CORPLÜS

Probióticos y
enfermedades **virales**
respiratorias

Bagó
Ética al servicio de la salud

LA **NUEVA ERA**
EN **PROBIÓTICOS**

Probióticos y enfermedades virales respiratorias

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, los probióticos son "microorganismos vivos que administrados en la cantidad adecuada confieren un beneficio a la salud del huésped". (Corsetti & Valmorri, 2011). Dichos microorganismos deben cumplir con estándares para ser utilizados para este propósito. Se conocen distintas cepas de bacterias que hoy en día son consideradas como probióticos. Por ejemplo, tenemos a las especies de Lactobacillus, que son parte importante de nuestra microbiota en sitios como el tracto respiratorio, digestivo y urogenital. Se ha visto que administrada por vía oral favorece a mecanismos de defensa, ya que estimula el sistema inmune, además de proporcionar metabolitos intermediarios de procesos celulares. A continuación, se detallan los mecanismos de acción de esta cepa probiótica.

Propiedades del probiótico

Las cepas de Lactobacillus plantarum son bacilos gram positivos heterofermetadores facultativos. Es decir, que producen ácido láctico, además de otros productos secundarios del metabolismo de los carbohidratos. También participan en las vías del metabolismo de aminoácidos y ácidos grasos. Son parte de la microbiota del tracto gastrointestinal. (Siezen & van Hylckama Vlieg, 2011). Se ha generado un gran interés en esta cepa probiótica, ya que posee genes que las destaca en ciertos aspectos. Las cepas de L. plantarum han demostrado ser altamente resistentes al ácido gástrico, lo que les permite ejercer su función en el intestino. (Kazmierczak-Siedlecka et al., 2020). También son resistentes al ácido de las sales biliares por lo que, de igual manera, se mantienen estables en el intestino, donde colonizan e interaccionan con la microbiota local. Por otra parte, no contiene genes de resistencia que pueden ser transmitidos a otras bacterias, confiriendo así un excelente perfil de seguridad. (Dicks & Botes, 2010).

Acción de los probióticos sobre el sistema inmune

Algunas cepas de Lactobacillus plantarum participan en la respuesta del sistema inmune induciendo la activación de células dendríticas y consecuentemente, la producción de citoquinas tanto pro como anti inflamatorias. El mecanismo por el cual se produce esta acción se cree que está dada por la interacción entre los patrones moleculares asociados a microbios (MAMPs) y los receptores tipo Toll de las células del huésped. (Van Hemert et al., 2010). Los Lactobacillus poseen además, genes que les permiten llevar a cabo estas operaciones. Se describen específicamente los genes pln EFI y pln G, que en estudios in vitro interaccionan con las células presentadoras de antígenos para producir interleucina 10 y 12. (Van Hemert et al., 2010).

La barrera intestinal es parte de sistema inmune innato, ya que se encuentra en contacto con patógenos que ingresan por el tracto digestivo alto y discriminan la entrada de nutrientes a través de las células por vía de la ósmosis, difusión pasiva y activa, además de difusión facilitada. Las uniones intercelulares juegan un papel importante en esta actividad. Las cepas de Lactobacillus plantarum aportan a esta causa ya que son capaces de reforzar las uniones intercelulares de la barrera intestinal. Se ha estudiado que L. plantarum produce polímeros de fosfato (poly P) gracias a la acción de la enzima polifosfatokinasa. La poly-P participa en respuesta a estados de estrés como presencia de radicales libres, deprivación de alimento, presencia de agentes virulentos, entre otros. Es capaz de secuestrar metales pesados evitando que lleguen a contactar con la mucosa intestinal. También suprime la inflamación causada por sulfato de sodio dextrano y ácido 2,4,6- trinitrobenzenesulfonico producido en la colitis en ratones. (Alcántara et al., 2018). Por último, la poly P producida por L. plantarum es incorporada al epitelio celular por la vía endocítica de la integrina-caveolina y activa la vía de la MAPK p38 y HSP27 para producir un efecto citoprotector adicional a la barrera intestinal. (Tanaka et al., 2015)

Las cepas de L. plantarum son capaces de unirse al epitelio intestinal y producir acetilcolina y acetato, compuestos estudiados en el mecanismo de inhibición de la vía de inflamación. La acetilcolina por un lado se une a los receptores alfa 7 presentes en los macrófagos, donde disminuye la producción de Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF-α) y por ende la cascada de inflamación. (Wang et al., 2003). Por otro lado, el acetato es un ácido graso de cadena corta producido a partir de la fermentación de carbohidratos por las bacterias de la microbiota. Este sirve como nutriente para el epitelio del intestino. En los casos donde existe un patógeno identificado como la flagelina- un componente estructural de ciertas bacterias- se induce una respuesta inflamatoria por la producción de interleucina 8, el acetato inhibe esta acción por la vía de la acetilación de la alfa tubulina. (Figura 1)

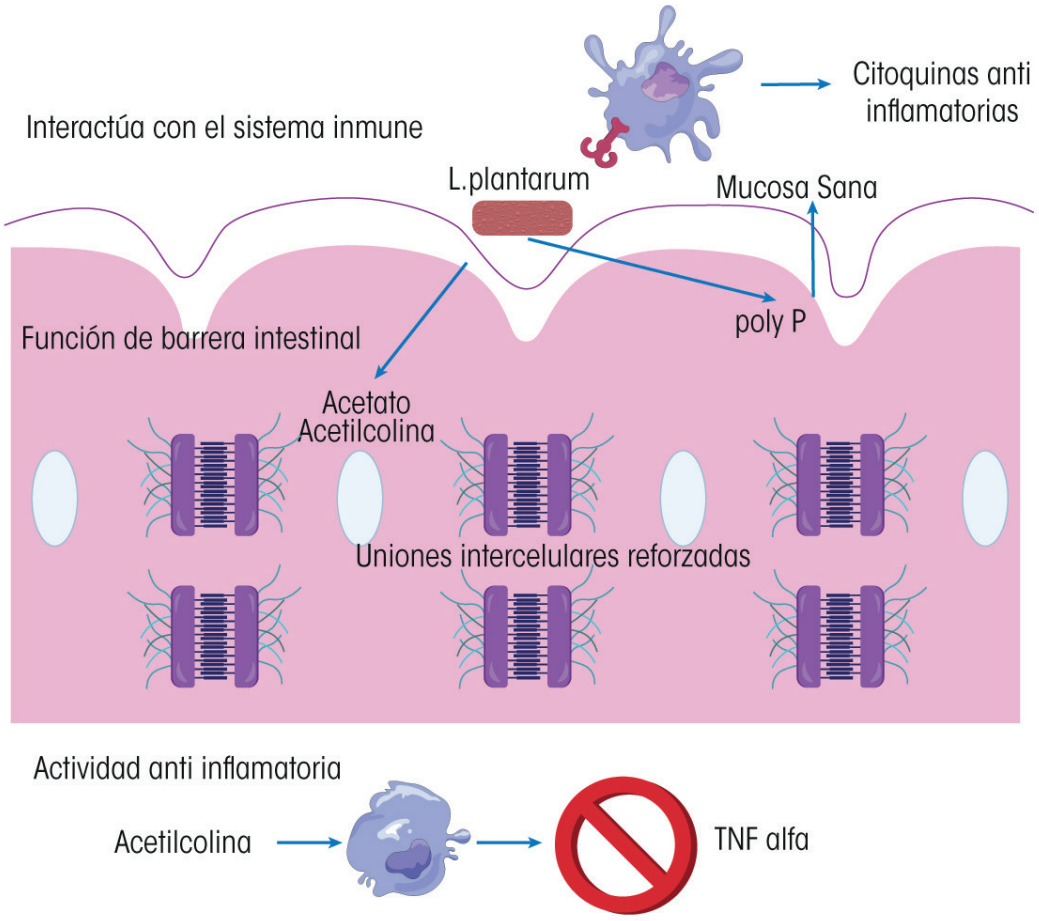

Figura 1: Mecanismos de acción de L. plantarum. TNF: Factor de Necrosis Tumoral alfa. Creado por el autor en Biorender.com

Probióticos y enfermedades respiratorias

Enfermedades respiratorias

Las enfermedades respiratorias son patologías que pueden ocurrir en todas las edades, siendo más susceptibles los niños y los ancianos. La mayoría son causados por virus como los rinovirus, virus sincitial respiratorio, adenovirus, coronavirus, influenza, parainfluenza y metapneumovirus humano. Componen uno de los principales motivos de consulta, llegando a presentar entre 2 a 6 episodios por persona por año. Además, estas afecciones son la causa del mal uso de antibióticos hasta en un 75% en algunos países. (Harper et al., 2021).

Se ha visto que los probióticos ayudan a prevenir este tipo de infecciones, por su acción inmunomoduladora, como el control de la actividad fagocítica, aumento de la secreción de IgA y de citoquinas (Figura 2). En una revisión publicada en Cochrane, se examinaron 12 ensayos clínicos

controlados randomizados donde administraban probióticos para prevenir las infecciones respiratorias superiores. Se observó que la población con probióticos presentó menos episodios de enfermedad, la duración de la enfermedad era más corta y se reducía la necesidad de uso de antibióticos, y el ausentismo en escuelas. Así mismo, se determinó que el uso de probióticos podría lograr alrededor de 54 millones de infecciones menos, evitando más de 2 millones de antibióticos mal prescritos, y más de 4 millones de ausentismos laborales, lo cual representa un beneficio para la economía. (Harper et al., 2021).

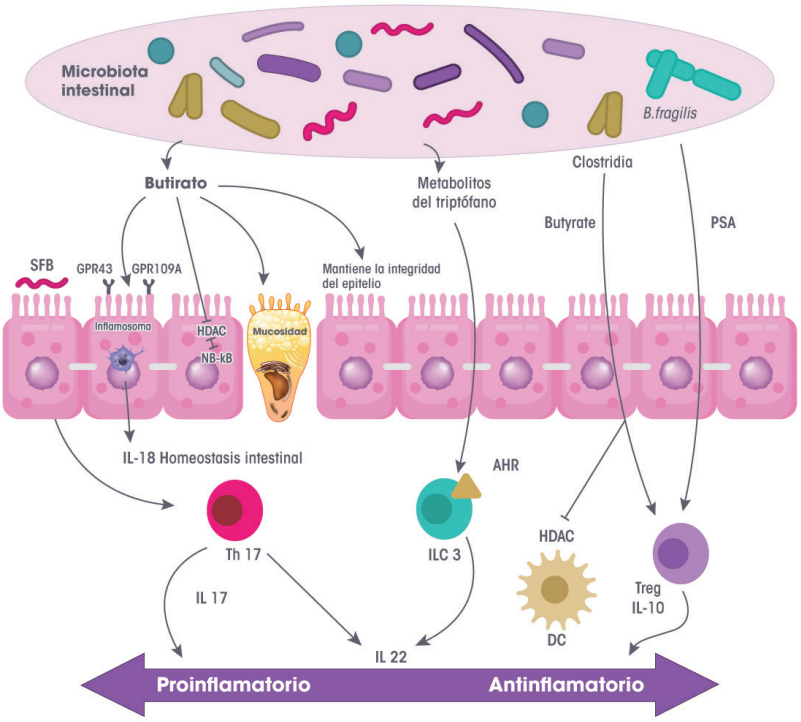

Figura 2. Acción de la microbiota intestinal en las infecciones virales. Tomado de Biocodez Microbiota Institute. (2021). Diálogo entre la microbiota intestinal y las respuestas inmunitarias del anfitrión para luchar contra las infecciones. Disponible en https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/es/pro/dialogo-entre-la-microbiota-intestinal-y-las-respuestas-inmunitarias-del-anfitrion-para-luchar.

Evidencia

El receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que es la puerta de entrada del virus, parece estar regulada por la microbiota, limitando así el ingreso a la célula. (Shahbazi et al., 2020). En presencia de un virus como el SARS-CoV-2, se activan citoquinas proinflamatorias que producen alteraciones en células que poseen este tipo de receptor. Se ha visto que a nivel intestinal existen ACE2 en la superficie de enterocitos, por esta razón, se presentan síntomas como diarrea a más de los síntomas de vías respiratorias. De hecho, se ha encontrado ARN de SARS-CoV-2 en muestras fecales. (Shahbazi et al., 2020).

También la gravedad del cuadro clínico se ve relacionado con el desbalance en la microbiota intestinal, desarrollando un síndrome de dificultad respiratoria. Esto se da por el cambio en la composición de la misma; y las enfermedades críticas por sí solas alteran el estado fisiológico de los pacientes, lo cual altera la estructura del microbioma. Dicha alteración que sucede a nivel de la microbiota se compone de 3 características principales: se invierte la relación entre bacterias comensales y patógenas que llegan por distintas vías, como la orofaringe. Se enlentece el proceso de eliminación de las bacterias por procesos propios de la persona enferma y por el tratamiento recibido. Esto condiciona a una menor producción de IgA y de secreción mucosa que brinda protección a la barrera intestinal.

El efecto neto es un sobrecrecimiento de bacterias Gram negativas en el intestino y un proceso inflamatorio tanto local como sistémico. Los efectos de estos factores a nivel pulmonar suceden de la

misma manera, considerando que los alvéolos son asépticos, y en patologías inflamatorias (bronquitis, neumonía) se crea líquido rico en proteínas, el cual actúa como caldo de cultivo y se favorece el crecimiento de bacterias, además de que el edema disminuye el gradiente de difusión perfusión y el surfactante es inactivado, al igual que el aclaramiento mucociliar. (Figura 3).

Finalmente, las células del sistema inmune innato, como macrófagos y neutrófilos, activan la cascada inflamatoria aumentando la producción de citoquinas y catecolaminas. También se ha observado una migración por la vía linfática de estas bacterias patógenas a otros sistemas del cuerpo. (Dickson, 2016). Por lo tanto, se podría establecer como un tratamiento adyuvante a los probióticos para asegurar una mejor estabilidad de la microbiota y así evitar la severidad de la enfermedad.

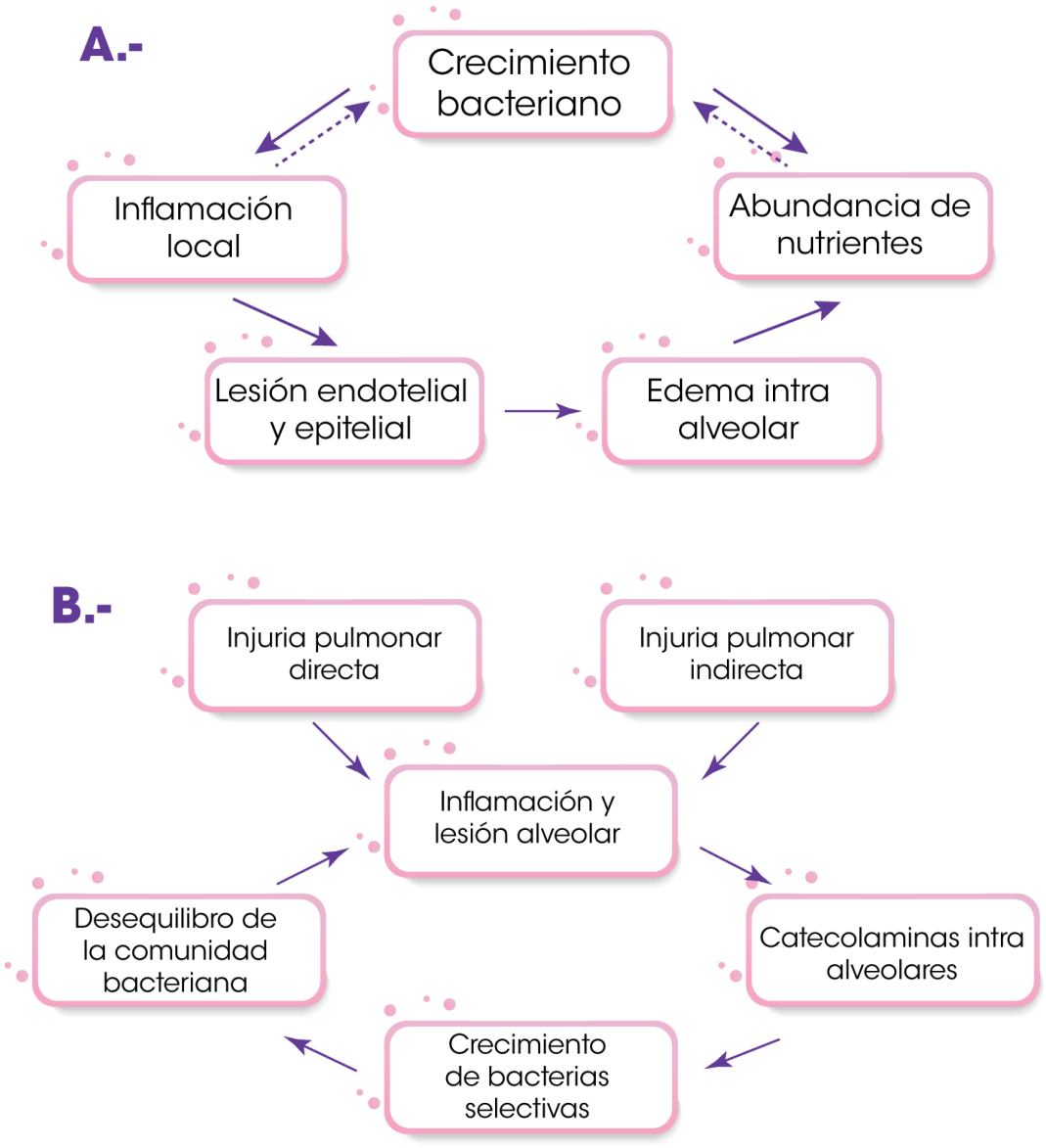

Figura 3: Mecanismo de lesión celular y la microbiota A. En estados de salud, el crecimiento bacteriano en el espacio alveolar está limitado por la respuesta inflamatoria local que provoca y por su agotamiento de los nutrientes disponibles. En condiciones de lesión alveolar, como neumonía, el espacio alveolar es inundado con líquido rico en nutrientes, que promueve el crecimiento bacteriano que a su vez perpetúa un ciclo de retroalimentación positiva de inflamación, lesión, edema alveolar y más disbiosis. B. En estados de enfermedad crítica, la lesión pulmonar directa e indirecta provoca inflamación alveolar, que promueve la producción de catecolaminas y crea un ciclo de retroalimentación positiva de disbiosis e inflamación.
Tomado de Dickson, R. P. (2016). The microbiome and critical illness. The Lancet Respiratory Medicine, 4(1), 59-72. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00427-0

Algunos estudios han demostrado que el tratamiento con probióticos en pacientes con COVID-19 grave, reduce su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y la necesidad de ventilación mecánica invasiva; además de prevenir complicaciones de ésta. como neumonía asociada al uso de ventilador. (Shahbazi et al., 2020).

Evidencia en Virus Influenza

Este virus pertenece a la familia de Orthomyxoviridae, y se conocen 3 tipos, A, B y C. Inicialmente, ingresan por el tracto respiratorio superior donde empiezan a replicarse en el epitelio, para luego acceder al tracto respiratorio inferior. En pacientes jóvenes y adultos causa una enfermedad leve sin complicaciones generalmente. El riesgo de enfermedad grave se da en un grupo de pacientes, niños menores de 5 años o ancianos mayores de 65 años y personas con comorbilidades cardíacas o respiratorias. (Shahbazi et al., 2020).

En este tipo de infección se ha visto que el uso de cepas probióticas de la familia de Lactobacillus reduce la susceptibilidad de presentar infecciones por influenza, además disminuye la infiltración de células inflamatorias al epitelio pulmonar y permite un aclaramiento más rápido del virus. Se cree que este efecto se logra por el reclutamiento de células dendríticas (Figura 3). Por otro lado, el mal uso de antibióticos en una infección viral provoca un desequilibrio en la microbiota intestinal; por lo que pierden sus propiedades sobre el sistema inmune, es decir, se predispone al organismo aún más a una infección viral. Los probióticos de igual manera pueden proteger la microbiota intestinal, restaurar el daño y recuperar su actividad inmune. Se ve este efecto sobre todo con cepas de Lactobacillus. (Harper et al., 2021).

En otros estudios practicados en ratas infectadas de influenza, se observó que la presencia de bacterias comensales en el intestino aumentan la expresión de citoquinas con efecto antiinflamatorio (IL-12, 15 y 21), además de interferón gamma en las placas de Peyer del intestino, produciendo un aclaramiento más rápido del virus y disminuyendo la intensidad de los síntomas. (Shahbazi et al., 2020).

En cuanto a las vacunas, existe un grupo de pacientes que no logra crear la inmunidad suficiente para tener una protección real. Esto sucede sobre todo en personas ancianas con inmunodepresión. En ellos se estudió el uso de probióticos para mejorar la respuesta inmune y se obtuvieron resultados favorables. (Harper et al., 2021).

Se ha estudiado ya el efecto de la fórmula probiótica con Lactobacillus plantarum y Pedicoccus acidilactici en la infección respiratoria por Sars-Cov-2, donde se evalúa la proporción de pacientes que logran llegar a una remisión completa (tanto sintomática como vírica), así como los que progresan a enfermedad moderada a severa con necesidad de hospitalización y posible desenlace en muerte.

Se observó que la suplementación con probióticos es bien tolerada, además que ayuda a la producción de anticuerpos, hay una remisión completa de los síntomas a los 30 días y un aclaramiento de la carga viral más rápida. Dichos hallazgos se correlacionan con una menor necesidad de uso de fármacos, mientras se pasa la enfermedad. (Gutierrez et al., 2022).

Conclusiones

Los probióticos son microorganismos vivos que cumplen la misma función que las bacterias presentes en una microbiota sana. Por tanto, resultan beneficiosas para la salud, ya que intervienen en procesos cruciales para el organismo, como es la digestión. Todas las sustancias que se produz-

can a partir de su actividad, participarán en la regulación de producción de sustancias hormonales y antiinflamatorias, así como potenciará la función de protección del sistema inmune. En las enfermedades respiratorias en particular, promueven la modulación de la respuesta inflamatoria, además que fortalece el sistema inmune, previniendo así la presentación de formas graves en enfermedades como COVID-19 e Influenza.

Bibliografía

1. Alcántara, C., Coll-Marqués, J. M., Jadán-Piedra, C., Vélez, D., Devesa, V., Zúñiga, M., & Monedero, V. (2018). Polyphosphate in Lactobacillus and Its Link to Stress Tolerance and Probiotic Properties. Frontiers in Microbiology, 9. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2018.01944
2. Corsetti, A., & Valmorri, S. (2011). Lactic Acid Bacteria | Lactobacillus spp.: Lactobacillus plantarum. En J. W. Fuquay (Ed.), Encyclopedia of Dairy Sciences (Second Edition) (pp. 111-118). Academic Press. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374407-4.00263-6
3. Dicks, L., & Botes, M. (2010). Probiotic lactic acid bacteria in the gastro-intestinal tract: Health benefits, safety and mode of action. Beneficial Microbes, 1(1), 11-29. https://doi.org/10.3920/BM2009.0012
4. Dickson, R. P. (2016). The microbiome and critical illness. The Lancet Respiratory Medicine, 4(1), 59-72. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00427-0
5. Harper, A., Vijayakumar, V., Ouwehand, A. C., ter Haar, J., Obis, D., Espadaler, J., Binda, S., Desiraju, S., & Day, R. (2021). Viral Infections, the Microbiome, and Probiotics. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 10. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2020.596166
6. Kazmierczak-Siedlecka, K., Daca, A., Folwarski, M., Witkowski, J. M., Bryl, E., & Makarewicz, W. (2020). The role of Lactobacillus plantarum 299v in supporting treatment of selected diseases. Central-European Journal of Immunology, 45(4), 488-493. https://doi.org/10.5114/ceji.2020.101515
7. Shahbazi, R., Yasavoli-Sharahi, H., Alsadi, N., Ismail, N., & Matar, C. (2020). Probiotics in Treatment of Viral Respiratory Infections and Neuroinflammatory Disorders. Molecules, 25(21), Art. 21. https://doi.org/10.3390/molecules25214891
8. Siezen, R. J., & van Hylckama Vlieg, J. E. (2011). Genomic diversity and versatility of Lactobacillus plantarum, a natural metabolic engineer. Microbial Cell Factories, 10(1), S3. https://doi.org/10.1186/1475-2859-10-S1-S3
9. Tanaka, K., Fujiya, M., Konishi, H., Ueno, N., Kashima, S., Sasajima, J., Moriichi, K., Ikuta, K., Tanabe, H., & Kohgo, Y. (2015). Probiotic-derived polyphosphate improves the intestinal barrier function through the caveolin-dependent endocytic pathway. Biochemical and Biophysical Research Communications, 467(3), 541-548. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.09.159
10. Van Hemert, S., Meijerink, M., Molenaar, D., Bron, P. A., de Vos, P., Kleerebezem, M., Wells, J. M., & Marco, M. L. (2010). Identification of Lactobacillus plantarum genes modulating the cytokine response of human peripheral blood mononuclear cells. BMC Microbiology, 10, 293. https://doi.org/10.1186/1471-2180-10-293
11. Wang, H., Yu, M., Ochani, M., Amella, C. A., Tanovic, M., Susarla, S., Li, J. H., Wang, H., Yang, H., Ulloa, L., Al-Abed, Y., Czura, C. J., & Tracey, K. J. (2003). Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. Nature, 421(6921), 384-388. https://doi.org/10.1038/nature01339
12. 12. Gutiérrez-Castrellón, P., Gandara-Martí, T., Abreu Y Abreu, A. T., Nieto-Rufino, C. D., López-Orduña, E., Jiménez-Escobar, I., Jiménez-Gutiérrez, C., López-Velazquez, G., & Espadaler-Mazo, J. (2022). Probiotic improves symptomatic and viral clearance in Covid19 outpatients: a randomized, quadruple-blinded, placebo-controlled trial. Gut Microbes, 14(1), 2018899.https://doi.org/10.1080/19490976.2021.2018899

CORPLUS

Conóce más sobre Corplus y su mecanismo de acción.

Bagó

Ética al sevicio de la salud

PLM® SCIENCE