

Editorial

Probióticos en infecciones respiratorias

Probiotics and Respiratory Infections



Las infecciones del tracto respiratorio suelen ser causadas por virus o bacterias. En esta parte conviven una gran cantidad de microorganismos potencialmente patógenos junto con la microbiota habitual en un equilibrio comúnmente beneficioso para el huésped¹. Varios estudios han demostrado que la alteración del microbioma (disbiosis) intestinal produce una alteración del sistema inmunitario que puede traducirse en un aumento de las infecciones respiratorias².

Los probióticos son microorganismos vivos que cuando se administran en las cantidades adecuadas resultan beneficiosos para la salud del huésped. La ingesta de los mismos puede modificar la microbiota intestinal y, como consecuencia, activar el sistema inmune. Su eficacia se ha demostrado principalmente en la prevención y tratamiento de enfermedades infecciosas (prevención de la diarrea por antibióticos, tratamiento de la diarrea aguda en niños, así como de la enterocolitis necrotizante en recién nacidos pretérmino). Se ha investigado su papel en muchas enfermedades respiratorias, como el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el cáncer broncogénico o las infecciones respiratorias. Reciben su nombre por su género, especie y cepa. Los más estudiados son *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Saccharomyces boulardii*. Es difícil obtener resultados concluyentes del efecto que tienen en las diversas patologías estudiadas debido a la gran heterogeneidad de los ensayos, con especies variadas y cepas de microorganismos utilizados, diferentes concentraciones, distinta duración de los tratamientos, etc. Además, sus efectos están modulados, entre otros factores, por la madurez de la barrera intestinal del huésped, por lo que un mismo probiótico puede tener distintos efectos en diferentes personas.

Mecanismos de acción de los probióticos en infecciones del tracto respiratorio

Casi todos los estudios sobre los posibles efectos beneficiosos de los probióticos vs. infecciones virales y bacterianas se han hecho en ratones. Ayudan a mantener la integridad de la mucosa intestinal, dificultan la absorción e internalización de virus y bacterias en las células y estimulan la producción de metabolitos y sustancias antivirales. Pero la mayoría de sus beneficios se debe a su papel en la inmunomodulación celular y humoral^{3,4}; actúan en la inmunomodulación celular mediante la producción de citoquinas antivirales y proinflamatorias⁵. Así, en ratones infectados por virus de la influenza, algunas cepas de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y

Enterococcus regulan la activación de los receptores de tipo Toll, expresados principalmente en las células del sistema inmunitario, que reconocen los ácidos nucleicos de los virus⁶. Del mismo modo, en ratones se ha mostrado útil la administración oral de *Lactobacillus casei* Shirota al disminuir la carga viral del virus de la influenza. Los que ingirieron esta cepa de *Lactobacillus* tuvieron un incremento significativo de interferón (IFN)- δ y del factor de necrosis tumoral (TNF)- α ⁷. Se ha demostrado que la ingesta de *Lactobacillus rhamnosus* GG y *Bifidobacterium lactis* aumenta las concentraciones de IFN- δ , interleucina (IL)-4, IL-10 e IL-6 y activa las células fagocíticas, reduciendo la gravedad de la inflamación⁸. Los probióticos también pueden actuar induciendo la síntesis de inmunoglobulinas en suero y secreciones respiratorias⁹. Se ha visto en modelos animales con neumonía por *Pseudomonas aeruginosa* que la administración enteral de *Lactobacillus rhamnosus* GG ayuda a proteger contra la inflamación, incrementando la producción de células T reguladoras¹⁰. Una observación similar se hizo con *Bifidobacterium breve*, ya que induce la producción de un polisacárido que estimula el receptor de tipo Toll-2¹¹.

Estudios en humanos de los probióticos en infecciones del tracto respiratorio

Uno de los estudios más relevantes realizado en personas fue el dirigido por Panigrahi et al., quienes condujeron un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Compararon la administración de un simbiótico (*Lactobacillus plantarum* ATCC202195 más un fructooligosacárido) frente a placebo en 4.556 niños recién nacidos en la India. La duración de la intervención fue de una semana. La ingesta del simbiótico redujo significativamente la combinación de sepsis y muerte (objetivo primario del estudio). También se observaron reducciones significativas de la incidencia de sepsis (con cultivos positivos o negativos) y de la tasa de infecciones del tracto respiratorio inferior¹².

La organización Cochrane publicó en 2022 una revisión sistemática sobre probióticos e infecciones del tracto respiratorio superior. Esta comprende 23 ensayos clínicos en 6.950 pacientes. Incluye niños (de un mes a 11 años), adultos (edad media de 37,3) y ancianos (edad media de 84,6). En la mayoría de los estudios se usaron una o dos cepas (p. ej., *Lactobacillus plantarum* HEAL9, *Lactobacillus paracasei* [8700:2 o N1115]), en concentraciones de 10^9 o 10^{11} unidades formadoras de colonias/día administrados durante más de tres meses. Los autores concluyen que, comparados con placebo,

los probióticos pueden reducir: 1) el número de personas con al menos una infección respiratoria de vías altas en 24%; 2) el número de pacientes con al menos tres infecciones respiratorias de vías altas en 41%; 3) la incidencia de infecciones respiratorias de vías altas en 18%; 4) la duración media de las infecciones respiratorias de vías altas en 1,22 días; y 5) el número de aquellos que se prescriben antibióticos por una infección respiratoria de vías altas en 42%. La evidencia en la reducción del absentismo escolar o en el trabajo fue muy escasa. Todo ello sin aumentar la incidencia de efectos adversos. Estos fueron leves y principalmente gastrointestinales¹³.

Uno de los trabajos más recientes y relevantes sobre probióticos en el tratamiento de las infecciones virales fue conducido por Gutiérrez et al. El estudio fue aleatorizado, cuádruple ciego, controlado con placebo en pacientes con COVID-19 sintomáticos no hospitalizados y no vacunados. El grupo de tratamiento recibió una combinación de cuatro cepas de probióticos (*Lactiplantibacillus plantarum* [cepas KABP022, KABP023 y KABP033] y *Pediococcus acidilactici* [KABP021]). Encontraron que la suplementación con probióticos redujo significativamente el porcentaje de aquellos con remisión completa (sintomática y viral) y la carga del virus en la nasofaringe. Los del grupo de tratamiento tuvieron una resolución más rápida de los infiltrados pulmonares y de la duración de los síntomas que los del grupo con placebo. Se objetivó un aumento significativo de inmunoglobulinas (Ig)-M e IgG específicas frente al SARS-CoV-2 en el grupo de tratamiento. No se observaron cambios en el microbioma de las muestras de heces. Por ello, los autores piensan que el efecto beneficioso de esta combinación de probióticos se debe más a la estimulación del sistema inmune que a un cambio en la composición del microbioma¹⁴.

Por todo ello se puede concluir que, con las limitaciones de los estudios, los probióticos son sustancias muy prometedoras en la profilaxis y tratamiento de las infecciones respiratorias, tanto virales como bacterianas.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Contribuciones de los autores

L. Máiz Carro es el único firmante del artículo.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Chiu L, Bazin T, Truchetet ME, Schaevebeke T, Delhaes L, Pradeu T. Protective Microbiota: From Localized to Long-Reaching Co-Immunity. *Front Immunol*. 2017;8:1678. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2017.01678>.
2. Budden KF, Gellatly SL, Wood DLA, Cooper MA, Morrison M, Hugenholtz P, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15(1):55–63. <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro.2016.142>.
3. van Baarlen P, Wells JM, Kleerebezem M. Regulation of intestinal homeostasis and immunity with probiotic lactobacilli. *Trends Immunol*. 2013;34(5):208–15.
4. Debnath N, Kumar A, Yadav AK. Probiotics as a biotherapeutics for the management and prevention of respiratory tract diseases. *Microbiol Immunol*. 2022;66(6):277–91. <http://dx.doi.org/10.1111/1348-0421.12980>.
5. Hessele C, Hanson LA, Wold AE. Lactobacilli from human gastrointestinal mucosa are strong stimulators of IL-12 production. *Clin Exp Immunol*. 1999;116(2):276–82. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2249.1999.00885.x>.
6. Weiss G, Rasmussen S, Zeuthen LH, Nielsen BN, Jarmer H, Jespersen L, et al. Lactobacillus acidophilus induces virus immune defence genes in murine dendritic cells by a Toll-like receptor-2-dependent mechanism. *Immunology*. 2010;131(2):268–81. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2567.2010.03301.x>.
7. Hori T, Kiyoshima J, Shida K, Yasui H. Augmentation of Cellular Immunity and Reduction of Influenza Virus Titer in Aged Mice Fed Lactobacillus casei Strain Shirota. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002;9(1):105–8. <http://dx.doi.org/10.1128/cdli.9.1.105-108.2002>.
8. Tomosada Y, Chiba E, Zelaya H, Takahashi T, Tsukida K, Kitazawa H, et al. Nasally administered Lactobacillus rhamnosus strains differentially modulate respiratory antiviral immune responses and induce protection against respiratory syncytial virus infection. *BMC Immunol*. 2013;14:40. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2172-14-40>.
9. Kobayashi N, Saito T, Uematsu T, Kishi K, Toba M, Kohda N, et al. Oral administration of heat-killed Lactobacillus pentosus strain b240 augments protection against influenza virus infection in mice. *Int Immunopharmacol*. 2011;11(2):199–203. <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2010.11.019>.
10. Khailova L, Baird CH, Rush AA, McNamee EN, Wischmeyer PE. Lactobacillus rhamnosus GG improves outcome in experimental pseudomonas aeruginosa pneumonia: potential role of regulatory T cells. *Shock*. 2013;40(6):496–503. <http://dx.doi.org/10.1097/SHK.0000000000000066>.
11. Chu H, Mazmanian SK. Innate immune recognition of the microbiota promotes host-microbial symbiosis. *Nat Immunol*. 2013;14(7):668–75. <http://dx.doi.org/10.1038/ni.2635>.
12. Panigrahi P, Parida S, Nanda NC, Satpathy R, Pradhan L, Chandel DS, et al. A randomized synbiotic trial to prevent sepsis among infants in rural India. *Nature*. 2017;548(7668):407–12. <http://dx.doi.org/10.1038/nature23480>.
13. Zhao Y, Dong BR, Hao Q. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;8(8):CD006895. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858>.
14. Gutiérrez-Castrellón P, Gandara-Martí T, Abreu Y, Abreu AT, Nieto-Rufino CD, López-Orduña E, Jiménez-Escobar I, et al. Probiotic improves symptomatic and viral clearance in Covid19 outpatients: a randomized, quadruple-blinded, placebo-controlled trial. *Gut Microbes*. 2022;14(1):2018899. <http://dx.doi.org/10.1080/19490976.2021.2018899>.

Luis Máiz Carro

Servicio de Neumología, Unidad de Infección Bronquial Crónica,
Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

Correo electrónico: luis.maiz@salud.madrid.org