

<https://orcid.org/0000-002-3277-8576>
<https://orcid.org/0000-0002-5491-8656>
<https://orcid.org/0000-0001-5658-0743>

IMPORTANCIA DE LA MICROBIOTA PARA LA RESPUESTA INMUNE EN LAS INFECCIONES POR COVID-19: REVISIÓN SOBRE LAS CLAVES PARA TENER UNA MICROBIOTA SANA.

IMPORTANCE OF THE MICROBIOTA FOR THE IMMUNE RESPONSE IN COVID-19 INFECTIONS: REVIEW OF THE KEYS TO HAVING A HEALTHY MICROBIOTA.

Víctor Hugo Flores Rojas*, Sandra Pérez Zaldívar* y Arantza Rodríguez Bistre*

* Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Biológicas

Licenciatura en Biotecnología

Blvd. Valsequillo y Av. San Claudio, Edificio BIO 1, Ciudad Universitaria, C. P. 72592

Colonia Jardines de San Manuel, Puebla, Puebla, México

victorh.floresrojas@viep.com.mx, sandra.perezaldivar@viep.com.mx,

arantza.rodriguezibistre@viep.com.mx

Resumen

El estudio de la microbiota intestinal ha crecido de manera exponencial en la última década, y su importancia en el proceso de salud-enfermedad del ser humano se hace cada vez más evidente. Se le ha implicado como atenuante de la gravedad de múltiples enfermedades, y en este artículo se revisó su importancia para la fortaleza del sistema inmunitario y su respuesta a la infección de SARS-CoV-2. Se encontró que al gozar de una microbiota sana, la inflamación que se presenta en el cuerpo es menor y los efectos causados por COVID-19 se ven disminuidos, permitiendo tener una mejor respuesta inmune ante el virus. Por esto, se señalaron condiciones que pueden transgredir la microbiota y cómo restablecer el equilibrio entre la microbiota y el ser humano para mantener la salud del individuo.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, coronavirus, microbiota, respuesta inmune, virus, sistema inmunitario.

Abstract

The study of the intestinal microbiota has grown exponentially in the last decade, and its importance in the human health-disease process is becoming evident. It has been implicated as mitigating the severity of many diseases, and this article reviewed its importance for the strength of the immune system and its response to SARS-CoV-2 infection. It was found that by enjoying a healthy microbiota, the inflammation that occurs in the body decreases and the effects caused by COVID-19 are diminished, allowing a better immune response to the virus. For this reason, conditions that can transgress the microbiota and how to restore the balance between the microbiota and the human being to maintain the health of the individual were pointed out.

Keywords SARS-CoV-2, COVID-19, coronavirus, microbiota, immune response, virus, immune system.

Introducción

La infección por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) induce una respuesta inmune leve para eliminar el virus y, tras un año de contagios que sirven como evidencia, se ha sugerido que respuestas aberrantes pueden desencadenar resultados severos y otras condiciones inflamatorias más allá de COVID-19 (Yeoh et al., 2021). En algunos casos, las células inmunitarias del huésped liberan más citoquinas inflamatorias de lo necesario, lo que se ha llamado “tormenta de citoquinas”, entonces la infección progresa con una inflamación generalizada y provoca desenlaces fatales, como una neumonía grave o síndrome agudo por SARS-CoV-2. Esto sucede principalmente en ancianos e individuos comprometidos inmunitariamente o con comorbilidades (Biolab, 2020).

Para nuestra fortuna, tenemos un gran aliado de nuestro lado durante la pandemia por SARS-CoV-2: La microbiota. Una de las principales funciones de la microbiota es la maduración y mantenimiento del equilibrio inmunitario. Ésta participa en el proceso que

regula la respuesta frente a distintos patógenos, incluida la respuesta a infecciones virales. La gravedad de la respuesta clínica al infectarnos de COVID-19 está relacionada con el estado de la microbiota. Pues se ha descrito cómo determinados componentes de la pared celular bacteriana, péptidos y metabolitos producidos por estas, regulan la actividad productora de citoquinas por células linfoides y macrófagos. Así, al gozar de una microbiota sana, la inflamación que se presenta en el cuerpo es menor y los efectos causados por COVID-19 se ven disminuidos, permitiendo tener una mejor respuesta inmune ante el virus.

Por el contrario, diversos estudios indican que una alteración de la microbiota intestinal y/o pulmonar previa a la infección o como consecuencia de la misma, podría predisponer a esa liberación masiva de citoquinas responsables de la gravedad del cuadro inflamatorio agudo y distress respiratorio.

Por lo tanto nos pareció necesario aportar nuevos conocimientos de la interacción de esta infección con nuestra microbiota intestinal ya que es uno de los factores que predisponen a una mayor gravedad de la enfermedad.

¿Qué es la microbiota?

Se denomina microbiota intestinal a la comunidad de microorganismos vivos que se encuentran en todo el tracto gastrointestinal de los mamíferos, la cual es específica para cada individuo. Actualmente muchos investigadores se dedican a su estudio a través de técnicas modernas que nos permiten conocer a profundidad dichos microorganismos y su relación con nuestra homeostasis.

Los top 5 datos acerca de la microbiota

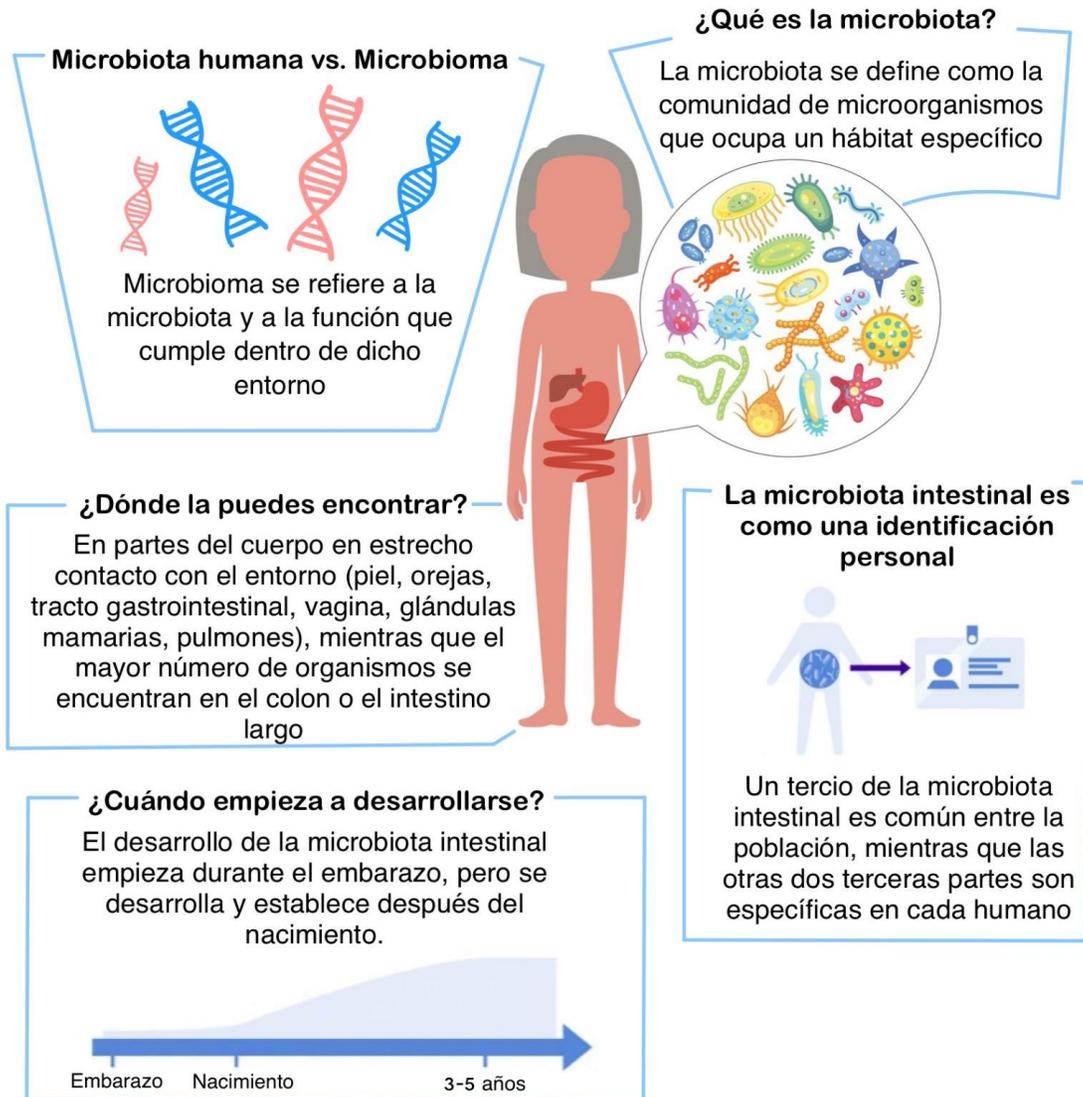


Figura 1. Infografía de la microbiota humana. Elaboración propia.

Alrededor de cada ser vivo se encuentran constantemente millones de agentes patógenos, bacterias, virus, hongos y parásitos, todos con el potencial de causarnos daño o incluso la muerte. Sin embargo, gracias a la evolución, los seres vivos hemos desarrollado mecanismos para identificar dichos agentes patógenos y eliminarlos, diferenciándolos de los componentes propios del organismo. Esta labor de defensa está a cargo del sistema inmunitario, compuesto por un conjunto de órganos, tejidos, células y moléculas, que elabora una respuesta coordinada que le permite atacar y destruir los organismos extraños.

Dicho fenómeno ha sido observado en las infecciones causadas por COVID-19 donde el individuo presenta una alteración previa de la microbiota intestinal posiblemente causada por dietas inadecuadas o por factores externos como los tratamientos con fármacos, por lo que al infectarse presenta un cuadro inflamatorio grave.

¿Qué es el sistema inmunitario?

El sistema inmunitario media numerosas patologías, por lo que es importante conocer su estructura y funcionamiento. Se clasifica en innato y adquirido. Sus principales funciones son la defensa contra microorganismos externos y la inmunovigilancia contra la emergencia de tumores y de enfermedades autoinmunes y alérgicas. La comprensión del funcionamiento del sistema inmunitario nos ha llevado a dilucidar los mecanismos fisiopatogénicos que subyacen a número específicos de muchas enfermedades inmunológicamente mediadas (Toche, 2012).



Figura 2. Esquema sobre el sistema inmunitario. Elaboración propia, 2021.

Evidencias sobre la relación entre la microbiota y el sistema inmunitario

Las interacciones del huésped con la microbiota son complejas, numerosas y bidireccionales. Se supone que la microbiota intestinal regula significativamente el desarrollo y la función del sistema inmunológico innato y adaptativo (Negi y Das, 2019). Los comensales intestinales secretan péptidos antimicrobianos, compiten por los

nutrientes y el hábitat, lo que ayuda en el estado de homeostasis (Moens y Veldhoen, 2012). La microbiota intestinal y la homeostasis inmune parecen tener una relación de ida y vuelta, y también es un campo de gran interés e intensa investigación en el campo de las enfermedades infecciosas. Las respuestas de anticuerpos montadas contra la microbiota intestinal dan lugar a linajes de células B que pueden proteger contra infecciones patógenas. Por el contrario, estos clones pueden superar a los protectores después de la vacunación, perjudicando el desarrollo de respuestas protectoras de inmunoglobulina. Estos hallazgos demuestran la importante influencia que la microbiota, y las respuestas de células B a ella, tienen en los anticuerpos montados contra enfermedades infecciosas o vacunas.

El Programa de Microbiomas NIAID y la Sección de Inmunidad a Metaorganismos del Laboratorio de Biología del Sistema Inmunológico (LISB) proponen que las respuestas inmunes a la microbiota intestinal pueden predecir qué pacientes se enferman mucho con COVID-19, mientras que otros permanecen asintomáticos. Wanglong Gou y colaboradores demostraron que en una cohorte de 990 individuos sin infección, se dió una puntuación de riesgo proteómico que se asocia positivamente con citocinas proinflamatorias principalmente entre individuos mayores, pero no más jóvenes. Además descubrieron que un conjunto central de microbiota intestinal podría predecir con precisión los biomarcadores proteómicos anteriores entre 301 individuos que utilizan un modelo de aprendizaje automático, y que estas características de la microbiota intestinal están altamente correlacionadas con citocinas proinflamatorias en otro conjunto de 366 individuos. El análisis metabólico fecal sugirió posibles vías relacionadas con los aminoácidos que vinculan la microbiota intestinal con la inflamación. Este estudio sugiere que la microbiota intestinal puede subyacer a la predisposición de los individuos normales a COVID-19 grave. Las características microbianas intestinales centrales descubiertas y los metabolitos relacionados pueden servir como un posible objetivo preventivo/tratamiento para la intervención, especialmente entre aquellos que son susceptibles a la infección por SARS-CoV-2. También podrían servir como posibles dianas terapéuticas para el desarrollo de fármacos (Wanglong, 2020).

Introducción sobre el COVID-19

Los coronavirus son una extensa familia de virus que pueden causar enfermedades tanto en animales como en humanos. En los humanos, se sabe que varios coronavirus causan infecciones respiratorias que pueden ir desde el resfriado común hasta enfermedades más graves como el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) y el síndrome respiratorio agudo severo (SRAS) (Pérez, 2020).

En diciembre de 2019 fueron reportados una serie de casos de pacientes hospitalizados con una enfermedad nueva caracterizada por neumonía e insuficiencia respiratoria (Ferrer, 2020), a causa del nuevo coronavirus SARS-CoV-2. Todo comenzó en la provincia de Hubei, China. Posteriormente, y a pesar de las extensas medidas de prevención, la enfermedad continuó avanzando hasta afectar al resto de los países de Asia, Medio Oriente y Europa. Hasta que se presentó en todo el mundo y el 11 de marzo de 2020, la COVID-19 fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud.

La COVID-19 tiene forma redonda u ovalada y a menudo polimórfica, tiene un diámetro de 60 a 140 nm, cuenta con una proteína espiga que se encuentra en la superficie del virus y forma una estructura en forma de barra, es la estructura principal utilizada para la tipificación, la proteína de la nucleocápside encapsula el genoma viral y puede usarse como antígeno de diagnóstico (Pérez, 2020). Hoy en día el diagnóstico se realiza mediante prueba RT-PCR de muestras respiratorias que incluyen hisopado orofaríngeo, nasofaríngeo, esputo, lavado broncoalveolar y aspirados traqueales. Para su recolección, almacenamiento y transporte se deben seguir las recomendaciones de la OMS, y los lineamientos establecidos en cada país (Aragón, 2019).

Infecciones por COVID-19 y sus efectos

Según datos obtenidos del sitio web oficial del Ministerio de Salud en México la mayoría de los casos de COVID-19 se ubicaron en la Ciudad de México. La edad promedio de los pacientes fue de 46 años. De los 12,656 casos confirmados hasta el 30 de abril del 2020, el mayor número de infectados ocurrió en el rango de edad entre 30 y 59 años (65.85%), y hubo una mayor incidencia en hombres (58.18%) que en mujeres (41.82%). Los pacientes fallecidos tenían una o múltiples comorbilidades, principalmente

hipertensión (45.53%), diabetes (39.39%) y obesidad (30.4%). En los primeros 64 días de epidemia, China había reportado 80,304 casos con una tasa de mortalidad del 3.66%.

La infección por COVID-19 produce síntomas similares a los de la gripe, entre los que se incluyen fiebre, tos, disnea, mialgia y fatiga. También se ha observado la pérdida súbita del olfato y el gusto. En casos graves se caracteriza por producir neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda, sepsis y choque séptico que conduce a alrededor del 3% de los infectados a la muerte (Pérez, 2020). Sin embargo, presenta una mortalidad variable dependiendo del país.

En el último año se identificaron también, características del síndrome de tormenta de citoquinas (CSS), incluyendo hiperferritinemia, linfopenia, alteración del tiempo de protrombina, aumento del lactato deshidrogenasa (LDH), interleucina (IL)-6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y proteína C reactiva (CRP), y la inducción, en la mayoría de ocasiones del síndrome de distrés respiratorio en adulto (SDRA), eventos protrombóticos y fallo orgánico.

La mayoría de los pacientes hospitalizados en unidades de críticos o semicríticos presentan eventos tromboticos pulmonares, siendo el principal factor de riesgo asociado a la mortalidad por SARS-CoV-2. Un dato relevante es que, a pesar de la mayor prevalencia en la afectación por COVID-19 al compararlo con anteriores epidemias por coronavirus (Síndrome Respiratorio Agudo Severo-SARS, y síndrome respiratorio del Medio Oriente-MERS), la mortalidad en países desarrollados ha sido menor y, por lo tanto, aunque el porcentaje de secuelas pulmonares post-COVID-19 sea bajo, el número total de sujetos que requerirán seguimiento y potencialmente tratamiento de estas secuelas puede ser mayor (Molina, 2020).

Microbiota vs. Síntomas de COVID-19

Estudios anteriores indicaron que la microbiota intestinal estaba estrechamente relacionada con la infección por virus respiratorios, y podría afectar la aparición y desarrollo de enfermedades a través del eje intestino-pulmón. Aunque el SARS-CoV-2 infecta los tejidos gastrointestinales, se sabe poco sobre el papel de los microbios comensales intestinales en la susceptibilidad y la gravedad de la infección. En un estudio sobre las alteraciones de la microbiota intestinal en pacientes con enfermedad por

coronavirus o influenza H1N1, los pacientes con COVID-19 tuvieron alteraciones significativas en el microbioma fecal en comparación con los controles, caracterizadas por el enriquecimiento de patógenos oportunistas y el agotamiento de los comensales beneficiosos, en el momento de la hospitalización y en todos los momentos durante la hospitalización (Zuo, 2020). Las alteraciones de la microbiota fecal se asociaron con niveles fecales de gravedad de SARS-CoV-2 y COVID-19. Las estrategias para alterar la microbiota intestinal podrían reducir la gravedad de la enfermedad. Además, la infección por influenza puede afectar la composición de la microbiota intestinal, y los trastornos de la microflora intestinal reducen la respuesta inmune antiviral del huésped, agravando así el daño pulmonar causado por estas infecciones. La firma microbiana intestinal de los pacientes con COVID-19 fue diferente a la de los pacientes con H1N1. Nuestro estudio sugiere el valor potencial de la microbiota intestinal como biomarcador de diagnóstico y diana terapéutica para COVID-19, pero se necesita una mayor validación (Silan, 2020). El virus afecta principalmente al sistema respiratorio, pero el tracto gastrointestinal (TGI) también es un objetivo, mientras que el SARS-CoV-2 ya se detectó en el esófago, estómago, duodeno, recto y en muestras fecales de pacientes con COVID-19.

Existe literatura que estudios que muestran la persistencia del SARS-CoV-2 en el sistema gastrointestinal y las manifestaciones digestivas relacionadas con COVID-19 y otra que demuestra disbiosis nasofaríngea, pulmonar e intestinal en pacientes con COVID-19 (Vilela, 2021). Es muy posible que la disbiosis intestinal también esté influyendo en la manifestación clínica en COVID-19. Se sabe que la acción microbiana sobre la fibra dietética aumenta los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) en la sangre, protegiendo así contra la inflamación alérgica en los pulmones (Trompette et al., 2014).

Papel de la dieta en la respuesta inmune

Se estima que la pandemia de COVID-19 aumentará drásticamente todas las formas de desnutrición. De particular preocupación, aunque subestimada, es la posibilidad de aumentar la epidemia de doble carga de malnutrición (DBM). Esta coexistencia de desnutrición junto con sobrepeso y obesidad, o enfermedades no transmisibles

relacionadas con la dieta (ENT), en los países de ingresos bajos a medianos (PIBM) está aumentando rápidamente. Aunque múltiples factores contribuyen a la DBM, la inseguridad alimentaria (IF) y la disbiosis de la microbiota intestinal juegan un papel crucial. Se ha demostrado que tanto la desnutrición, como la sobrenutrición, son una consecuencia de la inseguridad alimentaria. La microbiota intestinal también se ha visto implicada recientemente en desempeñar un papel en la desnutrición y la sobrenutrición, con una estructura comunitaria alterada y una función común a ambas. La pandemia ya ha provocado cambios significativos en la disponibilidad de alimentos, lo que tiene efectos inmediatos en el microbioma intestinal. En este documento de opinión, discutimos cómo COVID-19 puede exacerbar indirectamente el DBM a través de la inseguridad alimentaria y el microbioma intestinal (Littlejohn et al., 2021).

En todo el mundo, millones de personas se han visto afectadas por el SARS-CoV-2 predominante. Por lo tanto, un sistema inmunológico robusto sigue siendo indispensable, ya que un estado de hospedador inmunodeprimido ha demostrado ser fatal. Parece haber resultado en el consumo de una dieta saludable casera, enriqueciendo así la microflora beneficiosa en el intestino, lo que podría haber resultado en un mejor pronóstico de COVID-19 en pacientes con dieta mediterránea, en comparación con lo observado en los países occidentales (Rishi et al., 2020). En la dieta mediterránea, las comidas se preparan en torno a alimento de origen vegetal, se caracteriza por el uso de verduras, frutas, hierbas, nueces, frijoles y granos enteros. Mientras que, la dieta occidental se describe por el consumo excesivo de carnes rojas, alimentos procesados, grasas saturadas, azúcares refinados y muy poca ingesta de fibra y vitaminas.

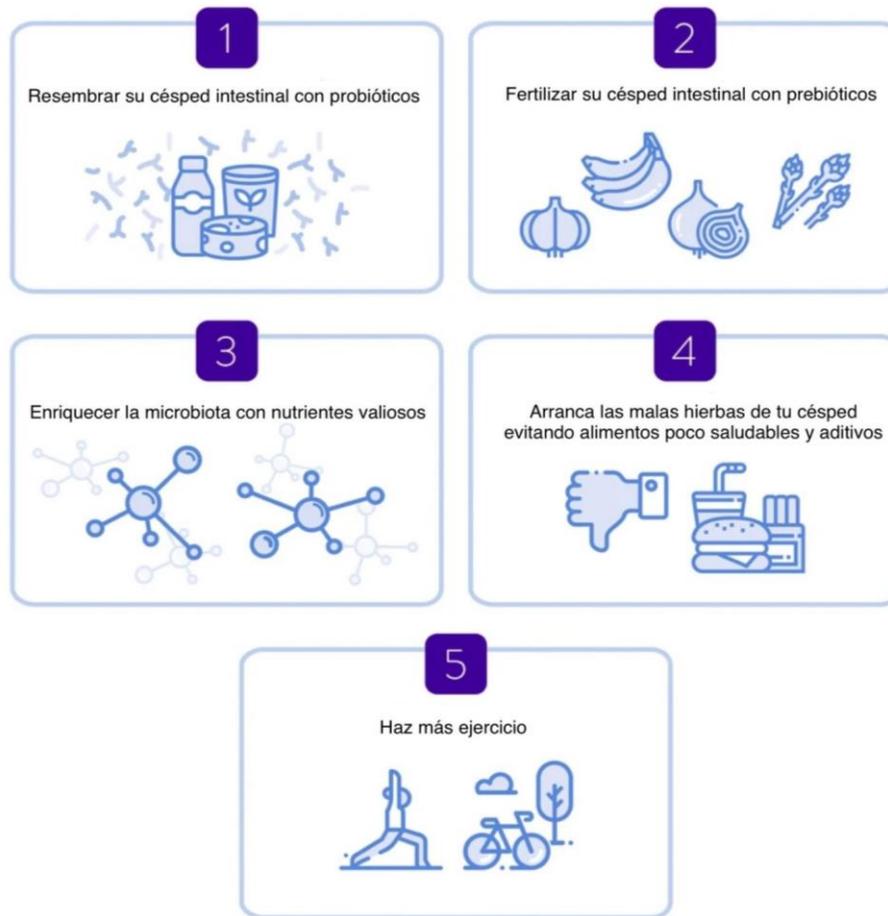


Figura 3. Esquema de consejos para mantener una microbiota intestinal sana. Fuente de información: Innovixlabs.

En el año 2020, a nivel mundial, un porcentaje suficiente de personas con dieta mediterránea infectadas informó que es asintomático (aproximadamente 80%). Por tanto, se puede presumir que aunque existan casos infectados, estos probablemente sean asintomáticos debido a los hábitos alimentarios saludables y la simbiosis. Sin embargo, estar asintomático es siempre un riesgo de transmisión de la infección a otros y es ahí donde medidas como el distanciamiento social, el enmascaramiento y las etiquetas respiratorias resultan ser de inmenso beneficio. Es decir que una dieta rica en fibra, hecha en casa y a base de plantas consumida durante el encierro, podría haber resultado en la generación de microflora simbiótica, provocando así respuestas antiinflamatorias. La dieta mediterránea también es rica en cereales integrales, que son una rica fuente de fibra dietética, carbohidratos, almidón resistente y oligosacáridos. Estos se fermentan en el colon después de escapar de la digestión en el intestino delgado y dan como resultado la producción de AGCC, que actúan como una fuente de energía para los colonocitos,

reducen el pH del colon y alteran los lípidos sanguíneos, lo que provoca una respuesta inmune más allá del intestino (Rishi et al., 2020).

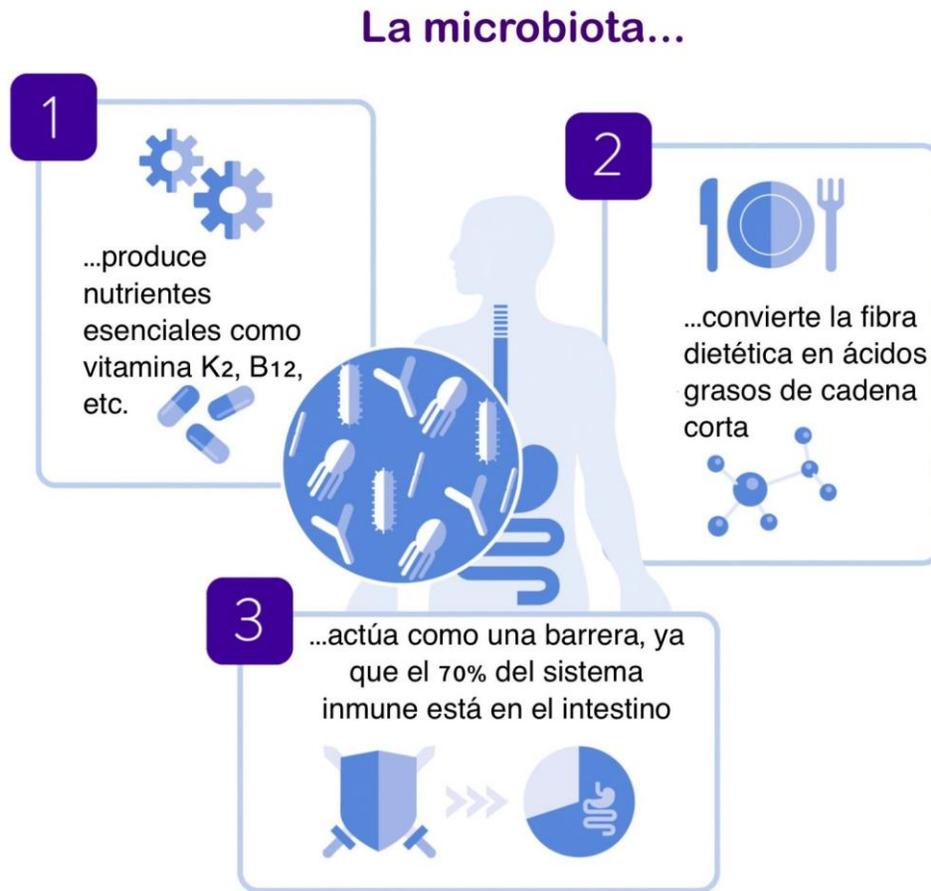


Figura 4. Esquema sobre las funciones de la microbiota intestinal. Fuente de información: Innovixlabs.

Los cereales integrales también son ricos en antioxidantes, como los compuestos fenólicos, que se ha demostrado que producen la prevención de enfermedades. Además, los cereales integrales también poseen ciertos compuestos que pueden reducir el riesgo de enfermedades crónicas como diabetes, obesidad y cáncer. Las alteraciones en el eje intestino-cerebro, que se producen debido a diversas afecciones gastrointestinales, se han relacionado con diversas anomalías de la salud mental, así como ansiedad, trastornos del estado de ánimo y depresión. Los probióticos han sido informo que restablece este equilibrio y actúa como "psicobióticos", sirviendo así como una opción de tratamiento alternativa.

Conclusiones

Con los estudios revisados para la elaboración del presente, se ha apreciado el papel que desempeña la microbiota gastrointestinal en la salud humana, y que gracias a los avances en las técnicas moleculares para el estudio de la microbiota han ayudado a definir la diversidad y las propiedades metabólicas de la misma.

Del mismo modo se pudo expresar de forma breve cómo es que la microbiota del huésped puede ser regulada, por ejemplo, mediante la administración de probióticos y prebióticos, así como su posible aplicación en la prevención de síntomas graves en la infección por COVID-19 u otras infecciones.

En este sentido, la famosa frase de Hipócrates “deja que la comida sea tu medicina” necesita ser revisada ya que en situaciones como la actual donde no todos tienen acceso a una vacuna o simplemente no desean aplicarla la cura radica solo en la prevención. Donde recomendamos seguir todos los protocolos de higiene establecidos pero de igual manera tener presente las acciones que podemos llevar a cabo para mantener nuestro sistema inmune fuerte cuidando de nuestra microbiota gastrointestinal.

Agradecimientos

Los autores de la presente, agradecen al Dr. Enrique González Vergara por compartir sus conocimientos, guiarnos en la construcción del mismo y por la inspiración a divulgar conocimiento científico. Agradecemos especialmente por la sabiduría y experiencia de tantos años compartida con nosotros, sin su dedicación y compromiso no habría sido posible la realización de este artículo.

Referencias

- Aragón-Nogales, R., Vargas-Almanza, I., & Miranda-Novales, M. G. (2019). COVID-19 por SARS-CoV-2: la nueva emergencia de salud. *Revista mexicana de pediatría*, 86(6), 213-218.
- Biolab, I., España, D. I. D., & Usán, L. (2020). “ *La microbiota puede ser útil en la valoración del pronóstico de la infección por COVID-19.* ” 32–33.
- de Oliveira, G. L. V., Oliveira, C. N. S., Pinzan, C. F., de Salis, L. V. V., & Cardoso, C. R. D. B. (2021). Microbiota modulation of the gut-lung axis in COVID-19. *Frontiers in Immunology*, 12, 214.
- Dhar, D., & Mohanty, A. (2020). Gut microbiota and Covid-19-possible link and implications. *Virus research*, 198018.
- Dra, T. P. P. (2012). Visión panorámica del sistema inmune. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 23(4), 446-457.
- Ferreira, C., Viana, S. D., & Reis, F. (2020). Gut microbiota dysbiosis-immune hyper response-inflammation triad in coronavirus disease 2019 (Covid-19): Impact of pharmacological and nutraceutical approaches. *Microorganisms*, 8(10), 1514.

- Ferrer, R. (2020). Pandemia por Covid-19: el mayor reto de la historia del intensivismo. *Medicina intensiva*, 44(6), 323.
- Finlay, B. B., Amato, K. R., Azad, M., Blaser, M. J., Bosch, T. C., Chu, H., ... & Giles-Vernick, T. (2021). The hygiene hypothesis, the COVID pandemic, and consequences for the human microbiome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(6).
- Gu, S., Chen, Y., Wu, Z., Chen, Y., Gao, H., Lv, L., ... & Li, L. (2020). Alterations of the gut microbiota in patients with coronavirus disease 2019 or H1N1 influenza. *Clinical Infectious Diseases*, 71(10), 2669-2678.
- Gou, W., Fu, Y., Yue, L., Chen, G. D., Cai, X., Shuai, M., ... & Zheng, J. S. (2020). Gut microbiota may underlie the predisposition of healthy individuals to COVID-19. *MedRxiv*.
- Icaza-Chávez, M. E. (2013). Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Revista de gastroenterología de México*, 78(4), 240-248.
- Littlejohn, P., & Finlay, B. B. (2021). When a pandemic and an epidemic collide: COVID-19, gut microbiota, and the double burden of malnutrition. *BMC medicine*, 19(1), 1-8.
- López-Goñi, I. (2020). Microbioma humano: un universo en nuestro interior. *Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular*.
- Molina-Molina, M. A. R. Í. A. (2020). Secuelas y consecuencias de la COVID-19. *Medicina Respiratoria*, 13, 71-77.
- Pérez Abreu, M. R., Gómez Tejeda, J. J., & Dieguez Guach, R. A. (2020). Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 19(2).
- Perozo Mena, A. (2018). Editorial. Microbioma Humano. *Kasmera*, 46(2), 95–98.
- Rishi, P., Thakur, K., Vij, S., Rishi, L., Singh, A., Kaur, I. P., ... & Kalia, V. C. (2020). Diet, gut microbiota and COVID-19. *Indian Journal of Microbiology*, 1-10.
- Ruiz-Bravo, A., & Jiménez-Valera, M. (2020). SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). *Ars Pharmaceutica (Internet)*, 61(2), 63-79.
- Segal, J. P., Mak, J. W., Mullish, B. H., Alexander, J. L., Ng, S. C., & Marchesi, J. R. (2020). The gut microbiome: an under-recognised contributor to the COVID-19 pandemic?. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 13, 1756284820974914.
- Villapol, S. (2020). Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome. *Translational Research*.
- Yeoh, Y. K., Zuo, T., Lui, G. C. Y., Zhang, F., Liu, Q., Li, A. Y., ... & Ng, S. C. (2021). Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*, 70(4), 698-706.
- Zuo, T., Liu, Q., Zhang, F., Lui, G. C. Y., Tso, E. Y., Yeoh, Y. K., ... & Ng, S. C. (2021). Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. *Gut*, 70(2), 276-284.
- Zuo, T., Zhang, F., Lui, G. C., Yeoh, Y. K., Li, A. Y., Zhan, H., ... & Ng, S. C. (2020). Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology*, 159(3), 944-955.