



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

ALTERACIONES EN LA MICROBIOTA INTESTINAL DE PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON COVID-19 Y SU ASOCIACIÓN CON LA RESPUESTA
IMMUNE: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

ALTERATIONS IN THE GUT MICROBIOTA OF PEDIATRIC PATIENTS
WITH COVID-19 AND THEIR ASSOCIATION WITH IMMUNE RESPONSE:
A LITERATURE REVIEW

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN MICROBIOLOGÍA CLÍNICA

AUTOR

JUAN ZOSIMO TADEO TORIBIO

ASESOR

LIDIO EDGAR NEYRA VALDEZ

LIMA - PERÚ

2026

ASESOR DEL TRABAJO ACADÉMICO

ASESOR

Mg. LIDIO EDGAR NEYRA VALDEZ

Departamento Académico de Tecnología Médica

ORCID: 0000-0003-2086-7245

Fecha de aprobación: 05 de mayo de 2026.

Calificación: Aprobado.

DEDICATORIA

Primeramente, le dedico a Dios por haberme dado salud, sabiduría y permitirme superar desafíos para lograr mis objetivos.

A mi padre Demetrio y en especial a mi madre Clementina por haberme apoyado en todo momento, inculcándome los valores y motivándome, para ser persona del bien a la sociedad, aunque no esté presente físicamente estoy seguro de que se sentirá orgullosa al verme lograr mis objetivos.

A mi esposa, y en especial a mi hija Milagros, por su apoyo incondicional en todas mis metas trazadas, que son mi inspiración y mayor fortaleza en cada paso que doy y ser parte de mis triunfos.

A mi asesor y maestro Edgar Neyra Valdez por su paciencia, sabiduría y dedicación, gracias por guiarme en mi aprendizaje y haber hecho posible este logro.

AGRADECIMIENTO

A Dios por darme la salud y fuerza para culminar con el presente trabajo. A mis padres, esposa e hija, por apoyarme siempre a lograr mis metas.

A la Universidad Peruana Cayetano Heredia, en especial a la Escuela Profesional de Tecnología Médica de la Facultad de Medicina, por fomentar un ambiente académico propicio para el aprendizaje y el desarrollo profesional.

Mi gratitud por siempre, a mi asesor, MSc. Edgar Neyra Valdez, por su orientación, paciencia y apoyo brindado durante todo el proceso de desarrollo.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Este trabajo fue autofinanciado.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

El autor declara no tener conflictos de interés.

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

El egresado:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES
1.	TADEO TORIBIO JUAN ZOSIMO

Pertenece al programa de la **SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN MICROBIOLOGÍA CLÍNICA**, autor del trabajo titulado: **ALTERACIONES EN LA MICROBIOTA INTESTINAL DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON COVID-19 Y SU ASOCIACIÓN CON LA RESPUESTA IMMUNE: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA** el cual ha sido elaborado, sustentado y aprobado, según corresponda, para optar por el **TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN MICROBIOLOGÍA CLÍNICA** bajo la modalidad de **TRABAJO ACADÉMICO**.

En calidad de docente asesor de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES DEL DOCENTE	FACULTAD	NIVEL DE ASESORÍA
1.	NEYRA VALDEZ LIDIO EDGAR	MEDICINA	ASESOR

Declaro que el contenido del presente documento es original y que las citas y referencias a otros autores cumplen con las normas académicas establecidas. En ese sentido, hago constar que:

- El documento presenta un porcentaje de similitud de **16%**, según el reporte emitido por el software **Turnitin®** (identificador de entrega: **trn:oid:::1:3569196847**; fecha de entrega: **13-05-2026**).
- Tras una revisión detallada del reporte y del contenido del trabajo en cuestión, no se han identificado indicios de plagio.
- Se certifica que el documento respeta los principios de integridad académica y cumple con los requisitos institucionales de originalidad.

Lugar y fecha: Lima, 13 de mayo de 2026


Firma del asesor
N° DNI: 09608590
ORCID: 0000-0003-2086-7245



TABLA DE CONTENIDOS

	Pág.
RESUMEN	
ABSTRACT	
I. INTRODUCCIÓN	1
II. OBJETIVO.....	3
III. CUERPO.....	4
IV. CONCLUSIONES	29
V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31
ANEXOS	

RESUMEN

Introducción: El COVID-19 se centra en el sistema respiratorio y se ha observado que los pacientes pediátricos con dicha enfermedad manifiestan con mayor frecuencia síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, náuseas y vómitos. Los resultados de la revisión bibliográfica evidencian una disminución de las bacterias como *Faecalibacterium* y *Rosaburia* en conjunto con géneros proinflamatorios como *Bacteroides*, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, las cuales se vinculan con expresiones del receptor ACE2 que se sitúa dentro del tracto gastrointestinal infantil y también existe el desarrollo de síndromes post-infección como el MIS-C. Además, la disbiosis se centra en la producción de AGCC, metabolitos para la homeostasis inmunológica y se vincula con la respuesta inflamatoria sistémica.

Objetivo: Describir las alteraciones en la microbiota intestinal de pacientes pediátricos con COVID-19 y su asociación con la respuesta inmune de acuerdo a la revisión bibliográfica en los últimos 5 años.

Conclusión: Los estudios demuestran consistentemente que la infección por COVID-19 induce una disbiosis significativa en la microbiota intestinal de pacientes pediátricos caracterizada por reducción en bacterias beneficiosas como *Bifidobacterium*, junto con un incremento de patógenos oportunistas como *Bacteroides* con propiedades inflamatorias, que estarían implicados en mayor susceptibilidad a desarrollar formas más graves de la infección por COVID-19 o síndromes post-infecciosos.

Palabras claves: Disbiosis, microbiota intestinal, SARS-CoV-2, niños.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 primarily affects the respiratory system, and pediatric patients with the disease have been observed to more frequently present with gastrointestinal symptoms such as abdominal pain, nausea, and vomiting. The results of the literature review show a decrease in bacteria such as *Faecalibacterium* and *Rosaburia*, along with pro-inflammatory genera like *Bacteroides*, *Lactobacillus*, and *Bifidobacterium*. These bacteria are linked to the expression of the ACE2 receptor, which is located within the pediatric gastrointestinal tract. Furthermore, the development of post-infection syndromes such as MIS-C is also observed. Additionally, dysbiosis is associated with the production of short-chain fatty acids (SCFAs), metabolites crucial for immune homeostasis, and is linked to the systemic inflammatory response.

Objective: To describe the alterations in the gut microbiota of pediatric patients with COVID-19 and their association with the immune response according to the literature review in the last 5 years.

Conclusion: Studies consistently show that COVID-19 infection induces a significant dysbiosis in the gut microbiota of pediatric patients characterized by a reduction in beneficial bacteria such as *Bifidobacterium*, along with an increase in opportunistic pathogens such as *Bacteroides* with inflammatory properties, which would be implicated in greater susceptibility to develop more severe forms of COVID-19 infection or post-infectious syndromes.

Keywords: Dysbiosis, gut microbiota, SARS-CoV-2, children.

I. INTRODUCCIÓN

La pandemia por COVID-19 es considerada como la más grave de los últimos 100 años. Hasta la fecha, la OMS reporta que el COVID-19 ha afectado a más de 776 millones de personas y ha causado más de 7 millones de muertes en más de 200 países (1).

La pandemia por COVID-19 ha afectado a personas de todas las edades, incluyendo los niños, éstos suelen tener síntomas más leves que los adultos, sin embargo, algunos pacientes pediátricos han desarrollado complicaciones graves. Una de ellas es el síndrome inflamatorio multisistémico (MIS-C), una enfermedad autoinmune que provoca daños en múltiples órganos (2).

La afectación principal del COVID-19, se centra en el sistema respiratorio, numerosos estudios evidencian que el COVID-19 puede impactar múltiples sistemas, que implica el gastrointestinal. En el Perú, en el estudio de Ormeño y Leguía en el 2022, encontraron la prevalencia de manifestaciones digestivas en niños con COVID-19 puede llegar hasta el 88%, además los síntomas más repetitivos fueron: dolor abdominal, náuseas o vómitos y diarrea (3).

Estudios recientes sugieren que el COVID-19 puede causar un desequilibrio en la microbiota intestinal, conocido como disbiosis. En China, en una investigación de Rey YiZhong, et al, en el 2023, conformada por 109 participantes incluidos 59 niños con COVID-19 (menores de 16 años), se obtuvo que la composición de la microbiota intestinal se alteró significativamente en los niños con COVID-19 (4).

En particular, en la población pediátrica, la microbiota intestinal desempeña un papel crucial en el desarrollo y maduración del sistema inmune, lo que sugiere que las alteraciones inducidas por la COVID-19 propician la inflamación crónica,

predisponiéndolos a enfermedades autoinmunes y metabólicas, por ende, podrían tener implicaciones a largo plazo para la salud infantil (5).

El presente trabajo académico busca realizar una revisión bibliográfica de un problema que aún no ha sido suficientemente investigado en nuestro país y a nivel mundial. Sumado a esto, a la fecha aún continúan apareciendo nuevas variantes de la COVID-19 que son continuamente monitoreadas, por tanto, esta enfermedad se considera como una carga importante para los sistemas sanitarios.

Esta revisión de literatura se justifica con la finalidad de brindar conocimientos actualizados, analizar los mecanismos potenciales a través de los cuales la disbiosis intestinal podría influir en la gravedad de la enfermedad y evaluar el impacto de estos cambios en la evolución clínica de los niños. En la población pediátrica, comprender estas interacciones resulta fundamental para explicar por qué la manifestación clínica del COVID-19 en niños presenta características particulares. De igual manera, cabe resaltar que este estudio es de tipo de revisión bibliográfica basada en 13 artículos seleccionados para examinar datos que sirvieron para comparar el panorama de la microbiota intestinal en los pacientes pediátricos con COVID-19.

II. OBJETIVO

OBJETIVO GENERAL

Describir las alteraciones en la microbiota intestinal de pacientes pediátricos con COVID-19 y su asociación con la respuesta inmune de acuerdo a la revisión bibliográfica en los últimos 5 años.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Analizar la asociación entre la disbiosis de la microbiota intestinal y la respuesta inmune en los pacientes pediátricos de acuerdo a la revisión bibliográfica en los últimos 5 años.
2. Identificar los mecanismos por los cuales el COVID-19 puede alterar la microbiota intestinal de acuerdo a la revisión bibliográfica en los últimos 5 años.
3. Examinar el papel de la microbiota intestinal en la modulación de la respuesta inmune a la COVID-19 de acuerdo a la revisión bibliográfica en los últimos 5 años.

III. CUERPO

CAPITULO 1: Microbiota intestinal en población pediátrica

1.1 Desarrollo y composición de la microbiota intestinal en la población pediátrica

La “microbiota intestinal” es el conjunto de trillones de microorganismos (bacterias, hongos, virus, etc.) que habitan en el sistema gastrointestinal (6). Esta comunidad tiene muchas funciones, como la digestión de polisacáridos complejos, la modificación de la densidad mineral ósea, maduración del sistema inmunológico, protección del cuerpo contra patógenos, producción de vitaminas (K, B12 y folato), el metabolismo de las sales biliares e influencia en la forma en que el cuerpo procesa ciertos medicamentos (7).

El tracto gastrointestinal es el órgano inmunitario más grande del cuerpo humano, y está densamente poblado por una microbiota. Las bacterias que viven allí se adhieren en la capa externa de la mucosa porque ésta es rica en glicanos, que son una fuente de nutrientes esencial para su metabolismo (8).

La capa interna de la mucosa intestinal controla dónde viven las bacterias. Lo hace de dos maneras: produciendo proteínas que eliminan microorganismos y protegiéndolos de ser expulsados por los movimientos intestinales (peristalsis). Este equilibrio es muy sensible y, si se rompe por factores internos o externos, las bacterias pueden activar al sistema inmunológico. Dicha activación puede causar una inflamación que contribuye a diversas enfermedades (8).

Los estudios evidencian que la microbiota intestinal sufre cambios sustanciales en su composición y función a lo largo de la vida, siendo los cambios más

significativos en la primera infancia son los que dan forma a los sistemas inmunológico y metabólico (9).

Un estudio realizado por Bacorn M., et al., reveló que la composición de la microbiota intestinal cambia a lo largo de la vida, desde el nacimiento hasta la edad adulta. Estas variaciones se deben principalmente a cambios en la cantidad de los grupos bacterianos más importantes como: *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* y *Proteobacteria* (9).

Anteriormente, se creía que la microbiota de los niños se volvía similar a la de un adulto a los tres años; sin embargo, estudios más recientes indican que este proceso de maduración puede tardar más tiempo. Estudios actuales han descubierto que su microbiota estaba enriquecida con los taxones *Bacteroidetes* y *Actinobacteria* (bifidobacteria), incluso hasta en la adolescencia (9).

1.2 Factores que influyen en la diversidad de la microbiota intestinal

El intestino de los recién nacidos es colonizado rápidamente por microorganismos, un proceso que continúa durante la primera infancia. En el primer año de vida, la diversidad bacteriana en el intestino de cada individuo aumenta significativamente. Durante este período crítico, la composición del microbioma intestinal se ve influenciada por varios factores, incluyendo la genética, el entorno social y el ambiente (10).

Se ha demostrado que la lactancia materna está asociada con una menor diversidad alfa del microbioma intestinal, y en todos los estudios evidencian que los bebés amamantados tienen una mayor abundancia de *Bifidobacterium* y menos abundancia de *Bacteroides* y *Firmicutes*, en comparación con los bebés no amamantados (10).

Asimismo, se ha evidenciado que asistir a la guardería se asocia con una disminución en la abundancia de bacterias de las familias *Bifidobacteriaceae*, *Lactobacillaceae*, *Staphylococcaceae* y *Pasteurellaceae* y un aumento en las familias de *Prevotellaceae*, *Lachnospiraceae* y *Ruminococcaceae* (10).

El tipo de parto también afecta la diversidad de la microbiota intestinal. Los bebés que nacen por cesárea no se colonizan con la microbiota vaginal de la madre y, en cambio, su microbiota se habita con bacterias similares a las de la piel materna. Este patrón se relaciona con un aumento en las enfermedades alérgicas, debido a que el nacimiento por cesárea disminuye la diversidad microbiana y altera la respuesta de las células Th1 durante los primeros años de vida (11).

Otro factor determinante es la alimentación, la microbiota se transfiere al bebé a través de la leche materna, que no es estéril. La lactancia materna tiene un impacto importante en la composición de la microbiota intestinal del bebé, la cual difiere de la observada con la alimentación con fórmula. El sistema inmunitario del intestino, con la ayuda de la microbiota, suprime las respuestas inmunitarias a los antígenos ingeridos no dañinos. Por esta razón, se ha observado que los bebés amamantados tienden a tener menos infecciones relacionadas con deficiencias inmunitarias. Otro factor importante es el tiempo de gestación. Los bebés prematuros, en comparación con los nacidos a término, tienen un desarrollo más lento de su microbiota y una menor variedad de microorganismos en sus intestinos(11).

La composición bacteriana de la leche materna en madres de bebés prematuros es distinta a la de la leche de madres con partos a término. Varios estudios sugieren que la leche de madres con partos prematuros tiene menos bacterias. Esto se explica porque los monocitos transmiten bacterias desde el intestino hacia los ganglios

linfáticos mesentéricos y las glándulas mamarias a través de la vía enteromamaria, que se activa al final del embarazo. Sin embargo, en los partos prematuros, la activación de esta vía no se completa del todo, lo que resulta en una menor abundancia de bacterias en la leche materna (11).

1.3 Interacción de la microbiota intestinal y el sistema inmunitario

La microbiota intestinal es clave para que el desarrollo y maduración del sistema inmunitario sobre todo durante la infancia. El sistema inmune se divide en dos partes: el innato y el adaptativo (6).

El sistema inmune está diseñado para reconocer y responder a los patógenos mientras mantiene la tolerancia a antígenos inofensivos a través de varios mecanismos. Las moléculas y metabolitos microbianos interactúan directamente con las células inmune, lo que provoca que se activen, se multipliquen y se especialicen. Estas interacciones son clave para regular las respuestas inmunes y la homeostasis (6).

El COVID-19 puede dañar la barrera intestinal, lo que permite que componentes de los microbios, como los lipopolisacáridos (LPS), se filtren del intestino a la sangre. Esta filtración desencadena una fuerte respuesta inflamatoria en todo el cuerpo que, a su vez, empeora el estado y la función de la microbiota intestinal. Por medio de la fermentación anaeróbica de la fibra dietética, la microbiota intestinal crea ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Los AGCC, como el butirato, el propionato y el acetato, poseen importantes efectos inmunomoduladores y contribuyen a la salud intestinal (6).

La desregulación inmunológica causada por el COVID-19 puede afectar la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Esto, a su vez, altera las

respuestas inmunes y la composición de la microbiota intestinal. En el 2022, Fen Zhang, et al., realizaron una secuenciación metagenómica shotgun en muestras fecales de 66 pacientes con COVID-19 que no habían recibido antibióticos y 70 controles sin COVID-19. Descubrieron una biosíntesis de AGCC deteriorada en el microbiota intestinal, que perduró luego inclusive después de la resolución de la enfermedad. Este hallazgo subraya la importancia funcional de la microbiota intestinal tanto en el desarrollo de la enfermedad por COVID-19 como en el pronóstico a largo plazo (12).

La capacidad de la microbiota para generar compuestos como AGCC, peptidoglicanos y polisacáridos, respaldan la función de la flora intestinal, su composición y su participación en la regulación del sistema inmunológico (13).

Las células T auxiliares tipo 1 (Th1) predominan en el equilibrio Th1/Th2 durante el establecimiento de una microbiota intestinal saludable, pero una alteración en la homeostasis de la microbiota del huésped puede provocar que el equilibrio de Th1/Th2 se desvíe hacia una respuesta Th2. Muchos trastornos alérgicos, como el asma y la rinitis alérgica, están asociados con las citocinas producidas por las células Th2, en particular la interleucina 4 (IL-4) y la IL-5. La IL-4 es la principal responsable del aumento en la producción de IgE. Del mismo modo, los cambios en la variedad y la composición de la microbiota del organismo se han relacionado con una serie de enfermedades autoinmunes (11).

Los estudios demuestran que la microbiota intestinal es fundamental para la salud humana. Las interacciones microbiota-huésped regula las respuestas inmunes en diferentes órganos. Lo hace a través de metabolitos microbianos, patrones

moleculares asociados a los microbios y la interacción directa entre microorganismos y células inmunes (14).

Los cambios en la composición de la microbiota pueden provocar una pérdida de tolerancia inmunológica. Los microorganismos pueden causar reacciones inmunológicas desreguladas contra el huésped cuando estos sistemas de tolerancia no funcionan correctamente (11).

Al explorar los artículos científicos se brindará un análisis crítico en el cual se afirma que la microbiota intestinal es fundamental en el desarrollo inmunológico durante la niñez y su alteración influye en las enfermedades como el COVID-19 y los procesos inflamatorios; no obstante, gran parte de los hallazgos son de estudios observacionales los cuales genera que sea imposible establecer relaciones causales. Además, los artículos se centran en contextos europeos y asiáticos, restringiendo la extrapolación de los hallazgos en contextos latinoamericanos donde son distintas las condiciones socioeconómicas, la exposición ambiental y otros factores.

Por otro lado, los estudios seleccionados presentan diferencias metodológicas como la heterogeneidad en los criterios para seleccionar la población pediátrica, el estado de los pacientes y el control de las variables como el uso de antibióticos y las condiciones perinatales, y estas variaciones pueden exponer las diferencias en la diversidad microbiana y la respuesta inmunológica entre los artículos. Asimismo, estos estudios son transversales el cual impide que se realice una evaluación de los cambios en la microbiota durante las etapas críticas del desarrollo infantil y la postinfección por dicha enfermedad.

De igual manera, entre las limitaciones encontradas está la carencia de artículos longitudinales en la población pediátrica, la cual impide detectar la evolución de la

microbiota intestinal antes y después de dicha enfermedad y también, existen pocos estudios de países en vías de desarrollo y esto representa una limitación notable en la diversidad microbiológica vinculada a los diferentes entornos geográficos.

CAPITULO 2: Alteraciones en la Microbiota Intestinal en población pediátrica con COVID-19

2.1 Microbiota intestinal, inflamación intestinal e integridad de la barrera intestinal

El moco actúa como la primera línea de defensa en el tracto gastrointestinal, separando físicamente a los patógenos y antígenos ambientales presentes en el intestino. Estudios demuestran que las propiedades del moco, como su espesor y penetrabilidad, están determinadas por la composición de la microbiota intestinal(9).

Por debajo de la capa mucosa están las células epiteliales, las cuales a través de uniones estrechas forman una sola capa, que establece los límites a la permeabilidad paracelular. Asimismo, se involucra a la zonulina, una proteína situada dentro de las células del intestino, es el único regulador clave de las uniones estrechas entre células epiteliales.

La presencia consistente del COVID-19 en el tracto gastrointestinal condujo a la liberación de zonulina, que reguló negativamente la expresión del gen de la unión y conllevó a una mayor permeabilidad intestinal, la cual es la capacidad del intestino para seleccionar las sustancias desde el intestino hasta el torrente sanguíneo mediante la barrera intestinal. Las bacterias, los fragmentos de gliadina y los productos bacterianos como las endotoxinas y el LPS pueden adherirse directamente a la superficie apical de las células epiteliales intestinales, lo que provoca que estas secreten zonulina (9).

La translocación microbiana, o el paso de bacterias u otros microorganismos a través de la barrera epitelial intestinal hacia el tejido mucoso y más allá, puede ser

provocada por altos niveles de permeabilidad intestinal. Además, el LPS, componente de la membrana bacteriana externa, actúa como un marcador clave de la invasión bacteriana al traspasar la barrera epitelial. Girón et al. lo confirman al relacionar la COVID-19 grave y la mortalidad con niveles elevados de zonulina intestinal, proteína de unión al LPS y β -glucano en la sangre. Esto sugiere que la permeabilidad intestinal y la translocación microbiana pueden contribuir a la patogénesis (9).

2.2 Mecanismos por los cuales el COVID-19 puede alterar la microbiota intestinal

La microbiota y la infección por COVID-19 tienen una interacción bidireccional. Se ha demostrado que el COVID-19 causa un desequilibrio en las microbiotas del sistema respiratorio y gastrointestinal. Esto no solo afecta la salud digestiva, sino que también contribuye al desarrollo de enfermedades intestinales (15).

Dado que el SARS-CoV-2, el virus responsable de la COVID-19, se ha detectado en el tracto gastrointestinal, esto sugiere una posible invasión viral directa del intestino, lo que explicaría las alteraciones de la barrera intestinal. Esta invasión puede alterar la barrera intestinal al comprometer su integridad, lo que aumenta la permeabilidad intestinal. Esto permite que, sustancias tóxicas peligrosas y elementos microbiológicos pueden desplazarse a través de la circulación y provocar disbiosis y una respuesta inflamatoria (6).

En relación al eje intestino-pulmón, las lesiones respiratorias inducidas por la infección por COVID-19 deterioran la microbiota del tracto respiratorio, lo que afecta al tracto digestivo a través de la desregulación inmunitaria (15).

Los interferones, las interleucinas, los factores de necrosis tumoral, las quimiocinas y otros mediadores que dañan las células del huésped se liberan durante una tormenta de citocinas, una reacción excesiva al COVID-19 provoca una inflamación sistémica evidente. La disbiosis es el resultado de la eliminación, por parte de estas condiciones hiperinflamatorias, de bacterias tanto beneficiosas como perjudiciales, lo que altera el equilibrio de la microbiota intestinal (6).

Los metabolitos microbianos del intestino, especialmente los AGCC, como el ácido butírico y el ácido acético, desempeñan un papel fundamental en la respuesta inmunitaria. Los AGCC funcionan como inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC). Esto contribuye a reducir la inflamación, ya que mejora la cantidad y la actividad de ciertas células inmunes, como las células T auxiliares, reguladoras y efectoras como las Th17 (6).

Según investigaciones experimentales, la reducción de ACE2 aumenta la susceptibilidad a la inflamación y favorece el daño al epitelio intestinal. Además, las condiciones inflamatorias gastrointestinales modifican el sistema de barrera multicapa y aumentan la expresión de ACE2 en el epitelio intestinal, lo que permite que el SARS-CoV-2 ingrese a las células epiteliales intestinales (16).

La microbiota puede empeorar la lesión pulmonar aguda en casos de COVID-19, ya sea porque las bacterias se trasladan del intestino a los pulmones o por el efecto de los metabolitos microbianos en el sistema inmunológico (17).

Las endotoxinas y metabolitos de los microorganismos que causan inflamación en los pulmones pueden pasar al torrente sanguíneo. Este proceso inflamatorio sistémico puede alterar la composición bacteriana del intestino donde se observa

que el número de *Bacteroidetes* aumenta, mientras que el de *Firmicutes* disminuye(17).

Un desequilibrio en la microbiota intestinal generalmente se caracteriza por un aumento de bacterias que causan enfermedades e inflamación, y una reducción de las bacterias beneficiosas que tienen propiedades antiinflamatorias. El COVID-19 usa el receptor ACE2 para infectar las células. Este receptor se encuentra en gran cantidad en las células intestinales (enterocitos), donde también ayuda a producir péptidos que combaten microbios al regular la absorción de triptófano. Cuando el COVID-19 interactúa con el ACE2, se produce una disminución en su cantidad, un fenómeno llamado regulación negativa. Como resultado, la producción de esos péptidos se reduce, lo que podría influir negativamente en la composición y el equilibrio de la microbiota intestinal (14).

La reducción de bacterias con propiedades antiinflamatorias en la microbiota, junto con la alteración de la red bacteriana, podría contribuir a un estado proinflamatorio grave. Esto se manifiesta por la producción excesiva de citocinas y otros marcadores de inflamación que se observan en pacientes con COVID-19 grave o crítico (14).

Un estudio de Kuba et al., encontró que la presencia de los géneros bacterianos *Faecalibacterium* (específicamente, *Faecalibacterium prausnitzii*) y *Rosaburia* pudo diferenciar a pacientes con COVID-19 leve de aquellos con enfermedad grave. El butirato, un ácido graso de cadena corta (AGCC) inmunomodulador con propiedades antiinflamatorias y que, según se ha demostrado, activa las células T reguladoras necesarias para la homeostasis intestinal, es producido en cantidades significativas por ambos géneros y está relacionado con la salud intestinal (14).

Las células alveolares pulmonares de tipo II, la parte superior del esófago, los enterocitos absorbentes del colon y el íleon, los hepatocitos y los colangiocitos presentan niveles más elevados de expresión de ACE2, la cuales un receptor crucial que se encuentra en las membranas de las células huéspedes. La proteína S del COVID-19 y la ACE2 interactúan para facilitar la invasión viral en las células del huésped. La superficie epitelial del tracto gastrointestinal, especialmente en los enterocitos, presenta altos niveles de expresión de ACE2, lo que podría servir como punto de entrada adicional para la infección por COVID-19. La fuga gastrointestinal y la disbiosis intestinal pueden mejorar o empeorar en función del nivel de expresión de ACE2 en el intestino (15).

La evidencia sugiere que la expresión del receptor ACE2 es mayor en el tracto gastrointestinal que en el tejido pulmonar. Además, su expresión en el intestino delgado es 2,5 veces mayor en niños que en adultos. Esto explicaría por qué los síntomas gastrointestinales son más comunes en niños que en adultos (9).

2.3 Composición de la microbiota intestinal entre niños con COVID-19 y niños sin COVID-19

En el 2023, Querdasí F., et al., realizaron una investigación para comparar la composición del microbioma intestinal en bebés antes y después de nueve meses de pandemia y descubrieron que luego de la pandemia se mostraba una menor diversidad alfa y una diversidad beta significativamente diferente de la microbiota, los análisis se consiguieron por medio de la distancia Unifrac no ponderada en los bebés muestreados. Estos hallazgos sugieren que los cambios ambientales causados por la pandemia de COVID-19 afectaron tanto la variedad general como la abundancia de bacterias específicas en el intestino de los bebés(10).

Un estudio realizado por Zhong et al, mostraron que en niños con COVID-19 disminuyó significativamente los filos bacterianos dominantes: *Actinobacteria* y *Firmicutes*, a su vez incrementó los filos *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* y *Verrucomicrobiota*. El Análisis Discriminante Lineal del Tamaño del Efecto (LEFSe, por sus siglas en inglés) identificó varios géneros bacterianos que discriminaron a los niños con COVID-19 y los niños sanos, incluyó abundancias notablemente mayores de: *Blautia*, *Bifidobacterium*, *Fusicatenibacter*, *Streptococcus* y *Romboutsia* en los niños sanos, mientras que, en niños con Covid-19 predominó: *Prevotella*, *Lachnoclostridium*, *Escherichia-Shigella* y *Bacteroides* (17).

Los resultados del perfil de la Enciclopedia de Kioto de Genes y Genomas (KEGG, por sus siglas en inglés) en niños con COVID-19 revelaron una mayor actividad en la biosíntesis y metabolismo de glicanos (proporción media de 2.07%) e interacciones de señalización molecular (proporción media de 6.38%) en comparación con niños sanos, con valores de 1.59% y 5.51%, respectivamente. En el caso de los niños sanos, la actividad de la biogénesis de la pared celular/membrana celular y de la envoltura disminuyó en un 6,31% y 5,68%, respectivamente, pero la actividad funcional del transporte aumentó en un 7,48%(15).

Se ha observado una disminución de microorganismos beneficiosos como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Faecalibacterium prausnitzii*, que están inversamente correlacionados con la gravedad de la enfermedad. Se identificó un enriquecimiento de *Clostridium hathewayi*, *Clostridium ramosum* y *Coprobacillus*, especies correlacionadas positivamente con la gravedad de la enfermedad. Según

Zuo et al., también se hallaron perfiles heterogéneos del microbiota fecal, con enriquecimiento de patógenos fúngicos de los géneros *Candida* y *Aspergillus*, durante la hospitalización de pacientes con COVID-19 en comparación con los controles (15).

Un estudio de Suskun, et al., analizaron la microbiota intestinal de niños. En los niños sanos, se encontraron abundantes especies como: *Faecalibacterium prausnitzii*, *Gemmiger formicilis*, *Ruminococcus bromii*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Lactobacillus ruminis*, *Butyrivibrio pullicaerocum*, *Collinsella aerofaciens*, *Ruminococcus callidledikans* y *Dorea formiciana*. En contraste, los niños con COVID-19 mostraron una mayor presencia de otras especies como *Bacteroides coprophilus*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Dorea formicigenerans*, *Ruminococcus albus* y *Clostridium piliforme* (17).

Un análisis LEfSe comparó el microbiota intestinal de niños con COVID-19 y niños sanos. A nivel de género, las bacterias del grupo COVID-19 estaban dominadas por géneros de la familia *Lachnospiraceae*, como *Clostridium*, mientras que en los niños sanos predominaban *Faecalibacterium* y *Ruminococcus*. A nivel de especie, los niños con COVID-19 tenían mayor abundancia de *Bacteroides coprophilus*, *Eubacterium dolichum*, *Bacteroides uniformis* y *Clostridium piliforme*, mientras que en el grupo sano dominaban *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus callidus* y *Lactobacillus ruminis* (9).

Cuando las endotoxinas y metabolitos de microorganismos que causan inflamación pulmonar entran al torrente sanguíneo, cambian la composición bacteriana del intestino. Específicamente, aumenta el número de *Bacteroides* y disminuye el de *Firmicutes* (17).

En el grupo COVID-19, géneros como *Eubacterium*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia* y *Lachnospiraceae*, que son comunes en niños sanos, se detectaron con menor frecuencia (17).

En un estudio prospectivo de 2021, Reinold et al., analizaron el microbiota intestinal de 212 pacientes de un hospital universitario mediante la secuenciación del gen 16S del ARNr. Encontraron que los pacientes con COVID-19 tenían una mayor abundancia relativa de *Proteobacteria* y *Bacteroides*. Por el contrario, la abundancia de *Bifidobacteria*, *Collinsella*, *Streptococo* y *Corynebacterium* fue superior en los pacientes sin COVID-19 (14).

En ese mismo sentido, a nivel de filo y género se identificó una mayor abundancia relativa de taxones proinflamatorios como miembros de las familias *Enterobacterias* y *Campylobacteraceae* como biomarcadores para pacientes positivos al COVID-19, mientras que, *Actinobacteria*, *Bifidobacterium*, *Collinsella*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*, y pedidos *Lactobacillales*, *Actinomycetales* entre otros fueron identificados como biomarcadores para pacientes sin COVID-19 (14).

Son pocos los estudios que investigan la composición de la microbiota intestinal en niños infectados con SARS-CoV-2. Se observó un enriquecimiento de *Pseudomonas*, *Herbaspirillum* y *Burkholderia* en niños. Un estudio evidenció que la abundancia relativa de *Faecalibacterium prausnitzii* redujo, mientras que la de *Eggerthella lenta* aumentó en los niños con COVID-19 (4).

Una revisión reciente demostró que los pacientes con COVID-19 tienen una composición microbiota intestinal particular: una mayor presencia de *Bacteroides* y una menor cantidad de *Firmicutes*. Además, se observó una disminución de

bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta como *Faecalibacterium*, *Ruminococcus* y *Bifidobacterium*, una alteración que persistió incluso en los pacientes post-COVID (18).

2.4 Disbiosis intestinal y su relación con la gravedad de la enfermedad por COVID-19

Una hipótesis con respecto al curso menos severo de la infección por COVID-19 en niños es que su microbiota orofaríngea, nasofaríngea, pulmonar y/o gastrointestinal es diferente a la de los adultos. Se ha sugerido que, especialmente en la nasofaringe de niños que albergan una mayor carga de virus y bacterias en comparación con los adultos, las interacciones y la competencia microbianas pueden reducir el potencial de infección del COVID-19 (17).

La composición de la microbiota intestinal y la gravedad de las infecciones agudas, incluida la COVID-19, tienen una relación bidireccional con los pulmones, denominada «eje intestino-pulmón». Una disbiosis con predominio de patobiontes virulento altera la señalización en el epitelio intestinal y genera una respuesta proinflamatoria que, a su vez, puede conducir una desregulación inmunitaria y predisponer a una enfermedad grave en COVID-19 (19).

Se encontró una correlación negativa entre la presencia/aumento de *Faecalibacterium prausnitzii*, que tiene propiedades antiinflamatorias y es una de las características importantes de la microbiota intestinal sana, y la gravedad de la enfermedad. Además, se ha demostrado que los cambios de la microbiota se asocian con el grado de la inflamación en casos de COVID-19 (17).

En los pacientes con COVID-19 grave y crítico, se encontraron niveles elevados de IL6, proteína C reactiva y receptor soluble de IL2. Estos pacientes también tenían

un número total de células T más bajo, lo que se debe principalmente a una disminución de las células T CD8⁺. El número de células T CD4⁺, así como el número total de células B (CD19⁺), células NK (CD3⁻ CD16⁺ CD56⁺), células T con fenotipo natural-killer (CD3⁺ CD16⁺ CD56⁺) y células T HLA DR⁺ no fueron significativamente diferentes entre los pacientes con enfermedad grave y leve (14). Si bien se observaron diferencias en la microbiota intestinal entre pacientes con y sin COVID-19, las asociadas a la gravedad de la COVID-19 resultaron ser menos prominentes. Sin embargo, la abundancia relativa de los géneros *Faecalibacterium* y *Roseburia*, ambos importantes géneros productores de butirato, fue menor en la COVID-19 grave/crítica en comparación con la COVID-19 no grave. Estos dos géneros fueron los únicos identificados por LEfSe para diferenciar entre pacientes con COVID-19 grave/crítica y no grave (14).

Los pacientes con COVID-19 grave o crítico exhibieron una mayor respuesta inmune inflamatoria y su microbiota intestinal se caracterizó por una reducción en la abundancia de los géneros *Faecalibacterium* y *Roseburia* y por distintas alteraciones de las redes bacterianas (14).

Zuo et al., en su investigación observaron una disminución de microbios beneficiosos como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Faecalibacterium prausnitzii*, que están inversamente correlacionados con la gravedad de la enfermedad. Asimismo, observaron el enriquecimiento de *Clostridium hathewayi*, *Clostridium ramosum* y *Coprobacillus*, que están correlacionados positivamente con la gravedad de la enfermedad (20).

Lymberopoulos et al. examinaron la asociación entre la microbiota intestinal y la gravedad de COVID-19 aplicando un enfoque de asociación basado en la población

a 3055 muestras de microbiota intestinal sano de niños mayores de dos años en 12 países, los cuales se agruparon en un grupo de alta gravedad y un grupo de baja gravedad, según los datos de infección por COVID-19. A nivel de filos, *Actinobacteria* y *Firmicutes* se enriquecieron en el grupo de baja gravedad, mientras que *Bacteroides* y *Proteobacteria* fueron mayores en el grupo de alta gravedad. *Eubacteriarestal* y *bifidobacteria* fueron identificados como los taxones más beneficiosos, que se informó que se encontraban disminuidos en pacientes con COVID-19 (9).

Esta disbiosis se correlaciona con niveles más altos de citocinas inflamatorias en pacientes con COVID-19, lo que sugiere que la microbiota intestinal está implicado en la gravedad de la COVID-19, posiblemente mediante la modulación de la respuesta inmunitaria del huésped (9). Además, la disbiosis de la microbiota persistió incluso después de la recuperación de la enfermedad. Romani et al., estudiaron el microbiota intestinal en niños que presentan diferentes grados de severidad de COVID-19 (n=7 moderados, 49 leves, 12 asintomáticos). Descubrieron que, los casos moderados, la diversidad alfa disminuía a medida que se incrementaba la gravedad, menor que los casos leves, y que los casos leves tenían una diversidad alfa menor que los casos asintomáticos y observaron una tendencia al agrupamiento distintivo en la diversidad beta entre grupos (9).

Por otro lado, la estratificación de los pacientes según la gravedad de la enfermedad revela una correlación entre la gravedad y una menor expresión de al menos una vía (reparación de desajustes) asociada con los sistemas de reparación y recombinación del ADN: a mayor gravedad, mayor disminución en la expresión,

desde asintomática a leve a moderada. Por lo tanto, el estudio sugiere que el COVID-19 tiene un impacto negativo en la microbiota intestinal al obstaculizar la funcionalidad de los sistemas de reparación por escisión (16).

Esto conduce a una disminución de estas vías desde controles sanos hasta individuos con COVID-19 asintomáticos y aquellos con síntomas leves a moderados. Estos sistemas de reparación se activan después de que se produce un daño en una cadena de ADN. Los organismos vivos utilizan al menos tres tipos de sistemas de reparación para corregir el daño al ADN para asegurar su supervivencia y la de su especie (16).

La exploración de los artículos científicos brindará un análisis crítico en la cual se afirma que la microbiota intestinal es fundamental dentro de la regulación de la inflamación y en la modulación de la respuesta inmunológica de acuerdo con la infección por SARS-CoV-2. Los artículos seleccionados señalan que el COVID-19 causa disbiosis intestinal la cual está caracterizada por una disminución de bacterias beneficiosas que producen ácidos grasos de cadena corta y un incremento de microorganismos proinflamatorios.

De igual manera, existen diferencias metodológicas en el diseño de los artículos que integran enfoques comparativos y transversales con variaciones al tomar las muestras y estas diferencias influyen en la composición de la microbiota en niños que se encuentran en desarrollo.

Asimismo, existen limitaciones detectadas como la carencia de estudios centrados tanto en la población pediátrica como en el tamaño de la muestra y reducen así la generalización de los resultados y la potencia estadística.

CAPITULO 3: Respuesta inmune en población pediátrica con COVID-19 y su relación con la microbiota intestinal

3.1 Papel de la microbiota intestinal en la modulación de la respuesta inmune a la COVID-19

La microbiota residente, formando de billones de microbios y sus metabolitos derivados en el tracto gastrointestinal, es un regulador crítico en la modulación de la defensa inmune del huésped contra infecciones patógenas. La respuesta inmunológica provocada por la infección por COVID-19 puede contribuir a la disbiosis intestinal. Las bacterias relacionadas con la anti-inflamación, como *Bifidobacteria bifidum* y *Akkermansia muciniphila*, disminuyeron en niños muy pequeños asintomáticos con infección por COVID-19 (4).

Es fundamental saber que la microbiota intestinal produce metabolitos como el butirato, acetato y propionato, así como ácidos biliares secundarios. Estos compuestos, producidos por bacterias beneficiosas como *Bacteroides*, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, se unen a receptores en células inmunitarias (como las células dendríticas y los macrófagos) para modular sus funciones. Además, los subproductos del triptófano influyen en la fisiología del cuerpo, ayudando a mantener el equilibrio intestinal y sistémico tanto en la salud como en la enfermedad (16).

Estos metabolitos activan el sistema inmunitario al unirse al receptor de hidrocarburos acrílicos, mejoran la barrera epitelial intestinal, estimulan la motilidad gastrointestinal y la secreción hormonal, y ejercen diversos efectos, como antiinflamatorios, antioxidantes o tóxicos en la circulación sistémica (16).

Los metabolitos, entre los que se incluyen LPS, deaminotirosina y AGCC, pueden desencadenar respuestas inmunitarias innatas o adaptativas contra la infección por COVID-19 (4).

Un aumento de *Proteobacteria* de la microbiota intestinal humana es un marcador de disbiosis intestinal y el riesgo de enfermedad. La familia *Enterobacteriaceae* del filo *Proteobacteria*, enriquecida en pacientes positivos con COVID-19 tiene propiedades proinflamatorias y está sobrerrepresentada en enfermedades inflamatorias. El filo *Actinobacteria*, se encuentra disminuido en los pacientes con COVID-19 positivo, desempeña un papel clave en el mantenimiento de la homeostasis intestinal y comprende el género *Bifidobacterium*, que tiene efectos beneficiosos para la salud humana y que también presenta menor abundancia en pacientes con COVID-19 positivo (14).

La disbiosis y el consiguiente intestino permeable deterioran aún más el eje intestino-pulmón y están relacionados con la aparición de hipertensión pulmonar, así como con la hiperactivación del eje ECA/Ang II/AT1R (receptor de angiotensina II tipo 1), la cual es una vía biológica que se encarga de regular procesos de inflamación respuesta inmunitaria, entre otros. Asimismo, la infección por COVID-19 causa infiltración de muchas células plasmáticas y linfocitos, y potencialmente estimula edema intersticial y la degeneración de la barrera hematoencefálica, lo que implica la propagación de virus, bacterias, endotoxinas y metabolitos microbianos a la circulación sistémica, lo que afecta la respuesta del huésped a la infección por COVID-19 e induce disfunción multisistémica y choque séptico (15).

La inmunidad celular alterada tiene un impacto significativo en la salud gastrointestinal en pacientes con COVID-19. Las células T CD4- tipo 9 del receptor de quimiocina CC derivadas de los pulmones aumentaron significativamente en pacientes infectados con COVID-19 en comparación con individuos sanos. Estas células son importantes para la inmunidad de las mucosas y tienen un papel principal en el desarrollo de enteritis crónica por daño inmunológico intestinal y la alteración de la flora intestinal. La disbiosis genera una mayor polarización de las células Th17 en el intestino delgado, y la producción excesiva de interleucina (IL)-17A induce al reclutamiento de neutrófilos, causando más daño inmunológico intestinal e induciendo diarrea y otros síntomas gastrointestinales (15).

3.2 Posibles efectos a largo plazo de la disbiosis en el sistema inmunológico pediátrico

La disbiosis crea un entorno adecuado para la replicación del COVID-19 y sus efectos posteriores. Zuo et al., examinaron el efecto de la infección por COVID-19 en la microbiota intestinal. Encontraron que el virus induce disbiosis, un efecto que comienza incluso antes del inicio de la terapia antiviral. Observaron el enriquecimiento de patógenos oportunistas y el agotamiento de comensales beneficiosos, un efecto que podría persistir incluso después de la eliminación del COVID-19 del cuerpo, lo que sugiere un efecto perjudicial más duradero en la microbiota intestinal (15).

Los pacientes con COVID-19 que tienen síntomas digestivos tardan más en ser hospitalizados y su pronóstico es peor que el de aquellos sin estos síntomas. Un estudio de Chen et al. demostró que la presencia de síntomas gastrointestinales se

asocia con un mayor riesgo de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y de necesitar ventilación mecánica o intubación traqueal (15).

Un subconjunto de niños parece recuperarse de su infección inicial por COVID-19, pero presenta signos y síntomas, y se les puede diagnosticar COVID persistente. La infección aguda grave podría estar relacionada con síntomas crónicos; sin embargo, los síntomas también podrían vincularse con inflamación crónica, autoinmunidad, endotelopatía crónica, microtrombosis o persistencia viral (17).

Los cambios en la composición de la microbiota también podrían influir en la COVID persistente. El síndrome de COVID-19 posagudo o “COVID prolongado” se caracteriza por síntomas persistentes después de la infección por COVID-19. Esto se ha informado en niños, siendo las características más comunes fatiga y síntomas del estado de ánimo (9). En pacientes post-COVID-19, la disfunción respiratoria se asoció con una microbiota intestinal alterada y niveles persistentemente elevados de proteína de unión a LPS. Esto sugiere que las alteraciones de la microbiota intestinal podrían influir en el pronóstico a largo plazo de COVID-19 a través del eje intestino-pulmón (4).

La barrera intestinal, una estructura selectivamente permeable, es ampliamente reconocida como un factor clave en el mantenimiento del homeostasis intestinal, ya que permite una comunicación cruzada compleja entre microbios intestinales comensales. La inflamación puede originarse por componentes de la bacteria invasora que pueden conllevar a una serie de vías inflamatorias que involucran interleucinas y otras citocinas (6).

Los subproductos de las bacterias intestinales, como algunos AGCC, pueden ayudar a reducir la inflamación. Por otro lado, la presencia constante de mediadores

inflamatorios, como LPS e interleucinas, puede causar enfermedades graves, incluyendo la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la enfermedad de Crohn, el síndrome del intestino irritable, el cáncer colorrectal, la obesidad y la diabetes tipo 1 (6).

Los estudios demuestran una fuerte conexión entre la obesidad, los trastornos metabólicos (como la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2) y una microbiota intestinal desequilibrada, caracterizada por una menor diversidad microbiana. Es probable que esta relación se deba a que un desequilibrio bacteriano en el intestino puede afectar cuánta energía se obtiene de los alimentos, influir en el almacenamiento de grasa y alterar los procesos metabólicos del cuerpo (6).

La exploración de los artículos científicos permite brindar un análisis crítico en el cual se afirma que los estudios destacan el papel de la microbiota intestinal y de sus metabolitos en la modulación de la respuesta inmunológica de acuerdo con la enfermedad del COVID-19, incluyendo a los niños asintomáticos. Esta respuesta inmunológica desregulada se caracteriza por la alteración de la barrera intestinal, la inflamación persistente, entre otros.

Asimismo, existen diferencias metodológicas debido a la diversidad de las poblaciones estudiadas en términos de edad, síntomas gastrointestinales y estado inmunológico y los artículos seleccionados integran muestras mínimas, lo que limita los resultados para infantes.

Igualmente, existen limitaciones que resalta la necesidad de estudios futuros con enfoques multidisciplinarios y seguimientos prolongados que permitan aclarar las consecuencias de la alteración del microbiota intestinal de los niños que tienen la enfermedad del COVID-19.

Después de procesar la información se ha encontrado los siguientes resultados los cuales serán analizados en una tabla comparativa (ver ANEXOS).

IV. CONCLUSIONES

- Los estudios demuestran consistentemente que la infección por COVID-19 induce una disbiosis significativa en pacientes pediátricos caracterizada por una disminución de la diversidad microbiana y cambios en la abundancia de géneros específicos. Estas alteraciones se manifiestan principalmente como una reducción en bacterias beneficiosas como *Bifidobacterium*, junto con un incremento de patógenos oportunistas como *Bacteroides*.
- Durante la infección por COVID-19 se desencadena una tormenta de citocinas que trae consigo una respuesta hiperinflamatoria sistémica. En este sentido, se involucra el ACE2, receptor que utiliza el COVID-19 para poder infectar las células del huésped, generando así la disbiosis en la microbiota intestinal, encontrándose este receptor 2.5 veces más expresado en los niños en comparación con la población adulta.
- En los niños con COVID-19, la microbiota intestinal estaba compuesta predominantemente por *Bacteroides* y *Clostridium*. En contraste, con la de niños sin COVID-19, cuya microbiota estaba caracterizada por *Bifidobacterium* y *Faecalibacterium*. Por lo cual, se evidencia en la disbiosis intestinal, el aumento de patógenos con propiedades inflamatorias que estarían implicados en mayor susceptibilidad a desarrollar formas más graves de la infección por COVID-19 o síndromes post-infecciosos, como el MIS-C (síndrome inflamatorio multisistémico en niños).
- Existe una asociación entre estas alteraciones de la microbiota y la modulación de la respuesta inmune del huésped. La pérdida de diversidad microbiana afecta la producción de AGCC, metabolitos cruciales para el mantenimiento de la

homeostasis inmune intestinal y la modulación de la respuesta inflamatoria sistémica.

- Dentro de las limitaciones en el estudio se encuentra la escasez de artículos enfocados en la población de los pacientes pediátricos porque la gran mayoría de los artículos son sobre los pacientes adultos con la enfermedad del COVID, limitando así la exploración directa de los resultados en los infantes.
- Dentro de las brechas identificadas en el estudio se evidencia la carencia de estudios microbiológicos y epidemiológicos realizados en pacientes pediátricos peruanos y latinoamericanos, impidiendo así conocer los patrones de disbiosis intestinal presentados en los demás países lo cual hace que no se pueda comparar con el contexto nacional.
- Se recomienda a los estudios futuros que exploren el uso de las estrategias terapéuticas como los moduladores de la microbiota o los probióticos como herramientas para optimizar la respuesta inmune de los pacientes pediátricos con COVID teniendo en cuenta su evidencia científica.

V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. La OMS caracteriza a COVID-19 como una pandemia [Internet]. 2020 [cited 2025 Mar 11]. Available from: <https://www.paho.org/es/noticias/11-3-2020-oms-caracteriza-covid-19-como-pandemia>
2. Romani L, Del Chierico F, Macari G, Pane S, Ristori MV, Guarrasi V, et al. The Relationship Between Pediatric Gut Microbiota and SARS-CoV-2 Infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Jul 8;12:908492. doi:10.3389/FCIMB.2022.908492/BIBTEX PubMed PMID: 35873161.
3. Ormeño A., Leguía J. Compromiso digestivo en niños con infección por el virus SARS-CoV-2. *Rev CubanaPediatr* [Internet]. 2022 Dec 30 [cited 2025 Apr 5];94. Available from: <https://revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/2084/2095>
4. Wang YZ, Zhou JG, Ming Y, HuiHu, Xiao FF, Ting G, et al. Altered gut microbiota composition in children and their caregivers infected with the SARS-CoV-2 Omicron variant. *World Journal of Pediatrics.* 2023 May 1;19(5):478–88. doi:10.1007/S12519-022-00659-6/FIGURES/3 PubMed PMID: 36627507.
5. Zhang H, Ai JW, Yang W, Zhou X, He F, Xie S, et al. Metatranscriptomic Characterization of Coronavirus Disease 2019 Identified a Host Transcriptional Classifier Associated With Immune Signaling. *Clin Infect Dis.* 2021 Aug 1;73(3):376–85. doi:10.1093/CID/CIAA663 PubMed PMID: 32463434.

6. Akter S, Tasnim S, Barua R, Choubey M, Arbee S, Mohib M, et al. The Effect of COVID-19 on Gut Microbiota: Exploring the Complex Interplay and Implications for Human Health. *Gastrointestinal Disorders*. 2023 Aug 18;5(3):340–55. doi:10.3390/GIDISORD5030028
7. Moreno M.C., Valladares J., Halabe J. Microbiomahumano. *Rev Fac Med (Méx)*. 2018 May 25;61:7–19. doi:https://doi.org/10.22201.fm.24484865e.2018.61.6.02
8. Merino JA, Taracena S, Díaz EJ, Rodríguez FL. Microbiota intestinal: “elórganoolvidado.” *ActamédicaGrupoÁngeles*. 2021;19(1):92–100. doi:10.35366/98577
9. Bacorn M, Romero-Soto HN, Levy S, Chen Q, Hourigan SK. The Gut Microbiome of Children during the COVID-19 Pandemic. *Microorganisms*. 2022 Dec 13;10(12):2460. doi:10.3390/MICROORGANISMS10122460
10. Querdasi FR, Vogel SC, Thomason ME, Callaghan BL, Brito NH. A comparison of the infant gut microbiome before versus after the start of the covid-19 pandemic. *Sci Rep*. 2023 Dec 1;13(1):13289. doi:10.1038/S41598-023-40102-Y PubMed PMID: 37587195.
11. Ebrahimi S, Khatami S, Mesdaghi M. The Effect of COVID-19 Pandemic on the Infants’ Microbiota and the Probability of Development of Allergic and Autoimmune Diseases. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021 Apr 1;183(4):1. doi:10.1159/000520510 PubMed PMID: 34864741.
12. Zhang F, Wan Y, Zuo T, Yeoh YK, Liu Q, Zhang L, et al. Prolonged Impairment of Short-Chain Fatty Acid and L-Isoleucine Biosynthesis in Gut Microbiome in Patients With COVID-19. *Gastroenterology*. 2021 Feb

- 1;162(2):548. doi:10.1053/J.GASTRO.2021.10.013 PubMed PMID: 34687739.
13. Rishi P, Thakur K, Vij S, Rishi L, Singh A, Kaur IP, et al. Diet, Gut Microbiota and COVID-19. *Indian J Microbiol.* 2020 Dec 1;60(4):420–9. doi:10.1007/S12088-020-00908-0, PubMed PMID: 33012868.
 14. Reinold J, Farahpour F, Fehring C, Dolff S, Konik M, Korth J, et al. A Pro-Inflammatory Gut Microbiome Characterizes SARSCoV- 2 Infected Patients and a Reduction in the Connectivity of an Anti-Inflammatory Bacterial Network Associates With Severe COVID-19. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 Nov 17;11:747816. doi:10.3389/FCIMB.2021.747816/BIBTEX PubMed PMID: 34869058.
 15. Al-Beltagi M, Kamal N, Salah A, El-Sawaf Y. Paediatric gastrointestinal disorders in SARS-CoV-2 infection: Epidemiological and clinical implications. *World J Gastroenterol.* 2021 Apr 28;27(16):1716–27. doi:10.3748/wjg.v27.i16.1716 PubMed PMID: 33967552.
 16. Marzano V, Levi S, MarangeloCh, Piazzesi A, Rapisarda F, Pane S, et al. The metaproteome of the gut microbiota in pediatric patients affected by COVID-19. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023 Dec 22;13:1327889. doi:10.3389/FCIMB.2023.1327889/FULL PubMed PMID: 38188629.
 17. Suskun C, Kilic O, Yilmaz Ciftdogan D, Guven S, Karbuz A, AslinurOzkaya P, et al. Intestinal microbiota composition of children with infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and multisystem inflammatory syndrome (MIS-C). *Eur J Pediatr.* 2022 Aug

- 1;181(8):3175–91. doi:10.1007/S00431-022-04494-9/METRICS PubMed PMID: 35585256.
18. Simadibrata DM, Lesmana E, Gunawan J, Quigley EM, Simadibrata M. A systematic review of gut microbiota profile in COVID-19 patients and among those who have recovered from COVID-19. *J Dig Dis*. 2023 Apr 1;24(4):244–61. doi:10.1111/1751-2980.13195 PubMed PMID: 37265376.
 19. Venegas-Borsellino C, Sankararaman S, Roche K, Burns J, Landis RM. Impact of COVID-19 on the Intestinal Microbiome. *Curr Nutr Rep*. 2021 Dec 1;10(4):300. doi:10.1007/S13668-021-00375-Z PubMed PMID: 34813042.
 20. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, Yeoh YK, Li AYL, Zhan H, et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology*. 2020 Sep 1;159(3):944. doi:10.1053/J.GASTRO.2020.05.048 PubMed PMID: 32442562.

ANEXOS

FIGURA 1. Relación entre microbiota–respuesta inmune–COVID-19.



Fuente. Imagen generada con ChatGPT (OpenAI, 2026) a partir de una descripción textual del autor.

Tabla 1. Metodología

	N°	%
Cualitativa	5	38.46%
Cuantitativa	5	38.46%
Mixta	3	23.08%
Total	13	100%

Según la primera tabla, 5 artículos son de enfoque cualitativo (38.46%) y también 5 artículos son de enfoque cuantitativo (38.46%). Asimismo, 3 artículos son enfoque mixto (23.08%).

Tabla 2. País

	N°	%
Cuba	1	7.69%
Estados Unidos	3	23.08%
Alemania	1	7.69%
Italia	1	7.69%
Egipto	1	7.69%
Turquía	1	7.69%
China	3	23.08%
Indonesia	1	7.69%
Qatar	1	7.69%
Total	13	100%

Según la tabla 2, los países con mayores artículos de revisión publicados sobre el tema son Estados Unidos y Chinos correspondiendo al 23.08% en cada país con 3 artículos publicados. Mientras que, Cuba, Alemania, Italia, Egipto, Turquía, Indonesia y Qatar tuvieron 1 solo artículos publicado por país, correspondiendo ello al 7.69% de los artículos publicados.

Tabla 3. Año

	N°	%
2020	2	15.38%
2021	4	30.77%
2022	3	23.08%
2023	4	30.77%
2024	0	0%
2025	0	0%
Total	13	100%

Según la tabla 3, en el año 2021 y 2023 se publicaron 4 artículos por años, correspondiendo ello al 30.77%. Mientras que, en el año 2023 se publicaron 3 artículos el cual corresponde al 23.08% y en el año 2020 solo se publicaron 2 artículos que corresponde al 15.38%. Adicional a ello, en el año 2024 y 2025 no se publicaron ningún artículo.

Tabla 4. Análisis de los artículos

Autores	Objetivos	Resultados
Akobeng et al. (2020)	Examinar las manifestaciones gastrointestinales de COVID-19 en niños y determinar la prevalencia de los síntomas gastrointestinales.	Las manifestaciones gastrointestinales en los pacientes pediátricos son más comunes en los infantes con COVID, estos pueden presentar molestias en el estómago, generando así diarrea, vómitos, entre otros.
Ormeño y Leguia (2022)	Analizar los conocimientos sobre el compromiso	Es posible identificar la alteración de la microbiota intestinal cuando se presentan casos donde existe una

	digestivo en niños con COVID-19.	afectación respiratoria a causa de la aparición del eje intestino pulmón el cual es un vínculo entre 2 órganos con un sistema inmunológico mucoso.
Al-Beltagi et al. (2021)	Identificar los trastornos gastrointestinales pediátricos en la infección por SARS-CoV-2	Los metabolitos microbianos y del huésped inducidos por la inflamación intestinal al llegar al hígado mediante la vena porta, genera así una alteración en la función hepática. Por tanto, el hígado inflamado libera ácidos biliares y otros materiales bioactivos a la circulación biliar y sistémica, afectando a los intestinos al causar lesiones intestinales (efecto bidireccional).
Wang et al. (2023)	Determinar la composición alterada de la microbiota intestinal en niños y sus cuidadores infectados con la variante ómicron del SARS-CoV-2	La composición alterada de la microbiota intestinal está relacionada con una enfermedad de concentraciones elevadas de citocinas inflamatorias en pacientes con COVID, el cual señala que la microbiota intestinal está asociada en la progresión de dicha enfermedad al inducir citocinas.
Akter et al. (2023)	Investigar el impacto de la COVID-19 en la microbiota intestinal	La microbiota intestinal es crucial dentro del sistema inmunitario del huésped porque reacciona a las enfermedades como el COVID. Asimismo, es fundamental reconocer la importancia del eje intestino- pulmón contra el COVID y como la microbiota intestinal ayuda a mejorar la salud del paciente pediátrico.

Bacorn et al. (2022)	Examinar el conocimiento actual de la microbiota intestinal en niños con COVID-19	La microbiota intestinal es fundamental debido a que actúa en la gravedad de la enfermedad y contribuye a resultados óptimos para los pacientes y en los niños tiene un menor riesgos en la enfermedad del COVID.
Querdasi et al. (2023)	Analizar el microbioma intestinal infantil antes y después del inicio de la pandemia de COVID-19	Las alteraciones asociadas con el COVID en los entornos de los pacientes tuvieron un impacto en sus microbiomas intestinales, con una menor diversidad alfa, beta y una menor abundancia de varios taxones observados en los niños durante el primer año de la pandemia en comparación con antes de la pandemia.
Zhang et al. (2021)	Caracterizar el perfil funcional del microbioma intestinal en los pacientes con COVID-19 antes y después de la resolución de la enfermedad.	En comparación con los controles sin COVID, los pacientes con dicha enfermedad grave/crítica mostraron alteraciones significativas en la funcionalidad del microbioma intestinal, debido a una capacidad deteriorada del microbioma intestinal para la biosíntesis.
Reinold et al. (2021)	Analizar las diferencias en el microbioma intestinal vinculadas con la infección por SARS-CoV-2 y la gravedad del COVID a partir de muestras de hisopado rectal.	La disbiosis en los pacientes con enfermedades graves con una firma proinflamatoria del microbioma intestinal evidencia que las alteraciones en las bacterias inmunomoduladoras influyen en la respuesta inmune en los pacientes con COVID.

Marzano et al. (2023).	Examinar el metaproteoma de pacientes pediátricos para descubrir los mecanismos biológicos que subyacen a este efecto protector de la MI.	La alteración de la enfermedad se basa en las vías bacterianas que integran los procesos metabólicos como los asociados con los butanoato, ácidos grasos e incluso a la resistencia a los antibióticos.
Suskun et al. (2022)	Determinar la composición de la microbiota intestinal de niños con el sistema inmunológico, infección por el coronavirus y el síndrome inflamatorio multisistémico.	Los diversos cambios identificados en la composición de la microbiota en los pacientes pediátricos pueden perjudicar el sistema inmunológico, gastrointestinal, metabólico y el eje cerebro-intestinal del infante en el acto.
Simadibrata et al. (2023)	Evaluar la composición de la microbiota intestinal en pacientes infectados con COVID y en aquellos recuperados de la enfermedad, en comparación con controles sanos	La disbiosis intestinal fue evidente en la COVID-19, y los datos disponibles sugirieron que la disbiosis persistió incluso en pacientes recuperados de la COVID-19, con una disminución de <i>Firmicutes</i> y bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta.
Zuo et al. (2020)	Analizar las alteraciones en la microbiota intestinal de pacientes con	La microbiota intestinal en los infantes con COVID-19 se debe al enriquecimiento de patógenos oportunistas y el agotamiento de

COVID durante la hospitalización. comensales en el intestino. Además, la disbiosis intestinal persiste durante dicha enfermedad, incluso después de la eliminación/recuperación de la infección por SARS-CoV-2.
