
Efecto de la suplementación con probióticos en individuos con VIH/SIDA sobre el recuento de células T CD4, marcadores sistémicos de inflamación y translocación bacteriana

Modalidad **REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

Trabajo Final de Máster
Máster Universitario de Nutrición y Salud

Autor/a: Milena Andrea Restrepo Lozano
Tutor/a del TFM: Andrea de la Garza Puentes

Junio de 2021



Esta obra está bajo una licencia de Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.es>)


 Copyright Reservados todos los derechos. Está prohibida la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la impresión, la reprografía, el microfilm, el tratamiento informático o cualquier otro sistema, así como la distribución de ejemplares mediante alquiler y préstamo, sin la autorización escrita del autor o de los límites que autorice la Ley de Propiedad Intelectual.

Tabla de contenido

Resumen.....	4
Abstract.....	5
1. INTRODUCCIÓN.....	6
2. OBJETIVOS.....	9
3. METODOLOGÍA.....	10
4. RESULTADOS	12
4.1 Estudios incluidos.....	12
4.2 Probióticos y conteo de células T CD4.....	15
4.3 Probióticos y marcadores sistémicos de inflamación.....	16
4.4 Probióticos y translocación bacteriana	17
5. DISCUSIÓN.....	17
6. APLICABILIDAD Y NUEVAS LINEAS DE INVESTIGACIÓN	22
7. CONCLUSIONES.....	23
8. BIBLIOGRAFÍA.....	24

Índice figuras y tablas

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de estudios	12
Tabla 1. Características y resultados de los estudios incluidos	13

Resumen

El Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) afecta las células del sistema inmune, principalmente a los linfocitos T CD4 y genera alteración de la microbiota intestinal que conduce a la translocación bacteriana y a un estado de inflamación sistémica persistente. Estudios han mostrado que los probióticos pueden aumentar el conteo de linfocitos T CD4, reduciendo la progresión del VIH y disminuyendo los marcadores sistémicos inflamatorios y de translocación bacteriana. Esta revisión se realizó con el fin de conocer el efecto que tiene la suplementación con probióticos en individuos infectados por el VIH, sobre el recuento de células T CD4, marcadores sistémicos de inflamación y translocación bacteriana. Se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos controlados aleatorizados (ECA's) desde el año 2015 hasta el 2021 en las bases de datos Academic Search complete, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Pubmed, Medline, Biblioteca Virtual en Salud y Scopus. La estrategia de búsqueda identificó 271 estudios y después del cribado se incluyeron en la revisión 4 revisiones sistemáticas, 2 de ellas con metaanálisis, y 5 ECA's. Los estudios han demostrado que la suplementación con probióticos puede disminuir marcadores sistémicos de inflamación, aumentar el recuento de linfocitos T CD4 y reducir la translocación bacteriana, sin embargo se requieren mas estudios para confirmar estos resultados.

Palabras clave

Probióticos, linfocitos T CD4, translocación bacteriana, VIH, SIDA

Abstract

The Human Immunodeficiency Virus (HIV) affects the immune system, mainly CD4 T-lymphocytes and generates alteration of the gut microbiota that leads to bacterial translocation and a persistent state of systemic inflammation. Studies have shown that probiotics can increase CD4 T cell counts, reducing progression of HIV and decreasing systemic inflammatory markers and bacterial translocation markers. This review was carried out in order to know the effect that probiotic supplementation has in HIV-infected individuals, on the CD4 T cell count, systemic markers of inflammation and bacterial translocation. The search was carried out for systematic reviews, meta-analyzes and randomized controlled trials (RCTs) from 2015 to 2021 in the databases Academic Search complete, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Pubmed, Medline, Biblioteca Virtual en Salud and Scopus. The search strategy identified 271 studies and after screening, 5 RCTs and 4 systematic reviews were included in the review, 2 of them with meta-analyzes. Studies have shown that probiotic supplementation can decrease systemic markers of inflammation, increase the CD4 T lymphocyte count, and reduce bacterial translocation, however more studies are required to confirm these results.

Key words

Probiotics, CD4 T-lymphocytes, bacterial translocation, HIV, AIDS

1. INTRODUCCIÓN

La microbiota hace referencia a las comunidades de microorganismos que habitan de forma estable en un sitio anatómico (1). Ésta juega un rol en diferentes procesos fisiológicos, metabólicos e inmunológicos y por ende una alteración en la misma puede afectar la salud del huésped. Aproximadamente el 99% de la microbiota se encuentra en el tracto gastrointestinal y tiene como funciones el mantenimiento de la barrera epitelial, la inhibición de la adhesión de patógenos a las superficies intestinales y la modulación del sistema inmunológico. En personas con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) es frecuente la disbiosis, es decir un desequilibrio de la misma, lo que conlleva a la alteración de sus funciones, afectando la actividad inmunológica del intestino y generando un estado de inflamación sistémica persistente (2).

Los probióticos que son definidos como “microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped” juegan un rol importante en la disbiosis que presenta esta población, al regular el crecimiento excesivo de ciertos grupos de bacterias, evitar la translocación de las mismas y promover el desarrollo de células T reguladoras. (3)

El VIH es un retrovirus que afecta las células del sistema inmune, principalmente a los linfocitos T CD4, encargados de desencadenar la respuesta inmune en el organismo. El VIH se aloja en el núcleo de los linfocitos T CD4 y genera nuevas copias empleando el material genético y plasmático de la célula, ocasionando así su destrucción, debilitando el sistema inmune y, por ende, afectando su capacidad para luchar contra infecciones y enfermedades; generando en la población con esta patología una mayor susceptibilidad a las mismas. La progresión del VIH puede conllevar a su fase más avanzada llamada Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) que se diagnostica cuando hay una disminución del recuento de linfocitos T CD4 por debajo de 200/mm³ o por la presencia de infecciones oportunistas o de cánceres relacionados con el VIH (4–6).

El VIH/SIDA es uno de los mayores problemas para la salud pública mundial (7). Desde el inicio de la epidemia, a principios de la década de 1980, hasta el cierre del año 2019, 75.7 millones de personas contrajeron VIH y 32.7 millones de personas fallecieron por enfermedades relacionadas con el SIDA, tales como tuberculosis, linfoma no Hodgkin, neumonía, toxoplasmosis, histoplasmosis y criptococosis (8). Cifras de ONUSIDA indican que en el año 2019, a nivel mundial, había 38 millones de personas viviendo con VIH, 1.7 millones de personas recién infectadas y 690.000 muertes por esta causa. Aunque ha venido disminuyendo el número de infecciones desde 1989 a nivel global, con una reducción del 23% en los últimos 10 años, sigue existiendo un enorme problema en regiones como Oriente medio, África del Norte, América Latina, Europa oriental y Asia central, donde la epidemia ha aumentado (9).

Esta epidemia trae consigo consecuencias económicas y sociales. En un informe de ONUSIDA, se estimaba que para el año 2020, 40.000 personas presentarían una incapacidad laboral total y 655.000 una incapacidad parcial debido al SIDA, con una pérdida de ingresos de alrededor de 7.200 millones de dólares por muerte o incapacidad total. Además, se estimaba un aumento del tiempo adicional que los niños y niñas dedican a tareas del hogar en las familias afectadas por el SIDA, considerándose que para el año 2020, 84.000 niños y niñas tendrían un menor número de oportunidades educativas por esta causa (10).

En el VIH/SIDA, el nivel de viremia, la disfunción del timo, la presencia de coinfecciones y la toxicidad acumulada por el Tratamiento Antirretroviral (TAR) generan una producción de citoquinas proinflamatorias como interleucinas (IL-6, IL-1) y factor de necrosis tumoral (TNF), causando un estado inflamatorio que produce daños en diferentes tejidos del cuerpo, particularmente en el epitelio gastrointestinal. Este daño aumenta la permeabilidad intestinal y conlleva a la disbiosis y al paso de componentes microbianos al torrente sanguíneo, perpetuando el estado de inflamación y aumentando el riesgo de desarrollo de comorbilidades no relacionadas con el VIH/SIDA como síndrome metabólico, dislipidemias, enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedad renal crónica, enfermedad

hepática y neoplasias (11), enfermedades que están entre las principales causas de muerte a nivel mundial.

La progresión de la enfermedad, haciendo referencia al aumento del estadio y a la disminución del recuento de linfocitos T CD4 y el desarrollo de comorbilidades, impactan en la calidad de vida de los pacientes al aumentar el riesgo de presentar infecciones oportunistas, afectar su estado nutricional y su bienestar psicológico (12). Esto también genera un impacto en sus familias y en la sociedad en general, pues se aumentan el número de hospitalizaciones, la estancia hospitalaria y el costo de los tratamientos. Un estudio evidenció que individuos con VIH y comorbilidades se hospitalizaban el doble de veces frente a individuos sin VIH (33,2% vs 16%) (13), además aumentaban los costos sanitarios entre 2 y 4 veces más (excluyendo los costos del TAR) respecto a aquellos individuos sin VIH (13–15). Otro estudio evidenció un aumento de costos de 4.6 veces más en individuos con recuento de CD4 menor a 200, versus aquellos con CD4 mayor o igual a 500 (16), y en otro se encontró que el aumento de 0 a 100 células CD4 / mm³ disminuyó los costos en un promedio de US \$ 562 (17).

Como se mencionó al inicio, la microbiota de los individuos con VIH se encuentra alterada por el virus, generando un daño en el epitelio intestinal que da lugar a la disminución de los linfocitos T CD4 (especialmente las células Th17) en el tejido linfoide asociado al intestino, a la alteración de la función de barrera intestinal y a la translocación bacteriana. Todo esto da como resultado una activación inmunitaria sistémica crónica que conlleva a la depleción de células T CD4, a la progresión de la enfermedad hasta la fase SIDA y al desarrollo de comorbilidades (18,19).

En algunos estudios se ha evidenciado que los probióticos pueden aumentar el conteo de linfocitos T CD4 reduciendo la progresión del VIH y disminuyendo los marcadores inflamatorios y con ello la morbimortalidad, sin embargo hay también estudios donde no se ha encontrado evidencia y la utilidad de los probióticos no es clara (20,21). Teniendo en cuenta el impacto que genera la alteración de la microbiota intestinal en la población con VIH, aumentando la morbimortalidad y el

impacto socio-económico y que no hay claridad sobre el beneficio del uso de los probióticos, se considera de interés investigar sobre el rol de la suplementación con probióticos en individuos infectados por el VIH sobre el recuento de células T CD4, marcadores sistémicos de inflamación y translocación bacteriana, para considerar su uso con el fin de beneficiar a los pacientes que padecen esta enfermedad.

2. OBJETIVOS

General:

- Conocer el efecto que tiene la suplementación con probióticos en individuos infectados por el VIH, frente aquellos individuos con VIH sin recibir la suplementación, sobre el recuento de células T CD4, marcadores sistémicos de inflamación y translocación bacteriana, para considerar su uso terapéutico en busca de mejorar la salud y calidad de vida de esta población.

Específicos:

- Conocer el efecto que tiene la suplementación con probióticos sobre el recuento de células T CD4 en individuos infectados por el VIH, frente aquellos individuos con VIH sin recibir la suplementación.
- Conocer el efecto que tiene la suplementación con probióticos sobre los marcadores sistémicos de inflamación y de translocación bacteriana (Dímero D, proteína C reactiva (PCR), Interleucina 6 (IL-6), Antígeno de diferenciación soluble CD14 (sCD14), proteína de unión a lipopolisacáridos (LBP), lipopolisacárido (LPS)) en individuos infectados por el VIH, frente aquellos individuos con VIH sin recibir la suplementación.
- Conocer qué cepas de probióticos aumentan el recuento de células T CD4 y disminuyen los marcadores sistémicos de inflamación y translocación bacteriana (Dímero D, PCR, IL-6, sCD14, LBP, LPS) en individuos infectados por el VIH, frente aquellos individuos con VIH sin recibir la suplementación.

Preguntas investigables

1. ¿En los pacientes con VIH, qué efectos tiene la suplementación con probióticos, frente a la no suplementación, sobre el recuento de células T CD4 y los marcadores sistémicos de inflamación y de translocación bacteriana (Dímero D, PCR, IL-6, sCD14, LBP, LPS)?
2. ¿ La suplementación con probióticos en individuos con VIH, en comparación a la no suplementación, aumenta el recuento de células T CD4 y, en caso afirmativo, qué cepas de probióticos genera tal efecto?
3. ¿ La suplementación con probióticos en individuos con VIH, en comparación a la no suplementación, disminuye los marcadores sistémicos de inflamación y de translocación bacteriana (Dímero D, PCR, IL-6, sCD14, LBP, LPS) y, en caso afirmativo, qué cepas de probióticos genera tal efecto?

3. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica con el fin de recopilar y conocer la evidencia científica más reciente para dar respuesta a las preguntas de investigación planteadas y orientar las decisiones de los profesionales. Para esto se siguió la siguiente metodología.

Estrategia de búsqueda

Se estableció el objetivo general de la revisión bibliográfica y a partir de éste se realizó una búsqueda de artículos en las siguientes bases de datos: Academic Search complete, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Pubmed, Medline, Biblioteca Virtual en Salud y Scopus.

Las palabras claves de búsqueda utilizadas fueron: Probiotic, HIV, AIDS, CD4, LBP, LPS, sCD14, inflammation markers, cytokines, PCR, Dímero D. El operador booleano fue “and”.

Se buscaron artículos de revisión para realizar la descripción narrativa del tema y revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos controlados aleatorizados para dar respuesta al objetivo principal de la revisión.

En esta búsqueda también se examinaron las referencias de los artículos incluidos para encontrar otras publicaciones relevantes.

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron ensayos con población mayor de 2 años sin límite superior de edad. Se excluyeron ensayos no aleatorizados o sin finalizar, aquellos con texto incompleto y con población de mujeres embarazadas. No se impusieron restricciones sobre el idioma y se incluyeron artículos desde 2015 hasta 2021.

Sistema de Lectura crítica

De los estudios encontrados se inicio con la lectura del resumen para evaluar que el objetivo y metodología fueran pertinentes con el objetivo y los criterios de elegibilidad de la presente revisión. Luego se clasificaron según la relevancia teniendo en cuenta que respondieran a la pregunta de investigación y se evaluó la calidad científica de los artículos al evaluar: experiencia e intereses particulares de autores, revista en la cual se publicó, fuentes de información utilizadas, técnicas de investigación usadas, pruebas estadísticas utilizadas, determinación de riesgo de sesgo, número y características de sujetos o de investigaciones incluidas en los estudios, logro de los objetivos planteados y claridad de información presentada.

Extracción de datos

Se realizó una tabla resumen (Tabla 1) de los estudios elegidos con la siguiente información: Autores y año de publicación, tipo de estudio, tamaño de muestra o número de estudios incluidos, objetivo, intervención, cepas utilizadas, variables analizadas y resultados.

4. RESULTADOS

4.1 Estudios incluidos

De los 271 estudios encontrados en la búsqueda (Academic Search complete (n=49), Cochrane Central Register of Controlled Trials (n=44), Pubmed (n=44), Medline (n=65), Biblioteca Virtual en Salud (n=21), Scopus (n=48)). Se procedió a la lectura completa de 10 artículos después de la eliminación de duplicados y el tamizaje por lectura de título y resumen (Figura 1). Finalmente, se seleccionaron 9 estudios que investigaron el efecto de los probióticos sobre el recuento de células CD4, marcadores sistémicos de inflamación y de translocación bacteriana. En 8 estudios se evaluó el impacto en el conteo de células T CD4, en 3 el impacto sobre los marcadores sistémicos de inflamación y en 3 el impacto sobre translocación bacteriana. Las características de los estudios se presentan en la Tabla 1.

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de estudios

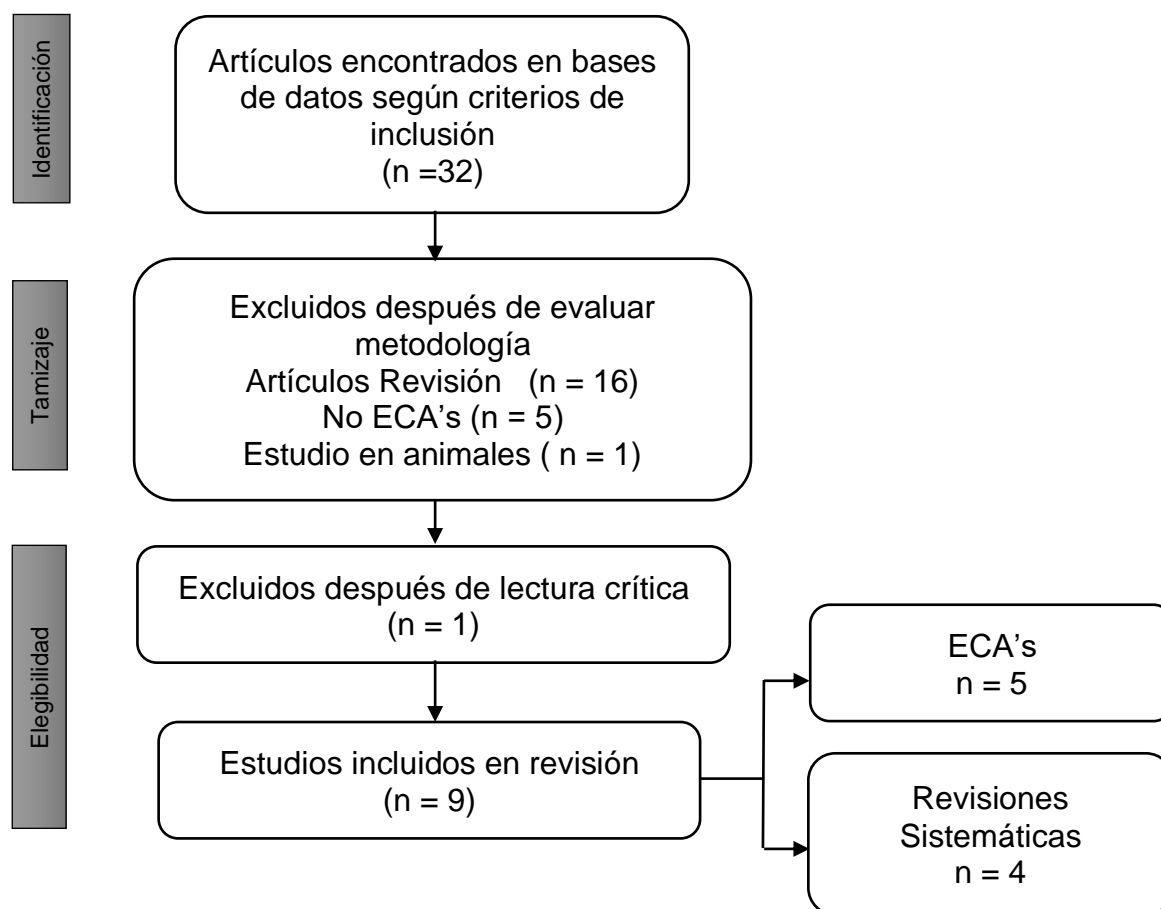


Tabla 1. Características y resultados de los estudios incluidos

AUTORES Y AÑO	TIPO DE ESTUDIO	MUESTRA	OBJETIVO	INTERVENCIÓN	CEPAS UTILIZADAS	VARIABLES ANALIZADAS	RESULTADOS
Villar et al. (2015) (22)	ECA doble ciego con placebo	n = 44 Edad 41.7-57.2	Evaluar los cambios en la translocación microbiana y la inflamación después del tratamiento con probióticos (<i>Saccharomyces boulardii</i>) en pacientes infectados por VIH-1 con supresión virológica.	Durante 12 semanas 22 participantes tomaron 3 cápsulas al día de <i>S. Boulardii</i> (6×10^7 bacterias vivas) y los otros 22 tomaron cápsulas con placebo	<i>S. Boulardii</i>	LBP IL-6 CD4	Se disminuyó la translocación microbiana (LBP) (57.9% de pacientes en el grupo de probióticos frente a 6.2% en el grupo de placebo, $p = 0.002$) y los parámetros de inflamación (IL-6) (-0.60 vs +0.78 pg/mL, $P = 0.00$). No tuvo ningún impacto sobre el conteo de células CD4.
Stiksrud et al. (2015) (23)	ECA doble ciego	n = 24 Edad 45.3-54.9	Evaluar el impacto de la intervención con probióticos en la translocación microbiana y la inflamación en pacientes en terapia antirretroviral con supresión viral y recuento de CD4 por debajo de lo normal.	11 participantes recibieron 250 ml/d de leche fermentada suplementada con <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (10^8 ufc / mL), <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> B-12 (10^8 ufc / mL) y <i>Lactobacillus acidophilus</i> La-5 (10^7 ufc / mL), 7 participantes recibieron placebo durante 8 semanas, 6 participantes fueron del grupo control.	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> B-12, <i>Lactobacillus acidophilus</i> La-5	Dímero D PCR IL-6 LPS sCD14	En los pacientes que recibieron probióticos hubo una reducción significativa en los niveles de dímero D (320 ng/mL a 214 ng/mL $P = 0.03$) y una tendencia a una disminución de niveles de PCR (1.90 mg/L a 0.75 $P = 0.05$) e interleucina (IL) -6 ($P = 0.06$). No se observaron cambios significativos en los marcadores de translocación microbiana (LPS, sCD14) o activación de células T.
Miller et al. (2016) (24)	Revisión sistemática	13 estudios 2004 a 2015 Edad > 2a	Investigar el efecto de los probióticos en el recuento de células CD4 en personas que viven con el VIH.	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus reuteri</i> , <i>Lactobacillus sporogens</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bacillus coagulans</i> , <i>Lactobacillus</i> GR-1, <i>Lactobacillus</i> RC-14, <i>Pediococcus pentosaceus</i> , <i>Leuconostoc mesenteroides</i> , <i>Lactobacillus paracasei</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i>	CD4	El consumo diario de probióticos durante un período prolongado de tiempo puede mejorar el recuento de CD4 en personas que viven con el VIH.	
Kazemi et al. (2018) (25)	Revisión sistemática y metaanálisis	11 estudios / 14 ensayos 1998 a 2015 Edad >18a	Conocer el impacto de suplementación con probióticos / prebióticos / simbióticos en el recuento de células CD4 en pacientes infectados por el VIH.	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1, <i>Lactobacillus reuteri</i> RC-14, <i>Lactobacillus reuteri</i> , <i>Saccharomyces boulardii</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>Lactis</i> B, <i>Lactobacillus acidophilus</i> La-5, <i>Lactobacillus Acidophilus</i> , <i>Bifidobacteria</i> , <i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, <i>Bifidobacterium lactis</i> Bi-07	CD4	La suplementación con probióticos no tuvo un efecto significativo en los recuentos de CD4. El tamaño del efecto combinado de la suplementación con probióticos / prebióticos / simbióticos sobre el recuento de CD4 frente al control se calculó como -7.55 (IC del 95% [-45.94; 30.84]; $p = 0.7$).	

Athiyah et al. (2019) (26)	ECA doble ciego con placebo	n = 21 Edad 2-18	Investigar el efecto de L. plantarum IS-10506 sobre biomarcadores de daño relacionado con la enteropatía en pacientes pediátricos infectados por el VIH sometidos a terapia antirretroviral.	11 participantes recibieron una cápsula con L. plantarum IS-10506 2.86×10^{10} Ufc/día y los otros 10 placebo, durante 6 días	L. plantarum IS-10506	LPS CD4	Se redujo el nivel de LPS en sangre significativamente ($p=0.011$) en el grupo de probióticos, pero no mostró ningún efecto significativo sobre el recuento de CD4
Tenore et al. (2020) (27)	ECA piloto doble ciego controlado con placebo	n = 48 Edad 29.5-47.0	Abordar el efecto del uso oral diario de Lactobacillus casei Shirota (LcS) en el recuento de células T CD4 + y CD4 + / CD8 + proporción a las 6 y 12 semanas después del inicio del tratamiento	Durante 3 meses 24 participantes tomaron diariamente 1 botella 80 g del producto activo (40 mil millones de LcS), los otros 24 tomaron placebo.	Lactobacillus casei Shirota (LcS)	CD4	No se encontró ningún efecto sobre el recuento de células T CD4 +. En semana 6, el incremento de CD4 fue de 17 células /ml en el grupo de intervención activa y de 4 células /ml en el grupo de placebo ($P=0.291$); en semana 12, el recuento de CD4 fue de 8 células / ml en el grupo activo y de 10 células / ml en el grupo placebo ($P=0.495$)
Emadi et al. (2020) (28)	ECA doble ciego	n = 50 Edad 27.9-41.6	Investigar la seguridad y eficacia de los probióticos en los recuentos de CD4 entre personas iraníes viviendo con VIH.	25 participantes recibieron 2 cápsulas diarias (Lactobacillus, bifidobacterium, Streptococcus thermophilus), los otros 25 recibieron placebo durante 24 semanas.	Lactobacillus, bifidobacterium Streptococcus thermophilus	CD4	No hubo diferencias significativas en el recuento de CD4 desde el inicio hasta la semana 12 en el grupo de probióticos vs el grupo de placebo ($p = 0.06$), después de la semana 24 el recuento de CD4 en el grupo de placebo fue significativamente menor que el grupo de probióticos ($p=0.001$).
Fu et al. (2020) (3)	Revisión sistemática y metaanálisis	16 estudios / 19 ensayos. 1998 a 2020 Edad >18a	Cuantificar los efectos de la suplementación con probióticos, prebióticos y simbióticos en los recuentos de CD4 en pacientes infectados por el VIH.	Lactobacillus reuteri RC-14, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacteria, Lactobacillus rhamnosus GR-1, Lactobacillus rhamnosus CAN-1, Lactobacillus rhamnosus HN001, Bifidobacterium lactis Bi-07, Bacillus coagulans GBI-30, Lactobacillus rhamnosus GG, Bifidobacterium animalis subsp. Lactis B-12, Saccharomyces boulardii, Lactobacillus casei shirota		CD4	Intervenciones no causaron cambio significativo en el recuento de CD4 (DMP = 3:86, intervalo de confianza (IC) del 95%: -24.72 a 32.45, $p = 0.791$).
Lima et al. (2020) (29)	Revisión sistemática	10 estudios 2008 a 2018 Edad >18a	Identificar los posibles efectos de la suplementación con probióticos en pacientes con VIH sobre translocación e inflamación bacteriana, recuento de células T CD4, la reducción del dímero D y la mejora de los síntomas gastrointestinales	Lactobacillus rhamnosus GR-1 y GG, Lactobacillus reuteri RC-14, Bacillus coagulans, Streptococcus salivarius ssp. Termophilus, Lactobacillus acidophilus, L. plantarum, L. casei, L. delbrueckii ssp Bulgaricus, Streptococcus faecium, Bifidobacterium animalis subsp. Lactis B-12, Lactobacillus acidophilus La-5, Saccharomyces boulardii		CD4 Dímero D	Los estudios informaron un aumento en el recuento de linfocitos T CD4 + y una reducción del dímero D

CD4: Linfocitos T CD4, sCD14: Antígeno de diferenciación soluble CD14, PCR: proteína C reactiva, IL6: Interleucina 6, LBP: proteína de unión a lipopolisacáridos, LPS: lipopolisacárido

4.2 Probióticos y conteo de células T CD4

La Tabla 1 presenta los resultados de los distintos estudios incluidos. Respecto al efecto de la suplementación con probióticos sobre el conteo de células T CD4, en los estudios controlados aleatorizados de Villar et al.(22) con *Saccharomyces boulardii*; Athiyah et al.(26) con *Lactobacillus plantarum* IS-10506 y Tenore et al. (27) con *Lactobacillus casei* Shirota, se encontró que la suplementación no tuvo un efecto significativo. El estudio de Emadi et al. (28) con *Lactobacillus* (*rhamnosus*, *casei*, *acidophilus*, *bulgaricus*), *bifidobacterium* (*breve*, *longum*) y *Streptococcus thermophilus* no mostró efectos significativos hasta la semana 12, sin embargo en el seguimiento a las 24 semanas se evidenció un recuento significativamente mayor de linfocitos T CD4 en el grupo que recibió los probióticos.

La revisión sistemática de Lima et al. (29) (que incluyó estudios con las cepas de probióticos *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 y GG, *Lactobacillus reuteri* RC-14, *Bacillus coagulans*, *Streptococcus salivarius* ssp. *Termophilus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii* ssp *Bulgaricus*, *Streptococcus faecium*, *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* B-12, *Lactobacillus acidophilus* La-5 y *Saccharomyces boulardii*) y la revisión sistemática de Miller et al. (24) (que incluyó estudios con las cepas de probióticos *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus sporogens*, *Bifidobacterium lactis* Bi-07, *Bifidobacterium bifidum*, *Bacillus coagulans* GBI-30, *Lactobacillus* GR-1, *Lactobacillus* RC-14, *Pediococcus pentosaceus*, *Leuconostoc mesenteroides*, *Lactobacillus paracasei* y *Lactobacillus plantarum*) mostraron que la suplementación puede generar un aumento en el recuento de linfocitos T CD4.

Por otra parte la revisión sistemática con metaanálisis de Kazemi et al. (25) (que incluyó estudios con las cepas de probióticos *Lactobacillus rhamnosus* GR-1, *Lactobacillus reuteri* RC-14, *Lactobacillus reuteri*, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* B-12, *Lactobacillus acidophilus* La-5, *Lactobacillus Acidophilus*, *Bifidobacteria*, *Bacillus*

coagulans GBI-30 y *Bifidobacterium lactis* Bi-07) y la revisión de Fu et al. (3) (que incluyó estudios con las cepas de probióticos *Lactobacillus reuteri* RC-14, *Lactobacillus acidophilus* La-5, *Bifidobacteria*, *Lactobacillus rhamnosus* GR-1, *Lactobacillus rhamnosus* CAN-1, *Lactobacillus rhamnosus* HN001, *Bifidobacterium lactis* Bi-07, *Bacillus coagulans* GBI-30, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* B-12, *Saccharomyces boulardii* y *Lactobacillus casei* shirota) mostraron que no hubo un efecto significativo de la suplementación sobre el recuento de linfocitos T CD4.

4.3 Probióticos y marcadores sistémicos de inflamación

El estudio controlado aleatorizado de Stiksrud et al. (23) y la revisión sistemática de Lima et al. (29) fueron los únicos que evaluaron el impacto sobre el marcador de inflamación Dímero D y en ambos se evidenció que la suplementación con probióticos generó una reducción significativa en los niveles de este marcador. Las cepas de probióticos relacionadas con este efecto son: *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* B-12, *Lactobacillus acidophilus* La-5.

Los estudios controlados aleatorizados de Villar et al. (22) y Stiksrud et al. (23) evaluaron el impacto sobre la IL-6. En el primero se encontró una disminución significativa de los niveles de esta interleucina en los pacientes que recibieron la cepa de probióticos *Saccharomyces boulardii*. En el segundo se evidenció una tendencia a la disminución de esta interleucina, además de una tendencia en la disminución de los niveles de PCR, las cepas relacionadas con estos resultados fueron: *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* B-12, y *Lactobacillus acidophilus* La-5.

4.4 Probióticos y translocación bacteriana

Los estudios controlados aleatorizados de Villar et al. (22), Stiksrud et al. (23) y Athiyah et al. (26) evaluaron el impacto de la suplementación con probióticos sobre los marcadores de translocación bacteriana LBP, LPS y sCD14.

El estudio de Villar et al. (22) evidenció una disminución significativa de la LBP con la cepa de probiótico *Saccharomyces boulardii* y Athiyah et al. (26) evidenció en su estudio una reducción significativa del nivel de LPS en sangre con la cepa *Lactobacillus plantarum* IS-10506, sin embargo Stiksrud et al. (23) no encontró cambios significativos en los marcadores LPS y sCD14 con el uso de las cepas *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* B-12 y *Lactobacillus acidophilus* La-5.

5. DISCUSIÓN

La presente revisión determinó el efecto que tiene la suplementación con probióticos en individuos infectados por el VIH, sobre el recuento de células T CD4, marcadores sistémicos de inflamación y translocación bacteriana. Varios estudios han evaluado este efecto, sin embargo no hay revisiones o estudios recientes que evalúen el impacto sobre estos 3 aspectos en un solo estudio y que incluyan tanto población pediátrica como adulta.

En esta revisión se incluyeron diversos estudios con población de sexo masculino y femenino, desde los 2 años de edad, que evaluaron el efecto de 25 cepas de probióticos de los géneros *Lactobacillus*, *Saccharomyces*, *Bifidobacterium*, *Pediococcus*, *Leuconostoc*, *Bacillus* y *Streptococcus*, sobre las variables previamente mencionadas. En lo que respecta al diseño de los estudios, se encontró que la revisión de Lima et al. (29), incluyó tanto estudios controlados aleatorizados como no randomizados lo que puede afectar los resultados y las conclusiones del estudio al aumentar los sesgos de selección, además dentro de las limitaciones de este estudio se encuentra que hubo una falta de estandarización en cuanto a las

características de los individuos en cada estudio debido a una gran diferencia de edad, sexo y tiempo de intervención, esta revisión incluyó estudios de un periodo de 11 años. La revisión sistemática de Miller et al. (24) incluyó estudios de un periodo de 12 años, mientras que Kazemi et al. (25) en su revisión incluyó estudios de un periodo más amplio de tiempo (17 años) y Fu et al. (3) incluyó el mayor número de estudios realizados en un mayor periodo de tiempo (22 años), todos fueron controlados aleatorizados e incluyó estudios más recientes del año 2020, además los estudios incluidos abarcaron intervenciones más largas, de hasta 52 semanas.

Al analizar los distintos estudios, se encontró que cada estudio emplea distintas cepas de probióticos y que el tipo de cepas utilizadas puede ser determinante para influenciar el conteo de linfocitos T CD4. Por, ejemplo, las revisiones sistemáticas con metaanálisis de Kazemi et al. (25) y Fu et al. (3) mostraron que la suplementación con probióticos no tuvo un efecto significativo sobre el recuento de CD4, sin embargo las revisiones sistemáticas de Lima et al. (29) y Miller et al. (24) mostraron que si puede generar un aumento en el recuento de CD4, lo que podría deberse a que incluyeron otras cepas de probióticos como *Streptococcus salivarius* ssp. *Termophilus*, *L. plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii* ssp *Bulgaricus*, *Streptococcus faecium*, *Lactobacillus sporogens*, *Bifidobacterium bifidum*, *Pediococcus pentosaceus*, *Leuconostoc mesenteroides* y *Lactobacillus paracasei*, que podrían generar este efecto. El ensayo controlado aleatorizado de Emadi et al. (28) fue el único que evidenció un aumento en el recuento de linfocitos T CD4, por lo que al revisar si había empleado alguna cepa distinta de las incluidas en los estudios que mostraron resultados sin efectos sobre el recuento de CD4, se encontraron las *bifidobacterium breve* y *bifidobacterium longum*, por lo que estas tal vez puedan tener un efecto sobre el recuento de CD4.

Al revisar cada una de las cepas mencionadas previamente, aquellas que mostraron resultados estadísticamente significativos con aumento del recuento de CD4 fueron *Lactobacillus sporogens* ($p=0.002$) y *Bifidobacterium bifidum* ($p=0.049$), incluidas en la revisión de Miller et al. (24) empleadas en una población de niños con y sin TAR.

Las cepas *Bifidobacterium breve* y *Bifidobacterium longum* podrían aumentar el recuento de linfocitos T CD4 de acuerdo con los resultados del estudio de Emadi et al. (28) en el que se evidenció un aumento a partir de la semana 24 ($p=0.001$). Las cepas de *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii ssp Bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus* podrían igualmente generar un aumento en el recuento de linfocitos T CD4 sin embargo los resultados de los estudios no son concluyentes, ya que Emadi et al. (28) mostró resultados estadísticamente significativos a partir de la semana 24 ($p=0.001$), mientras que el estudio de Lima et al. (29) en el que se incluyeron estas cepas no tuvo resultados significativos ($p= 0.065$).

Se puede concluir que la suplementación con determinadas cepas de probióticos como lo son *Lactobacillus sporogens*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve* y *Bifidobacterium longum* puede tener efectos en el aumento de los linfocitos T CD4 en población con VIH/SIDA con y sin tratamiento antirretroviral. Aunque los 2 estudios con mayor nivel de evidencia no evidenciaron efectos significativos, esto puede deberse a que existen diversos factores que pueden afectar los resultados como lo son: las cepas de probióticos y dosis empleadas, el tiempo de administración de estos, si se administraron junto con prebióticos, el tratamiento antirretroviral, el tamaño de la población y las características poblacionales.

Respecto al efecto de la suplementación con probióticos en los marcadores sistémicos de inflamación, se evidenció, de nuevo dependiendo de las cepas utilizadas, un efecto sobre la reducción del Dímero D, la IL-6 y la PCR. El Dímero D disminuyó significativamente con las cepas de probióticos *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis* B-12 y *Lactobacillus acidophilus* La-5. Solo el estudio de Stiksrud et al. (23) y la revisión de Lima et al. (29) evaluaron el impacto sobre el dímero D, sin embargo cabe aclarar que esta última revisión incluyó un solo estudio que evaluó el dímero D y este fue el estudio controlado aleatorizado de Stiksrud et al. (23) el cual mostró una reducción significativa de este marcador ($p = 0.03$). Es importante destacar que no se encontraron mas estudios recientes que evaluaran esta variable.

El aumento del Dímero D se ha asociado con el aumento significativo en el riesgo de enfermedades graves no relacionadas con el SIDA, como enfermedades cardiovasculares y neoplasias (30,31), por lo que esta intervención terapéutica debería ser mas estudiada y de continuar mostrando efectos positivos debería ser contemplada en el tratamiento de población con VIH/SIDA por su posible efecto benéfico al atenuar la inflamación y con ello disminuir el riesgo de desarrollo de comorbilidades.

Frente a la IL-6, la suplementación con *Saccharomyces boulardii* disminuyó significativamente los niveles ($p = 0.00$) (22), las cepas *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* B-12, y *Lactobacillus acidophilus* La-5 mostraron una tendencia a la reducción de esta interleucina ($p = 0.06$) y de los niveles de PCR ($p = 0.05$) (23).

Se puede concluir que la suplementación con las cepas de probióticos *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* B-12, *Lactobacillus acidophilus* La-5 y *Saccharomyces boulardii* puede generar un impacto en la reducción de algunos marcadores sistémicos de inflamación, por lo que se deberían realizar mas estudios para confirmar este efecto y considerar su uso.

Finalmente en lo que respecta al efecto de la suplementación con probióticos y los marcadores de translocación bacteriana, 2 estudios evidenciaron una disminución significativa de la LBP ($p = 0.002$) (22) y LPS ($p=0.011$) (26) con las cepas *Saccharomyces boulardii* y *Lactobacillus plantarum* IS-10506 respectivamente. Stiksrud et al. (23) también evaluó el impacto sobre LPS, sin embargo no encontró cambios significativos, posiblemente por el uso de cepas de probióticos distintas y el tiempo de intervención, que tuvo una amplia diferencia con el estudio de Athiyah et al. (26).

De acuerdo a los resultados de los estudios se puede concluir que la suplementación con probióticos podría reducir la translocación bacteriana, sin embargo no hay resultados concluyentes y se requieren mas estudios para confirmar el beneficio de los probióticos en este aspecto.

En resumen las cepas de probióticos con impacto positivo sobre el aumento del recuento de linfocitos T CD4 son *Lactobacillus sporogens*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve* y *Bifidobacterium longum*; sobre los marcadores sistémicos de inflamación las cepas *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* B-12, *Lactobacillus acidophilus* La-5, *Saccharomyces boulardii* y sobre los marcadores de translocación bacteriana las cepas *Saccharomyces boulardii* y *Lactobacillus plantarum* IS-10506. Sin embargo es importante resaltar que frente a algunas variables son muy pocos los estudios encontrados, por lo que se requieren mas estudios para dar una recomendación con el mayor nivel de evidencia científica, ya que el confirmar los efectos de estos probióticos y emplearlos como tratamiento garantizaría una mejora de la función inmunológica, lo que tendría un impacto en el estado de salud y pronóstico de estos pacientes, al reducir la presencia de infecciones oportunistas y comorbilidades, así como mejorar la calidad de vida en relación a un menor número de hospitalizaciones y tratamientos médicos.

Los estudios de manera generalizada mostraron que la suplementación con probióticos es una estrategia económica y segura, ya que no generó en ninguno de los estudios efectos adversos significativos por lo que es factible considerar su uso. Además respecto a las formas de administración de estos es importante mencionar que para realizar estudios tiene un menor costo y genera mas facilidades en su distribución la administración de los probióticos mediante cápsulas y no en bebidas, ya que además esta última forma puede generar mayores tasas de abandono.

Dentro de las limitaciones de esta revisión se encuentra el escaso número de estudios con alto nivel de evidencia científica encontrados, los tamaños pequeños de muestras, la corta duración de algunas de las intervenciones y la difícil comparación entre estudios por el uso de diversas cepas, así como la diferencia entre las poblaciones de los estudios. A pesar de las limitaciones, esta revisión aporta la mas reciente evidencia científica, ya que incluye los estudios mas recientes siendo 4 de ellos del año 2020 e incluye tanto población pediátrica como adulta.

6. APLICABILIDAD Y NUEVAS LINEAS DE INVESTIGACIÓN

Se considera de interés investigar sobre el efecto de las cepas de probióticos *Lactobacillus sporogens*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve* y *Bifidobacterium longum* sobre el recuento de células T CD4; el efecto de las cepas de probióticos *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* B-12, *Lactobacillus acidophilus* La-5 y *Saccharomyces boulardii* sobre la reducción de los valores de Dímero D, IL6 y PCR y el efecto de las cepas *Saccharomyces boulardii* y *Lactobacillus plantarum* IS-10506 sobre los marcadores de translocación bacteriana LBP y LPS, para confirmar los resultados con mayor nivel de significancia encontrados en la presente revisión.

Diseño y tipo de estudio o intervención: Ensayo controlado aleatorizado, con suministro de probióticos en cápsulas, durante 6 meses.

Población diana: niños y niñas mayores de 5 años hasta los 18 años y adultos (hombres y mujeres) entre los 18 y 60 años con VIH estadios 1 y 2, con recuento de células T CD4 mayor a 200, bajo tratamiento antirretroviral sin cambios en los últimos 2 años, sin exposición a probióticos en los últimos 6 meses y con carga viral indetectable inferior a 50 copias/ml.

Sistema de recogida de datos: Medición de recuento de linfocitos CD4, Dímero D, IL6, PCR, LBP y LPS en sangre al inicio del ensayo previo al consumo del suplemento probiótico, luego a la semana 12 de tratamiento y posteriormente en la semana 24 al finalizar el ensayo.

Variables de estudio

Dependientes: Recuento de células T CD4, marcadores sistémicos de inflamación Dímero D, IL6, PCR y marcadores de translocación bacteriana LBP y LPS.

Independientes: Cepas de probióticos *Lactobacillus sporogens* ($2,5 \times 10^{10}$ ufc/ 5 g, 10 g en <6 años y 20 g en > 6 años), *Bifidobacterium bifidum* (2.5×10^{10} ufc), *Bifidobacterium breve* y *Bifidobacterium longum* (10^9 ufc), *Lactobacillus rhamnosus*

GG (10^8 ufc), Bifidobacterium animalis subsp. Lactis B-12 (10^8 ufc), Lactobacillus acidophilus La-5 (10^7 ufc), Saccharomyces boulardii (6×10^7 ufc) y Lactobacillus plantarum IS-10506 (2.86×10^{10} Ufc).

Estrategia de análisis de datos: Según la cantidad de población del estudio y los datos se determinarían las pruebas de normalidad y otras pruebas estadísticas a aplicar para determinar las asociaciones entre las variables. El tratamiento y uso de datos respetará los términos y condiciones establecidos por la legislación vigente en materia de Protección de Datos (LOPD vigente, Reglamento General de Protección de Datos de la Unión Europea, RGPD-UE, 679/2016).

Consideraciones éticas:

El estudio se realizará de acuerdo a los estándares éticos establecidos en la Declaración de Helsinki (2004), las recomendaciones de Buenas Prácticas Clínicas de la CEE (documento 111/3976/88 de julio de 1990) y la legislación española vigente que regula la investigación clínica en humanos (Real Decreto 561/1993 de ensayos clínicos).

7. CONCLUSIONES

La suplementación con probióticos ha mostrado que puede tener efectos en el aumento de los linfocitos T CD4 en población con VIH/SIDA con y sin tratamiento antirretroviral.

La suplementación con probióticos puede reducir algunos marcadores sistémicos de inflamación como el Dímero D, la Interleucina 6 y la PCR.

La suplementación con probióticos puede reducir la translocación bacteriana ya que estudios han evidenciado la reducción de los marcadores de translocación LBP y LPS.

Aunque estudios con un buen nivel de evidencia han mostrado lo mencionado anteriormente, no existen hasta el momento estudios con el mayor nivel de

evidencia (metaanálisis) con los que se pueda asegurar el efecto de los probióticos en el aumento de los linfocitos T CD4, la reducción de marcadores sistémicos de inflamación y de translocación bacteriana.

Aún así, las evidencias hasta ahora mostradas son relevantes y prometedoras pues los efectos evidenciados en algunos estudios indiscutiblemente generan una mejoría en el estado de salud, en el pronóstico y en la calidad de vida de los pacientes.

Se requieren más estudios con un adecuado diseño metodológico, controlados, aleatorizados y con un mayor número de población y mayor tiempo de intervención para poder generar una recomendación con suficiente solidez científica.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Alarcón P, González M, Castro É. The role of gut microbiota in the regulation of the immune response. Vol. 144, Revista Medica de Chile. Sociedad Medica de Santiago; 2016. p. 910–6.
2. D'Angelo C, Reale M, Costantini E. Microbiota and probiotics in health and HIV infection. Vol. 9, Nutrients. MDPI AG; 2017.
3. Fu YS, Chu QS, Ashuro AA, Di DS, Zhang Q, Liu XM, et al. The effect of probiotics, prebiotics, and synbiotics on CD4 counts in HIV-infected patients: A systematic review and meta-analysis. BioMed Research International. 2020;2020.
4. Preguntas frecuentes con relación al VIH y el sida | ONUSIDA [Internet]. [cited 2021 Apr 23]. Available from: <https://www.unaids.org/es/frequently-asked-questions-about-hiv-and-aids>
5. OMS | VIH/SIDA [Internet]. [cited 2021 Apr 23]. Available from: https://www.who.int/topics/hiv_aids/es/
6. Savino P; PC; LD. Nutrición aplicada en patologías crónicas. 1st ed. Bogotá: Distribuna; 2020. 364–365.

7. VIH/sida Datos y Cifras [Internet]. [cited 2021 Apr 23]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
8. ONUSIDA. Hoja informativa Estadísticas mundiales sobre el VIH [Internet]. [cited 2021 Apr 23]. Available from: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_es.pdf
9. UNAIDS. UNAIDS Data 2020 [Internet]. [cited 2021 Apr 23]. Available from: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2020_aids-data-book_en.pdf
10. OIT. El impacto del VIH y el SIDA en el mundo del trabajo: estimaciones mundiales. 2018 [Internet]. [cited 2021 Apr 23]. Available from: https://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---dgreports/---dcomm/---publ/documents/publication/wcms_630161.pdf
11. Zicari S, Sessa L, Cotugno N, Ruggiero A, Morrocchi E, Concato C, et al. Immune activation, inflammation, and non-AIDS co-morbidities in HIV-infected patients under long-term ART. Vol. 11, Viruses. MDPI AG; 2019.
12. Hiremath RN, Patil SS, Yadav AK, Kadam D. Quality of Life and Nutritional Status of People Living with HIV/AIDS (PLHA's) in Western Maharashtra-A Prospective Cohort Study. JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH. 2019;
13. Pourcher V, Gourmelen J, Bureau I, Bouee S. Comorbidities in people living with HIV: An epidemiologic and economic analysis using a claims database in France. PLoS ONE. 2020 Dec 1;15(12 December).
14. Christensen S, Wolf E, Altevers J, Diaz-Cuervo H. Comorbidities and costs in HIV patients: A retrospective claims database analysis in Germany. PLoS ONE. 2019 Nov 1;14(11).
15. Zingmond DS, Arfer KB, Gildner JL, Leibowitz AA. The cost of comorbidities in treatment for HIV/AIDS in California. PLoS ONE. 2017 Dec 1;12(12).
16. Gable CB, Tierce JC, Simison D, Ward D, Motte K, Dodson A. Costs of HIV+/AIDS at CD4+ counts disease stages based on treatment protocols. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology

- [Internet]. 1996 [cited 2021 Apr 23];12(4):413–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8673552/>
17. Levy A, Johnston K, Annemans L, Tramarin A, Montaner J. The Impact of Disease Stage on Direct Medical Costs of HIV Management A Review of the International Literature. Vol. 28, *Pharmacoeconomics*. 2010.
 18. Sadiq FA. Is it time for microbiome-based therapies in viral infections? Vol. 291, *Virus Research*. Elsevier B.V.; 2021.
 19. Kettelhut A, Bowman E, Funderburg NT. Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Strategies to Reduce Comorbidity Risk in People with HIV. Vol. 17, *Current HIV/AIDS Reports*. Springer; 2020. p. 394–404.
 20. Bandera A, de Benedetto I, Bozzi G, Gori A. Altered gut microbiome composition in HIV infection: Causes, effects and potential intervention. Vol. 13, *Current Opinion in HIV and AIDS*. Lippincott Williams and Wilkins; 2018. p. 73–80.
 21. Feria MG, Taborda NA, Hernandez JC, Rugeles MT. Efecto de la terapia con probióticos/ prebióticos sobre la reconstitución del tejido linfoide asociado a la mucosa gastrointestinal durante la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana-1.
 22. Villar-García J, Hernández JJ, Güerri-Fernández R, González A, Lerma E, Guelar A, et al. Effect of Probiotics (*Saccharomyces boulardii*) on Microbial Translocation and Inflammation in HIV-Treated Patients: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial [Internet]. 2014. Available from: www.jaids.com
 23. Stiksrud B, Nowak P, Nwosu FC, Kvale D, Thalme A, Sonnerborg A, et al. Reduced Levels of D-dimer and Changes in Gut Microbiota Composition After Probiotic Intervention in HIV-Infected Individuals on Stable ART [Internet]. 2015. Available from: www.bevital.no
 24. Miller H, Ferris R, Phelps BR. The effect of probiotics on CD4 counts among people living with HIV: A systematic review. Vol. 7, *Beneficial Microbes*. Wageningen Academic Publishers; 2016. p. 345–51.

25. Kazemi A, Djafarian K, Speakman JR, Sabour P, Soltani S, Shab-Bidar S. Effect of Probiotic Supplementation on CD4 Cell Count in HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 15, *Journal of Dietary Supplements*. Taylor and Francis Ltd; 2018. p. 776–88.
26. Athiyah AF, Brahmantya H, Dwiastuti S, Darma A, Puspitasari D, Husada D, et al. Effect of *Lactobacillus plantarum* IS-10506 on blood lipopolysaccharide level and immune response in HIV-infected children [Internet]. Vol. 11. 2019. Available from: <http://ijm.tums.ac.ir>
27. Tenore SDB, Avelino-Silva VI, Costa PR, Franco LM, Sabino EC, Kalil J, et al. Immune effects of *Lactobacillus casei* Shirota in treated HIV-infected patients with poor CD4+ T-cell recovery. *AIDS*. 2020 Mar 1;34(3):381–9.
28. Emadi-Koochak H, Siami Z, zebardast J, SeyedAlinaghi SA, Asadollahi-Amin A. Effect of probiotic consumption on increasing the CD4+ T cell counts among Iranian patients living with HIV: A double-blind randomized clinical trial. *Journal of Health Research*. 2019 Dec 6;34(2):123–33.
29. Lima VS de, Sousa AF de, Bezerra AN. Efeitos da suplementação com probióticos em pacientes com o vírus da imunodeficiência humana: revisão sistemática. *REVISTA CIÊNCIAS EM SAÚDE*. 2020 May 14;10(2):69–79.
30. Freiberg MS, Bebu I, Tracy R, So-Armah K, Okulicz J, Ganesan A, et al. D-dimer levels before HIV seroconversion remain elevated even after viral suppression and are associated with an increased risk of non-AIDS events. *PLoS ONE*. 2016 Apr 1;11(4).
31. Grund B, Baker J v., Deeks SG, Wolfson J, Wentworth D, Cozzi-Lepri A, et al. Relevance of interleukin-6 and D-dimer for serious non-AIDS morbidity and death among HIV-positive adults on suppressive antiretroviral therapy. *PLoS ONE*. 2016 May 1;11(5).