probiótico (■).

Aunque los resultados anteriores parecen no mostrar un efecto positivo al suministrar probióticos a la dieta de pacientes con COVID-19, en este estudio encontraron que la suplementación de estos microorganismos aumenta los niveles de CD8 y células T en los pacientes que recibieron el tratamiento, al compararse con aquellos que no recibieron probióticos, lo que indica que los probióticos podrían moderar la respuesta inmunológica en pacientes con síntomas severos. Además, observaron que los probióticos podrían reducir el factor inflamatorio CRP, un factor que se ha reportado está asociado a la severidad de esta enfermedad, y con esto ayudar a prevenir infecciones secundarias Li *et al.*, (2021).

Otro estudio en el que se suplementan probióticos a pacientes con COVID-19 fue el realizado por Tang *et al.*, (2020), en donde el objetivo general fue evaluar cambios en la abundancia de grupos de bacterias intestinales mediante PCR en tiempo real, partiendo de muestras de heces frescas de 57 pacientes con COVID-19 que presentaban neumonía; correlacionando a su vez estos cambios con indicadores clínicos asociados a la neumonía. De esta muestra, 20 pacientes presentaban síntomas generales (fiebre, síntomas respiratorios y evidencia de neumonía en radiografías de pulmón), 19 presentaban síntomas severos (frecuencia respiratoria >30 por minuto, saturación de oxígeno < 93%) y 18 presentaban síntomas críticos (respiración mecánica, shock o con fallo de órganos); y se les suministraron probióticos al 12 % de los pacientes, y de estos eran 1 paciente en el grupo con síntomas generales, 4 pacientes en el grupo con síntomas severos y a 2 pacientes con síntomas críticos [29].

En términos generales, los pacientes que hacían parte de los grupos con síntomas severos y críticos presentaron cambios, en su microbiota intestinal, con la evolución de la enfermedad, observándose una disminución en el número de bacterias probióticas productoras de ácido láctico de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en el tiempo, a medida que los síntomas de la enfermedad se hacían más graves; incluso en algunos pacientes con síntomas críticos no se evidenció la presencia de *Lactobacillus*. También se observó un aumento en el número de bacterias oportunistas. Esta alteración en la microbiota intestinal se debe posiblemente, a la disminución en la producción de ácido láctico, compuesto que ayuda a mantener la barrera intestinal al actuar contra algunos géneros

	Uso de probióticos y sus compuestos bioactivos en pacientes infectados por COVID-19: una revisión sistemática	CIENCIAS TECNOLÓGICAS
REVISIÓN SISTEMÁTICA	Yurley Andrea Fonnegra-Valencia, Andrés Hoyos-Betancourt, Francia Elena Valencia-García	Biotecnología

de bacterias patógenas. Otra observación importante, en cuanto al género *Bifidobacterium*, es que se encontró que las bacterias de este grupo están correlacionadas negativamente con los parámetros ALT (alanina aminotransferasa), AST (aspartato aminotransferasa) y LDH (lactato deshidrogenasa), indicando que este grupo microbiano está asociado con el mantenimiento del hígado y del corazón [29]. En conclusión, los autores encontraron que los cambios en las poblaciones bacterianas intestinales están correlacionados con cambios en algunos parámetros clínicos en pacientes con COVID-19 [29], por lo que el uso de probióticos o la inclusión en la dieta de productos alimenticios con probióticos podría ayudar en el manejo de estos pacientes.

Mohseni *et al.* (2021) por su parte, evaluó mediante un cuestionario la relación entre los hábitos alimenticios y el desarrollo de síntomas clínicos de COVID-19, recolectando datos de la dieta de 505 participantes (279 con síntomas y 226 asintomáticos que estuvieron expuestos al virus) y mediante la aplicación de modelos estadísticos de regresión logística correlacionó los grupos de alimentos consumidos y el desarrollo de síntomas de COVID-19, concluyendo que el consumo de yogurt y otros productos lácteos que contienen grandes cantidades de proteína, vitamina B2 y probióticos, puede modular el sistema inmunológico contra el virus, al moderar la respuesta antiinflamatoria contra este y la aparición de síntomas. En conclusión, recomiendan el consumo de yogurt, leche fermentada y otros alimentos lácteos en grupos de alto riesgo, ya que su ingesta puede contrarrestar los síntomas de la enfermedad COVID-19 e incluso prevenirla [23], debido posiblemente a los péptidos bioactivos derivados de cepas de *Lactobacillus plantarum* que están presentes en estos alimentos, los cuales alteran la proteína espiga viral [30].

Estrategias de ingeniería genética aplicadas a probióticos y su efecto en la infección por SARS-CoV-2


Además de las investigaciones mencionadas, también se han estudiado cepas recombinantes de probióticos como posible tratamiento de esta enfermedad. En el estudio realizado por Wang *et al.* (2020), construyeron una cepa de *Lactobacillus plantarum* que, presentó adherencia a células intestinales y además, funciones antiinflamatorias e inmunoreguladoras para expresar la proteína espiga de la superficie del virus SARS-CoV-2 [31]. Esta proteína espiga actúa uniéndose a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) que se encuentra en la superficie celular, para luego entrar e interactuar con la serina proteasa celular TMPRSS2 para el cebado de la proteína S, que es el blanco principal de los anticuerpos [33].

Fue así como los investigadores optimizaron los codones del gen S del virus SARS-CoV-2 aislado de acuerdo con el sesgo de uso de codones de *L. plantarum*, y sintetizaron el gen. Luego lo vincularon al genoma de la bacteria, dando como resultado el fragmento denominado 1320-*tSDH*. Este fragmento fue luego amplificado por PCR y subclonado, resultando el plásmido pLP-tS. Este plásmido de expresión se transformó en células competentes de la cepa recombinante *Lactobacillus plantarum* Lp18:S [31]. Posteriormente, evaluaron la estabilidad de la proteína S expresada en la superficie bacteriana, debido a que es una característica importante para la realización de posibles vacunas orales. Los resultados mostraron que la proteína antigénica tiene estabilidad tanto térmica (50 °C por 20 minutos) como a pH ácido (pH = 1,5 por 30 minutos), y además, que el nivel de expresión aumenta en presencia de una concentración de sales biliares de 0,2%. Concluyendo que, la cepa *L. plantarum* Lp18:S podría ser utilizada como una posible vacuna oral contra la infección por SARS-CoV-2 [31].

Otra estrategia que ha utilizado la ingeniería genética relacionada con probióticos para el tratamiento de pacientes con COVID-19, es la planteada por Urra *et al.* (2020), los cuales utilizaron bacterias probióticas con epítopes Gal α 1-3Gal β 1-(3)4GlcNAc-R α -Gal que modulan la respuesta inmunológica con el desarrollo de anticuerpos IgM/IgG en el huésped [34]. Estos anticuerpos actúan sobre varios virus patógenos, parásitos y bacterias que contienen esta modificación en sus proteínas de membrana, como es el caso de algunas bacterias probióticas comensales que se encuentran en el intestino [35].

Como mencionaron Tan *et al.*, (2020), la enfermedad COVID-19 ocasiona una alteración de la microbiota intestinal y como consecuencia hay una disminución en la cantidad de bacterias que contienen α -Gal en su membrana, lo que incrementa la respuesta de anticuerpos anti- α -Gal y aumenta la severidad de los síntomas de la enfermedad. Por lo anterior, los investigadores sugieren suplementar con bacterias probióticas comensales con epítopes α -Gal, ya sea que lo contengan o se inserten estos genes mediante técnicas moleculares, con el fin de tener abundancia de la microbiota gastrointestinal y modular la respuesta inmunológica contra este glicano, reduciendo la gravedad de los síntomas producidos por la enfermedad COVID-19 [34].

Compuestos bioactivos postbióticos y la disminución de síntomas de COVID-19

	Uso de probióticos y sus compuestos bioactivos en pacientes infectados por COVID-19: una revisión sistemática	CIENCIAS TECNOLÓGICAS
REVISIÓN SISTEMÁTICA	Yurley Andrea Fonnegra-Valencia, Andrés Hoyos-Betancourt, Francia Elena Valencia-García	Biotecnología

Los probióticos tienen la capacidad de producir compuestos bioactivos que pueden aumentar la inmunidad antiviral, como los ácidos acético, láctico y gamma-aminobutírico y las Plantaricinas. Uno de los microorganismos capaces de producir todos estos postbióticos es *Lactobacillus plantarum* [36]. En el estudio realizado por Anwar *et al.*, analizaron el efecto antiviral de las Plantaricinas W, D, BN y JLA-9 contra la enfermedad COVID-19. Para esto, diseñaron un modelo de acoplamiento computacional con el fin de obtener en el futuro un producto que se pueda consumir como probiótico para retardar, inhibir o matar al virus en humanos; dicho modelo fue utilizado para evaluar la acción de estos postbióticos contra tres diferentes mecanismos de entrada y proliferación del virus [37].

Con relación a los mecanismos de entrada, se analizó la utilización de Plantaricinas para bloquear o inactivar la enzima ARN polimerasa dependiente de ARN (*RdRp*), con el propósito de evitar el aumento de la progenie del virus. De las cuatro Plantaricinas evaluadas, W, D y JLA-9 fueron capaces de unirse fuertemente a *RdRp*. Por otro lado, se evaluó el bloqueo molecular por parte de estos compuestos al dominio de unión residual (RBD) de la proteína S del virus, mostrando que las Plantaricinas W, D y JLA-9 fueron capaces de unirse fuertemente al RBD de SARS-CoV-2. Finalmente, se analizó la capacidad de estos compuestos bioactivos para interferir con las proteínas receptoras de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). En este caso fueron las mismas Plantaricinas las que tuvieron una actividad significativa de unión con el receptor de ACE2. Estos resultados muestran que las cepas de *Lactobacillus plantarum* que son productoras de estas Plantaricinas; podrían utilizarse como un manejo alternativo específico para el tratamiento de la enfermedad COVID-19 [37].

Otros postbióticos producidos por *L. plantarum* también han sido evaluados en cuanto a su efecto antiviral contra SARS-CoV-2. En el estudio realizado por Balme *et al.* [38], analizaron la utilización de la Plantaricina ASM1, la cual mostró afinidad a la proteína espiga del virus, que es responsable de la unión a la célula huésped y de la entrada viral, por lo que su bloqueo puede considerarse una forma efectiva para prevenir la infección. Por otro lado, estos autores también evaluaron otros compuestos bioactivos como Glicocina F y Bacteriocina PlnK producidos por esta bacteria y encontraron que la Glicocina F tiene la mayor afinidad a la proteasa 3CL (responsable de la replicación) y a las proteínas N (responsables de la síntesis de ARN a través de la replicación, la formación de ribonucleoproteínas helicoidales, la modulación del metabolismo de la célula infectada y la transcripción del virus), convirtiéndose en un posible medicamento para inhibir la entrada, la replicación y el desarrollo del SARS-CoV-2. La Bacteriocina PlnK no tuvo tan buena afinidad con relación a la proteasa 3CL en comparación a los otros compuestos, por lo que no se tuvo en cuenta para otros estudios [38].


En este estudio también se evaluaron los péptidos Lactococcina-G subunidad beta y LsbB, que son producidos por la bacteria probiótica *Lactococcus lactis subsp. lactis*, y se encontró que la Lactococcina-G posee mayor afinidad a la enzima RdRp, que como se indicó, está involucrada en la proliferación del virus [37]. En conclusión, la Lactococcina-G y la Glicocina F fueron seleccionados como candidatos para utilizarse en el tratamiento contra la infección por SARS-CoV-2, por lo que se les hizo manipulación de péptidos con el fin de evitar efectos negativos como son las posibles alergias derivadas de su consumo [38].

Perspectivas futuras sobre la utilización de probióticos y sus compuestos bioactivos contra la enfermedad COVID-19

En términos generales, con relación a los compuestos bioactivos, se sugieren realizar estudios posteriores para verificar los efectos antivirales contra este virus, además ampliar las investigaciones relacionadas con la purificación de estos péptidos, caracterización y mutación [38]. También realizar estudios en los que se supervise si hay algún efecto negativo en la salud de los pacientes que sea derivado del suministro de estos metabolitos como medicina contra la enfermedad COVID-19 [37]. En cuanto a la suplementación de probióticos en la alimentación de pacientes con COVID-19, se requieren estudios más profundos que analicen cuáles son los mecanismos moleculares de acción de estos probióticos contra el virus [24].

Otro posible enfoque de estudio podría ser la evaluación del efecto del consumo de productos fermentados como kéfir, kimchi, chucrut y kombucha, que contienen microorganismos probióticos y el análisis de la ingesta de alimentos ricos en fibra dietaria, que pueden contener prebióticos tales como; inulina, fructooligosacáridos (FOS), galactooligosacáridos (GOS) y pirodextrinas que estimulan la abundancia de géneros de bifidobacterias y de lactobacilos [39], que son probióticos importantes en la microbiota gastrointestinal [24].

Además, sería de interés el estudio de otros péptidos microbianos que puedan evitar la infección por SARS-CoV-2, como es el caso de la nisina producida por *Lactococcus lactis*, que se utiliza normalmente como conservante en la industria alimentaria (lácteos, cárnicos, enlatados, etc.). Se ha encontrado que diferentes tipos de nisina (Z, A, U y H), son capaces de interactuar con las células

	Uso de probióticos y sus compuestos bioactivos en pacientes infectados por COVID-19: una revisión sistemática	CIENCIAS TECNOLÓGICAS
REVISIÓN SISTEMÁTICA	Yurley Andrea Fonnegra-Valencia, Andrés Hoyos-Betancourt, Francia Elena Valencia-García	Biotecnología

endoteliales humanas superficie-receptor ACE2, el sitio donde el RBD de la proteína espiga de membrana del virus se une para iniciar la infección. Al tener la nisina mayor afinidad al receptor humano ACE2, podría superar la interacción del virus, evitando que este entre a la célula huésped [40].

Otro tema de particular importancia sería realizar estudios con cepas probióticas nativas, ya que, aunque el COVID-19 se ha catalogado como pandemia, la mayoría de los estudios encontrados se han realizado en países asiáticos, y, de hecho, no se han encontrado investigaciones realizadas en Latinoamérica. Las cepas autóctonas podrían ser una excelente alternativa debido a la biodiversidad de estos microorganismos en el mundo [41].

4.- CONCLUSIONES

Con base en las investigaciones encontradas, el consumo de probióticos puede ser una alternativa para la prevención y el manejo complementario de COVID-19. Así mismo, se ha demostrado que algunas sustancias producidas por microorganismos probióticos tienen efecto sobre estructuras específicas del virus. Sin embargo, hacen falta más estudios que fortalezcan estos hallazgos.

Por otra parte, los compuestos bioactivos producidos por bacterias ácido-lácticas son excelentes candidatos para utilizarse como posibles medicamentos contra SARS-CoV-2, debido a la habilidad de unirse a proteínas relacionadas con la proliferación e infección viral.

REFERENCIAS

- [1] Bottari, B., Castellone, V., Neviani, E. Probiotics and covid-19. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 2021. 72(3), 293-299.
- [2] Prabhurajeshwar, C., Chandrakanth, R. K. *Probiotic potential of Lactobacilli with antagonistic activity against pathogenic strains: An in vitro validation for the production of inhibitory substances*. 2017. *Biomedical Journal*, 40(5), 270–283. DOI:10.1016/j.bj.2017.06.008
- [3] González, B.E., Treviño, M., Jiménez, Z. Bacteriocinas de probióticos. 2003. *RESPYN* 2003; 4: 99-106
- [4] Gorbach, S. I. Probiotics in the third millennium. 2002. *Dig Liver Dis*. 34 (Suppl): 2-7
- [5] Castro, L. Á., De Rovetto, C. Probióticos: utilidad clínica. 2006. *Colombia Médica*, 37(4), 308-314.
- [6] Zhao, R., Wang, Y., Huang, Y., Cui, Y., Xia, L., Rao, Z., Wu, X. Effects of fiber and probiotics on diarrhea associated with enteral nutrition in gastric cancer patients: A prospective randomized and controlled trial. 2017. *Medicine*, 96(43).
- [7] Hur, K. Y., Lee, M.S. Gut microbiota and metabolic disorders, *Diabetes metab*. 2015. J. 39(3), 198-203.
- [8] Arjmand, M. M. The Potential Effectiveness of Probiotic-Based Sanitation Procedures in Nosocomial Infection Control: A Review Article. 2019. *Avicenna Journal of Environmental Health Engineering*, 6(2), 119-123.
- [9] Wu, D., Lewis, E. D., Pae, M., Meydani, S. N. Nutritional modulation of immune function: analysis of evidence, mechanisms, and clinical relevance. 2019. *Frontiers in immunology*, 9, 3160.
- [10] Aziz, M., Fatima, R., Assaly, R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: a meta-analysis. 2020. *Journal of medical virology*.
- [11] Worldometer (2021). COVID-19 CORONAVIRUS PANDEMIC (<https://www.worldometers.info/coronavirus/>)
- [12] D'Antonio, M., Nguyen, J.P., Arthur, T. D., Matsui, H., D'Antonio-Chronowska, A., Frazer, K. A. SARS-CoV-2 susceptibility and COVID-19 disease severity are associated with genetic variants affecting gene expression in a wide variety of tissues, 2021. *Cell Reports*, 110020, ISSN 2211-1247, <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.110020>
- [13] Sharma, A., Ahmad Farouk, I., Lal, S. K. COVID-19: A review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. 2021. *Viruses*, 13(2), 202.
- [14] 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.
- [15] Carlos, W. G., De la Cruz, C. S., Cao, B., Pasnick, S., Jamil, S. Novel Wuhan (2019-nCoV) Coronavirus. 2020. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 201(4), P7–P8. <https://doi.org/10.1164/rccm.2014P7>
- [16] Vasireddy, D., Vanaparthi, R., Mohan, G., Malayala, S. V., Atluri, P. Review of COVID-19 Variants and COVID-19 Vaccine Efficacy: What the Clinician Should Know?. 2021. *Journal of clinical medicine research*, 13(6), 317–325. <https://doi.org/10.14740/jocmr4518>
- [17] Lehtoranta, L., Kalima, K., He, L., Lappalainen, M., Roivainen, M., Närkiö, M., Mäkelä, M., Siitonen, S., Korpela, R., Pitkäranta, A. Specific probiotics and virological findings in symptomatic conscripts attending military service in Finland. 2014. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 60(3), 276–281. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2014.03.021>
- [18] Young, R.J., Huffmans S. Probiotic use in children. 2003. *J Pediatrics Health Care*; 17: 277-283
- [19] de Vrese, M., Winkler, P., Rautenberg, P., Harder, T., Noah, C., Laue, C., Ott, S., Hampe, J., Schreiber, S., Heller, K., Schrezenmeir, J. Effect of Lactobacillus gasseri PA 16/8, Bifidobacterium longum SP 07/3, B. bifidum MF 20/5 on common cold episodes: a double blind, randomized, controlled trial. 2005. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 24(4), 481–491. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2005.02.006>
- [20] Tiwari, S. K., Dicks, L. M., Popov, I. V., Karaseva, A., Ermakov, A. M., Suvorov, A., Chikindas, M. L. Probiotics at war against viruses: what is missing from the picture?. 2020. *Frontiers in microbiology*, 11, 1877
- [21] Xu, K., Cai, H., Shen, Y., Ni, Q., Chen, Y., Hu, S., Li, J., Wang, H., Yu, L., Huang, H., Qiu, Y., Wei, G., Fang, Q., Zhou, J., Sheng, J., Liang, T., Li, L. *Zhejiang da xue xue bao*. 2020. *Yi xue ban. Management of COVID-19: the Zhejiang experience*. *Journal of Zhejiang University. Medical sciences*, 49(1), 147–157. <https://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.02>

- [22] Urrútia, G., Bonfill, X. Prisma declaration: a proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses. 2010. *Med Clin (Barc)*, 135(11):507-511.
- [23] Mohseni, H., Amini, S., Abiri, B., Kalantar, M., Kaydani, M., Barati, B., Bahrami, F. *Are history of dietary intake and food habits of patients with clinical symptoms of COVID 19 different from healthy controls? A case-control study*. 2021. *Clinical Nutrition ESPEN*, 42, 280-285. doi:10.1016/j.clnesp.2021.01.021
- [24] Li, Q., Cheng, F., Xu, Q., Su, Y., Cai, X., Zeng, F., Zhang, Y. *The role of probiotics in coronavirus disease-19 infection in Wuhan: A retrospective study of 311 severe patients*. 2021. *International Immunopharmacology*, 95, 107531. doi:10.1016/j.intimp.2021.107531
- [25] Dronkers, T. M. G., Ouwehand, A. C., Rijkers, G. T. *Global analysis of clinical trials with probiotics*. 2020. *Heliyon*, 6(7), e04467. doi:10.1016/j.heliyon.2020.e04467
- [26] Zolnikova, O., Komkova, I., Potskherashvili, N., Trukhmanov, A., Ivashkin, V. Application of probiotics for acute respiratory tract infections. 2018. *Italian Journal of Medicine*, 12(1), 32-38. <https://doi.org/10.4081/ijim.2018.931>
- [27] Bozkurt, H. S., Quigley, E. M. *The probiotic Bifidobacterium in the management of Coronavirus: A theoretical basis*. 2020. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 34, 205873842096130. doi:10.1177/2058738420961304
- [28] Zeng, J., Wang, C.-T., Zhang, F.-S., Qi, F., Wang, S.-F., Ma, S., Wang, Y.-P. *Effect of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: a randomized controlled multicenter trial*. 2016. *Intensive Care Medicine*, 42(6), 1018-1028. doi:10.1007/s00134-016-4303-x
- [29] Tang, L., Gu, S., Gong, Y., Li, B., Lu, H., Li, Q. Li, L. 2020. *Clinical significance of the correlation between changes in the major intestinal bacteria species and COVID-19 severity*. *Engineering*. doi:10.1016/j.eng.2020.05.013
- [30] Rizou, M., Galanakis, I.M., Aldawoud, T.M.S., Galanakis, C.M. Safety of foods, food supply chain and environment within the COVID-19 pandemic. 2020. *Trends Food Sci Technol* 2020;102:293e9. doi.org/10.1016/j.tifs.2020.06.008.
- [31] Wang, M., Fu, T., Hao, J., Li, L., Tian, M., Jin, N., Li, C. *A recombinant Lactobacillus plantarum strain expressing the spike protein of SARS-CoV-2*. 2020. *International Journal of Biological Macromolecules*. doi:10.1016/j.ijbiomac.2020.05.23
- [32] Ren, D., Li, C., Qin, Y., Yin, R., Du, S., Liu, H., Zhang, Y., Wang, C., Rong, F., Jin, N. Evaluation of immunomodulatory activity of two potential probiotic Lactobacillus strains by in vivo tests, 2015. *Anaerobe*, Volume 35, Part B, Pages 22-27, ISSN 1075-9964
- [33] Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Pöhlmann, S. 2020. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *cell*, 181(2), 271-280.
- [34] Urra, J. M., Ferreras-Colino, E., Contreras, M., Cabrera, C. M., Fernández de Mera, I. G., Villar, M., Fuente, J. The antibody response to the glycan α -Gal correlates with COVID-19 disease symptoms. 2020. *Journal of Medical Virology*. doi:10.1002/jmv.26575
- [35] Yilmaz, B., Portugal, S., Tran, T.M. 2014. Gut microbiota elicits a protective immune response against malaria transmission. *Cell*. 2014;159(6):1277-1289.
- [36] Albarracín, L., Kobayashi, H., Iida, H., Sato, N., Nochi, T., Aso, H., Villena, J. 2017. Transcriptomic analysis of the innate antiviral immune response in porcine intestinal epithelial cells: Influence of immunobiotic lactobacilli. *Frontiers in Immunology*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00057>
- [37] Anwar, F., Altayb, H. N., Al-Abbasi, F. A., Al-Malki, A. L., Kamal, M. A., & Kumar, V. *Antiviral Effects of Probiotic metabolites on COVID-19*. 2020. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1-11. doi:10.1080/07391102.2020.1775123
- [38] Balmeh, N., Mahmoudi, S., Fard, N. A. 2021. *Manipulated bio antimicrobial peptides from probiotic bacteria as proposed drugs for COVID-19 disease*. *Informatics in Medicine Unlocked*, 23, 100515. doi:10.1016/j.imu.2021.100515
- [39] Ballesteros-Pomar, M. D., González-Arnaiz, E. Papel de los prebióticos y los probióticos en la funcionalidad de la microbiota del paciente con nutrición enteral. *Nutrición Hospitalaria*, 2018. 35(spe), 18-26. Epub 21 de septiembre de 2020. <https://dx.doi.org/10.20960/nh.1956>
- [40] Bhattacharya, R., Gupta, A. M., Mitra, S., Mandal, S., Biswas, S. R. A natural food preservative peptide nisin can interact with the SARS-CoV-2 spike protein receptor human ACE2. 2021. *Virology*, 552, 107-111. doi:10.1016/j.virol.2020.10.002
- [41] Day, R. L., Harper, A. J., Woods, R. M., Davies, O. G., Heaney, L. M. Probiotics: current landscape and future horizons. 2019. *Future science OA*, 5(4), FSO391. <https://doi.org/10.4155/fsoa-2019-0004>