



TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN FARMACIA

Relación entre la microbiota nasofaríngea y el desarrollo de la COVID-19

Eva Olivero Marrero

Tutor: Eduardo Pérez Roth

Departamento de Bioquímica, Microbiología, Biología Celular y Genética

San Cristóbal de La Laguna

Curso 2022-2023

ÍNDICE

Resumen	3
Abstract	4
1. Introducción	5
1.1. Pandemia de la COVID-19	5
1.2. Microbiota humana y su impacto en la salud	7
2. Objetivos.....	10
2.1. Objetivo general	10
2.2. Objetivos específicos.....	10
3. Metodología	11
4. Resultados y discusión	12
4.1. Microbiota nasofaríngea.....	12
4.2. Microbiota nasofaríngea en individuos infectados por SARS-CoV-2	14
4.3. Diversidad de la microbiota nasofaríngea y severidad de la COVID-19.....	17
4.4. El microbioma nasofaríngeo como biomarcador.....	21
5. Conclusiones	22

Resumen

La microbiota nasofaríngea está compuesta por una comunidad de microorganismos que desempeñan un papel fundamental en la inmunidad frente a virus respiratorios. En el caso de la COVID-19, las vías respiratorias altas, y en especial, la nasofaringe, constituyen la principal vía de entrada del virus SARS-CoV-2 al organismo. En este trabajo se planteó una revisión bibliográfica con el objetivo de analizar si existe relación entre la composición de la microbiota nasofaríngea y la COVID-19. Los estudios que han sido evaluados revelan que, en efecto, existe dicha relación. Concretamente, y como ocurre con otras infecciones respiratorias, una mayor diversidad microbiana se asocia con un mejor pronóstico de la enfermedad. Además, se ha planteado la posibilidad de que ciertas especies bacterianas presentes en la microbiota nasofaríngea puedan ser consideradas biomarcadores tempranos relacionados con la gravedad de la enfermedad. No obstante, aún no se comprende de qué manera la microbiota influye en la infección por SARS-CoV-2. Se requiere más investigación para revelar de qué forma la comunidad microbiana puede alterar la predisposición y respuesta a la infección, y determinar de esa manera si su manipulación podría ser una estrategia terapéutica efectiva en el manejo de la COVID-19.

Palabras clave: microbiota nasofaríngea, COVID-19, SARS-CoV-2, diversidad, biomarcadores

Abstract

The nasopharyngeal microbiota is made up of a community of microorganisms that play a fundamental role in immunity against respiratory viruses. In the case of COVID-19, the upper respiratory tract, and especially the nasopharynx, is the main route of entry of the SARS-CoV-2 virus into the body. In this work, a bibliographic review was proposed with the aim of analyzing whether there is a relationship between the composition of the nasopharyngeal microbiota and COVID-19. The studies that have been evaluated reveal that, indeed, this relationship exists. Specifically, and as occurs with other respiratory infections, a greater microbial diversity is associated with a better prognosis of the disease. In addition, the possibility has been raised that certain bacterial species present in the nasopharyngeal microbiota could be considered early biomarkers related to the severity of the disease. However, it is not yet understood how the microbiota influences SARS-CoV-2 infection. Further research is required to reveal how the microbial community can alter the predisposition and response to infection, and thus determine if its manipulation could be an effective therapeutic strategy in the management of COVID-19.

Key words: nasopharyngeal microbiota, COVID-19, SARS-CoV-2, diversity, biomarkers

1. Introducción

1.1. Pandemia de la COVID-19

El SARS-CoV-2 (coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2) ha sido la causa, en los últimos años, de una crisis sanitaria global responsable, hasta el día de hoy, de más de 6,8 millones de muertes y más de 755 millones de casos acumulados en todo el mundo (<https://covid19.who.int>). El SARS-CoV-2 es el agente etiológico de la COVID-19, enfermedad que puede transcurrir como una infección asintomática o con síntomas que pueden variar de un paciente a otro, pero que en general incluyen: tos, fiebre, disnea, ageusia, anosmia, astenia, mialgia, cefalea, odinofagia, náuseas y vómitos (1). La gravedad de la enfermedad se asocia con la edad y patologías concomitantes, como inmunosupresión, cáncer, diabetes, obesidad, etc. (2).

Los primeros casos de COVID-19 se notificaron en Wuhan (provincia de Hubei, China) a finales de 2019. Entonces ya se conocía que se trataba de un nuevo coronavirus (19-nCoV), que empezaba a originar en otros países (<https://www.who.int>). El 13 de enero de 2020 se publicaba el protocolo para realizar el diagnóstico de la COVID-19 por medio de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR, del inglés *Reverse transcription polymerase chain reaction*) (3).

La COVID-19 fue declarada el 30 de enero de 2020 como “una emergencia de salud pública de interés internacional”. Posteriormente, la OMS la denominó pandemia, debido a la rápida propagación del virus y su gravedad (<https://www.who.int>). Desde entonces, han sido innumerables las investigaciones que se han realizado, tratando de elucidar la estructura, ciclo de vida, epidemiología, virulencia y patogenicidad del virus. Las vacunas han demostrado reducir el riesgo de transmisión de la enfermedad y la gravedad de ésta, incluso en la COVID persistente o “*long COVID*” (4–6).

Los coronavirus pertenecen al orden *Nidovirales*, familia *Coronaviridae*. Son esféricos, con un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo rodeado de una cápside de simetría helicoidal. El SARS-CoV-2 forma parte de la subfamilia *Orthocoronaviridae*, género *Betacoronavirus*, subgénero *Sarbecovirus*, y es uno de los siete coronavirus que infectan a los humanos (7, 8). Su genoma presenta una alta similitud

con el SARS-CoV-1. Consta de cuatro proteínas estructurales principales: la espícula (S), la de membrana (M), la de envuelta (E) y la de la nucleocápside (N) asociada al ARN viral (**Figura 1**).

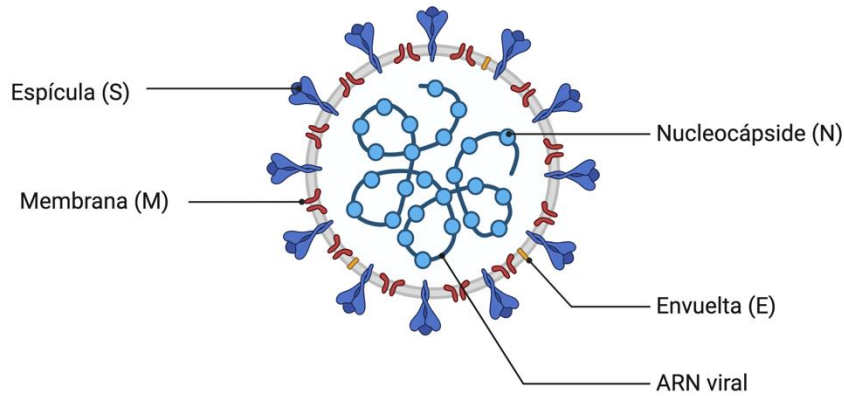


Figura 1. Estructura del SARS-CoV-2. Elaboración propia.

En el huésped, el virus logra penetrar en las células diana mediante la interacción de la proteína S con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (ACE II) y la serin-proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2) (**Figura 2**), lo que resulta en una alteración del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (9, 10).

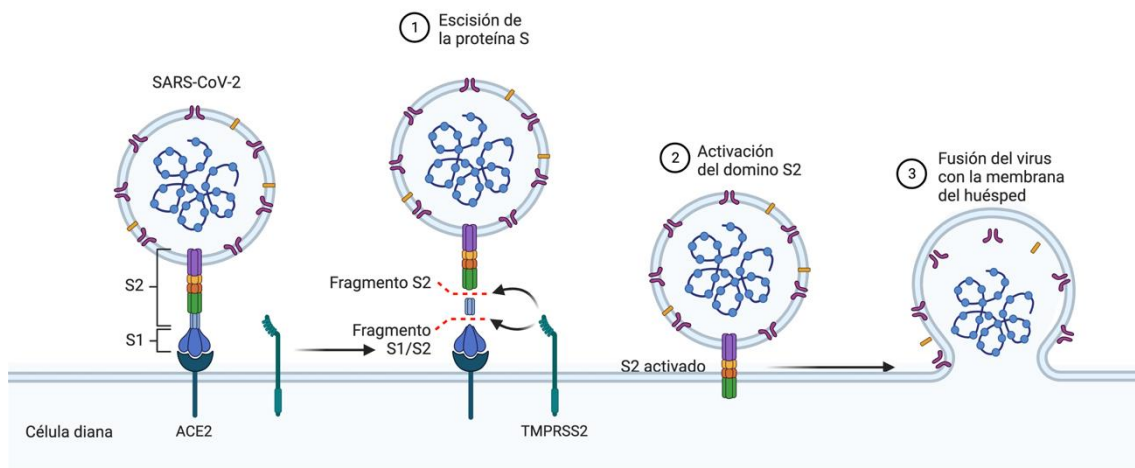


Figura 2. Mecanismo de entrada del SARS-CoV-2 en la célula huésped. La TMPRSS2 permite la escisión de la proteína S en dos fragmentos, y la posterior activación del dominio S2, para finalmente penetrar en la célula mediante endocitosis. Elaboración propia a partir de (9).

El tracto respiratorio superior humano es la principal puerta de entrada para los microorganismos infecciosos transmitidos por gotitas o aerosoles, incluido el SARS-CoV-2 (11). La transmisión del virus se produce a través de estos medios, que implican

la expulsión de pequeñas gotas virales del sistema respiratorio a través de la tos, estornudos o la propia respiración; y en menor medida puede transmitirse por medio de fómites (12).

Es importante destacar que la evolución de la enfermedad hacia un peor pronóstico no solo se debe a la infección viral, sino que también está relacionado con una respuesta inmune anómala que incluye la liberación masiva de citoquinas (13, 14).

1.2. Microbiota humana y su impacto en la salud

La microbiota hace referencia a los microorganismos que habitan en un nicho particular. En los humanos, esta coloniza las superficies mucosas del tracto gastrointestinal en mayor medida, pero también se encuentra en los tractos respiratorio, digestivo y urogenital y en la piel, placenta, ojos, oído externo y membranas mucosas (**Figura 3**). Se compone principalmente de bacterias, y en menor medida de arquea, algas, hongos y pequeños protistas, e incluso virus y fagos (15–18). La transmisión vertical de la microbiota de la madre al hijo durante el parto se considera el primer contacto del niño con su microbiota (19). El concepto de microbioma es más general, refiriéndose al conjunto de microbiotas que residen en un organismo, incluyendo los microorganismos, sus genomas y las condiciones ambientales circundantes (18). El tracto respiratorio alberga una comunidad dinámica de microorganismos que, en su mayoría, son inocuos o incluso establecen una relación simbiótica con el huésped, promoviendo la homeostasis y modulando la función inmunológica. (15, 20–22).

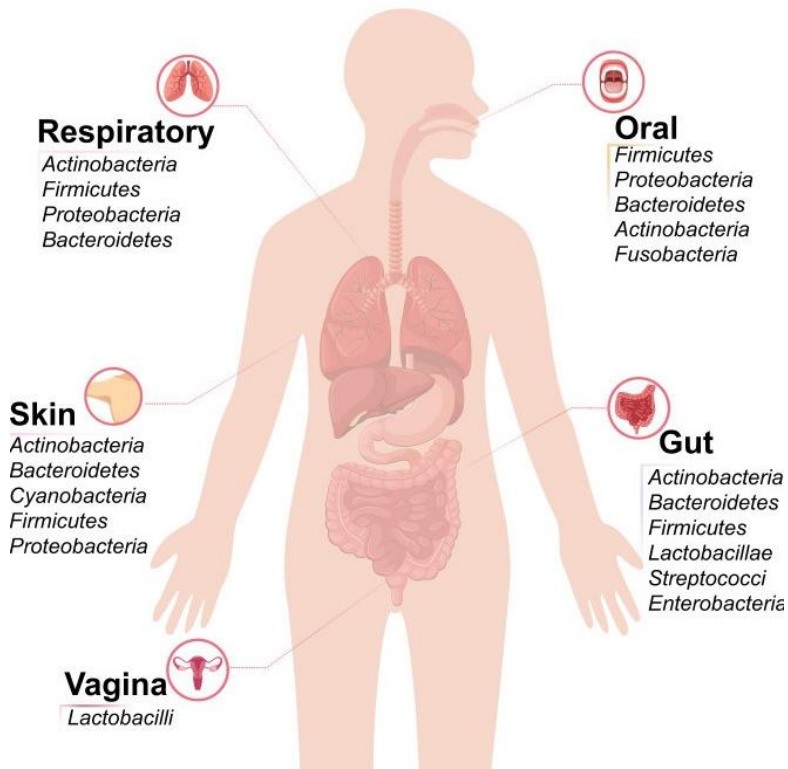


Figura 3. Composición de la microbiota humana en diferentes localizaciones. Se destacan los géneros bacterianos predominantes en la cavidad oral, el tracto respiratorio, la piel, el intestino y la vagina (22).

La composición taxonómica y filogenética del microbioma sufre mucha variabilidad entre individuos, incluso en ausencia de enfermedad (23). Cambios en la composición normal de la microbiota, definido como disbiosis, se relaciona con el inicio o la exacerbación de determinadas enfermedades, aunque no está claro si ese desequilibrio es el que causa la enfermedad o consecuencia de ella (15, 23).

El microbioma puede verse afectado por factores intrínsecos que influyen la composición de la microbiota, como son la genética, la raza, el sexo y la edad y factores extrínsecos, que incluyen el estilo de vida, la dieta, la medicación, la ubicación geográfica y el clima (**Figura 4**) (15, 24).

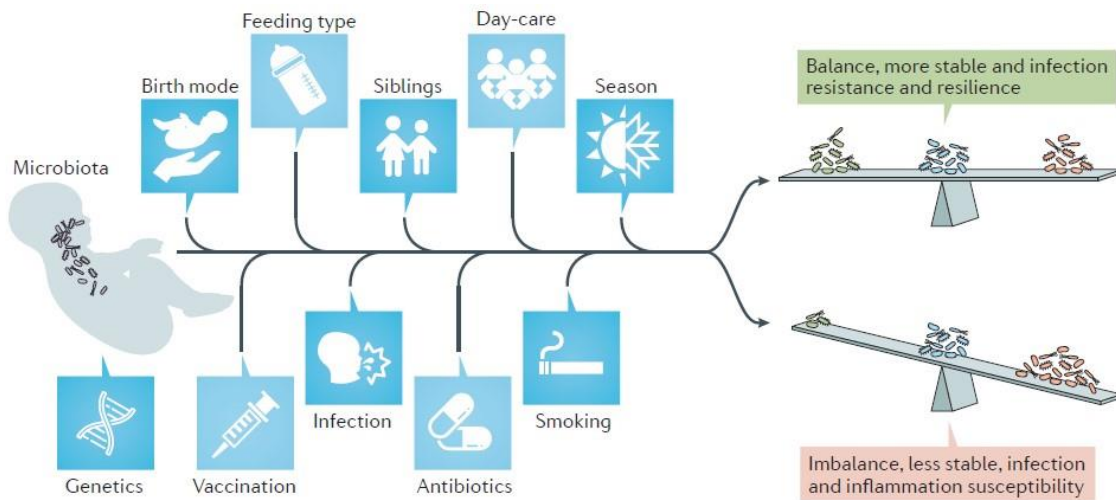


Figura 4. Factores del huésped y ambientales que influyen en la microbiota respiratoria (21).

El interés de la microbiota radica en el papel que desempeña este conjunto de microorganismos en el huésped, especialmente en la preservación de la salud, ya que puede tener un impacto en el desarrollo de una amplia gama de enfermedades (15).

Dada la relevancia de la microbiota nasofaríngea para la salud, resulta fundamental investigar la posible relación entre esta y la COVID-19.

2. Objetivos

2.1. Objetivo general

El objetivo del presente trabajo fue realizar una revisión bibliográfica para conocer la relación que existe entre la microbiota nasofaríngea y la susceptibilidad y/o desarrollo clínico de la COVID-19.

2.2. Objetivos específicos

- Identificar qué especies bacterianas colonizan predominantemente la nasofaringe en individuos sin y con infección por SARS-CoV-2.
- Evaluar si la diversidad en la microbiota nasofaríngea puede afectar a la susceptibilidad al SARS-CoV-2 o a la evolución de la enfermedad COVID-19.
- Determinar si existen géneros de bacterias cuya presencia en la nasofaringe se relaciona con la gravedad de la COVID-19, pudiendo de esta manera ser considerados como biomarcadores de la enfermedad.

3. Metodología

Para llevar a cabo esta revisión bibliográfica se ha seleccionado como principal fuente de información la base de datos de acceso libre MEDLINE, utilizando como motor de búsqueda PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). Adicionalmente se utilizó Science Direct (Elsevier) como fuente de información adicional de investigaciones científicas relacionadas con los objetivos del trabajo.

Las búsquedas se realizaron utilizando diferentes combinaciones de palabras clave: “SARS-CoV-2 and microbiota”, “COVID-19 and microbiota”, “nasopharyngeal microbiota and COVID-19” “COVID-19 and biomarkers and nasopharyngeal microbiota” “SARS-CoV-2 and nasopharynx and microbiota”. Se seleccionaron artículos en lengua inglesa y con preferencia los más recientes (fecha de publicación de los artículos entre 2020 y 2023), especialmente en lo que respecta a la relación de la microbiota nasofaríngea con la enfermedad COVID-19. En un principio se escogieron aquellos que resultaron más fundamentales para establecer las bases del trabajo, para luego hacer búsquedas más específicas, como definiciones y conceptos básicos. Los artículos anteriores a 2020 se usaron para aspectos generales no relacionados con la COVID-19. También se consultó la bibliografía referenciada en dichos artículos, permitiendo así obtener información complementaria de interés.

Adicionalmente, se consultaron las páginas web de diferentes organismos oficiales: Organización Mundial de la Salud (OMS), Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de EE. UU. (CDC), Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y National Center for Biotechnology Information (NCBI).

Para las figuras se utilizó BioRender, un programa online que permite realizar ilustraciones científicas.

4. Resultados y discusión

4.1. Microbiota nasofaríngea

La nasofaringe es una de las tres porciones que conforman la faringe. Se ubica justo en la parte posterior de los orificios nasales posteriores (coanas) y se extiende por encima del paladar blando. Conecta la cavidad nasal con la laringe y la tráquea a través de la orofaringe (**Figura 5**). Consta de tres capas de tejidos, siendo la más superficial la capa mucosa, constituida en mayor proporción de epitelio escamoso estratificado y en menor parte por epitelio respiratorio, pseudoestratificado, ciliado y compuesto por células calciformes, que segregan moco (24, 31).

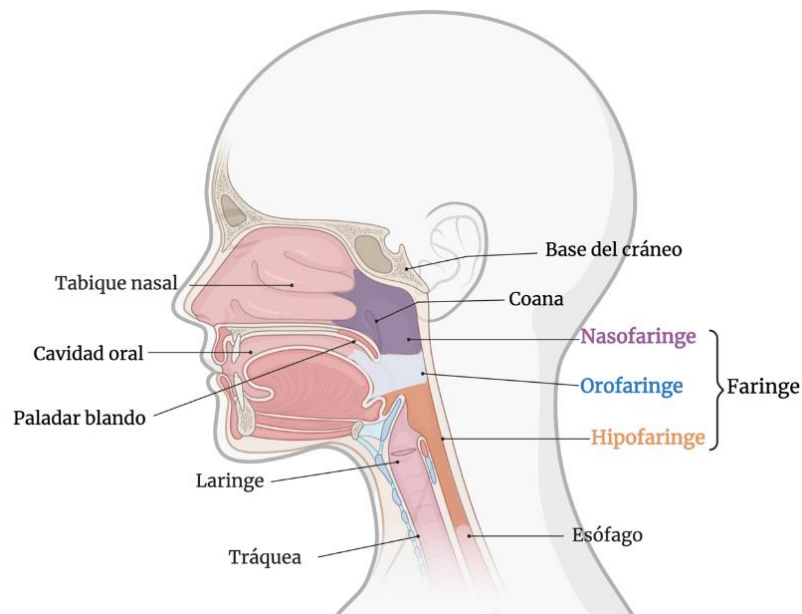


Figura 5. Anatomía de la faringe. Elaboración propia a partir de (18).

La nasofaringe proporciona protección inmunitaria frente a infecciones. El moco producido por las células calciformes atrapa las partículas que llegan a las vías respiratorias altas y son eliminados hacia la cavidad oral debido al movimiento de los cilios (21).

La investigación sobre la microbiota respiratoria ha sido escasa hasta tiempos recientes. Se ha descubierto que el tracto respiratorio superior, donde se ubica anatómicamente la nasofaringe, contiene una gran biomasa en comparación al tracto respiratorio inferior (22, 26). Los taxones bacterianos que normalmente habitan en la

nasofaringe son *Moraxella spp.*, *Haemophilus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Neisseria spp.*, *Corynebacterium spp.* y *Dolosigranulum spp.* (27).

Por otra parte, es fundamental mantener un equilibrio entre la respuesta inmunológica inflamatoria dirigida contra los microorganismos patógenos, y la tolerancia inmunológica hacia los comensales no patógenos que forman parte de la microbiota del tracto respiratorio, incluida la nasofaringe (21) (**Figura 6**).

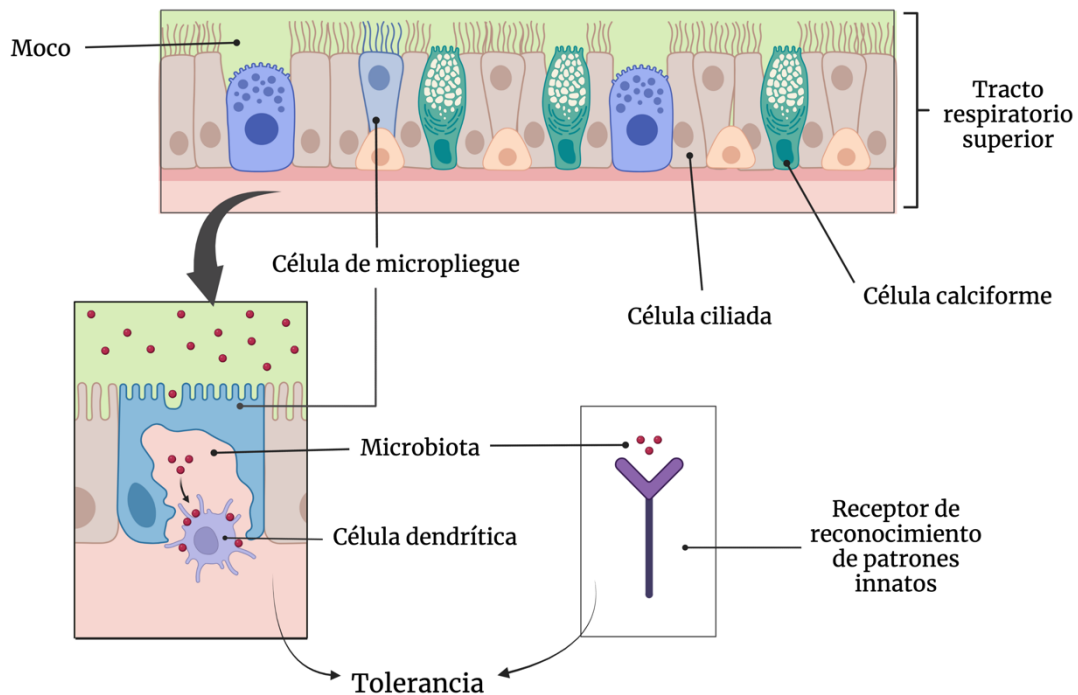


Figura 6. Mecanismo de tolerancia inmunológica hacia la microbiota. Las células de micropliegue, a través de la activación de células dendríticas y sus receptores de reconocimiento de patrones innatos, promueven mecanismos de tolerancia hacia la microbiota comensal. Elaboración propia a partir de (21).

La microbiota nasofaríngea desempeña un papel crucial en el mantenimiento de la homeostasis de la mucosa, junto con el sistema inmunitario local y la capa epitelial (28). Interactúa directamente con el tejido linfóide asociado a la nasofaringe (NALT), que contiene diversas células inmunitarias (18).

Diversas investigaciones han demostrado que existe una clara correlación entre la composición de la microbiota nasofaríngea y la susceptibilidad de los pacientes a diversas infecciones virales, como gripe A y B (18). En el caso de la COVID-19, la microbiota altera la expresión del receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA II) en células epiteliales (4, 32). En este sentido, el estudio de la microbiota nasofaríngea en

pacientes puede ayudar a predecir la gravedad de las infecciones respiratorias en algunos casos (27).

4.2. Microbiota nasofaríngea en individuos infectados por SARS-CoV-2

En los últimos años, gracias al desarrollo de las nuevas técnicas de identificación microbiana independientes de cultivo, como las secuenciación del ARN ribosómico 16S, se ha impulsado un rápido avance en el conocimiento de la microbiota y su implicación en la prevención y desarrollo de enfermedades (18).

En este sentido, se han llevado a cabo estudios que tratan de dilucidar qué especies se relacionan con la infección por SARS-CoV-2, mediante la identificación de los taxones que están presentes en pacientes positivos en COVID-19 y que no lo están en pacientes sanos, y viceversa. Es importante destacar que la gran mayoría de investigaciones sólo tienen en cuenta la composición bacteriana en el conjunto de la microbiota, sin tener en cuenta el resto de sus componentes, ni recogen información sobre las patologías concomitantes de los pacientes, o sobre las variantes del SARS-CoV-2, lo que podría alterar los resultados.

Una investigación realizada en 2022 por Tchoupou *et al.* (2), en la que se analizaron 120 muestras nasofaríngeas, encontró que los perfiles de composición de la microbiota son diferentes para pacientes positivos en SARS-CoV-2 independientemente de la gravedad de la enfermedad, en comparación con individuos negativos para SARS-CoV-2. Así, mediante la secuenciación del ARN ribosómico (ARNr) 16S, se identificaron 1136 unidades taxonómicas operativas (OTUs, del inglés *Operational Taxonomic Units*), 339 de las cuales solo fueron encontradas en los pacientes positivos para SARS-CoV-2. Los filos más encontrados en todas las muestras, tanto de pacientes positivos como negativos fueron *Proteobacteria*, *Firmicutes* y *Actinobacteria*. 9 especies se identificaron como discriminatorias para pacientes positivos: *Corynebacterium propinquum/pseudodiphthericum* (**Figura 7**), *Moraxella. catarrhalis*, *Bacillus. massiliamazoniensis*, *Anaerobacillus. alkalidiazotrophicus*, *Staphylococcus. capitis* subsp. *Capitis*, *Afipia. Birgiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterococcus faecalis* (**Figura 7**). Además, en estos pacientes positivos se encontró una

disminución de microorganismos anaerobios en comparación con los controles negativos. Cabe mencionar que las pruebas de PCR que se realizaron a partir de muestras nasofaríngeas mostraron una frecuencia significativamente mayor de *S. pneumoniae* en los pacientes positivos en COVID-19 en comparación con los controles negativos (**Figura 7**). En esta investigación no se hicieron pruebas diagnósticas para otros virus respiratorios, lo que puede afectar a los datos obtenidos. No se pudo concluir si los cambios en la microbiota de los pacientes con COVID-19 eran previos a la infección o consecuencia de esta.

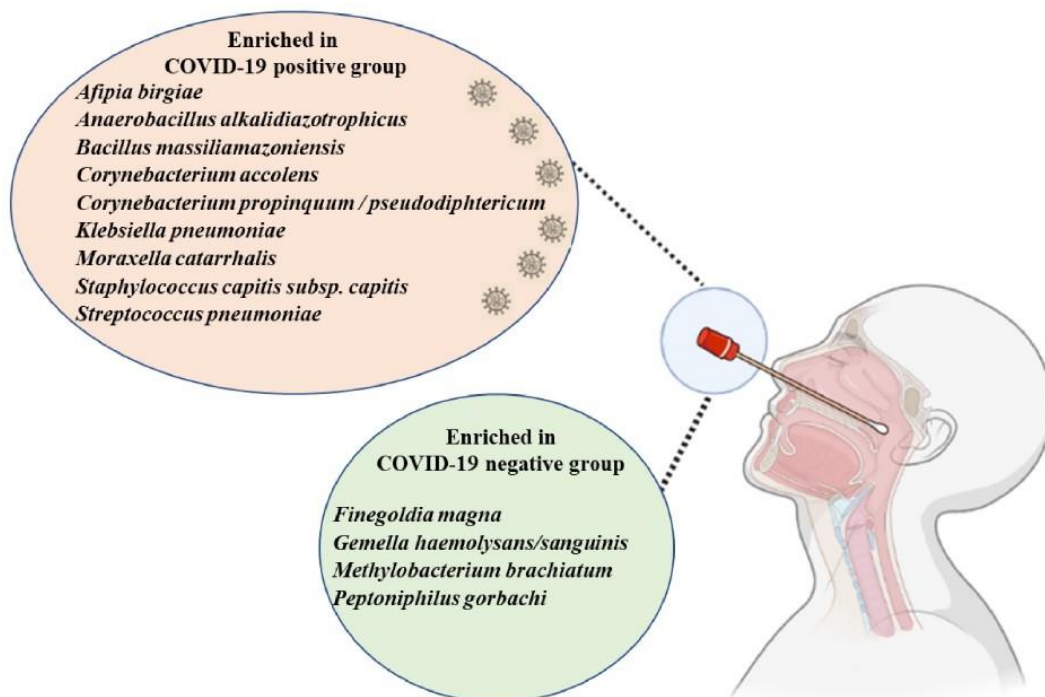


Figura 7. Especies bacterianas identificadas a partir de la secuenciación de ARNr 16S y pruebas de PCR en los pacientes positivos y negativos para SARS-CoV-2 (2).

En contraposición al estudio anterior, los análisis realizados por De Maio *et al.* (11) y por Braun T. *et al.* (28) coinciden en que la microbiota nasofaríngea no sufre alteraciones por la infección por SARS-CoV-2, ni el virus puede inducir modificaciones en ella. Cabe destacar el limitado tamaño de muestra en ambos estudios, n=40 y n=33, respectivamente, lo que podría afectar a la generalización de los resultados obtenidos.

Gupta *et al.* (29) hallaron mayor abundancia de *Proteobacteria* en individuos positivos en comparación con los negativos, sin tener en cuenta el curso clínico de la

enfermedad, mientras que Tchoupou *et al.* (2) concluyeron que esta abundancia se producía en los pacientes positivos en COVID-19 asintomáticos, sin encontrar explicación a ese aumento. Además, en la investigación de Gupta *et al.* (29), descubrió una disminución de *Fusobacteria* y *Bacteroidetes* en pacientes infectados de SARS-CoV-2.

La investigación realizada por Nardelli *et al.* (30) en 2021 (n=30) concuerda en que existe una disminución de *Fusobacteria* en pacientes positivos en COVID-19, especialmente *Fusobacterium periodonticum*, que podría estar relacionada con la virulencia del SARS-CoV-2 y el desarrollo de la enfermedad, ya que proporciona residuos de ácido siálico que sirven como receptores de unión al epitelio del SARS-CoV-2, aunque se necesitan más estudios que respalden esta idea.

Por otra parte, lo establecido por Nardelli *et al.* (30) arroja conclusiones opuestas en cuanto a la presencia de Proteobacteria, ya que hallaron menor abundancia en pacientes infectados con COVID-19, en comparación a los individuos sanos.

4.3. Diversidad de la microbiota nasofaríngea y severidad de la COVID-19

Diversos estudios sugieren que la presencia o ausencia de ciertas especies bacterianas, así como la diversidad de la microbiota, podría influir en la respuesta inmunitaria del huésped frente al SARS-CoV-2 y, por tanto, en la severidad de la enfermedad.

De este modo, Ventero *et al.* (34) mediante secuenciación del ARNr 16S, encontraron una menor diversidad en la microbiota nasofaríngea en pacientes hospitalizados con COVID-19 que tuvieron una evolución desfavorable. Por lo tanto, mayor diversidad, junto a la presencia de ciertos géneros de bacterias en dichos pacientes, se asoció a un mejor pronóstico de la enfermedad. Esto coincide con lo propuesto por Kalantar *et al.* (32) y por Soltani *et al.* (33), que establecen que una baja diversidad en la microbiota está relacionada con el desarrollo de numerosas patologías (**Figura 7**) (32, 33). Además, Merenstein *et al.* (34) propusieron que una proporción más baja de linfocitos/neutrófilos, indicativo de respuesta inmunitaria, se asocia con una diversidad más baja.

Los resultados de los estudios concuerdan con lo propuesto por Chen *et al.* (35): los pacientes COVID-19 en estados graves de la enfermedad presentan una microbiota menos diversa que los pacientes en estados leves.

Contrariamente, las investigaciones llevadas a cabo por Nardelli *et al.* (30) y por De Maio *et al.* (11) concluyeron que no existían diferencias en la diversidad entre los pacientes infectados con COVID-19 y los sujetos control. Cabe destacar que el estudio de Nardelli *et al.* (30) contaba con un tamaño de muestra de $n=38$, y se refería tan sólo a la diversidad alfa, mientras que el de De Maio *et al.* (11), como se mencionó anteriormente, tenía un tamaño de muestra de $n=40$, de los cuales tan sólo 22 sujetos eran positivos para COVID-19.

Por otra parte, las investigaciones se han centrado en determinar las especies que se están presentes en los diferentes tipos de pacientes, encontrándose diferencias significativas en la composición de la microbiota nasofaríngea de éstos.

Así, el análisis taxonómico realizado por Tchoupou *et al.* (2) comentado anteriormente reveló que las especies *Staphylococcus capitis* subsp. *Capitis*, *C. propinquum* (**Figura 8**), *Cornyebacterium. accolens* y *Bradyrhizobium Massiliamazoniensis* se encontraban en mayor proporción entre los pacientes que fallecieron, en comparación con el grupo de asintomáticos, donde se vio una disminución de *Firmicutes*.

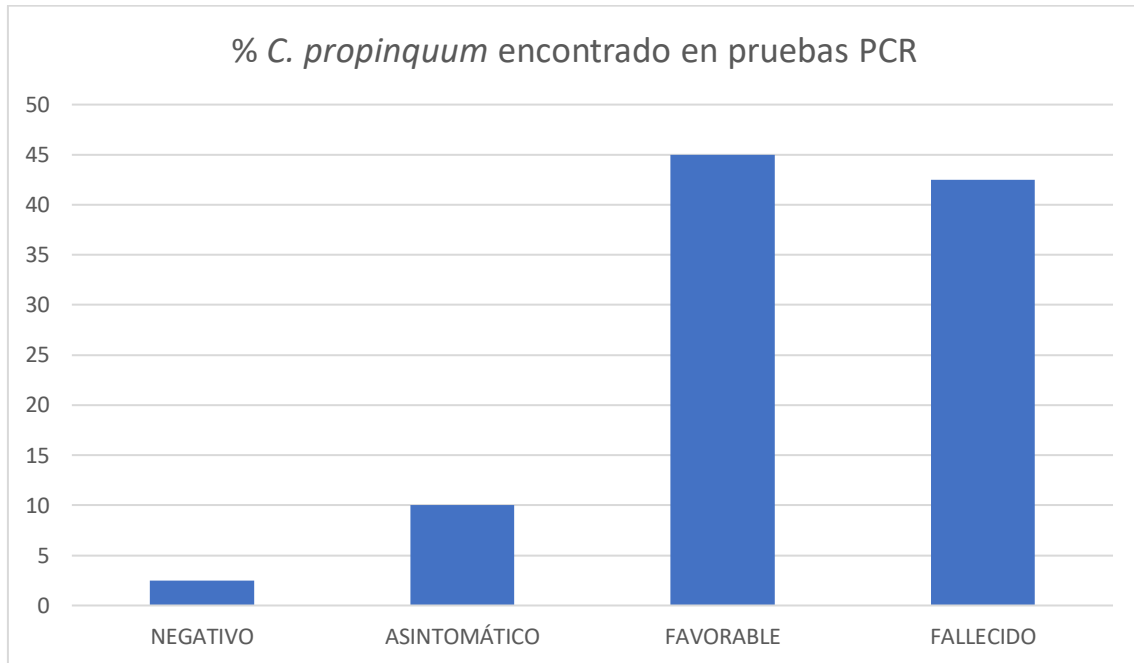


Figura 8. Comparativa de la abundancia de *C. propinquum* encontrado, mediante pruebas PCR en los diferentes grupos de pacientes: 2,5% en el grupo de pacientes sanos; 10% en asintomáticos; 45% en el grupo de pacientes con resultado favorable y 42,5% en fallecidos. Determinaron que *C. propinquum* es un taxon discriminatorio para pacientes positivos en COVID-19. Elaboración propia a partir de (2).

El estudio publicado por Engen *et al.* (36) sugiere resultados dispares en cuanto a la presencia de *Cornyebacterium. spp*, ya que se encontraba en menor proporción en pacientes positivos en COVID-19 (36). Por otra parte, en la investigación de Ventero *et al.* (34) se encontró que *Craurococcus spp.*, *Actinobacillus spp.*, *Citrobacter spp.* y *Moheibacter spp.* estaban aumentados en pacientes que fallecieron (34).

En cuanto a la relación de la microbiota con la gravedad de la enfermedad, el estudio de Ventero *et al.* (34) reveló que la presencia de *Selenomonas spp.*, *Filifactor spp.*, *Actinobacillus spp.*, y *Chroococciopsis spp.*, se relacionaba con una reducción de más del 90% de la respiración mecánica invasiva en los 177 pacientes incluidos en el estudio. Según el estudio de Merenstein *et al.* (34), *Prevotella spp.* y *Mycoplasma spp.* se asocian con la intubación.

En lo que respecta a las especies presentes en pacientes con COVID-19 que tuvieron una evolución positiva, en la investigación de Tchoupou *et al.* (2) se observó un aumento de *Staphylococcus argenteus*, *Thermoleophilum minutum*, *Akkermansia muciniphila* y *Schlegelella aquatica* en comparación con los pacientes que fallecieron. Por otro lado, en el grupo de pacientes negativos para COVID-19, se identificó una mayor proporción de *Methylobacterium brachiatum*, *Peptoniphilus gorbachi*, *Finegoldia magna* y *Gemella haemolysans/sanguinis* en comparación con los pacientes positivos. Además, se encontró que *Klebsiella pneumoniae* fue más frecuente en el grupo de pacientes fallecidos y en aquellos con un desenlace favorable, en comparación con los controles negativos, mientras que *Enterococcus faecalis* fue más común en los pacientes fallecidos en comparación con los controles negativos.

Se ha planteado la hipótesis de que *Prevotella spp.* podría estar relacionado con la activación de vías de inmunidad que modulan la inflamación. Esta asociación podría deberse a que algunas cepas de *Prevotella spp.* están involucradas con la inflamación de las mucosas mediada por T helper 17 (TH17), y a su vez en las presentaciones más severas de la COVID-19 están involucradas respuestas de tipo TH17 (20, 37).

En la **Tabla 1** muestra un resumen de la información que se ha recopilado en los distintos estudios consultados. En ella se recogen diferentes géneros o especies de bacterias en función de en qué tipo de pacientes se encuentran en mayor o menor proporción. El grupo de pacientes positivos en COVID-19 se subdivide en dos, según si en los estudios se tuvo en cuenta la evolución clínica de los pacientes o no.

Tabla 1. Recopilación de la información de los artículos consultados, con respecto a la abundancia de las diferentes especies bacterianas en los diferentes grupos de pacientes (Elaboración propia).

<p>Comunes a todos los pacientes</p>	<p><i>Proteobacteria, Firmicutes y Actinobacteria (2)</i></p>		
<p>Mayor proporción en pacientes sanos</p>	<p><i>M. brachiatum, P. gorbachi, F. magna y G. haemolysans/sanguinis (2)</i></p>		
<p>Pacientes positivos en COVID-19</p>	<p>Independientemente de la clínica</p>	<p>Mayor proporción</p>	<p><i>C. propinquum/pseudodiphthericum, M. Catarrhalis, B. massiliamazoniensis, A. alkalidiazotrophicus, S. capitis subsp. Capitis, A. Birgiae, S. pneumoniae, K. pneumoniae, y E. faecalis (2) Proteobacteria (29)</i></p>
		<p>Menor proporción</p>	<p><i>Fusobacteria y Bacteroidetes (29) F. periodonticum y Proteobacteria (30) Corynebacterium spp. (36) Microorganismos anaerobios (2)6/29/2023 9:06:00 PM</i></p>
	<p>Teniendo en cuenta la clínica: relacionados con:</p>	<p>Asintomáticos</p>	<p>Mayor <i>Proteobacteria</i> Menor <i>Firmicutes (2)</i></p>
		<p>Evolución positiva</p>	<p><i>S. argenteus, T. minutum, A. muciniphila y S. aquatica (2)</i></p>
		<p>Ventilación mecánica</p>	<p>Mejor evolución: <i>Selenomonas spp., Filifactor spp., Actinobacillus spp. y Chroococciopsis SAG 2023</i> Peor evolución: <i>Prevotella spp. y Mycoplasma spp. (34)</i></p>
		<p>Mayor fallecimiento</p>	<p><i>S. capitis subsp. Capitis, C. propinquum, C. accolens, B. massiliamazoniensis y E. faecalis (2) Craurococcus spp., Actinobacillus spp., Citrobacter spp. y Moheibacter spp. (31)</i></p>

4.4. El microbioma nasofaríngeo como biomarcador

Dada la repercusión que puede tener la enfermedad de la COVID-19 en algunos pacientes, se hace fundamental encontrar biomarcadores tempranos que ayuden a identificar a aquellos que tienen un mayor riesgo de presentar complicaciones graves.

La presencia de una microbiota nasofaríngea diversa y la existencia de géneros específicos parecen ser indicadores tempranos de una evolución clínica favorable en pacientes hospitalizados con COVID-19 (31).

Chen *et al.* (35) propusieron géneros que podrían ser utilizados como biomarcadores potenciales de la gravedad de la enfermedad: *Treponema spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Lachnoanaerobaculum spp.*, *Parvimonas spp.*, *Alloprevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Gemella spp.* y *Streptococcus spp.*, ya que se encontraban en mayor proporción en los pacientes graves en comparación con los pacientes leves.

Kumar *et al.* (1) encontraron que ciertos géneros de bacterias consideradas como patógenos, incluidos: *Cornyebacterium spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Serratia spp.*, y *Klebsiella spp.* serían biomarcadores en los pacientes fallecidos por COVID-19. Como se mencionó anteriormente, la investigación llevada a cabo por Tchoupou *et al.* (2) encontró que bacterias de los géneros *Cornyebacterium sp.*, *Staphylococcus sp.* y *Klebsiella sp.* eran discriminatorios en pacientes positivos en COVID-19.

5. Conclusiones

1. Según las publicaciones científicas consultadas, las especies que normalmente habitan la nasofaringe son *Moraxella spp.*, *Haemophilus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Neisseria spp.*, *Corynebacterium spp.* y *Dolosigranulum spp.*
2. Aunque existen discrepancias entre los estudios revisados, se acepta que la biodiversidad de la microbiota nasofaríngea juega un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis y la respuesta inmunológica frente a la COVID-19, donde una mayor biodiversidad aseguraría una mayor respuesta frente al virus.
3. Se han encontrado taxones que se relacionan con la gravedad de la COVID-19. Específicamente, se han relacionado especies de bacterias con una evolución clínica desfavorable de la enfermedad. Esto podría brindar biomarcadores de la infección por SARS-CoV-2, incluso relacionados con el fallecimiento de los pacientes.
4. Es conocido que la microbiota nasofaríngea juega un papel importante en la inmunidad frente a infecciones respiratorias. No obstante, aún existen pocos estudios que expliquen de qué manera la microbiota influye en la susceptibilidad y la gravedad de la COVID-19. La investigación en este ámbito puede brindar nuevas perspectivas en la prevención y tratamiento de la enfermedad.

6. Bibliografía

1. Kumar D, Pandit R, Sharma S, Raval J, Patel Z, Joshi M, et al. Nasopharyngeal microbiome of COVID-19 patients revealed a distinct bacterial profile in deceased and recovered individuals. *Microb Pathog*. diciembre de 2022;173:105829.
2. Tchoupou Saha O la fortune, Dubourg G, Yacouba A, Bossi V, Raoult D, Lagier JC. Profile of the Nasopharyngeal Microbiota Affecting the Clinical Course in COVID-19 Patients. *Front Microbiol*. 17 de mayo de 2022;13:871627.
3. Corman V, Bleicker T, Brünink S, Drosten C, Landt O, Koopmans M, et al. Diagnostic detection of Wuhan coronavirus 2019 by real-time RT-PCR.
4. Gao P, Liu J, Liu M. Effect of COVID-19 Vaccines on Reducing the Risk of Long COVID in the Real World: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 29 de septiembre de 2022;19(19):12422.
5. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. marzo de 2023;21(3):133-46.
6. Castanares-Zapatero D, Chalon P, Kohn L, Dauvrin M, Detollenaere J, Maertens de Noordhout C, et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Ann Med*. 31 de diciembre de 2022;54(1):1473-87.
7. Ravi V, Saxena S, Panda PS. Basic virology of SARS-CoV 2. *Indian J Med Microbiol*. 1 de abril de 2022;40(2):182-6.
8. Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol*. abril de 2020;42(1):3-11.
9. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. junio de 2020;20(6):363-74.
10. Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel ÉB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1 de mayo de 2021;40(5):905-19.
11. De Maio F, Posteraro B, Ponziani FR, Cattani P, Gasbarrini A, Sanguinetti M. Nasopharyngeal Microbiota Profiling of SARS-CoV-2 Infected Patients. *Biol Proced Online*. 25 de julio de 2020;22(1):18.
12. Moschovis PP, Yonker LM, Shah J, Singh D, Demokritou P, Kinane TB. Aerosol transmission of SARS-CoV-2 by children and adults during the COVID-19 pandemic. *Pediatr Pulmonol*. junio de 2021;56(6):1389-94.
13. Ramasamy S, Subbian S. Critical Determinants of Cytokine Storm and Type I Interferon Response in COVID-19 Pathogenesis. *Clin Microbiol Rev*. 12 de mayo de 2021;34(3):10.1128/cmr.00299-20.

14. Bagheri-Hosseinabadi Z, Rezazadeh Zarandi E, Mirabzadeh M, Amiri A, Abbasifard M. mRNA expression of toll-like receptors 3, 7, 8, and 9 in the nasopharyngeal epithelial cells of coronavirus disease 2019 patients. *BMC Infect Dis.* 10 de mayo de 2022;22(1):448.
15. Aggarwal N, Kitano S, Pua H GRY, Kittelmann S, Hwang IY, Chang MW. Microbiome and Human Health: Current Understanding, Engineering, and Enabling Technologies. *Chem Rev.* 11 de enero de 2023;123(1):31-72.
16. Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès MCC, Charles T, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome.* 30 de junio de 2020;8(1):103.
17. Thibeault C, Suttorp N, Opitz B. The microbiota in pneumonia: From protection to predisposition. *Sci Transl Med.* 13 de enero de 2021;13(576):eaba0501.
18. Candel S, Tyrkalska SD, Álvarez-Santacruz C, Mulero V. The nasopharyngeal microbiome in COVID-19. *Emerg Microbes Infect.* 31 de diciembre de 2023;12(1):e2165970.
19. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci.* 29 de junio de 2010;107(26):11971-5.
20. Ventero MP, Cuadrat RRC, Vidal I, Andrade BGN, Molina-Pardines C, Haro-Moreno JM, et al. Nasopharyngeal Microbial Communities of Patients Infected With SARS-CoV-2 That Developed COVID-19. *Front Microbiol.* 17 de marzo de 2021;12:637430.
21. Man WH, de Steenhuijsen P, Pitsers WAA, Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat Rev Microbiol.* mayo de 2017;15(5):259-70.
22. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 23 de abril de 2022;7(1):135.
23. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med.* 27 de abril de 2016;8(1):51.
24. El-Sayed A, Aleya L, Kamel M. Microbiota's role in health and diseases. *Environ Sci Pollut Res.* 1 de julio de 2021;28(28):36967-83.
25. Natalini JG, Singh S, Segal LN. The dynamic lung microbiome in health and disease. *Nat Rev Microbiol.* abril de 2023;21(4):222-35.
26. Di Stadio A, Costantini C, Renga G, Pariano M, Ricci G, Romani L. The Microbiota/Host Immune System Interaction in the Nose to Protect from COVID-19. *Life.* diciembre de 2020;10(12):345.
27. Kumpitsch C, Koskinen K, Schöpf V, Moissl-Eichinger C. The microbiome of the

upper respiratory tract in health and disease. *BMC Biol.* 7 de noviembre de 2019;17(1):87.

28. Braun T, Halevi S, Hadar R, Efroni G, Glick Saar E, Keller N, et al. SARS-CoV-2 does not have a strong effect on the nasopharyngeal microbial composition. *Sci Rep.* 26 de abril de 2021;11(1):8922.

29. Gupta A, Karyakarte R, Joshi S, Das R, Jani K, Shouche Y, et al. Nasopharyngeal microbiome reveals the prevalence of opportunistic pathogens in SARS-CoV-2 infected individuals and their association with host types. *Microbes Infect.* 1 de febrero de 2022;24(1):104880.

30. Nardelli C, Gentile I, Setaro M, Di Domenico C, Pinchera B, Buonomo AR, et al. Nasopharyngeal Microbiome Signature in COVID-19 Positive Patients: Can We Definitely Get a Role to *Fusobacterium periodonticum*? *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2021 [citado 18 de junio de 2023];11. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2021.625581>

31. Ventero MP, Moreno-Perez O, Molina-Pardines C, Paytuví-Gallart A, Boix V, Escribano I, et al. Nasopharyngeal Microbiota as an early severity biomarker in COVID-19 hospitalised patients. *J Infect.* marzo de 2022;84(3):329-36.

32. Kalantar KL, Moazed F, Christenson SC, Wilson J, Deiss T, Belzer A, et al. Metagenomic comparison of tracheal aspirate and mini-bronchial alveolar lavage for assessment of respiratory microbiota. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 1 de marzo de 2019;316(3):L578-84.

33. Soltani S, Zakeri A, Zandi M, Kesheh MM, Tabibzadeh A, Dastranj M, et al. The Role of Bacterial and Fungal Human Respiratory Microbiota in COVID-19 Patients. *BioMed Res Int.* 2021;2021:6670798.

34. Merenstein C, Liang G, Whiteside SA, Cobián-Güemes AG, Merlino MS, Taylor LJ, et al. Signatures of COVID-19 Severity and Immune Response in the Respiratory Tract Microbiome. *mBio.* 17 de agosto de 2021;12(4):10.1128/mbio.01777-21.

35. Chen J, Liu X, Liu W, Yang C, Jia R, Ke Y, et al. Comparison of the respiratory tract microbiome in hospitalized COVID-19 patients with different disease severity. *J Med Virol.* noviembre de 2022;94(11):5284-93.

36. Engen PA, Naqib A, Jennings C, Green SJ, Landay A, Keshavarzian A, et al. Nasopharyngeal Microbiota in SARS-CoV-2 Positive and Negative Patients. *Biol Proced Online.* 1 de junio de 2021;23:10.

37. Larsen JM. The immune response to *Prevotella* bacteria in chronic inflammatory disease. *Immunology.* 2017;151(4):363-74.