Universitat Oberta de Catalunya

uoc.edu

El consumo de alimentos fermentados y patologías respiratorias

Modalidad **REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

Trabajo Final de Máster
Máster Universitario de Nutrición y Salud

Autor/a: Daniel Morales Bordón
Tutor/a del TFM: Sandra Vidal

Fecha o Semestre de realización del trabajo: 2º Semestre 2021- 2022

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

Índice

Resumen 3

1. Introducción.....4

2. Objetivos.....7

2.1. Objetivo general:.....7

2.2. Objetivos específicos: 7

2.3. Preguntas investigables:.....8

3. Metodología.....8

4. Resultados.....10

4.1. Diferencias entre la composición de la microbiota respiratoria e intestinal de los individuos que cursan patologías respiratorias y los individuos sanos.....10

4.2. Efecto modulador y protector de la microbiota intestinal y respiratoria ante agentes infecciosos respiratorios. 14

4.3. Efectividad de la suplementación con probióticos frente a infecciones respiratorias recurrentes. 16

4.4. Efectividad frente a la hiperreactividad bronquial y las infecciones respiratorias de los probióticos administrados a partir del consumo de alimentos fermentados.....19

5. Discusión 32

6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación 35

6.1. Aplicabilidad 35

6.2. Nuevas líneas de investigación 35

7. Conclusiones.....37

8. Bibliografía.....38

Resumen

Esta revisión bibliográfica se ha centrado en la evaluación de la posibilidad de la influencia de la microbiota como estimulante de la inmunología local y la influencia sobre el desarrollo de afecciones respiratorias, como la bronquiolitis, bronquitis, asma y alergia. La tos es uno de los motivos de consulta más frecuentes en atención primaria de pediatría hasta los siete u ocho años de edad.

Se realizó una revisión de estudios científicos y revisiones sistemáticas en español e inglés, sobre la incidencia, epidemiología y fisiopatología de los cuadros respiratorios que cursan con hiperreactividad bronquial y síndromes asmáticos en niños, y se relacionó con la composición de la microbiota intestinal y respiratoria, así como la influencia de la variación de ésta sobre la incidencia y la fisiopatología de estos procesos. Buscado también evidencias sobre la eficacia de la administración de determinadas cepas de probióticos y el consumo de alimentos fermentados, para conseguir la variación de la microbiota deseada.

La microbiota intestinal, la microbiota respiratoria, el sistema inmune, los patógenos y alérgenos se encuentran en constante interacción, constituyendo un ecosistema que va a determinar en gran medida la patogenia e incidencia de procesos respiratorios mediados por virus y alérgenos.

Tanto los probióticos como ciertos alimentos fermentados serían fuente de microorganismos seguros y de identidad conocida, con amplios beneficios locales (a nivel intestinal) y sistémicos, con capacidad para influir en la composición de la microbiota intestinal, y esta a su vez en la respiratoria. Ejerciendo una modulación de la respuesta exagerada de las mucosas.

Palabras clave.

Microbiota pulmonar, eje intestino-pulmón, patologías respiratorias, bronquiolitis, alimentos fermentados, probióticos.

Abstract

This bibliographic study focuses on assessing the possibility of the influence of microbiota as an stimulant of local immunity and the influence on the development of respiratory diseases, such as bronchiolitis, bronchitis, asthma and allergy.

Cough is one of the most frequent causes for consultation in family practice and primary care for children up to eight years old.

We carried out a review of scientific studies and sistematic reviews on English and Spanish, about the impact, epidemiology and pathophysiology of respiratory cases which course includes bronchial hyperreactivity and asthmatic syndromes in children, and we related it with the composition of the gut and respiratory tract microbiótica, as well as with the impact of its variation on the influence and the pathophysiology of these processes. Searching also for the administration of certain probiotics and the consumption of fermented foods, in order to obtain the variation of the desired microbiota.

The gut and respiratory microbiome, the sistema inmune, the pathogenic agents and allergens interact constantly, constituting an ecosystem that will determine mostly the pathogenesis and the impact of respiratory processes mediated by viruses and allergens.

Both the probiotics and certain fermented foods would be a source of safe micro-organisms of known identity, with local large benefits (at intestinal level) y systemic, with the ability of influencing on the gut microbiome, and this, in turn, on the lung microbiome. Exerciting a modulation of the excesive answer of the mucous.

Key words

Lung microbiota, gut-lung axis, respiratory pathologies, bronchiolitis, fermented foods, probiotics.

1. Introducción

Uno de los mecanismos de defensa más evidentes para mantener la homeostasis y el buen funcionamiento respiratorio es la tos. Al mismo tiempo, es uno de los motivos de consulta más frecuentes en atención primaria de pediatría (1), constituyendo un factor estresante y angustioso para los padres, tanto si se presenta de forma aguda como crónica. Independientemente de su forma de presentación, las tres causas más comunes de la tos crónica en los niños son el asma, la bronquitis y la tos inespecífica que se resuelve espontáneamente (2, 3).

Asma, de forma general y coloquial es un cuadro clínico desencadenado por un neumoalérgeno, siendo utilizado a nivel médico como un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos que comparten manifestaciones semiológicas similares, pero de etiologías probablemente diferentes: alérgenos, cuadros de hipersensibilidad bronquial no mediados por alérgenos, bronquiolitis o bronquitis infecciosa, etc.(1,2). Por tanto, habitualmente las definiciones utilizadas son descriptivas de sus características clínicas y fisiopatológicas, cometiéndose también con frecuencia el error de encuadrar la denominación asma en un determinado cuadro mediado por alérgenos (1,2).

Según la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) se podría definir el asma como ‘’una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos, y que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable del flujo aéreo (4).

Aunque existe heterogeneidad en los orígenes de esta hipersensibilidad, hay evidencias de que el aumento en la prevalencia en las últimas décadas pudiera estar influenciado por la exposición medioambiental durante la infancia, de diferentes elementos como virus o contaminantes (5).

A finales de los años ochenta, Strackan postuló la “hipótesis de la higiene” (6). Encontrándose posteriormente, en diversos estudios la asociación entre la exposición precoz a situaciones medioambientales con elevada carga bacteriana (guarderías, perros en domicilio, granjas, etc.…) y la disminución del desarrollo de asma y alergias(6). Existiendo pues evidencia de factores medioambientales, que pudieran promover el asma en personas genéticamente predispuestas, o bien proteger de ella. Sigue siendo una incógnita los factores en la infancia que predisponga al asma, como por ejemplo cuadros de bronquiolitis tras la infección con virus respiratorio sincitial o Rinovirus (7)

Los humanos, al igual que el resto de especies animales y vegetales, vivimos en asociación con un amplio número de microorganismos, presentes en la mayor parte de nuestra anatomía. Incluso en regiones que se creía que eran estériles, se han encontrado la presencia de microorganismos. La piel, la boca, el sistema genitourinario, el tracto gastrointestinal, sistema respiratorio, etc... están dotados de poblaciones de microorganismos en régimen de mutualidad y simbiosis (8). A esta realidad, tradicionalmente se le había conocido con el concepto de flora comensal, evolucionando este término hasta microbiota, y conociendo al genoma colectivo de la microbiota como microbioma (8).

En base a esta perfecta relación simbiótica, se ha investigado activamente la composición de la microbiota y su rol en salud y enfermedad (8, 9, 10).

La microbiota gastrointestinal es adquirida rápidamente después del nacimiento, siendo relativamente estable a lo largo la vida, y jugando un papel esencial para la homeostasis humana. En el parto, el neonato deja el ambiente intrauterino libre de gérmenes, o con una baja carga microbiana, y entra en uno extrauterino altamente contaminado. El ambiente intrauterino estaba considerado hasta no hace mucho, un espacio estéril, sin embargo, se ha descrito la presencia de bacterias en la placenta, las membranas fetales y el líquido amniótico en partos eutócicos con nacimiento de niños sanos (11, 12, 13).

Los factores que influyen en este proceso de colonización son variados, la edad gestacional, el tipo y lugar del parto, la alimentación, la microbiota materna y factores genéticos, son algunos de ellos (11, 12, 13).

Por otro lado, en la microbiota respiratoria no se han evidenciado hasta ahora cambios influenciados por estos factores, siendo similar en los recién nacidos, independientemente del tipo de parto o de la edad gestacional, lo que sugiere que esta microbiota se pudiera adquirir intraútero, a diferencia de la intestinal que sí se afecta por estos factores. (11)

A diferencia de la microbiota intestinal, hasta no hace mucho tiempo las muestras de cultivo obtenidas distalmente a la glotis, el árbol bronquial y el pulmón han sido considerados estériles en el sujeto sano, y hasta que no se emplearon técnicas microbiológicas independientes del cultivo, no se evidenció que el árbol broncopulmonar alberga una gran cantidad de microorganismos, compuesto por bacterias, virus y hongos (15). Únicamente el 1% de esta microbiota crece en cultivo. Estas técnicas se suelen basar en el gen que codifica el ARN ribosómico (16S Rrna). El sujeto normal aloja una flora microbiana filogenéticamente diversa en el árbol broncopulmonar, con *firmicutes, bacteroidetes* y *proteobacteria* como sus filos más frecuentes.(10, 15, 16) En estudios mediante muestreo de orofaringe y lavado broncoalveolar por procedimientos distintos, dirigidos a imposibilitar la contaminación cruzada de las muestras, y realizados en el mismo día, han confirmado la similitud entre el microbioma de la orofaringe y el árbol broncopulmonar.(15) Sin embargo, también se han evidenciado diferencias, estando la microbiota del tracto respiratorio inferior menos estudiada que la del tracto respiratorio superior.(15, 17)

Se han descrito interacciones entre el microbioma pulmonar, el microbioma oral y el microbioma intestinal. (10, 15, 16, 17)

Considerando todo el tracto respiratorio un solo ecosistema que se extiende desde las cavidades nasal y oral hasta los alvéolos, en determinados estudios, se ha visto que la composición de la microbiota respiratoria, a lo largo de la vida, incluye gradientes y nichos que son modulados por la dispersión, retención y supervivencia y proliferación de las distintas colonias (18).

A medida que la microbiota se desarrolla, la interacción de ésta con el huésped trae como consecuencia el establecimiento de un sistema inmune intestinal único y distinto. Esta capacidad de modular el sistema inmunológico es motivo de investigación, como así también la interacción directa entre estas bacterias y el epitelio respiratorio y gastrointestinal, ya que tendrá un efecto a nivel celular con impacto sistémico, generando un perfil de citoquinas característico. (19, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 27)

Esta revisión bibliográfica se ha centrado en la evaluación de la posibilidad de la influencia de la microbiota como estimulante de la inmunología local y la influencia sobre el desarrollo de afecciones respiratorias, como la bronquiolitis, bronquitis, asma y alergia.

El microbioma intestinal desempeña un papel decisivo en la maduración de la respuesta inmunitaria. Pero también, el microbioma pulmonar puede desempeñar un papel importante en una respuesta inmunitaria basada en la mucosa (20). En la mucosa pulmonar, los cambios en el microbioma entre pacientes sanos y enfermos parecen ser evidente (20, 21, 22, 23, 24, 26, 27). Estas interacciones es lo que se conoce como eje intestino-pulmón, de gran importancia para mantener la microbiota normal, e influir en la respuesta inmune de ambas regiones (18, 22, 23, 24, 26).

La pérdida de la diversidad del microbioma respiratorio está evidenciado en las enfermedades respiratorias crónicas, así como alteración en el mismo en los procesos agudos. Por lo que podemos pensar que es muy posible que estos cambios en la composición del microbioma, sea un factor decisivo en la progresión de estos procesos (22, 23, 24, 28, 29).

La microbiota pulmonar está siendo reconocida como una piedra angular en la fisiopatología de numerosas enfermedades respiratorias (15, 16, 24, 26).

Por tanto, podemos deducir que el estudio del ARN bacteriano y la metagenómica, pueden ser capaz de aportar información funcional del microbioma respiratorio, de evidenciar interacciones entre virus, hongos y bacterias, y de facilitar el diseño de estudios de mecanismos dirigidos a conservar la flora microbiana, que actúa como mutualista y facilitadora de la funcionalidad del sistema respiratorio frente a los patógenos respiratorios (15, 29). Tal es el caso de la administración de probióticos como complementos alimentarios y el consumo de alimentos fermentados (25, 26, 30, 31, 32, 33, 34).

La dieta, especialmente la ingesta de fibra y alimentos fermentados, así como la administración de probióticos como complementos alimenticios, aumentarían el nivel sistémico de SCFA, influyendo en la respuesta inmune pulmonar y, por lo tanto, afectando a la progresión de los trastornos respiratorios (25, 26, 30, 31, 32, 33, 34).

Los alimentos fermentados son alimentos elaborados a partir del metabolismo microbiano, como consecuencia de la actividad enzimática sobre los componentes químicos de los alimentos (30). Los alimentos fermentados pueden clasificarse en base a los metabolitos y microorganismos involucrados, los diferentes sustratos alimentarios y los métodos de fermentación (31), pudiendo ser de origen vegetal o animal. Están disponibles principalmente en forma de encurtidos, jugos fermentados, productos lácteos y cárnicos (40).

Estas características y propiedades hacen que este tipo de alimentos constituyan un importante aporte de probióticos a la dieta de las personas, constituyendo en muchas ocasiones alimentos típicos de determinadas culturas, con gran valor etnográfico, por constituir una tecnología económica, que preserva el alimento, mejora su valor nutritivo, potencia sus propiedades organolépticas, y ayuda a mejorar la salud de quienes los consumen, mediante su influencia sobre la composición y diversidad de la microbiota intestina, y por ende respiratoria (25, 26, 30, 31, 32, 33, 34). El uso de estos alimentos dependerá de la disponibilidad de materias primas, la región y el origen étnico (40).

2. Objetivos

2.1. Objetivo general:

El objetivo general del proyecto es, mediante una revisión sistemática y exhaustiva de los estudios publicados en revistas indexadas, evidenciar la prevención de la hiperreactividad bronquial causadas por infecciones respiratorias en niños, mediante la modulación de la microbiota intestinal y respiratoria, con el consumo de determinadas cepas de probióticos.

2.2. Objetivos específicos:

- Describir las diferencias en la composición de la microbiota respiratoria de niños, que cursan con hiperreactividad bronquial los procesos respiratorios infecciosos.

- Buscar evidencias sobre el efecto modulador de la microbiota sobre la inflamación e hiperreactividad de las mucosas.

- Evidenciar la influencia de la administración de determinadas cepas de probióticos, sobre la composición de la microbiota respiratoria.

- Buscar evidencias sobre la eficacia de la administración de probióticos en la disminución de la incidencia de procesos respiratorios infecciosos.

- Evidenciar el efecto modulador del consumo de alimentos fermentados sobre el sistema inmune, disminuyendo los procesos de hiperreactividad de la mucosa respiratoria y procesos alérgicos.

2.3. Preguntas investigables:

Pregunta 1.- En base a los estudios realizados en el análisis de la microbióta, ¿existen alteraciones en la composición de la microbiota respiratoria e intestinal en los niños que cursan los procesos respiratorios infecciosos con hiperreactividad de la mucosa bronquial y los que se no?

Pregunta 2.- ¿Qué evidencia la bibliografía existe sobre el efecto modulador y protector de la microbiota intestinal y respiratoria ante los agentes infecciosos respiratorios?

Pregunta 3.- ¿Existen estudios que demuestren que la administración de probióticos protege a los niños de infecciones respiratorias recurrentes frente a los niños que no lo toman?

Pregunta 4.- ¿El consumo de alimentos fermentados puede aportar probióticos que puedan reducir la hiperractividad bronquial de niños, cuando cursan procesos respiratorios infecciosos, así como aportarles cierta protección frente a los mismos?

3. Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica de estudios científicos y revisiones sistemáticas en español e inglés, sobre la incidencia, epidemiología y fisiopatología de los cuadros respiratorios que cursan con hiperreactividad bronquial y síndromes asmáticos en niños, y se relacionó con la composición de la microbiótica intestinal y respiratoria, así como la influencia de la variación de ésta sobre la incidencia y la fisiopatología de estos procesos. Buscado también evidencias sobre la eficacia de la administración de determinadas cepas de probióticos y el consumo de alimentos fermentados, para conseguir la variación de la microbiota deseada.

Para ello se realizó la búsqueda en las bases de datos científicas de PubMed, Scielo, Reseachgate, Mendeley, NCBI (Centro Nacional de Información Biotecnológica), Google Academic y Elsevier.

El periodo de búsqueda fue desde marzo de 2022 a mayo del mismo año.

La metodología de la búsqueda y la selección de la información fue la siguiente:

- Para el análisis de las publicaciones sobre la etiofisiopatología de los cuadros respiratorios, la búsqueda se centró en aquellas publicaciones que contemplasen las distintas etiologías de este tipo de procesos, descartando los estudios que únicamente se centrasen en procesos secundarios a la exposición o sensibilidad a neumoalérgenos.

- Para el estudio de las publicaciones sobre la composición de la microbiota en estos procesos patológicos, la búsqueda no solo se centró en la microbiota intestinal, sino que también se realizó una búsqueda de publicaciones que describiesen la microbiota respiratoria, escasamente estudiada en comparación con la intestinal.

- Paralelamente se realizó la búsqueda sobre las evidencias publicadas en cuando a las interacciones de la microbiota y el sistema inmune, así como su influencia en procesos alérgicos, hiperreactivos, inflamatorios e infecciosos.

- Finalmente se realizó la búsqueda centrándose en la efectividad de la administración de probióticos y el consumo de productos fermentados, sobre la modulación del sistema inmune, y sobre la influencia de esta administración sobre la incidencia de procesos respiratorios infecciosos.

Los términos de búsqueda que se usaron versaron en torno a: microbiota pulmonar; eje intestino-pulmón; microbiota e inmunidad; probióticos; asma y microbiota; hiperreactividad bronquial y microbiota; VRS y microbiota; VRS y asma; Rinovirus y microbiota; Rinovirus y asma; virus respiratorios y asma; infecciones respiratorias y microbiota; sistema inmune y microbiota respiratoria. Se seleccionaron los artículos más recientes, priorizando los posteriores al año 2017 incluido, la inclusión de publicaciones anteriores respondió a necesidades de asentamiento de las bases teóricas del tema.

Las lecturas se realizaron de forma crítica, siguiendo los siguientes pasos:

1º Análisis de los datos identificativos de la publicación: título, autores, fecha de ubicación, medios en los que ha sido publicado e indexado, nivel de impacto, citaciones bibliográficas, número de veces citado, conflictos de interés, y si era posible, financiación.

2º Lectura del resumen y keywords

3º Lectura de la discusión y conclusiones

4º Búsqueda y entendimiento de los conceptos no comprendidos.

5º Reiteradas lecturas de la publicación, realizando comparativas con otras publicaciones con descripciones de los mismos términos.

6º Recopilación de los datos y conceptos obtenidos.

4. Resultados

La primera búsqueda para artículos relacionados con la microbiota pulmonar, y su relación con las enfermedades respiratorias y el sistema inmune, y presentó 6740 resultados, de los cuales se recuperaron 29 publicaciones, que presentaban información que cumplía con los criterios de búsqueda. Posteriormente, se realizó una segunda búsqueda para probióticos y alimentos fermentados que contuviesen las cepas probióticas evidenciadas en los artículos de la primera búsqueda, como potencialmente beneficiosas para el control de los procesos respiratorios infecciosos, y presentó 1500 resultados, de los cuales cumplieron con el criterio de búsqueda 15.

4.1. Diferencias entre la composición de la microbiota respiratoria e intestinal de los individuos que cursan patologías respiratorias y los individuos sanos.

La composición de la microbiota y su rol en salud y enfermedad se ha investigado activamente desde hace ya unos cuantos años (8, 9, 10).

Los estudios de secuenciación demostraron importantes diferencias en el microbioma pulmonar entre la salud y la enfermedad, y que las variaciones en el microbioma pulmonar participan en la patogenia de estas enfermedades, y sirven para utilizarlas como marcador de pronóstico y objetivo terapéutico (8, 9, 10, 20).

Según la bibliografía consultada, en la salud la microbiota pulmonar está compuesta por una baja densidad, pero una gran diversidad microbiómica, dominada *por Bacteroidetes, Firmicutes* y *Proteobacteria* (15, 16, 18, 20, 21, 22, 23, 24). Los géneros destacados en las vías respiratorias inferiores incluyeron *Prevotella*, *Veillonella* y *Streptococcus* (20).

El epitelio pulmonar está compuesto por distintos tipos de células y no es continuo desde el tracto respiratorio superior hasta los alvéolos. La temperatura, el moco, la sustancia surfactante pulmonar, la tensión de oxígeno o la disponibilidad de nutrientes tuvo, según los estudios, un impacto importante en el establecimiento y persistencia de las comunidades bacterianas (17, 18, 20). Estos factores forman parte de la fisiología del aparato respiratorio, y son fundamentales para mantener el equilibrio entre el pulmón y su microbiota (20).

Se pudo confirmar que la composición del microbioma pulmonar está determinado por tres factores:

- La inmigración microbiana: la inhalación de bacterias transportadas por el aire, la dispersión directa a lo largo de las superficies mucosas y la microaspiración fueron las principales vías migratorias de las colonias bacterianas responsables del establecimiento de la microbiota respiratoria (15, 16, 17, 18, 19, 20). Siendo la microaspiración la ruta dominante de inmigración dadas las similitudes en la composición de la comunidad entre la microbiota oral y pulmonar que se han encontrado (15, 16, 17, 18, 20). El flujo de líquido en forma de saliva desde la boca es constante, mientras que hay mucho menos flujo de líquido de la nariz a la garganta, es por ello por lo que la microbiota de individuos sanos es más parecida a la microbiota oral que la microbiota nasal (19, 20).
- La eliminación microbiana: se demostró que es un proceso activo que se logra mediante la acción mucociliar, la tos y las defensas inmunitarias del huésped (20).
- Las tasas relativas de reproducción de sus miembros: teniendo en cuenta los factores de crecimiento microbiano generales, las condiciones ambientales necesarias para el crecimiento microbiano dentro del tracto respiratorio eran las mismas que en cualquier otro sustrato, el pH, la temperatura, la disponibilidad de nutrientes y la tensión de oxígeno, además de la activación de las células inflamatorias del huésped. Los compuestos del huésped, como las mucinas, las citoquinas, las defensinas y las lactoferrinas, son la fuente de nutrientes disponible para las bacterias en los pulmones. Las variaciones regionales intrapulmonares también jugaban un papel crucial (20).

En base a estas consideraciones, se evidenció que, durante la enfermedad pulmonar, el equilibrio entre la inmigración y la eliminación se rompe, generando alteraciones en la microbiota pulmonar, ya que se favorecía a las bacterias que presentaban ventajas competitivas. Este desequilibrio conduce a una disminución en la diversidad del microbioma, pudiéndose asociar con la progresión de enfermedades pulmonares crónicas como el asma, o a cuadros clínicos de mayor complejidad durante la patogenia de infecciones del tracto respiratorio (20).

En la patogenia las enfermedades del tracto respiratorio, como infecciones virales, alergias o infecciones de los senos paranasales, la mucosidad y el flujo de líquido se ve aumentado en las vías aéreas, teniendo un efecto potencial para afectar el microbioma pulmonar (18).

Durante la homeostasis pulmonar, la capa de moco constituye una defensa eficaz contra las lesiones epiteliales. Cuando la producción de moco es excesiva, los estudios asociaron una mayor susceptibilidad a infecciones virales y alergias respiratorias (18, 20). Además, en estos estudios se demostró que la obstrucción provocada por el exceso en la producción de moco, y debido a la dificultad que representa para que los cilios transporten la mucosidad fuera de los pulmones, favorecía la selección de ciertas bacterias patógenas (18, 20). La explicación expuesta en estas publicaciones se basa en que las biopelículas bacterianas y fúngicas han surgido como un mecanismo de virulencia para patógenos oportunistas, incluidas *Pseudomonas aeruginosa* y especies de estafilococos (18, 20). Las biopelículas presentan una notable tolerancia a los antimicrobianos, permitiéndoles persistir en el huésped y evadir el sistema inmunitario (18, 20).

En cuanto a la disponibilidad de oxígeno, este estudio hace referencia a las diferencias en la tensión de oxígeno en función de la región pulmonar en la que encontremos, afectando a la dinámica poblacional bacteriana (20).

Los estudios consultados evidencian que los virus respiratorios alteran la dinámica de crecimiento microbiano al alterar las condiciones mencionadas anteriormente, constituyendo una causa importante de la exacerbaciones agudas de enfermedades pulmonares crónicas, generando una respuesta desregulada del huésped a la infección viral. Tal es el caso de un síndrome como el asma, dándose los cuadros de sibilancias característicos de los lactantes y niños cuando cursan estos procesos respiratorios infecciosos (15, 16, 17, 18, 20). Los agentes infecciosos asociados con estos eventos de sibilancias incluyen el *virus respiratorio sincitial* (RSV), el *rinovirus* humano, la *parainfluenza*, el *coronavirus* y otros virus (1, 2, 3, 4, 5, 20).

En base a los estudios consultados, en la mucosa pulmonar, los cambios en el microbioma entre pacientes sanos y enfermos parece ser evidente, e incluso en pacientes sanos, cambios en el microbioma se asocian con inflamación subclínica. (20, 21, 22, 23, 24, 26).

Según Christine M. Bassis et al (2015), que recogieron muestras de lavado oral, líquido de lavado broncoalveolar, hisopo nasal y aspirado gástrico de 28 sujetos sanos, identificando individuos con altos niveles de *Prevotella* en los pulmones, cuando a pesar de encontrarse en un estado sano aparente, cursaban una inflamación subclínica del tejido pulmonar (18).

Paralelamente, se ha visto que la presencia de *Haemophilus, Moraxella* y *Prevotella*, pueden inducir la activación de las células dendríticas derivadas de los monocitos, pero las bacterias patógenas *Haemophilus* y *Moraxella* asociadas con el asma y la

enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) inducen una producción de 3 a 5 veces mayor de la interleucina-23, interleucina-12p70 e interleucina-10, citocinas que la bacteria *Prevotella*, que son comensales (18). En los cocultivos encontraron que las especies de *Prevotella* podían reducir la interleucina-12p70 inducida por *Haemophilus influenzae*, pero no la interleucina-10 en las células dendríticas (18). En conclusión, estos estudios plantean la posibilidad de que la inflamación pulmonar subclínica asociada con la presencia de *Prevotella* pueda proteger los pulmones de respuestas inflamatorias excesivas (18, 19).

En sendas revisiones Li Chunxi (2020) y Liisa Lehtoranta (2020), muestran estudios que evidencian que la infección por influenza respiratoria también influenciaría la composición de la microbiota intestinal, no por un tropismo intestinal del virus de la *influenza*, sino por una mediación de células Th17 (24, 26).

La pérdida de la diversidad del microbioma respiratorio está evidenciada en las enfermedades respiratorias crónicas, así como alteración en el mismo en los procesos agudos. Por lo que podemos pensar que es muy posible que estos cambios en la composición del microbioma, sea un factor decisivo en la progresión de estos procesos, como así se ha evidenciado en la fibrosis pulmonar idiopática (23, 24) o en el asma (18, 22).

Por tanto, podemos deducir que el estudio del ARN bacteriano y la metagenómica, pueden ser capaz de aportar información funcional del microbioma respiratorio, de evidenciar interacciones entre virus, hongos y bacterias, y de facilitar el diseño de estudios de mecanismos dirigidos a conservar la flora microbiana, que actúa como mutualista y facilitadora de la funcionalidad del sistema respiratorio frente a los patógenos respiratorios (15).

La microbiota pulmonar está siendo reconocida como una piedra angular en la fisiopatología de numerosas enfermedades respiratorias (15, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 24).

4.2. Efecto modulador y protector de la microbiota intestinal y respiratoria ante agentes infecciosos respiratorios.

A medida que la microbiota se desarrolla, la interacción de ésta con el huésped trae como consecuencia el establecimiento de un sistema inmune intestinal único y distinto (11, 18). La discriminación mediante la estimulación del sistema inmune entre patógenos y organismos benignos, sin generar una respuesta inflamatoria excesiva que pudiera alterar la integridad de las mucosas, está relacionada con la interacción entre el epitelio intestinal, el sistema inmune y la microbiótica, dando lugar a un equilibrio con una supuesta capacidad moduladora (11, 18). Esta capacidad de modular el sistema inmunológico es motivo de investigación, como así también la interacción directa entre estas bacterias y el epitelio respiratorio y gastrointestinal, ya que tendrá un efecto a nivel celular con impacto sistémico, generando un perfil de citoquinas característico (16, 17, 18, 20).

El microbioma intestinal desempeña un papel decisivo en la maduración de la respuesta inmunitaria. Pero también, el microbioma pulmonar puede desempeñar un papel importante en una respuesta inmunitaria basada en la mucosa (20).

Las posibles interacciones entre las mucosas intestinal y pulmonar, constituiría un eje intestino-pulmón de gran importancia para mantener la microbiota normal, e influir en la respuesta inmune de ambas regiones. (18, 20, 21, 22, 23, 24, 26)

Un número cada vez mayor de estudios ha aportado pruebas de la intercomunicación que se produce entre la microbiota intestinal y los pulmones, denominada "eje intestino-pulmón". Al igual que en el intestino, la microbiota de las vías respiratorias en los pulmones sanos está dominada por las bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta: *Bacteroidetes*, *Firmicutes* y *Proteobacteria* (15, 16, 18, 20, 21, 22, 23, 24).

La producción de ácidos grasos de cadena corta se lleva a cabo a través de la fermentación bacteriana de carbohidratos no digeribles por parte de la microbiota intestinal (16, 17, 20). La microbiota intestinal influye en la composición microbiana dentro del pulmón no solo por la siembra directa de bacterias en las vías respiratorias, sino también por la distribución de los ácidos grasos de cadena corta (16, 17, 20), ejerciendo distintos efectos fisiológicos, actuando como enlace entre la microbiota y el sistema inmunitario, y desempeñando un papel clave en el mantenimiento de la

inmunidad de la mucosa (16, 17, 20). Los SCFA interactúan con las células inmunes y modulan su proliferación, diferenciación, activación y supervivencia en diferentes tejidos (16, 17, 20). La vía propuesta de esta interacción intestino-pulmón implica la entrada de la microbiota y sus productos desde las vías respiratorias a la mucosa intestinal. Estos son fagocitados y transferidos a los ganglios linfáticos mesentéricos por células presentadoras de antígenos que estimulan el cebado de las células B y T. Una vez activadas, estas células pueden volver a migrar al sitio original o a ubicaciones distales, como el epitelio pulmonar, donde pueden actuar directamente sobre su objetivo (16, 17, 20). Otra vía propuesta implica la migración directa de productos bacterianos desde la mucosa intestinal a los pulmones a través del torrente sanguíneo donde actúan para estimular el sistema inmunitario. Se ha demostrado que la composición de una microbiota intestinal estable influye en la inmunidad pulmonar (18, 20, 21, 22, 23, 24, 26).

4.3. Efectividad de la suplementación con probióticos frente a infecciones respiratorias recurrentes.

Los probióticos se consumen principalmente por vía oral en forma de suplementos dietéticos y alimentos fermentados. Por lo tanto, su principal sitio de acción es el tracto gastrointestinal (26).

La suplementación de la dieta con probióticos tiene efectos directos e indirectos sobre el consumidor (32):

- Los efectos directos se localizan a nivel del tracto gastrointestinal, relacionada con la modulación de las colonias bacterianas residentes y la producción de vitaminas y ácidos grasos de cadena corta (32). Además, al estar el intestino delgado naturalmente expuesto a microbios y nutrientes, parece jugar un papel importante en la estimulación inmunológica por parte de los probióticos (26).

- Los efectos indirectos se describen en localizaciones externas al tracto gastrointestinal, entre las que se incluyen los pulmones. (18, 22, 23, 24, 26, 32). La evidencia hace sospechar que los efectos indirectos resultan de un impacto sobre la inmunidad, a través de cambios en los mediadores inflamatorios como las citoquinas tanto a nivel local como en el tracto gastrointestinal. El papel de

los ácidos grasos de cadena corta producidos por la microbiota parece ser decisivo, aunque los estudios reflejan todavía lagunas en cuanto a los mecanismo concretos por los que los ácidos grasos de cadena corta influyen en estos procesos (16, 17, 20, 26). Aunque estos mecanismos en general son específicos de la cepa, los probióticos también comparten mecanismos comunes de estimulación inmunológica, como la secreción de metabolitos, como es el caso de los ácidos grasos de cadena corta (26). Además, se ha demostrado que los linfocitos circulan entre los tejidos mucosos, por lo que los efectos estimulantes de la mucosa local pueden influir en las respuestas inmunitarias de las mucosas de otros tejidos y contribuir a la inmunidad antiviral. (26)

El potencial de los probióticos para controlar la inflamación alérgica a una edad temprana se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (32). Los resultados proporcionaron la primera demostración clínica de cepas probióticas específicas que modifican los cambios relacionados con la inflamación alérgica. En este mismo estudio se proporcionó datos, que indicaron que los probióticos pueden contrarrestar las respuestas inflamatorias más allá del medio intestinal (26, 32). Los efectos combinados de estas cepas probióticas han sido demostrados en sucesivas publicaciones. (26, 30, 31, 32, 33).

Tal y como describen Liisa Lehtoranta et al (2020), se ha visto que los efectos de los probióticos sobre la función inmunitaria están relacionados con las interacciones entre las estructuras celulares bacterianas y los receptores involucrados en la respuesta inmune, localizados en las células epiteliales e inmunológicas del huésped, tal es el ejemplo de los TLR (Receptores tipo Toll) o los RIG-I (receptores similares al Gen I inducido por ácido retinoico) (26).

En lo que se refiere las infecciones del tracto respiratorio, Liisa Lehtoranta et al (2020) reseña que el consumo de probióticos por vía oral puede provocar efectos sistémicos en el tracto gastrointestinal a través del "eje intestino-pulmón" mediante la modulación de la función inmunitaria de la mucosa (26). Este mecanismo fue descrito por muchas otras publicaciones en lo que se refiere a la microbiota (18, 22, 23, 24, 32).

La mayoría de los probióticos son bacterias del ácido láctico, pertenecientes a *Lactobacillus* spp. (ahora con una nueva taxonomía que incluye *Lacticaseibacillus* spp., *Lactiplantibacillus* spp., *Levilactobacillus* spp., *Ligilactobacillus* spp., *Limosilactibacillus* spp., *Bifidobacterium* spp, *Propionibacterium* spp y *Bacillus*spp (26).

Una de las dudas sobre el uso de los probióticos fue la posibilidad potencial de estas sepas para desencadenar un proceso patológico cuando se administraban en forma de complemento dietético, ya que algunas de ellas podían desencadenarlas en determinadas condiciones. Por ello, la seguridad de una determinada cepa, para su comercialización y declaración de propiedades saludables ha de ser evaluada exhaustivamente, en ensayos *in vitro* e *in vivo* sobre modelos animales (36).

Durante mucho tiempo, las bacterias del ácido láctico tradicionales se han considerado seguras y adecuadas para el consumo humano, ya que se han asociado muy pocos casos de infección con estas bacterias, y varios estudios publicados han abordado específicamente su seguridad (36, 37, 38).

En general Liisa Lehtoranta et al (2020), describe que los estudios *in vitro* indican que los probióticos pueden estimular vías inmunitarias innatas similares a los virus respiratorios y modular las respuestas inmunitarias inducidas por virus (26).

Las cepas involucradas en estas propiedades fueron:

- *Lactobacillus acidophilus* NCFM y *L. acidophilus* X37
- *Lactobacillus gasseri* SBT2055
- *Lacticaseibacillus rhamnosus*, GG y LC705
- *Lacticaseibacillus casei* CRL431
- *Lactiplantibacillus plantarum* subsp. *Plantarum*
- *Latilactobacillus sakei, Weissella cibaria*
- *Enterococcus faecium*

En los estudios sobre animales, se ha demostrado que diferentes cepas probióticas son efectivas frente a diferentes virus respiratorios, incluidos los virus de la influenza y el rinovirus, reduciendo la mortalidad, mejorando el control inmunológico y la respuesta inflamatoria, reduciendo la replicación viral, aumentando la expresión de los genes antivirales en la prevención del contagio. (26)

Estas son las cepas involucradas:

- *Lacticaseibacillus paracasei* subsp. *Paracasei* CNCM-I-1518
- *L. paracasei* MCC1849
- *L. gasseri* LG2055

- *Bifidobacterium longum* MM-2, *B.*
- *Bifidobacterium* (*B. bifidum*)

A nivel clínico, Los resultados del análisis realizado por Hao et al (2015) mostraron que las cepas probióticas más efectivas en los resultados clínicos relacionados con las infecciones del tracto respiratorio fueron:

- *L. rhamnosus* GG en cuanto a la duración de las infecciones del tracto respiratorio.
- *L. acidophilus* NCFM como suplemento único y en combinación con *B. lactis* Bi-07 en la duración de la infección respiratoria y de la terapia antibiótica. La primera cepa fue reseñada in vitro in su capacidad para inducir vías de señalización de interferón antiviral (25, 26)

Los metanálisis que combinaron datos de ensayos clínicos realizados con niños, adultos y ancianos muestran que el uso de probióticos es más beneficioso que el placebo para reducir la cantidad de participantes que experimentan procesos respiratorios agudos, lo que redujo las tasas de prescripción de antibióticos, mejoró la calidad de vida de los individuos y disminuyó el absentismo escolar debido a este tipo de procesos patológicos (25, 26).

4.4. Efectividad frente a la hiperreactividad bronquial y las infecciones respiratorias de los probióticos administrados a partir del consumo de alimentos fermentados.

La dieta, especialmente la ingesta de fibra, que aumenta el nivel sistémico de ácidos grasos de cadena corta, o de probióticos influyen en la respuesta inmune pulmonar y, por lo tanto, afectan la progresión de los trastornos respiratorios (24, 26, 39).

Los alimentos fermentados son alimentos que se han transformado a través del crecimiento microbiano deseado de bacterias, levaduras y hongos, como consecuencia de la actividad enzimática del metabolismo de estos microorganismos sobre los componentes químicos de los alimentos (30, 40). En función de los ingredientes alimenticios que se utilicen y de los microorganismos fermentadores, se obtendrán diferentes fermentos, originando gran cantidad de alimentos diferentes, con presentaciones y propiedades organolépticas diferentes. Los alimentos fermentados pueden clasificarse en base a los metabolitos y microorganismos involucrados, los diferentes sustratos alimentarios y los métodos de fermentación (31), pudiendo ser de origen vegetal o animal. Están disponibles principalmente en forma de encurtidos, jugos fermentados, productos lácteos y cárnicos (40).

Estas características y propiedades hacen que este tipo de alimentos constituyan un importante aporte a la dieta de las personas en muchas culturas, con un gran valor etnográfico, ya que además de constituir un método económico de conservación del alimento, mejora su valor nutritivo, potencia sus propiedades organolépticas, y ayuda a mejorar la salud de quienes los consumen (31, 32, 33). El uso de estos alimentos dependerá de la disponibilidad de materias primas, la región y el origen étnico (40).

Las actividades funcionales de los microorganismos en los alimentos fermentados incluyen la actividad probiótica potencial, la mejora de la seguridad alimentaria y la biodisponibilidad de los nutrientes como vitaminas y minerales, la producción de compuestos antioxidantes y antimicrobianos, la síntesis de compuestos bioactivos y nutritivos, y la modulación de la microbiota intestinal y el sistema inmunitario (30, 40).

Periyanaina Kesika et al (2022) y Anna Debinska et al(2022) referenciaron que los alimentos fermentados contienen microorganismos funcionales vivos en cantidades elevadas, que oscilan entre al menos 10^6 y 10^9 células microbianas por gramo (30, 41).

Estas mismas revisiones sugieren que es necesario 10^{10} células microbianas para cambiar el microbiota intestinal y proporcionar beneficios potenciales para la salud (30, 41). Por lo tanto, se puede suponer que la ingesta de estos alimentos fermentados con tal cantidad de células microbianas con propiedades probióticas, podría afectar al epitelio intestinal y al sistema inmunitario de forma comparable a la descrita para las cepas administradas en forma de complementos alimenticios probióticos.

Generalmente las bacterias que participan en la fermentación de este tipo de alimentos son las bacterias del ácido láctico de varios géneros, incluidos *Lactobacillus, Streptococcus* y *Leuconostoc* predominan en los alimentos fermentados, así como levaduras y hongos.

- *Leuconostoc mesenteroides*
- *Lacticaseibacillus plantarum*
- *Lacticaseibacillus acidophilus*
- *Lacticaseibacillus Ramnhosus*
- *Lactiplantibacillus plantarum*
- *Bacillus siamensis,*
- *Aspergillus s*p.
- *Bacillus* sp
- *Halomonas* sp.
- *Kocuria* sp.
- *Saccharomyces cerevisiae,*

Se han evidenciado efectos sobre el sistema inmunológico, modulando la respuesta frente a alérgenos o infecciones (30, 31, 32), o produciendo metabolitos con efectos antivirales (30, 32, 33). Al igual que los productos probióticos, estimulan y modulan la respuesta inmune aumentando los niveles de interferón (INF-α e INF-β) e interleucina (IL-6), así como la secreción de citocinas IL-2, IL-12 e IFN-γ (19, 21, 22).

A continuación, se muestra una tabla (Tabla 1) referenciada por Periyanaina Kesika et al (2022) donde se muestran los resultados de estudios realizados durante los años 2003, 2010, 2017 y 2020 (40).

Tabla 1: Estudios realizados durante los años 2003, 2010, 2017 y 2020. Fuente: Periyanaina Kesika et al (2022)

Tipo de estudio	Alimento Fermentado	Microorganismos con efecto probiótico	Sujetos muestra	Propiedades probióticas
Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado.	Leche fermentada que contienía probiótico	*L. rhamnosus* GG	Niños sanos	- ↓ Riesgo de infecciones del tracto respiratorio - ↓ Duración de la infección
Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado.	B ebida láctea fermentada que contenía probiótico (Actimel ®)	Probiótico: - *L. casei* DN-114 001; Cultivos convencionales: - *L.delbrueckii* subsp. *Bulgaricus* - *S. thermophilus*	Trabajadores por turnos	- ↓ Incidencia de infecciones comunes - ↑ Recuento y actividad de neutrófilos, leucocitos y células NK
Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	Leche fermentada que contenía probiótico	*L. casei* cepa Shirota	Sujetos de edad avanzada	- ↓ Duración de las URTI
Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.	Yogur fermentado que contenía probióticos	Probiótico: - *L.delbrueckii* subsp.*Bulgaricus* OLL1073R-1 Cultivo iniciador: *S.thermophilus*	Sujetos de edad avanzada	- ↑ Actividad de las células NK - ↓ Riesgo de resfriado común
Ensayo prospectivo abierto	Leche fermentada que contenía probióticos	- *Lactobacillus* GG (ATCC 53103) - *Bifidobacterium* sp. B420 - *Lactobacillus acidophilus* 145 - *S. thermophilus*	Pacientes portadores de bacterias potencialmente patógenas en su cavidad nasal	- ↓ Bacterias patógenas nasales
Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado.	Bebida láctea fermentada que contenía probiótico (Actimel®)	Probiótico: - *L. casei* DN-114 001 Cultivos iniciadores: - *L. delbrueckii* subsp. *Bulgaricus* - *S. thermophilus*	Sujetos de edad avanzada	- ↓ Incidencia de infecciones comunes - ↓ Duración y episodios de infecciones del tracto respiratorio

Tipo de estudio	Alimento Fermentado	Microorganismos con efecto probiótico	Sujetos muestra	Propiedades probióticas
Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado.	Bebida láctea fermentada que contenía probiótico (Actimel®)	- *L. casei* DN-114 001 Cultivos iniciadores: - *L. delbrueckii* subsp. *Bulgaricus* - *S. thermophilus*	Niños sanos	- ↓ Incidencia de infecciones comunes
Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado.	Leche de vaca fermentada	- *L. paracasei* CBA L74 (muerto por calor)	Niños sanos	- ↓ Gastroenteritis aguda - ↓ infecciones del tracto respiratorio
Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado.	Leche de vaca fermentada y producto de arroz fermentado	- *L. paracasei* CBA L74 (muerto por calor)	Niños sanos	↓ Incidencia de infecciones comunes ↓ infecciones del tracto respiratorio - ↑ inmunidad
Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado.	Leche fermentada que contiene probiótico	- *L. casei* cepa Shirota	Trabajadores de oficina saludables	- ↓ Incidencia y síntomas de infecciones del tracto respiratorio - ↑ Niveles de cortisol salival en el grupo de probióticos y de control
juicio archivado controlado	Leche fermentada que contenía probiótico	- *L. casei* cepa Shirota	Niños	- ↓ Estreñimiento - ↓ Incidencia de diarrea - ↓ Infección respiratoria aguda

Tal y como describen Gabriel Vinderola y Gonzalo Pérez-Marc (2021), los alimentos fermentados de forma doméstica, mediante métodos tradicionales, en distintas partes del mundo, no contienen una microbiota definida, ya que se elaboran a partir de las fermentaciones espontánea del material de partida, con las bacterias y levaduras naturalmente presentes en el sustrato, tal es el ejemplo del kéfir de leche, el kéfir de agua, la kombucha, el chucrut o el kimchi (42). Estos alimentos fermentados están integrados por un número variable de especies y cepas de bacterias lácticas, bacterias acéticas y levaduras, según el caso (42).

Existen estudios que han caracterizado parte de la comunidad bacteriana de alguno de estos alimentos, su impacto sobre la microbiota y la evidencia que se tiene sobre los efectos sobre salud (30, 40, 41, 43):

- El kefir: Es un fermento lácteo consistente en unos granos constituidos por levaduras simbióticas que fermentan la lactosa (*Kluyveromyces marxianus*), levaduras que no fermentan la lactosa (*Saccharomyces cerevisiae, Saccharomyces unisporus*) y bacterias productoras de ácido láctico y acético, alojadas dentro de una matriz de polisacáridos y proteínas a la que se denomina kefirán.

Se ha identificado una amplia gama de especies microbianas en los granos de kéfir, que incluyen:

- *Lactocaseibacillus brevis*
- *L. Bulgaricus*
- *L. paracasei*
- *L. helveticus*
- *L. kefiranofaciens*
- *L. plantarum*
- *L. kefiri*
- *Lactococcus lactis*
- *Streprotcoccus thermophiles*
- *Acetobacter lovaniensis*
- *Acetobacter orientalis*
- *Saccharomyces cerevisiae*
- *S. unisporus*
- *Candida Kefyr*
- *Kluyveromyces marxianus*
- *Leuconostoc mesenteroides.*

Tras la fermentación, la composición microbiana del kéfir puede cambiar, siendo el *L. kefiri* el mayoritario con el 80 % de todas las especies de *Lactobacillus* en la bebida fermentada final, a pesar de que no es una especie predominante de Lactobacillus en el cultivo iniciador de granos de kéfir (43).

Los estudios in vitro han demostrado que el kéfir exhibe actividad antimicrobiana contra *Candida albicans*, *Salmonella typhi*, *Salmonella enterica*, *Shigella sonnei*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecalis* y *Staphylococcus aureus* (43).

Anna Dębińska y Barbara Sozańska (2022) referenciaron que las leches fermentadas probióticas como el kéfir, que contiene cepas de *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus paracasei* mitigan la alergia respiratoria en ratones adultos BALB/c sensibilizados con ovoalbúmina (30).

Además, estas mismas investigadoras referenciaron estudios que demostraban claramente que *Lb. Kefiranofaciens* es capaz de suprimir las características del fenotipo asmático disminuyendo la inflamación de las vías respiratorias, la infiltración de eosinófilos en el pulmón, la hipersecreción de moco y la hiperplasia de las células caliciformes y del músculo liso en ratones con asma.

Kefir y sus cepas constituyentes, en particular *Lb. Kefiranofaciens*, también han sido referenciadas en estudios con animales (30), evidenciando que modulan la composición de la microbiota intestinal al estimular el crecimiento de *Lactobacillus*, *Lactococcus* y *Bifidobacterium* y la disminución en la abundancia de *Proteobacteria* y *Enterobacteriaceae*. Además, el consumo de kéfir alteró la relación *Firmicutes/Bacteroidetes* que se ha asociado con el mantenimiento de la homeostasis (30).

Anna Dębińska y Barbara Sozańska (2022) referenciaron:

- Un estudio experimental en un modelo murino de alergia al polen que evidenció que el *Lactobacillus helveticus* LH2171 disminuyó significativamente los niveles de IgE inducida por antígeno e IgE total en la sangre. Inhibió también la proliferación de células inmunitarias y la secreción de citoquinas en el ganglio linfático submandibular (30)

- En un análisis posterior utilizando un modelo murino para la alergia al polen reveló que *Lactobacillus helveticus* LH2171 suprime los síntomas de la alergia al polen, como son la frecuencia de los estornudos y el rascado de la cara. Sin embargo, este alivio de síntomas no estuvo acompañado de la disminución en la producción de IgE específica de antígeno (30)

- Otro estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y realizado en pacientes adultos con alergia a los ácaros o al polvo doméstico, indicó que el consumo diario de fermento lacteo como el kéfir durante 12 semanas, con la cepa *Lactobacillus helveticus* LH2171 redujo significativamente los síntomas oculares y nasales y el número de estornudos. (30)

- En otro ensayo clínico aleatorizado más reciente, se evidenció que la ingestión diaria durante 16 semanas, de leche fermentada como el kéfir, que contenía *Lactobacillus helveticus* LH2171 mejoró las molestias nasales y la congestión en sujetos con alergia perenne. Los recuentos de eosinófilos nasales y sanguíneos y la dinámica de los eosinófilos se redujeron notablemente en el grupo con

consumió *Lactobacillus helveticus* LH217, en comparación con el grupo de placebo (30).

- El chucrut: es un fermento vegetal producido a partir de una combinación de repollo triturado y 2,3 %-3,0 % de sal, que se deja fermentar espontáneamente, generalmente con *Leuconostoc* spp., *Lactobacillus* spp. Y *Pediococcus* spp. El bajo pH del producto final da como resultado un repollo en conserva (43).

Se ha demostrado, a través de técnicas dependientes del cultivo, que el chucrut (hecho en casa y comprado en tiendas) contiene (43, 44):

- *Lactocaseibacillus casei*
- *L. delbrueckii*
- *L. sakei*
- *L. curvatus*
- *L. plantarum*
- *L. brevis*
- *Lactococcus lactis*
- *Bifidobacterium dentium*
- *Enterococcus faecalis*
- *Staphylococcus epidermidis*
- *Weissella confusa*
- *Enterobacteriaceae*.

La adición de un cultivo iniciador de *Lactobacillus casei*11MZ-5-1 produjo un chucrut que contenía predominantemente *Lactobacillus* y *Lactococcus*, en comparación con el chucrut espontáneo que, junto con Lactococcus y Lactobacillus, también contenía una cantidad significativa de *Enterobacter y Pseudomonas* y era más variable en su composición microbiana. También se ha demostrado que el chucrut contiene predominantemente *Leuconostoc* y *Lactobacillus* spp. (43)

Se han referenciado evidencias con un efecto inmunomodulador sobre ensayos en ratones BALB/c y sensibilizados con ovoalbúmina, del *Lactococcus lactis* A17 aislado de repollo fermentado (30). Además, *Lactobacillus plantarum* extraído del chucrut chino tradicional Paocai, inhibió la infiltración inducida por alérgenos de las células inflamatorias en los tejidos pulmonares de ratones BALB/c *in vivo* (30).

- Kimchi: es un fermento vegetal a partir de col china y/o rábanos y varios ingredientes aromatizantes (p. ej. chile, pimiento, ajo, cebolla, jengibre), condimentos (p. ej., sal, salsa de soja, semillas de sésamo) y otros alimentos adicionales (p. ej., zanahoria, manzana, pera, gambas).

La fermentación ocurre espontáneamente por los microorganismos que se encuentran naturalmente en el repollo y en el resto de ingredientes (44). Existen también cultivos iniciadores que pueden usarse para la producción comercial de kimchi. Los criterios para la selección de cultivos iniciadores incluyen las propiedades potenciales sobre la salud que pueda tener, siendo las bacterias del ácido láctico la preponderantes, como Leuconostoc *mesenteroides, Ln. Citreum* y *Lactocaseibacillus plantarum* que se han aplicado con éxito como cultivos iniciadores para la preparación de kimchi (44).

Antes de la fermentación, contiene una gran variedad especies bacterianas de los géneros *Leuconostoc, Lactobacillus, Pseudomonas, Pantoea* y *Weissella* (43). Sin embargo, una vez que ha comenzado la fermentación, la diversidad bacteriana disminuye y la comunidad bacteriana es rápidamente dominada por el género *Leuconostoc* en solo tres días de fermentación (43). Dentro de este género, *Leuconostoc citreum* es la especie más abundante antes de la fermentación, pero está presente solo en una proporción menor después de tres días de fermentación, momento en el que *Leuconostoc gasicomitatum* y *Leuconostoc gelidum* se vuelven dominantes. Como el kimchi puede contener una variedad de ingredientes, la composición microbiana varía según el tipo y la cantidad de los alimentos incluidos. Por ejemplo, se ha encontrado una mayor concentración de Lactobacillus cuando el kimchi contiene una mayor cantidad de ajo, mientras que la adición de pimiento rojo en polvo conduce a proporciones más altas de *Weissella* y más bajas de *Leuconostoc* y *Lactobacillus*. Varios géneros de arqueas (p. ej., *Halococcus, Natronococcus*) y levaduras (p. ej., *Saccharomyces, Candida, Trichosporon*) también se han identificado en el kimchi comercialmente disponible (43)

Las especies de bacterias del ácido láctico que según Michelle A. Zabat et al (2018) participaron en el consorcio microbiano durante la fermentación del kimchi de forma estable, son (44):

- Leuconostoc *carnosum*
- *Ln. Mesenteroides*
- *Ln. gelidum*
- *Ln. lactis*

- *W.eissella confusa*
- *Lactocaseibacillus. Plantarum*
- *Lb. Sakei*

De forma esporádica:

- *Leuconostoc citreum*
- *Ln. gasicomitatum*
- *Ln. kimchi*
- *Weissella koreensis*
- *W. cibaria*
- *Lactocaseibacillus Spicheri*
- *Lb. parabrevis*
- *Lb. Brevis*
- *Lb. Curvatus*

Un estudio en humanos demostró que el consumo de kimchi fermentado durante 8 semanas provocó cambios en la expresión de genes relacionados con las vías metabólicas y la inmunidad (43)

En humanos, un estudio no aleatorio de 6 personas en Corea del Sur mostró que el consumo de 300 g/día de kimchi durante 4 semanas aumentó las concentraciones de *Lactobacillus y Leuconostoc* en las heces, y disminuyó el pH de las heces, en comparación con 60 g/día de kimchi (43).

Según Anna D´ebinska (2022) *Lactobacillus plantarum* El K-1 aislado del kimchi, pudo mitigar las enfermedades alérgicas, como la anafilaxia, la dermatitis atópica y la rinitis, entre otras (30).

Se observó que *Lactobacillus sakei*, otra cepa probiótica extraída del kimchi, restaura la epidermis de la piel, disminuye las lesiones cutáneas y reduce el nivel de IgE en modelos de ratón *in vivo* de dermatitis atópica inducida por dinitrochlorobenzene (30).

- La Kombucha: La kombucha tradicional se produce a través de la fermentación aeróbica de té negro (también se puede usar té verde) y azúcar blanca mediante una combinación de bacterias y levaduras, conocida como cultivo simbiótico de bacterias y levaduras (SCOBY). La composición microbiana y de metabolitos de la kombucha varía según la composición exacta del SCOBY, el tipo y la concentración de té y azúcar, las concentraciones de oxígeno, el tiempo de fermentación, la temperatura y el almacenamiento duración.

Las especies bacterianas y fúngicas que constituyen el SCOBY suelen incluir bacterias del ácido acético (*Acetobacter*,*Gluconobacter*), bacterias del ácido láctico (*Lactobacillus*, *Lactococcus*) y levaduras (*Saccharomyces, Zygosaccharomyces*) después de la fermentación, los géneros *Candida* y *Zygosaccharomyces* son las levaduras predominantes en la kombucha, mientras que *Komagataeibacter*, *Lyngbya*, *Gluconobacter*, *Lactobacilli* y *Bifidobacteria* son los géneros bacterianos más abundantes (43).

No hay estudios publicados que exploren el efecto del consumo de kombucha en la composición o función de la microbiota gastrointestinal en animales o humanos. Curiosamente, se ha demostrado que la kombucha tiene efectos antimicrobianos in vitro (43).

Las bacterias que se encuentran comúnmente en la kombucha incluyen las bacterias del ácido acético que pertenecen a los géneros *Acetobacter, Gluconacetobacter* y *Gluconobacter*, así como bacterias del ácido láctico. La mayoría de las levaduras asociadas con la kombucha son especies de *Saccharomyces*, aunque también pueden estar presentes otros géneros de levaduras (41).

Tabla 2: Descripción y contenido microbiano de alimentos fermentados comunes (43). Fuente: Eirini Dimidi (2019)

Fermento	Fuente de microorganismos	Microorganismos identificados en el producto final *
kéfir	Cultura inicial	*Lactobacillus kefiri* *Lactobacillus paracasei* *Lactobacillus parabuchneri* *Lactobacillus casei* *Lactobacillus lactis* *Lactococcus lactis* *Acetobacter lovaniensis* *Kluyveromyces Lactis* *Saccharomyces cerevisiae*
Kombucha	Cultura inicial	*Komagataeibacter xylinus* *Saccharomyces cerevisiae* *Zygosaccharomyces bailii* *Brettanomyces bruxellensis* *Acetobacter pasteurianus* *Acetobacter aceti* *Saccharomyces cerevisiae* *Zygosaccharomyces bailii* *Brettanomyces bruxellensis* *Acetobacter xylinum* *Zygosaccharomyces* spp., *Acetobacter* *Gluconacetobacter*
Chucrut	Espontáneo	*Lactobacillus sakei* *L. plantarum* *Candidatus accumulibacter phosphatis* *Thermatoga* spp. *Pseudomonas rhizosphaerae* *L. hokkaidonensis* *L. rhamnosus* *Leuconostoc carnosum* *Clostridium saccharobutyrilicum* *Rahnella aquatillis*

Fermento	Fuente de microorganismos	Microorganismos identificados en el producto final *
		Citrobacter freundii
		Enterobacter cloacae
		Bifidobacterium dentium
		Enterococcus faecalis
		Lactobacillus casei
		Lactobacillus delbrueckii
		Staphylococcus epidermidis
		Lactobacillus curvatus
		Lactobacillus brevis
		Weissella confusa
		Lactococcus lactis
		Enterobacteriaceae
		Leuconostoc spp.
		Yarrowia brassicae
Kimchi	Espontáneo, añadido comercialmente	*Leuconostoc gasicomitatum*
		Leuconostoc gelidum
		Leuconostoc mesenteroides
		Weissella koreensis
		Weissella confuse
		Lactobacillus sakei
		Lactobacillus plantarum
		Lactobacillus curvatus
		Trichosporon domesticum
		Trichosporon loubieri
		Saccharomyces unisporus
		Pichia kluyveri

5. Discusión

Esta revisión sistemática examinó la evidencia existente en la literatura científica, de las interacciones e influencias de la microbiota intestinal y respiratoria sobre la incidencia y patogenia de los procesos respiratorio, en concreto con la hiperreactividad de la mucosa respiratoria durante el curso de estas patologías.

Para ello, se marcó una trazabilidad de búsqueda consistente en una línea de investigación bastante clara y coherente, constituyendo una de las fortalezas del estudio. Esta linea de investigación consistió, en primer lugar en demostrar que existen diferencias en la microbiota intestinal y respiratoria de los niños con procesos respiratorios que cursan con inmunorreactividad exagerada o hiperreactividad, y que les llevan a tener cuadros asmáticos durante el curso de los mismo, frente a los que los cursaban con menor inmunorreactividad; en segundo lugar se trató de encontrar evidencias sobre el efecto de la administración de probióticos contenidos en los alimentos fermentados sobre la composición de la microbiota; y en tercer lugar evidenciar si estos cambios en la microbiota son capaces de inducir a que estos niños a cursar los procesos respiratorios con una menor incidencia y menor hiperreactividad de las mucosas.

Los estudios consultados coinciden en que la microbiota intestinal, la microbiota respiratoria, el sistema inmune, los patógenos y alérgenos se encuentran en constante interacción, constituyendo un ecosistema que va a determinar en gran medida la patogenia e incidencia de procesos respiratorios mediados por virus y alérgenos (15, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 24).

Existen estudios que han caracterizado parte de la comunidad bacteriana de alguno de estos alimentos, su impacto sobre la microbiota y sobre la salud (30, 40, 41, 43).

La existencia de un eje intestino-pulmón en lo relativo a la microbiota y a sus efectos sobre los mediadores inflamatorios y moléculas bioactivas como los ácidos grasos de cadena corta, está evidenciada a lo largo de toda esta revisión (16, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 26).

Tanto los probióticos, como ciertos alimentos fermentados como el kimchi, el kéfir o la combucha, serían fuente de microorganismos seguros y de identidad conocida, con amplios beneficios locales (a nivel intestinal) y sistémicos, entre los que incluiríamos la modulación de la reactividad bronquial en los procesos respiratorios, así como la protección frente a determinados virus respiratorios, como la *influenza* o *rinovirus* (24, 26).

Los efectos biológicos, y en particular las propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras de los alimentos fermentados, están asociados con un alto contenido de microorganismos vivos, fitoquímicos y compuestos bioactivos. Los estudios consultados evidencian que el consumo de alimentos fermentados, principalmente los fermentos producidos por las bacterias ácidolacticas, producen metabolitos con efectos antivirales (por ejemplo, el virus de la influenza H1N1) al estimular el sistema inmunitario. El aumento de los niveles de interferones (INF-α e INF-β) e interleucinas (IL-6), además de la alta secreción de citoquinas IL-2, IL-12 e INF-γ se consiguen, por ejemplo, con la ingesta de determinadas cepas probióticas como las *lactocaseibacillus spp*. (19, 21, 22). Además, hay que tener en cuenta que los alimentos fermentados como el kimchi o el kéfir también aportan un conjunto de antioxidantes y vitaminas (por ejemplo, ácido ascórbico) que fortalecen el sistema inmunológico y previenen o modulan reacciones alérgicas como la rinitis, el asma o los fenómenos de broncoespasmos (30, 32, 33).

Además, los compuestos de origen vegetal con propiedades antivirales (flavonoides, fenoles, carotenoides, terpenoides, alcaloides y muchos otros) pueden ayudar a mejorar la respuesta inmunitaria además de los valores nutricionales y medicinales ya reconocidos (30, 32, 33, 43).

Los resultados respaldaron la afirmación de que el consumo regular de bebidas fermentadas, gracias a su contenido en probióticos, podría reducir el riesgo de enfermedades infecciosas comunes como los procesos respiratorios, especialmente en niños. Los posibles mecanismos detrás del efecto protector de los productos fermentados a base de probióticos son la estimulación y modulación del sistema inmunitario innato y adquirido del huésped.

Sin embargo, una de las grandes debilidades de esta revisión es que los resultados no son del todo extrapolables, la dosis del prebiótico/probiótico administrado, así como a las cepas utilizadas como probióticos y las condiciones de conservación, administración y fermentación, pueden influir en el efecto de los probióticos o de los fermentos consumidos. Además, la eficacia de diferentes cepas puede ser diferente en función de cambios en las condiciones ambientales. Estas cepas podrían mostrar una mayor eficacia en presencia de otras especies o cepas bacterianas que coexisten en un entorno natural. También es necesario evaluar la comprensión del potencial metabólico de cada cepa y su capacidad para sobrevivir en las condiciones de interés.

Estas debilidades presentes en este estudio, podría constituir una nueva línea de investigación, para poder afirmar que el consumo de alimentos fermentados, tanto de

elaboración doméstica como comerciales, constituye una alternativa para los niños que cursan los procesos respiratorios con tanta incidencia y tanta hiperreactividad bronquial.

Otra debilidad detectada en la presente revisión es que la mayor parte de la evidencia encontrada se fundamenta mayoritariamente en estudios experimentales, siendo limitada la evidencia clínica. Por otra parte, la mayoría de los artículos encontrados consisten en revisiones bibliográficas. Por lo que se requieren estudios preclínicos y clínicos ampliamente planificados para conocer los mecanismos completos mediante los cuales los probióticos contenidos en ellos ejercen su acción, y además poder afirmar que constituyen una alternativa de tratamiento etiológico para estos niños.

Además, los resultados no son del todo extrapolables. La dosis del prebiótico/probiótico administrado, así como a las cepas utilizadas como probióticos y las condiciones de conservación, administración y fermentación, pueden influir en el efecto de los probióticos o de los fermentos consumidos.

Además, la eficacia de las diferentes cepas probióticas puede ser diferente en función de cambios en las condiciones ambientales. Estas cepas probióticas podrían mostrar una mayor eficacia en presencia de otras especies o cepas bacterianas que coexisten en un entorno natural. También es necesario evaluar la comprensión del potencial metabólico de cada cepa y su capacidad para sobrevivir en las condiciones de interés.

Si nos referimos a los alimentos fermentados, las variables son aún mayores, las condiciones de fermentación, y las técnicas e ingredientes empleados en los mismos hace que no se tenga un control del crecimiento de las distintas cepas. Por lo que no se puede asegurar la efectividad de los mismo en todos los casos y condiciones.

6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación

6.1. Aplicabilidad

La tos es uno de los motivos de consulta más frecuentes en atención primaria de pediatría hasta los siete u ocho años de edad. Las causas más comunes de la tos crónica en los niños son el asma, la bronquitis y la tos inespecífica, que se resuelve espontáneamente. Estos cuadros son fenotípicamente parecidos, pero etiológicamente distintos, y son tratados en atención pediátrica, con la administración de corticoides y broncodilatadores, sin hacer distinción entre las distintas etiologías. La evidencia señala a que el papel de la microbiota en estos cuadros es relevante, por lo que las perspectivas de futuro en cuanto a la prevención de estos procesos, mediante el consumo de alimentos fermentados es enorme. Representando una estrategia prometedora para el tratamiento y prevención de la inflamación del tracto respiratorio que se da en el asma y los procesos respiratorios, posiblemente mediante la modificación de la microbiota intestinal, que a su vez modularía la respuesta inmunitaria local y sistémica, gracias a su contenido en bacterias probióticas.

La información basada en las interacciones entre la genética, la dieta y la microbiota del huésped puede constituir el eje transversal para nuevas líneas de investigación, para diseñar procedimientos personalizados para la prevención y el tratamiento de los trastornos pulmonares con hiperreactividad de las mucosas.

6.2. Nuevas líneas de investigación

Aunque el concepto del eje intestino-pulmón ha sido objeto de un intenso estudio en los últimos años, todavía se requieren estudios detallados para obtener información sobre la asociación entre el consumo de alimentos fermentados, la composición de la microbiota intestinal y pulmonar y su impacto en la respuesta inmune. La mayor parte de la evidencia se fundamenta mayoritariamente en estudios experimentales, siendo limitada la evidencia clínica.

Por lo tanto, de cara al futuro, el campo de investigación en esta línea es muy amplio. Son necesarios ensayos clínicos bien diseñados, aleatorizados y controlados, especificando bien la población diana, la variables, medición de las mismas y las estrategias de análisis e interpretación de los datos:

- Estudios de población centrados en la franja de edad con mayor incidencia de hiperreactividad bronquial no asociada a alérgenos, de 3 a 7 años.

- Líneas de investigación centradas en fenotipos o patogenias bien definidas como variable dependiente, con medición dicotómica, la hiperreactividad bronquial no mediada por alérgenos, secundaria a los virus respiratorios más frecuentes en la infancia.

- En el análisis por metagenómica y metabolómica del eje intestino- pulmón, como variables independientes, y su relación con diversos parámetros del sistema inmunitario relacionados concretamente con la inflamación bronquial.

- Las estrategias de análisis de datos tendrían que tener en cuenta:

    1. La gran cantidad de factores que influye en la composición de la microbiota, siendo necesario una descripción detallada de todos aquellos factores que pudieran influir en el resultado de los mismo (por ejemplo, estilos de vida, lugar de residencia, personas y animales de convivencia, exposición a tóxicos, etc.). Pudiendo constituir estos factores otras variables independientes.

    2. El diseño e implementación estudios sobre la funcionalidad de los alimentos fermentados, puede ser un desafío extra, debido a la gran variabilidad de cultivos microbianos e ingredientes presentes en la elaboración de estos alimentos, existiendo incluso varias recetas para un mismo alimento, como en el caso del kimchi.

Finalmente resaltar que, paralelamente a los aspectos reseñados en las posibles líneas de investigación, el uso de alimentos fermentados es una oportunidad magnífica para implementar el Objetivo 12 de la Agenda 2030 de las Naciones Unidas, mediante el uso de ingredientes provenientes del comercio de proximidad, la gestión sostenible y el uso eficiente de los recursos de los que podemos disponer en cada época del año, con el objetivo de cambiar el modelo actual de producción y consumo para conseguir una gestión eficiente de los recursos naturales, poniendo en marcha procesos para evitar la pérdida de alimentos, un uso ecológico de los productos químicos y disminuir la generación de desechos.

7. Conclusiones

La dieta de los individuos es uno de los determinantes más importantes para la constitución taxonómica de su comunidad microbiana intestinal. Durante el proceso de la digestión de los nutrientes, el microbioma intestinal conduce a la producción de metabolitos que desempeñan un papel importante en la salud de los individuos. Metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta (SCFA), influyen determinantemente en la inmunidad sistémica, no limitándose solo al sistema gastrointestinal. Por lo tanto, una disbiosis en la microbiota intestinal influye sobre la microbiota respiratoria, y afecta a la salud de otros órganos distales.

La fisiología de las mucosas, estrechamente relacionada con el sistema inmune, asegura que los antígenos introducidos en el intestino sean capaces de provocar una respuesta inmunitaria en el pulmón. Aunque también se ha observado el impacto de los cambios en la microbiota pulmonar en el intestino.

Tanto los probióticos como ciertos alimentos fermentados serían fuente de microorganismos seguros y de identidad conocida, con amplios beneficios locales (a nivel intestinal) y sistémicos, con capacidad para influir en la composición de la microbiota intestinal, y esta a su vez en la respiratoria.

El consumo diario de productos fermentados a base de probióticos podría mejorar el estado de salud del huésped, sobre todo niños, ayudar a resistir las infecciones respiratorias, mediante la modulación de la respuesta exagerada de las mucosas, y contribuir a la activación del sistema inmune frente a los virus responsables de los procesos respiratorios.

Sus excelentes actividades biológicas, en particular las propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras, están asociadas con un alto contenido de microorganismos vivos, fitoquímicos y compuestos bioactivos.

Sin embargo, se requieren muchos estudios de ensayos clínicos con productos alimenticios fermentados con propiedades antivirales, para conocer los mecanismos completos de los probióticos que contienen.

La mayor parte de nuestro conocimiento en este campo se basa únicamente en estudios experimentales, mientras que solo hay evidencia clínica limitada.

8. Bibliografía

(1) J.A. Castillo Laita, J. De Benito Fernández, A. Escribano Montaner, M. Fernández Benítez, S. García de la Rubia, J. Garde Garde, et al; Consenso sobre tratamiento del asma en pediatría; An Pediatr (Barc). 2007;67(3):253-73

(2) Luis Moral, Maite Asensi Monzó, Juan Carlos Juliá Benito, Cristina Ortega Casanueva, Natalia Marta Paniagua Calzón, María Inmaculada Pérez García, et al; Asma en pediatría: consenso REGAP; An Pediatr (Barc); 2021; 95 (2); 125.e1-125.e11

(3) C. Mainoua, A. Mainoua, F. Plaza; Bronquitis en la infancia; Farmacia Profesional; 2007; 21 (11): 44-47

(4) GEMA5.0. Guía española para el manejo del asma. Madrid:Luzán 5; 2020.17

(5) Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et all; Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. Lancet. 1999 Aug 14;354(9178):541-5

(6) Ege MJ. The Hygiene Hypothesis in the Age of the Microbiome. Ann Am Thorac Soc. 2017 Nov;14(Supplement 5):348-353.

(7) Cuervo Valdés JJ, Esparza Olcina MJ. Bronquiolitis y asma, a vueltas con su relación. Evid Pediatr; 2019;15:33

(8) C.A. Serrano, P.R. Harris; Desarrollo del microbioma intestinal en niños. Impacto en salud y enfermedad; Revista chilena de pediatría; 2016; 87(3); 151- 156

(9) Schenck LP, Surette MG, Bowdish DM. Composition and immunological significance of the upper respiratory tract microbiota. FEBS Lett. 2016 Nov;590(21):3705-3720

(10) Chellappan DK, Sze Ning QL, Su Min SK, Bin SY, Chern PJ, Shi TP et al; Interactions between microbiome and lungs: Paving new paths for microbiome based bio-engineered drug delivery systems in chronic respiratory diseases. Chem Biol Interact. 2019 Sep 1;310:108732

(11) Eduardo García-Pachón; La microbiota de la vía aerea inferior; Medicina respiratoria 2017, 10 (1): 29-35

(12) Navia-López LA, Ignorosa-Arellano KR, Zárate-Mondragón FE, Cervantes Bustamante R, Toro-Monjaraz EM, Cadena-León JF et al. Microbiota gastrointestinal y su relación con la alergia. Acta Pediatr Méx. 2020;135-147

(13) Pascal M, Perez-Gordo M, Caballero T, Escribese MM, Lopez Longo MN, Luengo O et al; (2018) Microbiome and Allergic Diseases. Front. Immunol. 9:1584

(14) Camacho JH, Rusinky Pinilla L, Salazar Peña D, Sanabria Dueñas S, Rojas Carvajal D, Burbano Castillo N, et al; Microbiota intestinal en pediatría . Repert. Med. Cir. [Internet]. 28 de agosto de 2020 [citado 2 de abril de 2022];30(2):109-17. Disponible en: https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/article/view/1100

(15) Eduard Monsó; El microbioma respiratorio: más allá del cultivo. Arch Bronconeumol. 2017;53(9):473–474

(16) Carlos Castañeda Guillot; Microbiota pulmonar y el eje intestino-pulmón; Revista Cubana de Pediatría. 2021;93(4):e1403

(17) GB Huffnagle, RP Dickson, NW Lukacs; The respiratory tract microbiome and lung inflammation: a two-way street; Mucosal Immunol. 2017 March ; 10(2): 299–306

(18) Bassis CM, Erb-Downward JR, Dickson RP, Freeman CM, Schmidt TM, Young VB et al; Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals; mBio; 2015 Mar 3;6(2):e00037.

(19) Segal LN, Alekseyenko AV, Clemente JC et al; Enrichment of lung microbiome with supraglottic taxa is associated with increased pulmonary inflammation; Microbiome; 2013 1(19)

(20) Invernizzi R, Lloyd CM, Molyneaux PL. Respiratory microbiome and epithelial interactions shape immunity in the lungs; Immunology; 2020 Jun;160(2):171-182

(21) Wu BG, Segal LN. Lung Microbiota and Its Impact on the Mucosal Immune Phenotype; Microbiol Spectr; 2017 Jun; 5(3):10.1128

(22) Valverde-Molina J, Valverde-Fuentes J.; La disbiosis microbiana como origen precoz del asma; Rev Asma. 2018;3(2):36-45

(23) Enaud R, Prevel R, Ciarlo E, Beaufils F, Wieërs G, Guery B et al; The Gut-Lung Axis in Health and Respiratory Diseases: A Place for Inter-Organ and Inter-Kingdom Crosstalks. Front Cell Infect Microbiol. 2020 Feb 19;10:9.

(24) Chunxi L, Haiyue L, Yanxia L, Jianbing P, Jin S. The Gut Microbiota and Respiratory Diseases: New Evidence; J Immunol Res; 2020 Jul 31;2020:2340670

(25) Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Feb 3;(2):CD006895

(26) Lehtoranta L, Latvala S, Lehtinen MJ. Role of Probiotics in Stimulating the Immune System in Viral Respiratory Tract Infections: A Narrative Review. Nutrients. 2020 Oct 16;12(10):3163

(27) Sánchez-Salguero ES, Santos-Argumedo L; La asociación de la microbiota humana con la inmunoglobulina A y su participación en la respuesta inmunológica; Rev Alerg Mex. 2018 Jul-Sep;65(3):264-278

(28) Dumas A, Bernard L, Poquet Y, Lugo-Villarino G, Neyrolles O; The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases; Cell Microbiol; 2018 Dec; 20(12):e12966

(29) Jivianne T. Lee MD, Christine M. Kim MD, Vijay Ramakrishnan MD; Microbiome and disease in the upper airway; Curr Opin Allergy Clin Immunol; 2019 February ; 19(1):1–6.

(30) Dębińska A, Sozańska B. Fermented Food in Asthma and Respiratory Allergies-Chance or Failure? Nutrients. 2022 Mar 29;14(7):1420.

(31) Mokoena MP, Mutanda T, Olaniran AO. Perspectives on the probiotic potential of lactic acid bacteria from African traditional fermented foods and beverages. Food Nutr Res. 2016 Mar 8;60:29630

(32) Parvez S, Malik KA, Ah Kang S, Kim HY. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. J Appl Microbiol. 2006 Jun;100(6):1171-85

(33) Gitishree Das, J. Basilio Heredia, Maria de Lourdes Pereira, Ericsson Coy-Barrera, Sonia Marlene Rodrigues Oliveira, Erick Paul Gutiérrez-Grijalva et al; Korean traditional foods as antiviral and respiratory disease prevention and treatments: A detailed review; Trends in Food Science & Technology 116 (2021) 415–433

(34) Heller KJ. Probiotic bacteria in fermented foods: product characteristics and starter organisms. Am J Clin Nutr. 2001 Feb;73(2 Suppl):374S-379S

(35) Flávera C. Prado, Jose L. Parada, Ashok Pandey, Carlos R. Soccol; Trends in non-dairy probiotic beverages; Food Research International 41 (2008) 111–123

(36) Diwas Pradhan, Rashmi H. Mallappa, Sunita Grover; Comprehensive approaches for assessing the safety of probiotic bacteria; Food Control 108 (2020) 106872

(37) Van den Nieuwboer M, Claassen E; Dealing with the remaining controversies of probiotic safety; Benef Microbes; 2019 Jul 10;10(6):605-616

(38) Sanders ME, Akkermans LM, Haller D, Hammerman C, Heimbach J, Hörmannsperger G, Huys G, Levy DD, Lutgendorff F, Mack D, Phothirath P, Solano-Aguilar G, Vaughan E. Safety assessment of probiotics for human use. Gut Microbes. 2010 May-Jun;1(3):164-85

(39) Anand S and Mande SS; Diet, Microbiota and Gut-Lung Connection; Front. Microbiol; (2018) 9:2147.

(40) Kesika P, Thangaleela S, Sivamaruthi BS, Bharathi M, Chaiyasut C; Fermented Foods and Their Role in Respiratory Health: A Mini-Review. Fermentation; 2022;8:162

(41) Rezac S, Kok CR, Heermann M, Hutkins R; Fermented Foods as a Dietary Source of Live Organisms; Front. Microbiol; (2018) 9:1785

(42) Vinderola C, Pérez-Marc G. Alimentos fermentados y probióticos en niños. La importancia de conocer sus diferencias microbiológicas Arch Argent Pediatr 2021;119(1):56-61

(43) Eirini Dimidi y, Selina Rose Cox y, Megan Rossi and Kevin Whelan; Fermented Foods: Definitions and Characteristics, Impact on the Gut Microbiota and Eects on Gastrointestinal Health and Disease; Nutrients; (2019) 11:1806

(44) Michelle A. Zabat, William H. Sano, Jenna I. Wurster , Damien J. Cabral, Peter Belenky; Microbial Community Analysis of Sauerkraut Fermentation Reveals a Stable and Rapidly Established Community; Foods (2018) 7:77