

Cambios en la microbiota intestinal debido a *COVID-19*¹

Changes in the gut microbiota due to COVID-19¹

Jorge Alberto Reynoso-Amado*, **Rolando Salvador García-Gómez**, **Samuel Mendoza-Pérez**

Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química, Departamento de Ingeniería Química, Laboratorios de Ingeniería Química Ambiental y de Química Ambiental, Edificio E-3 Alimentos y Química Ambiental, Conjunto E, Circuito de la Investigación Científica s/n, Ciudad Universitaria, 04510 Ciudad de México, México. Correos-e (*e-mails*): *qajorgereynoso@gmail.com, rolandoga2000_a@yahoo.com, iamzamel@hotmail.com

*Autor a quien debe dirigirse la correspondencia

Recibido: Abril 10, 2021

Aceptado: Mayo 15, 2021

Resumen

El nuevo coronavirus *SARS-CoV-2* ha sido identificado como el agente biológico causante de la enfermedad *COVID-19*, enfermedad que ha mantenido al mundo en una pandemia de casi dos años hasta el día de hoy. El coronavirus *SARS-CoV-2* pertenece a un grupo diverso de virus capaces de infectar animales y humanos. Entre los síntomas más comunes de la infección se encuentra fiebre, tos seca y cansancio. Por otro lado, algunos pacientes han reportado otros síntomas menos comunes relacionados con síntomas intestinales como náuseas, vómito y diarrea. La microbiota intestinal es un complejo sistema dinámico formado por bacterias, hongos, virus, protozoos y arqueas que habitan en conjunto el tracto intestinal de algunos mamíferos incluido el hombre. Este conjunto de microorganismos puede ser alterado debido a cambios en la dieta, antibióticos y algunas enfermedades virales como la influenza. El objetivo de esta investigación fue el de evaluar la relación entre la enfermedad *COVID-19* y los cambios en la microbiota intestinal de pacientes infectados, así como el desarrollo de la enfermedad severa y no severa relacionado con la microbiota intestinal. Los resultados señalan alteraciones en la microbiota intestinal debido a la infección por *SARS-CoV-2*, en donde los niveles de microorganismos simbióticos se reducen y especies patógenas oportunistas aumentan. Entre los mecanismos asociados a estos cambios sobre la microbiota intestinal se encuentra el daño de la integridad de los enterocitos por la infección viral. En aquellos pacientes que no desarrollan la enfermedad severa se han asociado con la riqueza y diversidad de la microbiota intestinal, mientras que aquellos pacientes que desarrollan la enfermedad severa por *COVID-19* se han asociado con microorganismos patógenos oportunistas presentes en la microbiota intestinal.

Palabras clave: Microbiota, disbiosis, *COVID-19*, *SARS-CoV-2*

Abstract

The novel coronavirus SARS-CoV-2 has been identified as the biological agent causing the COVID-19 disease, a disease that has kept the world in an almost two-year pandemic to this day. The coronavirus SARS-CoV-2 belong to a diversity group of viruses capable of infecting to animals and humans. The most common symptoms of the infection are fever, dry cough, and fatigue. On the other hand, some patients have reported other less common symptoms related to intestinal symptoms as nausea, vomiting, and diarrhea. The intestinal microbiota is a complex dynamic system made up of bacteria, fungi, viruses, protozoa, and archaea that together inhabits the intestinal tract of some mammals including man. This set of microorganisms can be altered due to changes in diet, antibiotics, and some viral diseases such as the influenza virus. The objective of this research was to investigate the relationship between COVID-19 and changes in the intestinal microbiota of infected patients, as well as the development of severe and non-severe disease related to the intestinal microbiota. The results indicate alterations in the intestinal microbiota due to SARS-CoV-2 infection, where the levels of symbiotic microorganisms are reduced, and the levels of opportunistic pathogenic species are increased. Among the mechanisms associated with these changes on the intestinal microbiota is the damage to the integrity of the enterocytes due to viral infection. Those patients who did not develop severe disease were associated with richness and diversity of the gut microbiota. On the other hand, those patients who developed severe disease due to COVID-19 were associated with opportunistic pathogenic microorganisms present in the gut microbiota.

Key words: Microbiota, disbiosis, *COVID-19*, *SARS-CoV-2*

¹ Todos las siglas y términos están definidos en el glosario al final del artículo / All acronyms and terms are defined in the glossary at the end of the article [Nota de los(as) editores(as) / Editors' note]

Introducción

En los últimos días de 2019, todo el año 2020 y lo que va de 2021 la humanidad ha sido testigo de la pandemia provocada por el virus *SARS-CoV-2*, causante de la 'enfermedad por coronavirus 2019' (*coronavirus disease '19* en inglés o *COVID-19*). Los coronavirus son un grupo de virus capaces de infectar a diversos animales, incluyendo a los humanos. Este grupo de virus pueden provocar infecciones respiratorias que van desde infecciones leves hasta graves en seres humanos (Hu et al., 2020). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), algunos de los síntomas más comunes después de contraer la infección incluyen fiebre, tos seca y cansancio, mientras que algunos síntomas como la pérdida parcial del gusto (disgeusia) y olfato (anosmia), conjuntivitis, dolor de garganta y cabeza, dolores musculares, escalofríos y vértigo, son síntomas menos comunes (OMS, 2021). Cerca del 5 al 33% de los pacientes infectados con *SARS-CoV-2* presentan síntomas intestinales, incluyendo diarrea, náuseas y vómito, lo cual indica que el tracto gastrointestinal puede ser un sitio extra-pulmonar para la infección del virus (Zuo et al., 2021).

La microbiota intestinal es un sistema dinámico complejo formado por aproximadamente 15,000 especies de bacterias de más de 1,800 géneros. Entre algunos otros microorganismos que residen en el tracto intestinal, existen cerca de 270 especies de hongos, 20 especies de arqueas, 35 especies de protozoos y 1,200 virus diferentes (Ruiz et al., 2012; Wilson, 2018).

En años recientes, la microbiota intestinal se ha considerado un órgano metabólico más gracias a las funciones que desempeña, como la hidrólisis de carbohidratos complejos y la síntesis de ácidos grasos de cadena corta (AGCC). La microbiota intestinal, por tanto, ejerce un papel clave en el proceso digestivo y la regulación metabólica del hospedador (Álvarez et al., 2021).

La evidencia acumulada revela que el microbioma intestinal se ve alterado al enfermar de *COVID-19*, incluido la microbiota bacteriana, el micobioma y el viroma (Zuo et al., 2021). El estudio del microbioma intestinal de personas infectadas con *SARS-CoV-2* ha ganado interés debido a las importantes funciones que este conjunto de bacterias desempeña en simbiosis con el huésped, incluso se ha propuesto el trasplante de microbiota fecal como un tratamiento potencial para *COVID-19* (Aktas, 2021; Dhar y Mohanty, 2020; Yu et al., 2021; Zuo et al., 2021).

El presente artículo tiene por objetivo investigar la relación entre la enfermedad conocida como *COVID-19* y los cambios en la microbiota intestinal de pacientes infectados por *SARS-CoV-2*, así como el desarrollo de enfermedad severa y no severa relacionado con la microbiota intestinal.

Metodología

La metodología consistió en la búsqueda de información de manera digital (artículos de investigación y revisión) en bases de datos de la Biblioteca Digital de UNAM (*Elsevier Scopus, ScienceDirect, Springer*) y en bases de datos *Open Access* independientes de la Biblioteca Digital de la UNAM (*Nature, PubMed, Food Science, Cell Metabolism, Journal of Food Science, BioMed Research International, CellsPress, etc.*).

Las búsquedas en las plataformas antes mencionadas se realizaron en el idioma inglés usando las siguientes palabras clave: *microbiota, changes in the gut microbiota, dysbiosis, COVID-19, pandemic, immune system*. Dichas búsquedas se realizaron mediante todas las combinaciones posibles de palabras.

Debido a las características del presente trabajo, se seleccionaron aquellos artículos relacionados con *COVID-19* con una antigüedad máxima de dos años atrás al momento en que se escribió este artículo (marzo de 2021). El segundo criterio fue la selección de artículos relacionados con *COVID-19* con

fecha de publicación más cercana a esta última fecha. Por último, el tercer criterio de selección se realizó mediante el análisis de la información presentada en los artículos de investigación, eliminando aquellos en donde la información presentada no se relacionó con el tema de interés y aquellos artículos en donde los resultados fueron poco claros.

Microbiota intestinal y homeostasis del huésped

Los microorganismos colonizan prácticamente todas las superficies del cuerpo humano que se encuentran expuestas al entorno, tales como piel, cavidad oral, tracto respiratorio, sistema urogenital y el tracto gastrointestinal (Padrón, 2019). Entre las comunidades más densamente pobladas se encuentra el tracto gastrointestinal, incluso más que el suelo, el subsuelo y los océanos. Se ha estimado que un adulto alberga 10^{13} - 10^{14} bacterias, 10^{15} virus y un número desconocido de arqueas, hongos y protozoos (Ruiz, 2012; Wilson, 2018). En cuanto al genoma de la microbiota intestinal se ha estimado que la microbiota intestinal por sí sola, tiene aproximadamente 500 veces más genes que los presentes en el genoma humano (Wilson, 2018).

Los filos representativos de la microbiota intestinal son Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria y Proteobacteria, mientras que Fusobacteria y Verrucomicrobia son los filos que se encuentran en menor proporción. Los filos Firmicutes y Bacteroidetes representan casi el 90% de la microbiota intestinal humana (Rinninella et al., 2022).

Eubiosis es el término empleado para referirse al equilibrio encontrado en la microbiota intestinal. En condiciones de eubiosis, la microbiota intestinal alcanza su máxima complejidad y diversidad. Se caracteriza por la abundancia de especies que tienen una relación de comensalismo y mutualismo con el hospedador (Álvarez et al., 2021). La eubiosis ofrece ventajas para la salud del huésped, tales como la síntesis de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), protección contra microorganismos patógenos, hidrólisis de carbohidratos complejos, protección de la integridad de la barrera intestinal, desarrollo y maduración del sistema inmunológico (Figura 1) (Krga y Glibetic, 2021).

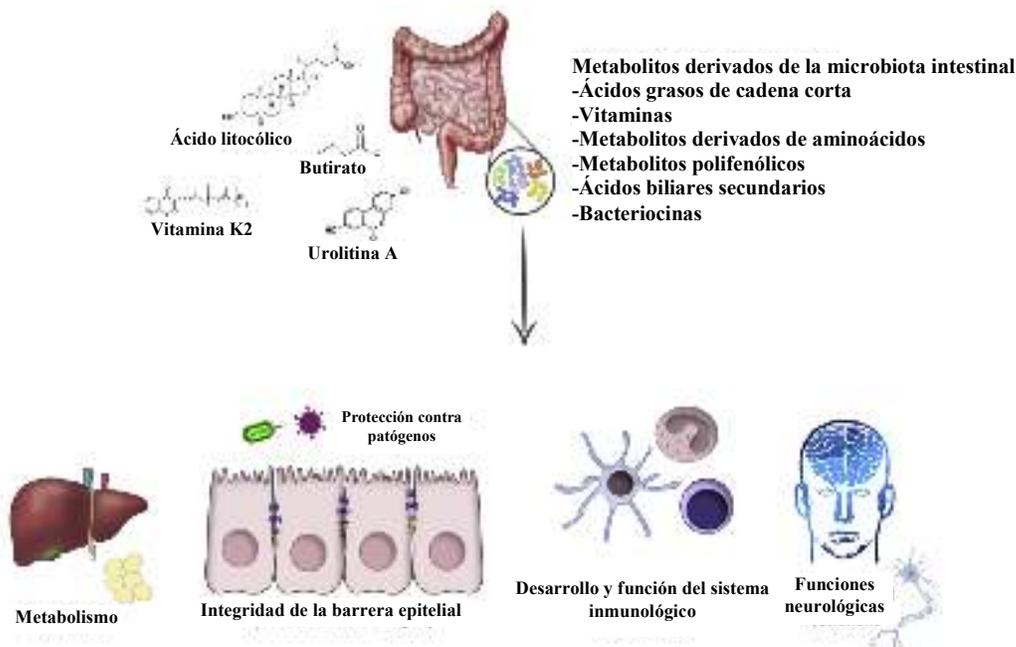


Figura 1. Principales funciones de la microbiota intestinal en simbiosis con el huésped (modificada de Krga y Glibetic, 2021)

De acuerdo con Krga y Glibetic (2021), los mecanismos asociados en la regulación de la homeostasis del huésped comprenden la secreción de moléculas capaces de inhibir el crecimiento de otras bacterias (bacteriocinas), vitaminas (vitamina K2), la competencia por la adhesión en el epitelio intestinal, competencia por nutrientes y la modulación de la secreción de la mucosa en el epitelio intestinal. Las interacciones del huésped con la microbiota son complejas, numerosas y bidireccionales (Dhar y Mohanty, 2020), como se puede apreciar en la Figura 1.

Para un correcto estado de homeostasis del huésped, el sistema inmunológico presente en el tracto gastrointestinal debe de distinguir entre microorganismos patógenos potenciales y microorganismos comensales (Guarner, 2007). El sistema inmunológico reconoce la presencia de microorganismos por medio de patrones moleculares asociados a patógenos (*PAMPs*), patrones moleculares asociados a microorganismos (*MAMPs*) o por medio de los metabolitos producidos por la microbiota (Álvarez et al., 2021). La homeostasis intestinal se mantiene mediante un sistema de controles y equilibrios entre las células *Th1*² (CD4+ y CD8+) que migran al epitelio convirtiéndose en linfocitos intraepiteliales. Las células *Th1*³, que participan en la liberación de IL-17, IL-21 e IL-22 y las células T reguladoras *Foxp3+* antiinflamatorias (*Tregs*) participan en el desarrollo de la tolerancia a la respuesta inmune (Álvarez et al., 2021). En condiciones normales, la mucosa intestinal tiene pocas células T del fenotipo *Th1*, permitiendo así la exposición continua de bacterias presentes en la microbiota intestinal sin desencadenar reacciones inflamatorias (Guarner, 2007).

La ausencia de microbiota intestinal ha demostrado tener efectos negativos sobre la homeostasis del huésped. Uzbay (2019) señala alteraciones en un modelo murino "libre de gérmenes". Entre estas alteraciones se encuentra una menor masa corporal, crecimiento anormal del ciego, desarrollo incorrecto del intestino delgado, movimientos peristálticos más lentos, vellosidades irregulares y menor renovación de las células epiteliales comprometiendo el aprovechamiento de nutrientes.

Cambios de la microbiota intestinal debido a *COVID-19*

Es sabido que el virus *SARS-CoV-2* afecta principalmente a los pulmones y al sistema respiratorio; sin embargo, se han descrito síntomas gastrointestinales en pacientes con *COVID-19* (Aktas, 2021). Las manifestaciones clínicas por el nuevo coronavirus *SARS-CoV-2* han demostrado ser distintas; desde condiciones asintomáticas hasta condiciones severas o críticas, dichas manifestaciones clínicas incluyen síntomas gastrointestinales (Andrade et al., 2020; Balmant et al., 2021).

Entre los síntomas causados por *COVID-19* se encuentran la presencia de diarrea, náuseas y vómito, además de la disbiosis de la microbiota intestinal (Nejadghaderi et al., 2021; Rajput et al., 2021). Observaciones de autores como Balmant et al. (2021) sugieren que una disbiosis intestinal previa puede agravarse por la infección por *SARS-CoV-2* y relacionarse con la progresión de la enfermedad por coronavirus 2019 (*COVID-19*) a etapas más graves.

De acuerdo con Dhar y Mohanty (2020), algunos virus como *MERS-CoV*, *SARS-CoV-1* y el nuevo *SARS-CoV-2*, usan los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (*ACE-2*) para entrar en las células. El *SARS-CoV-2* usa el receptor *ACE-2* para entrar en las células humanas de la misma forma que *SARS-CoV-1* lo hace, pero con una mayor afinidad (Aktas, 2021).

Además de los pulmones, los receptores *ACE-2* se encuentran en otros órganos como los riñones, tracto gastrointestinal, corazón e hígado (Aktas, 2021; Dhar y Mohanty, 2020), explicando así la presencia de genoma viral en muestras fecales de pacientes enfermos de *COVID-19* incluso 90 días después de haber hecho una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (*PCR*) con resultado negativo (Pal et al., 2020; Park et al., 2020; Tao et al., 2021). En su estudio, Zuo et al. (2020)

2 Linfocitos que participan en la producción de citoquinas IL-2 e IFN- γ

3 Linfocitos encargados de eliminar microorganismos patógenos como hongos y micobacterias

reportaron una concentración promedio de 3.86×10^3 copias de ácido nucleico de *SARS-CoV-2* por cada mL de inóculo previamente hecho con muestras fecales de pacientes enfermos con COVID-19.

Rajput et al. (2021) mencionan que algunos virus, como el de la influenza, son capaces de inducir la inapetencia y llevar a un súbito cambio en el régimen alimenticio, alterando así la composición de la microbiota intestinal de forma indirecta y predisponiendo al huésped a infecciones bacterianas secundarias (Groves et al., 2020; Zuo et al., 2020).

Algunos autores (Aktas, 2021; Dhar y Mohanty, 2020; Groves et al., 2020; Mazzarelli et al., 2021) han señalado la existencia de un eje intestino-pulmón, el cual es un eje bidireccional; es decir, los metabolitos producidos en el tracto intestinal pueden llegar a los pulmones a través del torrente sanguíneo, provocando inflamación y disbiosis de la microbiota pulmonar, estado que a su vez es capaz de afectar a la microbiota intestinal (Dumas et al., 2018). De acuerdo con Dhar y Mohanty (2020), la infección provocada por el virus de la influenza llevó a un incremento de las bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* en la microbiota de los pulmones, mientras que en la microbiota intestinal, las proporciones de bacterias de las familias *Lactococci* y *Lactobacilli* se redujeron (Dhar y Mohanty, 2020).

Vodnar et al. (2020) mencionan otro posible mecanismo por el cual la microbiota intestinal puede verse alterada. Este mecanismo implica el daño de la mucosa del tracto gastrointestinal debido a la sobreexpresión de enzimas debido a la infección por *SARS-CoV-2*, llevando a alteraciones citopáticas e inminentemente a la apoptosis de los enterocitos luego de las primeras 60 h de infección (Lamers et al., 2020).

Lv et al. (2021) investigaron los cambios en la microbiota intestinal de pacientes enfermos de influenza A (*H1N1*), pacientes enfermos de *COVID-19* y un grupo control de personas sanas. Los resultados señalaron diferencias significativas en los grupos *H1N1* y *COVID-19* en relación con el grupo control en términos de riqueza taxonómica operacional (*OTU*, en inglés, índice de Chao, etc.), en donde la riqueza decreció pero sin diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes enfermos. La diversidad de *OTU* (usando el índice de Shannon) fue similar entre el grupo control y el grupo *COVID-19*, mientras que en ambos grupos la diversidad fue mayor con respecto del grupo infectado por el virus *H1N1* (Lv et al., 2021).

De manera similar, Mazzarelli et al. (2021) estudiaron los cambios en la riqueza y diversidad microbiana de pacientes enfermos con *COVID-19* y de pacientes sanos (controles). Los resultados mostraron que la riqueza microbiana (índice de Chao) se redujo significativamente en los pacientes enfermos con *COVID-19* en comparación con el grupo control. También se observó la misma tendencia para la diversidad microbiana (índice de Shannon) sin alcanzar la significancia estadística (Mazzarelli et al., 2021).

Comparado con el grupo control, los pacientes enfermos de *COVID-19* mostraron alteraciones en taxones fúngicos específicos como Ascomycota y Basidiomycota (Lv et al., 2021). El filo Ascomycota mostró decrementos significativos en *Aspergillaceae* como *Penicillium citrinum*, *P. polonicum* y *Aspergillus*, así como *Candida parapsilosis* y *Talaromyces wortmanni*. Para el filo Basidiomycota se observaron decrementos significativos en cinco especies, incluidas *Malassezia yamatoensis*, *Rhodotorula mucilaginosa*, *Moesziomyces aphidis*, *Trechispora* sp. y *Wallemia sebi* (Lv et al., 2021).

En otro estudio, Zuo et al. (2020) investigaron los cambios en la microbiota intestinal de pacientes enfermos de *COVID-19*, pacientes enfermos con neumonía y controles sanos. Los resultados mostraron cambios significativos en la microbiota intestinal de pacientes enfermos de *COVID-19* a los que se les habían suministrado antibióticos empíricos y pacientes que no recibieron ningún tipo de antibióticos con respecto del grupo control. Los pacientes con *COVID-19* que no habían recibido antibióticos presentaron niveles altos en patógenos oportunistas causantes de bacteriemia, incluidos *Clostridium hathewayi*, *Actinomyces viscosus* y *Bacteroides nordii* en comparación con el grupo control

(Zuo et al., 2020). Por el contrario, los pacientes que recibieron antibióticos empíricos mostraron niveles más bajos de especies simbióticas como *Faecalibacterium prausnitzii*, *Lachnospiraceae*, *Eubacterium rectale*, *Ruminococcus obeum* y *Dorea formicigenerans*. El tratamiento con antibióticos en pacientes con *COVID-19* se asoció con una configuración heterogénea de la microbiota acompañándose de un mayor desplazamiento de la microbiota intestinal de un microbioma sano (Zuo et al., 2020).

Además de los cambios antes descritos, se encontraron un total de 23 taxones bacterianos asociados significativamente con la gravedad de la enfermedad *COVID-19* la mayoría de los cuales, pertenecen al filo Firmicutes (Zuo et al., 2020). Entre estos taxones se encuentra el género *Coprobacillus*, especie *Clostridium ramosum* y *C. hathewayi*.

Por el contrario, las especies *Alistipes onderdonkii* y *Faecalibacterium prausnitzii* se relacionaron negativamente con el desarrollo de la enfermedad grave por *COVID-19*. De acuerdo con Zuo et al. (2020), no se puede asignar un papel causal o preventivo de las dos especies bacterianas antes mencionadas en la patogénesis o el desarrollo de la enfermedad grave, sin embargo, dichas especies indican el papel potencial en la respuesta ante la infección y la intensidad de la infección por el virus *SARS-CoV-2* (Figura 2).

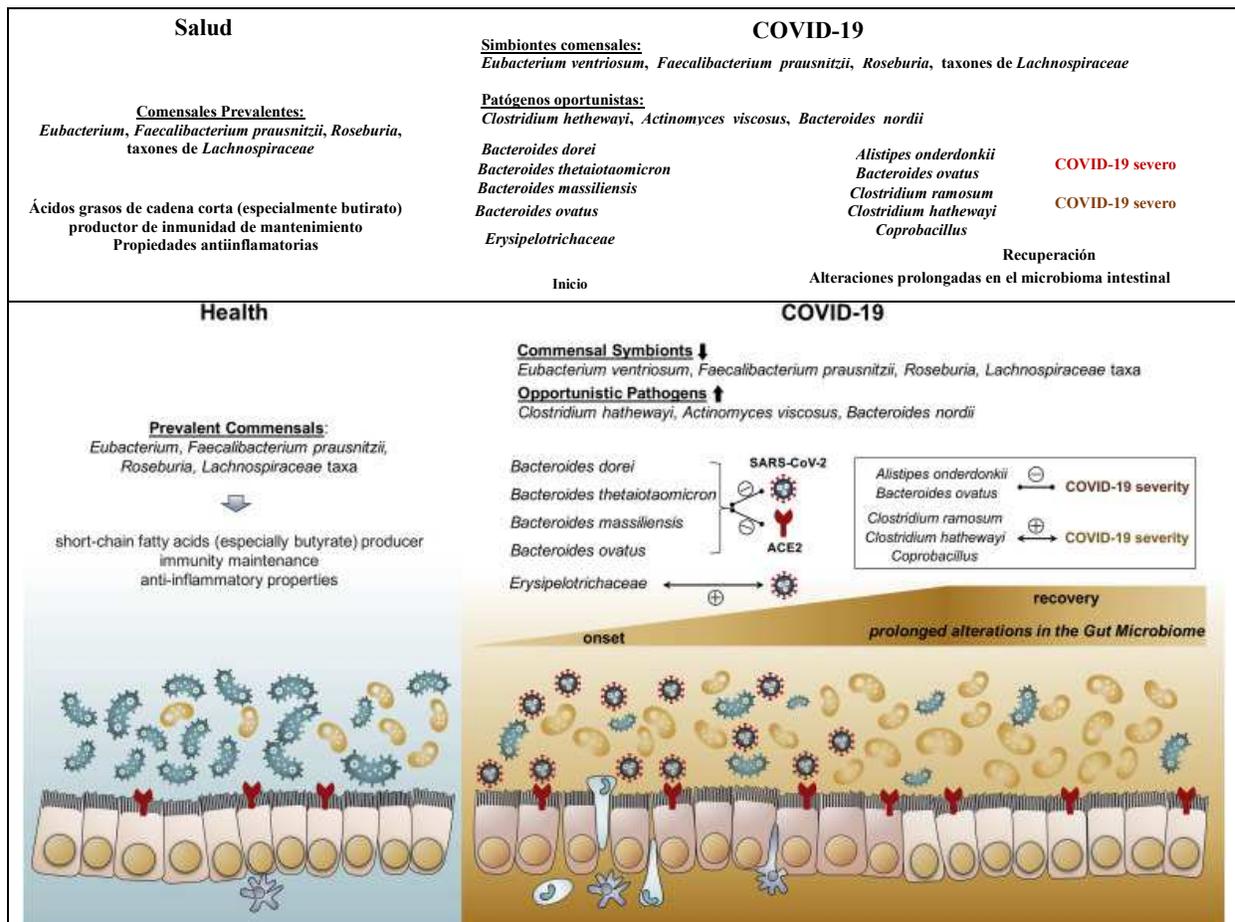


Figura 2. Alteraciones del microbioma intestinal provocadas por la enfermedad *COVID-19* y la relación de la microbiota intestinal con el desarrollo de *COVID-19* severo (Modificada de Zuo et al., 2021)

Del mismo modo, Zuo et al. (2020) investigaron la recuperación del microbioma intestinal y su relación con la recuperación de la infección por *SARS-CoV-2*. Los resultados mostraron niveles estables de la microbiota intestinal de todos los pacientes enfermos de *COVID-19* pero con diferencias significativas con respecto de los controles sanos durante y después de la enfermedad, según lo definido por las pruebas negativas de *SARS-CoV-2* en hisopos nasofaríngeos o saliva de garganta profunda (Zuo et al., 2020).

Finalmente, la investigación encontró relaciones positivas entre la carga del virus en heces y en algunos taxones bacterianos. Seis especies pertenecientes al filo Bacteroidetes se relacionaron positivamente con la carga viral fecal del virus, al igual que *Erysipelotrichaceae*, mientras que *Bacteroides dorei*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides massiliensis* y *Bacteroides ovatus* se relacionaron negativamente con la carga viral fecal (Figura 2). Estos datos sugieren que algunas especies de *Bacteroides* pueden tener un papel protector potencial en la lucha contra la infección por *SARS-CoV-2* al obstaculizar la entrada al huésped a través de *ACE-2* (Zuo et al., 2020).

Otro estudio hecho por Mazzarelli et al. (2021) usó la secuenciación genética de hisopados rectales de pacientes enfermos con *COVID-19*. Los resultados mostraron el incremento en los niveles de *Proteobacterias* en comparación con controles sanos, mientras que las espiroquetas y Fusobacterias disminuyeron significativamente. En pacientes enfermos se observó el incremento de bacterias patógenas pertenecientes a familias como *Peptostreptococcaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcaceae*, *Vibrionaceae*, *Aerococcaceae*, *Dermabacteraceae* y *Actinobacteria* (Mazzarelli et al., 2021).

Discusión final

La bibliografía científica ha demostrado la presencia de alteraciones sobre la microbiota intestinal de pacientes enfermos con *COVID-19*. Los principales hallazgos señalan la pérdida de microorganismos simbióticos ("buenos"), llevando a la microbiota intestinal a presentar una disbiosis. Es en ese estado, donde la microbiota intestinal favorece el crecimiento de patógenos oportunistas, entre los cuales se encuentran taxones relacionados con casos severos de *COVID-19* (Farooqui y Farooqui, 2021; Mazzarelli et al., 2021; Zuo et al., 2021). Otro mecanismo asociado con el desarrollo de la enfermedad severa se relaciona con la producción de endotoxinas llamadas lipopoliglúcidos (LPG), los cuales en niveles altos favorecen el aumento de la permeabilidad intestinal y la traslocación de LPG del intestino a la circulación induciendo la respuesta inmune en el huésped (Farooqui y Farooqui, 2021).

Por otro lado, algunas especies de *Bacteroides* spp han sido relacionados con casos no severos de *COVID-19* debido a su capacidad de suprimir la expresión de *ACE-2* en modelos murinos (Farooqui y Farooqui, 2021; Geva-Zatorsky et al., 2017; Zuo et al., 2021).

Cabe mencionar que algunas investigaciones como la de Zuo et al. (2021) y Mazzarelli et al. (2021) hicieron uso de antibióticos empíricos en una enfermedad viral, induciendo alteraciones sobre las proporciones de algunos taxones de la microbiota intestinal (disbiosis). Dichas alteraciones no solamente se vieron reflejadas en la composición de la microbiota intestinal, sino también en la potencial resistencia a los antibióticos (Kang et al., 2022; Lucien et al., 2021; Yin et al., 2021). De acuerdo con Kang et al. (2022) se estima que cerca del 72% de los pacientes enfermos de *COVID-19* fueron tratados con antibióticos, mientras que Lucien et al. (2021) señalan que hasta el 95% de los pacientes, al inicio de la pandemia, recibieron antibióticos debido a la similitud de los síntomas de *COVID-19* con neumonía bacteriana o bien para evitar una infección secundaria a causa de bacterias, a pesar de que solamente el 15% de los pacientes mostró una infección secundaria (Lucien et al., 2021). No está claro si el uso de antibióticos empíricos tendrá un impacto neto positivo o negativo en la aparición y desarrollo de la resistencia a los antibióticos de la microbiota intestinal (Kang et al., 2022). Además de los efectos negativos sobre la microbiota intestinal, Yin et al. (2021) señalaron que la

exposición a antibióticos durante la infección por *SARS-CoV-2* y la liberación de citocinas proinflamatorias podrían estar asociadas con un mayor riesgo de progresión de enfermedad no grave a grave.

Al igual que en la disbiosis provocada por diversos agentes xenobióticos y biológicos, se ha propuesto mejorar la composición y diversidad de la microbiota intestinal por medio de la dieta, prebióticos y probióticos luego de la *COVID-19* (Olaïmat et al., 2020). De acuerdo con Khaled (2021) y Sundararaman et al. (2020), el uso de probióticos como *L. casei*, *L. gasseri*, *B. longum*, *B. bifidum*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *B. breve*, *Pediococcus pentosaceus*, *Leuconostoc mesenteroides* y algunas especies de bifidobacterias podrían ayudar a regresar a la microbiota intestinal a un correcto estado (eubiosis) luego de la disbiosis provocada por *COVID-19*. Además, se ha relacionado a los probióticos con el control de la tormenta de citocinas provocadas por *COVID-19* mediante la regulación de la respuesta inmune. Otro mecanismo asociado es el uso de los metabolitos, resultado de la biotransformación de prebióticos con efecto inhibitorio en el sitio activo de la enzima *ACE-2*, evitando la entrada del virus en las células epiteliales del pulmón o los enterocitos (Khaled, 2021; Olaïmat et al., 2020).

La evidencia científica reciente ha demostrado el papel de la microbiota intestinal en el desarrollo y control de enfermedades que no habían sido relacionadas con este conjunto de microorganismos, tales como el estrés (Ma et al., 2021), la depresión (Evrensel y Tarhan, 2021), el autismo (Lasheras et al., 2021), la esclerosis múltiple (Boussamet et al., 2021), el asma (Zhang et al., 2021), la aterosclerosis (Hou y Zhao, 2021), la enfermedad de Parkinson (Segal et al., 2021), la enfermedad de Alzheimer (Qian et al., 2021) y la artritis reumatoide (Kitamura et al., 2021), mostrando una nueva variable en el estudio de las enfermedades antes mencionadas.

Conclusiones

De acuerdo con el objetivo de la presente investigación, "investigar la relación entre la enfermedad *COVID-19* y los cambios en la microbiota intestinal de pacientes infectados por *SARS-CoV-2*, así como el desarrollo de enfermedad severa y no severa", se concluye lo siguiente:

Al igual que otros virus, como el de la influenza, el virus *SARS-CoV-2* es capaz de alterar la composición de la microbiota intestinal por medio de mecanismos indirectos, tales como el de inducir la inapetencia y mecanismos directos, como son el daño sobre los enterocitos, alterando el microbioma y la microbiota intestinal.

Los principales cambios en la microbiota intestinal se han asociado con la disminución significativa en la riqueza y cambios no significativos en la diversidad microbiana.

Se observó un aumento de especies denominadas patógenos oportunistas, como son las bacterias pertenecientes a las siguientes familias: *Peptostreptococcaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcaceae*, *Vibrionaceae*, *Aerococcaceae*, *Dermabacteraceae* y *Actinobacteria*, y la reducción de especies simbióticas, como *Faecalibacterium prausnitzii*, *Lachnospiraceae*, *Eubacterium rectale*, *Ruminococcus obeum*, *Dorea formicigenerans*, *Penicillium citrinum*, *P. polonicum*, *Aspergillus* spp., *Malassezia yamatoensis*, *Rhodotorula mucilaginosa*, *Moesziomyces aphidis*, *Trechispora* sp. y *Walleimia sebi*.

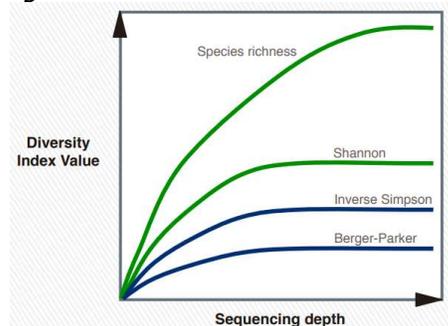
Los pacientes que no desarrollaron una enfermedad severa se asociaron con microbiotas caracterizadas por tener niveles altos de bacterias simbióticas tales como *Alistipes onderdonkii* y *Bacteroides ovatus*, mientras que los pacientes que desarrollaron la enfermedad severa se caracterizaron por niveles más altos de taxones patógenos como son *Clostridium ramosum*, *Clostridium hathewayi* y *Coprobacillus*.

Glosario

Término	Significado
ACE-2	Siglas en inglés para la enzima convertidora de angiotensina 2 (<i>Angiotensin converter enzyme-2</i>)
AGCC	Ácidos grasos de cadena corta
Ageusia, disgeusia	La ageusia es la ausencia o pérdida casi completa del sentido del gusto. La ageusia total es realmente rara si se compara con los demás trastornos gustativos, principalmente la hipogeusia o la disgeusia o las pérdidas de percepción locales, ya que el gusto se compone de una percepción nerviosa múltiple construida sobre una red formada por tres pares de nervios craneales (Beros, Jordi (sept/oct de de 2003). Le gout et ses troubles [El gusto y sus transtornos]. En Impériali, Fabrice, ed. <i>CNRS Le Journal</i> (en francés) (París: Centre National de la Recherche Scientifique) (Nº 164)). La disgeusia es un trastorno en el que hay un mal sabor persistente en la boca. Dicho sabor puede ser salado, rancio o metálico. Algunas personas nacen con trastornos del gusto, pero en la mayoría de los casos inician después de una lesión o enfermedad. Entre las causas de los problemas del gusto se encuentran: Infecciones de las vías respiratorias superiores y del oído medio; radioterapia para cánceres de la cabeza y el cuello; exposición a productos químicos, como los insecticidas y algunos medicamentos, incluidos los antibióticos y los antihistamínicos; lesión de la cabeza; cirugía en el oído, la nariz o la garganta (como cirugía del oído medio) o la extracción del tercer molar (muela cordal); mala higiene bucal y problemas dentales (https://www.nidcr.nih.gov/espanol/temas-de-salud/trastornos-del-gusto). Del griego γεῦσις geysis, gustar, disfrutar, saborear con los prefijos correspondiente, alfa privativa o dis
Anosmia	Del latín científico <i>anosmia</i> , y este del griego ἀν- <i>an-</i> 'an-', ὀσμή <i>osmé</i> 'olor' y el latín <i>-ia</i> '-ia'. 1. f. Pérdida completa del olfato (Diccionario de la lengua española: https://dle.rae.es/anosmia?m=form)
COVID-19	Nombre dado a la Enfermedad del Corona Virus que apareció a finales de 2019 (<i>Name given to the Corona Virus Disease that appeared at the end of 2019</i>)
Eubiosis, disbiosis	Eubiosis es el término empleado para referirse al equilibrio encontrado en la microbiota intestinal. En condiciones de eubiosis, la microbiota intestinal alcanza su máxima complejidad y diversidad. Se caracteriza por la abundancia de especies que tienen una relación de comensalismo y mutualismo con el hospedador (Álvarez et al., 2021)
H1N1	En virología, el virus de la influenza A subtipo H1N1 es un subtipo del virus de la influenza A. Los brotes bien conocidos de cepas H1N1 en humanos incluyen la pandemia de gripe de 1918, la pandemia de gripe rusa de 1977 y la pandemia de gripe porcina de 2009. Es un ortomixovirus que contiene las glicoproteínas hemaglutinina y neuraminidasa. Clasificación superior: virus de la influenza A Familia: Orthomyxoviridae Serotipo: Virus Influenza A subtipo H1N1 Orden: Articulavirales Reino: Orthornavirae Reino: Riboviria Su enfermedad es conocida popularmente como "gripe porcina". El virus se reconoció por primera vez en abril de 2009 y se propagó rápidamente a 74 países de todo el mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró al virus una pandemia mundial. (https://en.wikipedia.org/wiki/Influenza_A_virus_subtype_H1N1)
ICTV	Siglas en inglés para el Comité Internacional sobre Taxonomía de Virus

Término	Significado
LPG endotoxina	<p>(<i>International Committee on Taxonomy of Viruses</i>)</p> <p>La endotoxina es un lipopoliglúcido o LPG, o sea, una forma química que contiene glucosa. Se trata de una estructura compuesta por complejos de lípidos y glúcidos. Esta estructura es un componente necesario liberado por bacterias Gram negativas con el fin de mantener la integridad de la pared celular. La endotoxina es el componente principal de la pared celular y es importante para la supervivencia celular. La clasificación de las bacterias como Gram negativas o Gram positivas se basa en un método de coloración microscópica conocido como Tinción de Gram. Se aplican dos tinturas. El primer color es el rojo. El segundo color es el azul o el púrpura. Las bacterias que retienen el color de la primera tinción se llaman Gram positivas. Las bacterias que pierden el color de la primera tinción pero retiene el color de la segunda tinción se llaman Gram negativas. Las endotoxinas activan la cascada de la coagulación que produce hipotensión arterial o flujo insuficiente de sangre. También producen fiebre y activan el factor de necrosis tumoral causante de necrosis y hemorragias en varios tejidos (https://www.binasss.sa.cr/revistas/rccm/v16n3/art8.pdf)</p>
MAMPs	<p>Siglas en inglés para patrones moleculares asociados con microorganismos (<i>Microorganisms Associated Molecular Patterns</i>)</p>
Microbioma	<p>El microbioma (del griego antiguo μικρός (mikrós) 'pequeño' y βίος (bíos) 'vida') es la comunidad de microorganismos que normalmente se encuentran viviendo juntos en un hábitat determinado. Fue definido con mayor precisión en 1988 por Whipps et al. (Whipps, J.M., Lewis, K., Cooke, R.C. Mycoparasitism and plant disease control 161–187. In: Burge, N.M., editor. Fungi in Biological Control Systems. Manchester University Press; 1988) como "una comunidad microbiana característica que ocupa un hábitat razonablemente bien definido que tiene distintas propiedades fisicoquímicas. Por lo tanto, el término no solamente se refiere a los microorganismos involucrados sino que también abarca su esfera de actividad". En 2020, un panel internacional de expertos publicó el resultado de sus debates sobre la definición del microbioma. Propusieron una definición del microbioma basada en una reactivación de la "descripción compacta, clara y completa del término" proporcionada originalmente por Whipps et al. (1988), pero complementada con dos párrafos explicativos. El primer párrafo explicativo pronuncia el carácter dinámico del microbioma y el segundo párrafo explicativo separa claramente el término microbiota del término microbioma (Microbiome, <i>from ancient Greek μικρός (mikrós) 'small', and βίος (bíos) 'life', is the community of microorganisms that can usually be found living together in any given habitat. It was defined more precisely in 1988 by Whipps et al., as "a characteristic microbial community occupying a reasonably well-defined habitat which has distinct physio-chemical properties. The term thus not only refers to the microorganisms involved but also encompasses their theatre of activity". In 2020, an international panel of experts published the outcome of their discussions on the definition of the microbiome. They proposed a definition of the microbiome based on a revival of the "compact, clear, and comprehensive description of the term" as originally provided by Whipps et al., but supplemented with two explanatory paragraphs. The first explanatory paragraph pronounces the dynamic character of the microbiome, and the second explanatory paragraph clearly separates the term microbiota from the term microbiome</i> [https://en.wikipedia.org/wiki/Microbiome])</p>
Microbiota	<p>La microbiota está formada por todos los miembros vivos que forman el microbioma. La mayoría de los investigadores del microbioma están de acuerdo en que las bacterias, las arqueas, los hongos, las algas y los pequeños protistas deben considerarse miembros del microbioma. La integración de fagos, virus,</p>

Término	Significado
OMS OTU	<p>plásmidos y elementos genéticos móviles es más controvertida ya que no son considerados como seres vivos y, por tanto, no son parte de la microbiota. El "teatro de actividad" de Whipps y colaboradores incluye el papel esencial que desempeñan los metabolitos secundarios en la mediación de interacciones complejas entre especies y en la garantía de la supervivencia en entornos competitivos. La detección de quórum inducida por moléculas pequeñas permite a las bacterias controlar las actividades cooperativas y adapta sus fenotipos al entorno biótico, lo que da como resultado, por ejemplo, la adhesión célula-célula o la formación de biopelículas (<i>The microbiota consists of all living members forming the microbiome. Most microbiome researchers agree bacteria, archaea, fungi, algae, and small protists should be considered as members of the microbiome. The integration of phages, viruses, plasmids, and mobile genetic elements is more controversial. As phages, viruses, plasmids, prions, viroids, and free DNA are usually not considered as living microorganisms, they do not belong to the microbiota. Whipps's "theatre of activity" includes the essential role secondary metabolites play in mediating complex interspecies interactions and ensuring survival in competitive environments. Quorum sensing induced by small molecules allows bacteria to control cooperative activities and adapts their phenotypes to the biotic environment, resulting, e.g., in cell-cell adhesion or biofilm formation</i>) (Wikipedia)</p> <p>Organización Mundial de la Salud</p> <p>Siglas en inglés para unidades taxonómicas operacionales (<i>Operational Taxonomic Units, OTU. It is an operational definition used to classify groups of closely related individuals</i>). Mediciones de biodiversidad: OTU, índice de Chao, índice ACE [S0 es el número de taxones observados al menos una vez en una muestra, a0 es el número desconocido de especies presentes en la comunidad pero no observadas. 1. Riqueza de OTU: $R = S_0$ (sin corrección para taxones no observados); 2. Índice Chao-1: supone que el número de observaciones para un taxón tiene una distribución de Poisson y corrige la varianza; $R = S_0 + a_0$. 3. ACE (estimadores de cobertura basados en la abundancia): Involucra un umbral de abundancia arbitrario para etiquetar S_{abun} como el número de taxones abundantes, S_{rare} como el número de taxones raros; La expresión básicamente infla el número de taxones raros y vuelve a inflar el número de taxones con abundancia 1. $R = S_0 + a_0$ / S_0 is the number of taxa observed at least once in a sample, a_0 is the unknown number of species present in the community but not observed. 1. OTU richness: $R = S_0$ (no correction for taxa not observed); 2. Chao-1 index: Assumes that the number of observations for a taxa has a Poisson distribution and corrects for variance; $R = S_0 + a_0$. 3. ACE (abundance-based coverage estimators): involves an arbitrary abundance threshold to label S_{abun} as the number of abundant taxa, S_{rare} as the number of rare taxa; The expression basically inflates the number of rare taxa and inflates again the number of taxa with abundance 1. $R = S_0 + a_0$]</p>



Término	Significado
<i>PAMPs</i>	(https://evolution.unibas.ch/walser/bacteria_community_analysis/2015-02-10_MBM_tutorial_combined.pdf) Siglas en inglés para patrones moleculares asociados a patógenos (<i>Pathogens Associated Molecular Patterns</i>)
<i>PCR</i>	Siglas en inglés para la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (<i>PCR, Polymerase Chain Reaction</i>), una técnica usada para hacer investigación científica sobre ADN o comprobar la presencia de un patógeno
<i>SARS-CoV-2</i>	ICTV anunció a "coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo o <i>SARS-CoV-2</i> en inglés" como el nombre del nuevo virus el 11 de febrero de 2020. Se eligió este nombre porque el virus está genéticamente relacionado con el coronavirus responsable del brote de <i>SARS</i> de 2003 siendo éste el <i>SARS-CoV-1</i> . Si bien están relacionados, los dos virus son diferentes / <i>ICTV announced "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)" as the name of the new virus on 11 February 2020. This name was chosen because the virus is genetically related to the coronavirus responsible for the SARS outbreak of 2003, SARS-CoV-1. While related, the two viruses are different</i>

Reconocimientos

El primer autor agradece a la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Química, especialmente a los Laboratorios de Ingeniería Química Ambiental y de Química Ambiental, por la oportunidad de trabajar en el desarrollo de la ciencia en México. También agradece de manera especial a la Dra. María del Carmen Durán Domínguez de Bazúa por su tiempo, asesoría, revisión y apoyo en la realización del presente artículo de difusión en la revista *Ambiens Techné et Scientia México*. Los autores agradecen las sugerencias y cambios de los revisores que mejoraron el documento final. Cualquier error es atribuible a los autores.

Referencias bibliográficas

- Aktas, B. 2021. Gut Microbiota dysbiosis and COVID-19: Possible links. Reference Module in Food Science. Article in Press. doi: 10.1016/B978-0-12-819265-8.00072-3
- Álvarez, J., Real, J.M.F., Guarner, F., Gueimonde, M., Rodríguez, J.M., De Pípaon, M.S., Sanz, Y. 2021. Microbiota intestinal y salud. Gastroenterología y Hepatología. 44(7):519-535. doi: 10.1016/j.gastrohep.2021.01.009
- Andrade, M. C., Souza de Faria, R., Avelino Mota Nobre, S. 2020. COVID-19: Can the symptomatic SARS-CoV-2 infection affect the homeostasis of the gut-brain-microbiota axis? Medical Hypotheses. 144:110206. doi:10.1016/j.mehy.2020.110206
- Balmant, B.D., Torrinhas, R.S., Rocha, I.M., Fonseca, D.C., Formiga, F.F.C., Bonfá, E.S.D.O., Borba E.F., Waitzberg, D.L. 2021. SARS-CoV-2 infection, gut dysbiosis, and heterogeneous clinical results of hydroxychloroquine on COVID-19 therapy—Is there a link? Nutrition. 85(2021):111115. doi: 10.1016/j.nut.2020.111115
- Boussamet, L., Montassier, E., Soullou, J. P., Berthelot, L. 2021. Anti α 1-3gal antibodies and gal content in gut microbiota in immune disorders and multiple sclerosis. Clinical Immunology. Article in Press. doi: 10.1016/J.Clim.2021.108693
- Dhar, D., Mohanty, A. 2020. Gut microbiota and COVID-19- possible link and implications. Virus Research. 285:198018. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198018
- Dumas, A., Bernard, L., Poquet, Y., Lugo-Villarino, G., Neyrolles, O. 2018. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. Cellular Microbiology. 20(12):e12966. doi: 10.1111/cmi.12966
- Evrensel, A., Tarhan, K.N. 2021. Emerging role of gut-microbiota-brain axis in depression and therapeutic implication. Progress In Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 106:110138. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110138
- Farooqui, T., Farooqui, A.A. 2021. Gut Microbiota in Neurologic and Visceral Diseases. Ed. Academic Press. Pp. 255-266. Londres, Reino Unido.
- Geva-Zatorsky, N., Sefik, E., Kua, L., Pasman, L., Tan, T.G., Ortiz-Lopez, A., Yanortsang, T.B., Yang, L., Jupp, R., Mathis, D., Benoist, C., Kasper, D.L. 2017. Mining the human gut microbiota for immunomodulatory organisms. Cell. 168(5):928-943. doi: 10.1016/j.cell.2017.01.022
- Groves, H.T., Higham, S.L., Moffatt, M.F., Cox, M.J., Tregoning, J.S. 2020. Respiratory viral infection alters the gut microbiota by inducing inappetence. mBio. 11(1):e03236-19. doi: 10.1128/mbio.03236-19
- Guarner, F. 2007. Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. Nutrición Hospitalaria. 22:14-19. ISSN 0212-1611
- Hou, H., Zhao, H. 2020. Epigenetic factors in atherosclerosis: DNA methylation, folic acid metabolism, and intestinal microbiota. Clinica Chimica Acta. 512:7-11. doi: 10.1016/j.cca.2020.11.013

- Hu, B., Guo, H., Zhou, P., Shi, Z.L. 2020. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*. 19(2021):141-154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7
- Kang, Y., Chen, S., Chen, Y., Tian, L., Wu, Q., Zheng, M., Li, Z. 2022. Alterations of fecal antibiotic resistome in COVID-19 patients after empirical antibiotic exposure. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 240:113882. doi: 10.1016/j.ijheh.2021.113882
- Khaled, J.M. 2021. Probiotics, prebiotics, and COVID-19 infection: A review article. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 28(1):865-869. doi: 10.1016/j.sjbs.2020.11.025
- Kitamura, K., Sasaki, M., Matsumoto, M., Shionoya, H., Iida, K. 2021. Protective effect of bacteroides Fragilis LPS on Escherichia coli LPS-induced inflammatory changes in human monocytic cells and in a rheumatoid arthritis mouse model. *Immunology Letters*. 233:48-56. doi: 10.1016/j.imlet.2021.03.008
- Krga, I., Glibetic, M. 2021. Gut microbiota in health and diseases. Reference Module in Food Sciences. Article in press. doi: 10.1016/b978-0-12-819265-8.00045-0
- Lamers, M.M., Beumer, J., van der Vaart, J., Kooops, K., Puschhof, J., Breugem, T.I., Ravelli, R.B.G., Paul, van Schayck, J., Mykityn, A.Z., Duimel, H.Q., van Donselaar, E., Riesebosch, S., Kuijpers, H.J.H., Schipper, D., van de Wetering, W.J., de Graaf, M., Koopmans, M., Cuppen, E., Peters, P.J., Haagmans, B.L., Clevers, H. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*. 369(6499):50-54. doi: 10.1126/science.abc1669
- Lasheras, I., Gracia-García, P., Santabàrbara, J. 2021. Modulation of gut microbiota in autism spectrum disorders: A systematic review. *The European Journal of Psychiatry*. 35(2):107-121. doi: 10.1016/j.ejpsy.2020.12.003
- Lucien, M.A.B., Canarie, M.F., Kilgore, P.E., Jean-Denis, G., Fénélon, N., Pierre, M., Cerpa, M., Joseph, G.A., Maki, G., Zervos, M. J., Dely, P., Boncy, J., Sati, H., del Rio, A., Ramon-Pardo, P. 2021. Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings. *International Journal of Infectious Diseases*. 104:250-254. doi: 10.1016/j.ijid.2020.12.087
- Lv, L., Gu, S., Jiang, H., Yan, R., Chen, Y., Luo, R., Huang, C., Ku, H., Zheng, B., Zhang, H., Xia, J., Tang, L., Sheng, G., Li, L. 2021. Gut mycobiota alterations in patients with COVID-19 and H1N1 infections and their associations with clinical features. *Communications Biology*. 4(1):1-11. doi: 10.1038/s42003-021-02036-x
- Ma, T., Jin, H., Kwok, L.Y., Sun, Z., Liang, M.T., Zhang, H. 2021. Probiotic consumption relieved human stress and anxiety symptoms possibly via modulating the neuroactive potential of the gut microbiota. *Neurobiology Of Stress*. 14:100294. doi: 10.1016/j.ynstr.2021.100294
- Mazzarelli, A., Giancola, M.L., Farina, A., Marchioni, L., Rueca, M., Gruber, C.E. M., Bartolini, B., Bartoli, T.A., Maffongelli, G., Capobianchi, M.R., Ippolito, G., Di Caro, A., Nicastrì, E., Paziienza, V., INMI COVID-19 study group. 2021. 16S rRNA gene sequencing of rectal swab in patients affected by COVID-19. *PLOS ONE*. 16(2):e0247041. doi: 10.1371/journal.pone.0247041
- Nejadghaderi, S.A., Nazemalhosseini-Mojarad, E., Aghdaei, H.A. 2021. Fecal microbiota transplantation for COVID-19; a potential emerging treatment strategy. *Medical hypotheses*. 147:110476. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110476
- Olaimat, A.N., Aolymat, I., Al-Holy, M., Ayyash, M., Ghoush, M.A., Al-Nabulsi, A. A., Osaili, T., Apostolopoulos, V., Liu S-Q., Shah, N.P. 2020. The potential application of probiotics and prebiotics for the prevention and treatment of COVID-19. *npj Science of Food*. 4(1):1-7.
- OMS, 2021. Información básica sobre la COVID-19. Dirección electrónica (redes internacionales): <https://bit.ly/3tno5WG>
- Padrón, P.C.A. 2019. Human gut microbiota and diet. *Food Sciences*. 1:31-42. doi: 10.18779/cyt.v12i1.176
- Pal, M., Berhanu, G., Desalegn, C., Kandi, V. 2020. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2): An update. *Cureus*. 12(3):1-13. doi: 10.7759/cureus.7423
- Park, S.K., Lee, C.W., Park, D.I., Woo, H.Y., Cheong, H.S., Shin, H.C., Ahn, K., Kwon, M.J., Joo, E.J. 2021. Detection of SARS-CoV-2 in fecal samples from patients with asymptomatic and mild COVID-19 in Korea. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 19(7):1387-1394. doi: 10.1016/j.cgh.2020.06.005
- Qian, X. H., Song, X. X., Liu, X. L., Tang, H. D. 2021. Inflammatory pathways in Alzheimer's disease mediated by gut microbiota. *Ageing Research Reviews*. 68:101317. doi: 10.1016/j.arr.2021.101317
- Rajput, S., Paliwal, D., Naithani, M., Kothari, A., Meena, K., Rana, S. 2021. COVID-19 and gut microbiota: A potential connection. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 36(3):266-277. doi: 10.1007/s12291-020-00948-9
- Rinninella, E., Cintoni, M., Raoul, P., Ianiro, G., Laterza, L., Ponziani, F.R., Pulcinie, G., Gasbarrinic, A., Mele, M.C. 2022. Diet-Induced alterations in gut microbiota composition and function. *Reference Module in Food Science*. Article in press, doi: 10.1016/b978-0-12-819265-8.00035-8
- Ruiz, A.V., Puig P., Rodríguez A.M. 2012. Microbiota intestinal, sistema inmune y obesidad. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*. 29:364-397. ISSN 1561-3011
- Segal A., Zlotnik Y., Moyal-Atias, K., Abuhasira R., Ifergane G. 2021. Fecal microbiota transplant as a potential treatment for Parkinson's disease – A case series. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. Article in Press. doi: 10.1016/J.Clineuro.2021.106791
- Sundararaman, A., Ray, M., Ravindra, P.V., Halami, P.M. 2020. Role of probiotics to combat viral infections with emphasis on COVID-19. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 104(2020):8089-8104. doi: 10.1007/s00253-020-10832-4
- Tao, W., Wang, X., Zhang, G., Guo, M., Ma, H., Zhao, D., Sun, Y., He, J., Liu, L., Zhang, K., Wang, Y., Weng, J., Ma, X., Jin, T., Zhu, S. 2021. Re-detectable positive SARS-CoV-2 RNA tests in patients who recovered from COVID-19 with intestinal infection. *Protein & Cell*. 12(3):230-235. doi: 10.1007/s13238-020-00778-8
- Uzbay, T. 2019. Germ-free animal experiments in the gut microbiota studies. *Current Opinion in Pharmacology*. 49:6-10. doi: 10.1016/j.coph.2019.03.016
- Vodnar, D.C., Mitrea, L., Teleky, B.E., Szabo, K., Călinoiu, L.F., Nemeş, S.A., Martău, G.A. 2020. Coronavirus disease (COVID-19) caused by (SARS-CoV-2) infections: A real challenge for human gut microbiota. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 10:786. doi: 10.3389/fcimb.2020.575559

-
- Whipps, J.M., Lewis, K., Cooke, R.C. 1988. Mycoparasitism and plant disease control. In: Burge, N.M., editor. *Fungi in Biological Control Systems*. Pp 161–187. Manchester University Press. United Kingdom
- Wilson, M. 2018. *The human microbiota in health and disease: An ecological and community based approach*. Ed Garland Science. Pp. 101-103. New York City, EE UU.
- Yin, X., Xu, X., Li, H., Jiang, N., Wang, J., Lu, Z., Xiong, N., Gong, Y. 2021. Evaluation of early antibiotic use in patients with non-severe COVID-19 without bacterial infection. *International Journal of Antimicrobial Agents*. Article in Press. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106462
- Yu, Z., Yang, Z., Wang, Y., Zhou, F., Li, S., Li, C., Li, L., Zhang, W., Li, X. 2021. Recent advance of ACE2 and microbiota dysfunction in COVID-19 pathogenesis. *Heliyon*. 7(7):e07548. doi:10.1016/j.heliyon.2021.e07548
- Zhang, J., Ma, J., Li, Q., Su, H., Sun, X. 2021. Exploration of the effect of mixed probiotics on microbiota of allergic asthma mice. *Cellular Immunology*. 367:104399. doi: 10.1016/j.cellimm.2021.104399
- Zuo, T., Wu, X., Wen, W., Lan, P. 2021. Gut microbiome alterations in COVID-19. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*. Article in Press. doi: 10.1016/j.gpb.2021.09.004
- Zuo, T., Zhang, F., Lui, G.C., Yeoh, Y.K., Li, A.Y., Zhan, H., Wan, Y., Chung, A.C.K., Cheung, C.P., Chen, N., Lai, C.K.C., Chen, Z., Tso, E.Y.K., Fung, K.S.C., Chan, V., Ling, L., Joynt, G., Hui, D.S.C., Chan, F.K.L., Chan, P.K.S., Ng, S.C. 2020. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology*. 159(3):944-955. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.048