

Consideraciones breves sobre microbiota intestinal en la prevención y tratamiento de la covid-19

Brief considerations on gut microbiota in the prevention and treatment of the Covid 19

Jenny Caballero Barrios¹ Angel Eladio Caballero Torres^{2*}

Yumy Estela Fernández Vélez³

Resumen

La microbiota intestinal de los miembros de la especie humana tiene un papel determinante en el estado de salud por sus contribuciones a la defensa del hospedero; mientras las alteraciones de su composición y funcionamiento pueden influir en el desarrollo de enfermedades. Por estas razones, el objetivo de este trabajo fue identificar, en publicaciones científicas, posibles asociaciones de la microbiota intestinal y respuestas del hospedero a la exposición al SARS-CoV-2. Se realizó una búsqueda y análisis de artículos científicos publicados desde enero del 2017 hasta septiembre del 2020 con explicaciones sobre microbiota intestinal que pudieran vincularse con respuestas a la exposición al SARS-CoV-2 y patogenicidad de la covid 19. Se encontraron informaciones relevantes sobre la vinculación de la microbiota intestinal con el envejecimiento, enfermedades cardiovasculares y pulmones. Se observaron señalamientos útiles para el tratamiento y prevención de covid 19 por lo cual es posible afirmar que la microbiota intestinal puede influir en las respuestas del hospedero a infecciones de SARS-CoV-2. No obstante, se requiere mayor dominio sobre este tema para contribuir a la superación y prevención de esta enfermedad.

Palabras clave: Microbiota intestinal, covid 19, SARS-CoV-2.

Abstract

The intestinal microbiota of the members of the human species has a determining role in the state of health due to its contributions to the defense of the host; while the alterations in its composition and functioning can influence the development of diseases. For these reasons, the objective of this work was to identify, in scientific publications, possible associations of the gut microbiota and host responses to exposure to SARS-CoV-2. A search and analysis was carried out of scientific articles published from January 2017 to September 2020 with explanations on intestinal microbiota that could be linked to responses to exposure to SARS-CoV-2 and pathogenesis of Covid 19. Relevant information was found on the link of the intestinal microbiota with aging, cardiovascular diseases and lungs. Useful indications were observed for the treatment and prevention of Covid 19, which is why it is possible to affirm that the intestinal microbiota can influence the host's responses to SARS-CoV-2 infections. However, greater mastery of this subject is required to contribute to the overcoming and prevention of this disease.

Keywords: Gut microbiota, Covid 19, SARS-CoV-2.

*Dirección para correspondencia: angel.caballero@utm.edu.ec

Artículo recibido el 05-10-2020 Artículo aceptado el 01-12-2020 Artículo publicado el 15-01-2021

Fundada 2016 Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Técnica de Manabí, Ecuador.

Introducción

La microbiota intestinal está formada por trillones de microorganismos como virus, arqueas, bacterias, hongos y protozoos que se encuentran en la luz, mucus, criptas y células del epitelio del intestino grueso. Estos contribuyen a evitar la colonización y multiplicación de patógenos, participan en la síntesis de ácidos grasos de cadena corta y producen metabolitos que afectan al sistema inmune, entre otras acciones de protección de la salud del hospedero¹.

¹ Private Practice. 11555 SW 248th Ln, Princeton, FL, EE.UU.

² Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Manabí. Portoviejo, Manabí, Ecuador.

³ Universidad Estatal de Santa Elena. Urbanización Paraíso del Río, Villa 27, Guayaquil, Ecuador.

Existen asociaciones entre la composición y funcionamiento de la microbiota intestinal con diversos tipos de enfermedades no transmisibles como obesidad, diabetes, autismo, depresión, hipertensión arterial, cáncer de colon y enfermedades transmisibles como las causadas por bacterias o virus en diferentes órganos y tejidos del individuo afectado².

SARS-CoV-2 es el coronavirus que causa la covid-19 y antes del inicio de la actual pandemia, no existían informaciones científicas, sobre sus características, por lo cual se requieren acciones que esclarezcan factores relacionados con su tratamiento y prevención³. En ese sentido, el objetivo de este trabajo fue identificar, en publicaciones científicas, posibles asociaciones de la microbiota intestinal y respuestas del hospedero a la exposición al SARS CoV-2.

Metodología

Se realizó una búsqueda de artículos científicos publicados desde enero del 2017 hasta septiembre del 2020, en idiomas inglés y con acceso libre gratuito, en las bases de datos PubMed y de la Organización Mundial de la Salud (OMS) a través del uso de las palabras clave *gut microbiota*, SARS-CoV-2 y covid-19.

Fueron seleccionados, entre las publicaciones encontradas, los trabajos con explicaciones sobre composición, fisiología y metabolitos de la microbiota intestinal que pudieran vincularse con las respuestas a la exposición al SARS-CoV-2 y patogenia de la covid-19.

La selección fue de tamizaje múltiple, sobre la base de criterios cruzados de los autores, en trabajo independiente, para determinar los artículos que exponían informaciones de asociaciones de la microbiota intestinal con la covid-19. Se incluyeron en este estudio los artículos aceptados por los tres autores, quienes posteriormente realizaron sesiones de trabajo para su análisis y búsqueda de consensos para la confección del informe final de la investigación.

Resultados y discusión

La prevención de la transmisión del agente causal de la covid-19 es compleja, debido a las dificultades para cumplir medidas como el distanciamiento social y el uso correcto de mascarillas, que disminuyan la exposición a SARS-CoV-2 propagado por enfermos y portadores asintomáticos. También es preocupante la evolución, en una parte de los infectados, hacia un estado grave de la enfermedad que puede llevar a la muerte⁴.

Estas informaciones, en medio del limitado dominio científico de los factores de riesgos de la covid-19, destacan la importancia que tiene la fortaleza de las defensas de los individuos susceptibles, entre las cuales participa la microbiota intestinal a través de diversas manifestaciones antes de la infección por SARS-CoV-2 y durante la enfermedad, donde la severidad del proceso morboso se ha asociado a la disbiosis prolongada de esta microbiota⁵.

En el estado de salud de un individuo la microbiota intestinal participa en eubiosis, con importantes contribuciones a la homeostasis de este, a partir de una diversidad microbiana con equilibrio del desarrollo de sus miembros; a diferencia de la disbiosis de esta población microbiana que genera cantidades suficientes de metabolitos para disminuir las defensas del hospedero contra patógenos como el SARS-CoV-2⁶.

Miembros de la microbiota intestinal participan en la producción de ácidos grasos de cadena corta, N óxido de trimetilamina (TMAO), succinato, equol y otras sustancias formadas en su metabolismo microbiano^{7,8}. Estas pueden contribuir a la salud o participar en el inicio y desarrollo de varias enfermedades, especialmente cuando se encuentran en concentraciones elevadas⁹.

La producción de estas sustancias metabólicas tiene asociación con diversos factores como la etapa de la vida en que se encuentra el hospedero y estilos de vida en relación con la alimentación y actividad física, con implicaciones en la inflamación crónica y otros tipos de reacciones de defensa del mismo.

Microbiota intestinal, envejecimiento y covid-19

Las personas mayores con comorbilidades preexistentes constituyen el grupo poblacional de mayor riesgo de presentar formas severas de covid-19 e incluso morir por esta¹⁰. La edad también es un factor que influye en la diversidad de la población de la microbiota intestinal¹¹, coincidiendo con la disminución de la actividad física y menor consumo de alimentos¹².

La disbiosis de la microbiota intestinal, asociada con la edad, puede contribuir a un envejecimiento no saludable y disminuir la longevidad¹³, aunque las alteraciones de la microbiota intestinal en las diferentes etapas de la vida pueden ser modificadas de forma continua como se ha demostrado en personas longevas¹⁴.

La posibilidad de modular la microbiota intestinal en todas las etapas de la vida del hospedero para fortalecer su sistema inmune y protegerlo contra la inflamación y la permeabilidad intestinal¹⁵, que puede evolucionar hacia diferentes enfermedades, incluidas las causadas por virus, es una valiosa información para tratar y prevenir covid-19 en adultos mayores y otros susceptibles.

Microbiota intestinal, eje intestino-pulmones y covid-19

El intestino y los pulmones, con sus respectivas microbiotas, constituyen el eje intestino–pulmón (gut–lung axis, en publicaciones en idioma inglés), que puede modular respuestas inmunes e interferir el curso de infecciones respiratorias¹⁶ en una comunicación bidireccional a través de la circulación sanguínea con influencias en procesos inflamatorios¹⁷.

En este sentido, y de acuerdo con observaciones sobre cambios en la composición de la microbiota intestinal y alteraciones de la respuesta del sistema inmune en la patogenia de enfermedades hepáticas metabólicas e inmunomediadas¹⁸, se aconseja prestar atención a diarreas y otros trastornos gastrointestinales que pueden causar disbiosis durante las infecciones por el SARS-CoV-2¹⁹.

Los trastornos gastrointestinales en enfermos de covid-19 y la detección del virus causal en las heces de esos pacientes, independientemente de que no está demostrada la transmisión fecal–oral, originaron interrogantes sobre la participación del intestino en esta enfermedad y la idea de la asociación de la disbiosis de la microbiota intestinal con su severidad²⁰.

Los trastornos gastrointestinales y el uso de antibióticos pueden implicar disbiosis de la microbiota intestinal con inflamación y aumento de la permeabilidad en las paredes del intestino, facilitando el paso de microorganismos desde el colon hacia los pulmones, agravando así las infecciones respiratorias, como la covid-19^{21,22}.

Los planteamientos anteriores indican la importancia de la protección de la microbiota intestinal en el enfrentamiento al SARS-CoV-2, aunque los mecanismos específicos de asociación de la microbiota intestinal y el eje intestino pulmón con covid-19 requieren mayor esclarecimiento²³.

Microbiota intestinal, enfermedades cardiovasculares y covid-19

En los trillones de microorganismos de la microbiota intestinal se encuentran agentes acelulares y protozoos que regulan parte de la población bacteriana. Este es su componente más abundante e investigado a diferencia de la microbiota, menos diversa y poco entendida. La mayoría de estos microorganismos no han sido estudiados de forma suficiente, pero se sabe que el equilibrio en su desarrollo contribuye a la prevención de enfermedades cardiovasculares²⁴.

Disminución de la diversidad de la microbiota intestinal, aumento de las proporciones de filos como Firmicutes/Bacteroidetes, desequilibrios en el crecimiento o inhibición del desarrollo de géneros bacterianos y alteraciones en la producción de metabolitos, resultantes de la fermentación por estos microorganismos, se han observado en personas con hipertensión arterial en comparación con los controles sin diagnóstico de esta enfermedad²⁵.

Los ácidos butírico, acético y propiónico, succinato, aminas biógenas y TMAO se forman con participación de la microbiota intestinal y tienen repercusiones en las enfermedades cardiovasculares. Es así que, los ácidos grasos estimulan receptores de membrana que regulan la tensión arterial, el succinato participa en procesos inflamatorios²⁶, péptidos bioactivos producidos por *Lactobacillus*, son inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y TMAO es asociada a la hipertensión arterial y aterosclerosis²⁷.

TMAO es resultante de la oxidación de la trimetilamina que se origina en la degradación de colina, fosfatidilcolina y carnitina mediada por la microbiota intestinal, la misma reduce la absorción de colesterol en los enterocitos y la síntesis de ácidos biliares en los hepatocitos. Además, estimula la captación de colesterol por los macrófagos y la posterior formación de células espumosas en las lesiones ateroscleróticas²⁷, explicando así parte de la asociación de la microbiota intestinal con las enfermedades cardiovasculares²⁸.

La hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares se consideran factores de alto riesgo en la severidad de covid-19²⁹. Esta afirmación coincide con informaciones sobre la alta prevalencia de hipertensión arterial en los enfermos con mayor gravedad³⁰ por lo cual es aconsejable cuidar la microbiota intestinal para evitar complicaciones durante el curso de esta enfermedad.

Microbiota intestinal, tratamiento y prevención de covid-19

La modulación de la microbiota intestinal a través del uso de prebióticos y probióticos, puede ayudar a mantener su diversidad, reducir la inflamación y fortalecer el sistema inmune¹⁷, con especial significado para personas mayores e inmunocomprometidos en el enfrentamiento al SARS-CoV-2³¹. Se ratifica el uso de probióticos con resultados efectivos en la estimulación de las defensas del hospedero y disminución de daños causados por infecciones respiratorias³².

En ese sentido, se sabe que los probióticos facilitan el crecimiento, en niveles deseables, de miembros de la microbiota intestinal con capacidad para fortalecer las defensas contra patógenos en el tracto intestinal y contribuir al sistema inmune del hospedero. Por otro lado, el consumo de probióticos, en diversos alimentos fermentados entre los cuales el yogur es el más frecuente, causa efectos directos en pocas horas en el funcionamiento del intestino y su microbiota; así como, en otras áreas anatómicas del hospedero para superar enfermedades como covid-19³³.

Debe incluirse en la dieta, como parte de una alimentación saludable, el consumo de prebióticos, aportados principalmente por la fibra dietética; miel y otros alimentos con altos contenidos de antioxidantes. Por otro lado, se sugiere el cumplimiento del principio de la distribución energética porcentual de la dieta y evitar suministros excesivos de azúcares simples, grasas y proteínas de origen animal, que puedan exacerbar la disbiosis de la microbiota intestinal por crecimiento desmesurado, de parte de sus miembros e inhibición de los deseables.

Los efectos beneficiosos de los probióticos, como lactobacilos y bifidobacterias, incluyen la promoción de la homeostasis intestinal, modula la respuesta inmune y produce interferón que contribuye a disminuir la tormenta de citoquinas, originadas por patógenos como SARS-CoV-2 con lo cual se limita la neumonía y la mortalidad causadas por este virus³⁴.

Reportes sobre las acciones neutralizadoras de probióticos en respuestas inmunes desequilibradas, como la superinducción de la reacción inflamatoria causada por la tormenta de citoquinas que se presentan en las infecciones de virus respiratorios, apoyan, aunque faltan informaciones específicas, el uso de estos microorganismos para contribuir a la prevención y tratamiento de SARS-CoV-2³⁵.

Existe respaldo del uso de probióticos para apoyar el tratamiento de la covid-19 para debilitar la replicación viral y mejorar el sistema inmune. La ingestión de estos microorganismos tiene mayor efectividad cuando es acompañada del control en el consumo de algunos alimentos que contienen altos contenidos de sustancias que pueden afectar la salud, como panes dulces, vísceras, pescados grasos y carnes rojas³⁶.

La actividad física y la alimentación son determinantes en la composición y funcionamiento de la microbiota intestinal. El sedentarismo implica disminución de la motilidad intestinal y facilita alteraciones en el intestino, lo que origina disbiosis; sus manifestaciones pueden ser producción excesiva de gases, distensión abdominal, inflamación y aumento de la permeabilidad de las paredes del intestino.

Consecuentemente, se recomienda disminuir el sedentarismo que acompaña la actual pandemia de la covid-19 para evitar enfermedades asociadas con esta³⁷, como las no transmisibles (ENT) subyacentes y sus factores de riesgo³⁸.

Los señalamientos de este trabajo indican que la alimentación y la actividad física, además de sus aportes al sostén de las funciones corporales, son determinantes de la salud por el papel que realizan en la regulación de la microbiota intestinal.

El buen funcionamiento de la microbiota intestinal puede contribuir de forma importante a la superación de la infección causada por SARS-CoV-2 y evitar su disbiosis, elemento que se debe considerar en el tratamiento de la covid-19.

Conclusiones

La microbiota intestinal puede influir en las respuestas del hospedero a infecciones de SARS-CoV-2, aunque se requiere mayor dominio sobre este tema para contribuir a la superación y prevención de esta enfermedad.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

1. Eberl G. The microbiota, a necessary element of immunity. *C R Biol* [Internet]. 2018;341(5):281-83. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.crvi.2018.03.003>
2. Jackson MA, Verdi S, Maxan ME, Shin CM, Zierer J, Bowyer R, Martin T, Williams F, Menni C, Bell J, Spector T, Steves C. Gut microbiota associations with common diseases and prescription medications in a population-based cohort. *Nat Commun* [Internet]. 2018;9:2655. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05184-7>
3. Organización Mundial de la Salud. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions. Scientific brief. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>; 2020 [consultada 2020.10.02].
4. Organización Mundial de la Salud. Coronavirus disease (Covid-19). Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200928-weekly-epi-update.pdf?sfvrsn=9e354665_6; 2020 [consultada 2020.10.01].
5. Zuo T, Zhang F, Lui G, Yeoh YK, Li A, Zhan H, Wan Y, Chung A, Cheung C, Chen N, Lai C, Chen Z, Tso E, Fung K, Chan V, Ling L, Joynt G, Hui D, Chan F, Chan P, Ng S. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology* [Internet]. 2020;159(3):944-55.e8. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.048>
6. Gu S, Chen Y, Wu Z, Chen Y, Gao H, Longxian L, Guo F, Zhang X, Luo R, Huang C, Lu H, Zheng B, Zhang J, Yan R, Zhang H, Jiang H, Xu Q, Guo J, Gong Y, Tang L, Li L. Alterations of the gut microbiota in patients with coronavirus disease 19 or H₁N₁ influenza. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020;ciaa709. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa709>
7. James S, Fraser K, Young W, McNabb W, Roy N. Gut microbial metabolites and biochemical pathways involved in irritable bowel. *J Nutr* [Internet]. 2020;150(5):1012-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jn/nxz302>
8. Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2018;23(6):716-24. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.05.003>
9. Whang Z, Zhao Y. Gut microbiota derived metabolites in cardiovascular health and disease. *Protein cell* [Internet]. 2018;9(5):416-31. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1007/s13238-018-0549-0>
10. Viana S, Nunes S, Reis F. ACE2 imbalance as a key player for the poor outcomes in COVID-19 patients with age-related comorbidities – Role of gut microbiota dysbiosis. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2020;62:101123. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2020.101123>

11. Wu L, Zeng T, Deligios M, Milanese L, Langille M, Zinellu A, Rubino S, Carru C, Kelvin DJ. Age-related variation of bacterial and fungal communities in different body habitats across the young, elderly, and centenarians in Sardinia. *mSphere* [Internet]. 2020;5(1):e00558-19. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/mSphere.00558-19>
12. Luan Z, Sun G, Huang Y, Yang Y, Yang R, Li C, Wang T, Tan D, Qi S, Jun C, Wang C, Wang S, Zhao Y, Jing Y. Metagenomics study reveals changes in gut microbiota in centenarians: A cohort study of Hainan centenarians. *Front Microbiol* [Internet]. 2020;11(1474). Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01474>
13. Kim S, Jazwinski SM. The gut microbiota and healthy aging: A mini-review. *Gerontology* [Internet]. 2018;64(6):513-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000490615>
14. Santoro A, Ostan R, Candela M, Biagi E, Brigidi P, Capri M, Franceschi C. Gut microbiota changes in the extreme decades of human life: a focus on centenarians. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2018;75:129-48. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2674-y>
15. Rampelli S, Soverini M, D'Amico F, Barone M, Tavella T, Monti, Capri M, Astolfi A, Brigidi P, Biagi E, Franceschi C, Turrone S, Candela M. Shotgun metagenomics of gut microbiota in humans with up to extreme longevity and the increasing role of xenobiotic degradation. *mSystems* [Internet]. 2020;5:e00124-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/mSystems.00124-20>
16. Enaud R, Prevel R, Ciarlo E, Beauvils F, Wieërs G, Guery B, Delhaes L. The gut-lung axis in health and respiratory diseases: a place for inter-organ and inter-kingdom crosstalks. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2020;10. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.3389%2Ffcimb.2020.00009>
17. Conte L, Toraldo DM. Targeting the gut-lung microbiota axis by means of a high fibre diet and probiotics may have anti-inflammatory effects in COVID 19 infection. *Ther Adv Respir Dis* [Internet]. 2020;14:1-5. <https://dx.doi.org/10.1177%2F1753466620937170>
18. Scarpellini E, Fagoonee S, Rinninella E, Rasetti C, Aquila I, Larussa T, Ricci P, Lizza F, Abenavoli L. Gut Microbiota and liver interaction through immune system cross-talk: a comprehensive review at the time of the SARS-CoV-2 pandemic. *J Clin Med* [Internet]. 2020;9(8):2488. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm9082488>
19. He Y, Wang J, Li F, Shi Y. Main clinical features of Covid 19 and potential prognostic and therapeutic value of the microbiota in SARS CoV 2 infections. *Front Microbiol* [Internet]. 2020;11:1302. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01302>
20. Aktas B, Aslim B. Gut-lung axis and dysbiosis in COVID 19. *Turk J Biol* [Internet]. 2020;44(3):265-72. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.3906%2Fbiy-2005-102>
21. Fanos V, Pintus MC, Pintus R, Marcialis MA. Lung microbiota in the acute respiratory disease: from coronavirus to metabolomics. *J Pediatr Neonat Individual Med* [Internet]. 2020;9(1):e090139. Disponible en: <https://doi.org/10.7363/090139>
22. Shruti A, Krishna S. Immunological co-ordination between gut and lungs in SARS-CoV-2 infection. *Virus Res* [Internet]. 2020;286:198103. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198103>
23. He L-H, Ren L-F, Li J-F, Wu Y-N, Li X, Zhang L. Intestinal flora as a potential strategy to fight SARS-CoV-2. *Infection. Front Microbiol* [Internet]. 2020;11:1388. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.3389%2Ffmicb.2020.01388>
24. Li J, Zhao F, Wang Y, Chen J, Tao J, Tian G, Wu S, Liu W, Cui Q, Geng B, Zhang W, Weldon R, Auguste K, Yang L, Liu X, Chen L, Yang X, Zhu B, Cai J. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome* [Internet]. 2017;5(1):14. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0222-x>
25. Tang W, Backhed F, Landmesser U, Hazen S. Intestinal Microbiota in Cardiovascular Health and Disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2019;73(16):2089-105. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.024>
26. Serena C, Ceperuelo-Mallafré V, Keiran N, Queipo-Ortuño MI, Bernal R, Gómez-Huelgas R, Urpi-Sarda M, Sabater M, Pérez-Brocal V, Andrés-Lacueva C, Moya A, Tinahones FJ, Fernández-Real JM, Vendrell J, Fernández-Veledo S. Elevated circulating levels of succinate in human obesity are linked to

- specific gut microbiota. ISME J [Internet]. 2018;12:1642-57. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41396-018-0068-2>
27. Tang W, Kitai T, Hazen S. Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circ Res* [Internet]. 2017;120(7):1183-96. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309715>
28. Xu H, Wang X, Feng W, Liu Q, Zhou S, Liu Q, Cai L. The gut microbiota and its interactions with cardiovascular disease. *Microbial Biotechnology* [Internet]. 2020;13(3):637-56. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/1751-7915.13524>
29. Jain V, Yuan J-M. Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *Int J Public Health* [Internet]. 2020;65:533-46. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00038-020-01390-7>
30. Gold MS, Sehayek D, Gabrielli S, Zhang X, McCusker C, Ben-Shoshan M. COVID-19 and comorbidities: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med* [Internet]. 2020;1-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1786964>
31. Dhar D, Mohanty A. Gut microbiota and COVID-19-possible link and implications. *Virus Res* [Internet]. 2020;285:198018. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198018>
32. Infusino F, Marazzato M, Mancone M, Fedele F, Mastroianni CM, Severino P, Ceccarelli G, Santinelli L, Cavarretta E, Marullo AGM, Miraldi F, Carnevale R, Nocella C, Biondi-Zoccai G, Pagnini C, Pugliese F, Frati G, d'Ettore G. Diet supplementation probiotics, and nutraceuticals in SARS-CoV-2 Infection: A scoping review. *Nutrients* [Internet]. 2020;12(6):1718. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu12061718>
33. Antunes A, Vinderola G, Xavier-Santos D, Sivieri K. Potential contribution of beneficial microbes to face the COVID-19 pandemic. *Food Res Int* [Internet]. 2020;136:109577. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109577>
34. Sundararaman A, Ray M, Ravindra PV, Halami PM. Role of probiotics to combat viral infections with emphasis on COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol* [Internet]. 2020;104:8089-104. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10832-4>
35. Mahooti M, Miri SM, Abdolalipour E, Ghaemi A. The immunomodulatory effects of probiotics on respiratory viral infections: a hint for COVID-19 treatment. *Microb Pathog* [Internet]. 2020;148:104452. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104452>
36. Morais AHA, Passos TS, Maciel BLL, da Silva-Maia JK. Can probiotics and diet promote beneficial immune modulation and purine control in coronavirus infections? *Nutrients* [Internet]. 2020;12(6):1737. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu12061737>
37. Schwendinger F, Pocecco E. Counteracting physical inactivity during the COVID-19 pandemic: evidence-based recommendations for home-based exercise. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020;17(11):3909. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijerph17113909>
38. Organización Panamericana de la Salud. Joint statement on noncommunicable disease and COVID 19. Disponible en: <https://www.paho.org/en/documents/joint-statement-noncommunicable-diseases-and-covid-19>; 2020 [consultada 2020.10.01].