

Corplus®

Resumen Editorial del estudio clínico.



Bagó

Los **probióticos** mejoran la **eliminación del virus** y la desaparición de los síntomas en pacientes ambulatorios con **COVID-19**: Ensayo aleatorizado, cuádruple ciego y controlado con placebo.

Disponible en PubMed <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35014600/>

Randomized Controlled Trial > Gut Microbes. 2022 Jan-Dec;14(1):2018899.
doi: 10.1080/19490976.2021.2018899.

Probiotic improves symptomatic and viral clearance in Covid19 outpatients: a randomized, quadruple-blinded, placebo-controlled trial

Pedro Gutiérrez-Castrellón^{1,2}, Tania Gandara-Martí¹, Ana T Abreu Y Abreu³, Cesar D Nieto-Rufino¹, Eduardo López-Orduña⁴, Irma Jiménez-Escobar¹, Carlos Jiménez-Gutiérrez¹, Gabriel López-Velazquez², Jordi Espadaler-Mazo⁵

Affiliations + expand

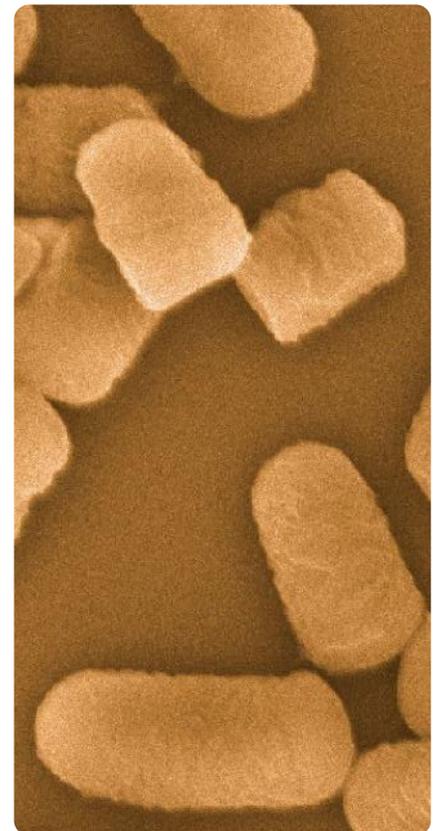
PMID: 35014600 PMCID: PMC8757475 DOI: 10.1080/19490976.2021.2018899

Free PMC article

Abstract

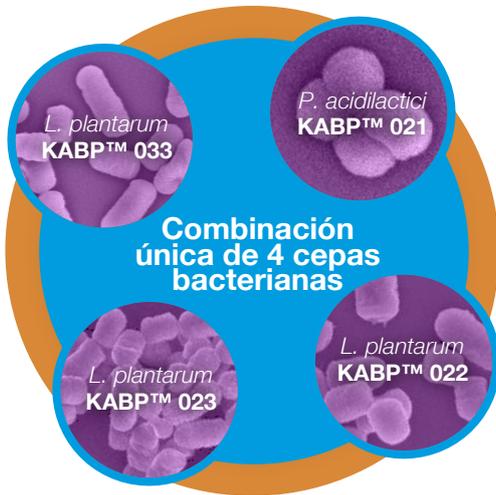
Intestinal bacteria may influence lung homeostasis via the gut-lung axis. We conducted a single-center, quadruple-blinded, randomized trial in adult symptomatic Coronavirus Disease 2019 (Covid19) outpatients. Subjects were allocated 1:1 to probiotic formula (strains *Lactiplantibacillus plantarum* KABP022, KABP023, and KABP033, plus strain *Pediococcus acidilactici* KABP021, totaling 2×10^9 colony-forming units (CFU) or placebo, for 30 days. Co-primary endpoints included: i) proportion of patients in complete symptomatic and viral remission; ii) proportion progressing to moderate or severe disease with hospitalization, or death; and iii) days on Intensive Care Unit (ICU). Three hundred subjects were randomized (median age 37.0 years [range 18 to 60], 161 [53.7%] women, 126 [42.0%] having known metabolic risk factors), and 293 completed the study (97.7%). Complete remission was achieved by 78 of 147 (53.1%) in probiotic group compared to 41 of 146 (28.1%) in placebo (RR: 1.89 [95 CI 1.40-2.55]; $P < .001$), significant after multiplicity correction. No hospitalizations or deaths occurred during the study, precluding the assessment of remaining co-primary outcomes. Probiotic supplementation was well-tolerated and reduced nasopharyngeal viral load, lung infiltrates and duration of both digestive and non-digestive symptoms, compared to placebo. No significant compositional changes were detected in fecal microbiota between probiotic and placebo, but probiotic supplementation significantly increased specific IgM and IgG against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV2) compared to placebo. It is thus hypothesized this probiotic primarily acts by interacting with the host's immune system rather than changing colonic microbiota composition. Future studies should replicate these findings and elucidate its mechanism of action (Registration: [NCT04517422](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04517422)). **Abbreviations:** AE: Adverse Event; BMI: Body Mass Index; CONSORT: CONSolidated Standards of Reporting Trials; CFU: Colony-Forming Units; eDRF: Electronic Daily Report Form; GLA: Gut-Lung Axis; GSRS: Gastrointestinal Symptoms Rating Scale; hsCRP: High-sensitivity C-Reactive Protein; HR: Hazard Ratio; ICU: Intensive Care Unit; OR: Odds Ratio; PCoA: Principal Coordinate Analysis; RR: Relative Risk; RT-qPCR: Real-Time Quantitative Polymerase Chain Reaction; SARS-CoV2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SpO₂: Peripheral Oxygen Saturation; WHO: World Health Organization.

Keywords: Covid19; SARS-CoV2; acquired immunity; chest x-ray; gut-lung axis; probiotic; viral load.



Escanee para leer el estudio en Pubmed.

Este estudio se realizó con la intención de **valorar la eficacia y seguridad del uso de la fórmula probiótica de CORPLUS (AB21)** la cual contiene **Lactiplantibacillus plantarum KABP022, KABP023 y KABP033**, así como **Pediococcus acidilactici KABP021**, en pacientes sintomáticos con una infección confirmada por SARS-CoV-2.



Se valoró la eficacia y seguridad de la fórmula probiótica de CORPLUS (AB21©) (la cual contiene Lactiplantibacillus plantarum KABP022, KABP023 y KABP033, así como Pediococcus acidilactici KABP021) en pacientes sintomáticos con una infección confirmada por COVID-19.

La disponibilidad de una terapia administrable por vía oral, que además logre reducir la carga viral, la duración de la sintomatología, y la presencia de infiltrados pulmonares, se vuelve una herramienta importante para el tratamiento de pacientes ambulatorios con enfermedad por SARS-CoV-2 confirmada.

Se logró alcanzar una remisión de la sintomatología completa a los 30 días de estudio en hasta 53.1% de los pacientes pertenecientes al grupo con administración de probióticos, mientras que solo 28.1% de los pacientes pertenecientes al grupo placebo lograron lo mismo.

El **SARS-CoV-2** es el causal de la enfermedad por Coronavirus-2, la cual puede presentarse tanto de manera asintomática, como con cuadros leves a severos de sintomatología general y respiratoria, incluyendo tos, fiebre, dificultad para respirar, mialgias, fatiga, cefalea, y diarrea.

Los probióticos son microorganismos que, al ser administrados en cantidades suficientes, pueden lograr un efecto positivo en la salud; de esta manera se propone que la administración de probióticos en las dosis adecuadas en pacientes con casos confirmados de infección por SARS-CoV-2 puede conferir beneficios a la salud y una mejoría en la sintomatología relacionada con la enfermedad causada por SARS-CoV-2.

Metodología del estudio

Se realizó un estudio aleatorizado, paralelo, con cuádruple ciego, con placebo, en el cual se incluyó un total de 300 participantes en un rango de edad de 18 a 60 años, de los cuales hasta 42% reportaron contar con algún factor de riesgo para padecer un cuadro clínico severo por COVID-19, tal y como presentar un IMC mayor a 30, o alguna metabolopatía como diabetes y/o hipertensión.

Posteriormente, se realizó la segregación del total de participantes en varios grupos por medio del programa Sealed Envelope (<https://www.sealedenvelope.com/>):

- Con pacientes quienes serían manejados mediante la administración de la fórmula probiótica de Corplus, ya especificada (fórmula probiótica AB21, con un contenido regularizado de $\geq 2 \times 10^9$ CFU por cápsula), y otros quienes serían manejados mediante la administración de un placebo (cápsulas conteniendo únicamente malto dextrina).
- Con un seguimiento consistente en la realización de valoraciones clínicas por medio de un sistema electrónico, y la determinación de bio-marcadores específicos en muestras nasofaríngeas, séricas y fecales.
- Se confirmó la infección por SARS-CoV-2 en el total de participantes por medio de la determinación de IgM específica para SARS-CoV-2 en suero, aunado a la realización de PCR a las 72 horas de su ingreso como prueba confirmatoria.

Iniciando el día 0 del estudio, se le proporciono a los sujetos el producto a valorar, indicándoseles el consumo de 1 capsula diariamente, durante 30 días (recomendándose el no modificar la dieta), aunado al seguimiento con un formulario electrónico el cual sería realizado diariamente, en conjunto con una llamada telefónica de seguimiento en los días 5, 10, 20, y 25, aunado a esto, en cada visita, se realizó una valoración integral de los sujetos, en la cual se incluyó un interrogatorio con la escala de Progresión Clínica de la OMS, así como la realización de radiografías de tórax (evaluadas por la puntuación de Brixia), y la toma de muestras nasofaríngeas y de sangre venosa (en la primera y última visita).

Los probióticos son microorganismos que, al ser administrados en cantidades suficientes, pueden lograr un efecto positivo en la salud; de esta manera se propone que la administración de probióticos en las dosis adecuadas en pacientes con casos confirmados de infección por SARS-CoV-2 puede conferir beneficios a la salud y una mejoría en la sintomatología relacionada con la enfermedad causada por SARS-CoV-2.

Resultados del estudio

De acuerdo a los resultados indicados por el estudio, se reportó que **se logró alcanzar una remisión de la sintomatología completa a los 30 días de estudio en hasta 53.1% de los pacientes pertenecientes al grupo con administración de probióticos, mientras que solo 28.1% de los pacientes pertenecientes al grupo placebo lograron lo mismo.**

Así mismo, aquellos pacientes en tratamiento con probióticos presentaron una **resolución sintomática 5 días más temprano que sus contrapartes, así como un consumo reducido en comparación de acetaminofén.** Esta valoración se realizó utilizando las definiciones incluidas en la Escala de Progresión de la OMS.

Aunado a esto, se encontró que **los pacientes del grupo con probióticos percibieron cuadros clínicos caracterizados por una cantidad menor de días en los cuales cursaron con fiebre, mialgias, cefalea, y náuseas; de manera significativa, se observó que los participantes en tratamiento con probióticos presentaron cargas virales inferiores en las muestras tomadas a los 15 y 30 días del estudio, en comparación a sus contrapartes en tratamiento con placebo, así como una puntuación en la escala radiográfica para Enfermedad por COVID-19 inferior a los 15 y 30 días de seguimiento, y títulos séricos para IgG e IgM específicos para SARS-CoV-2 más elevados en comparación.**

Tabla 1 Características demográficas y basales de los individuos incluidos en el estudio randomizado.

CARACTERÍSTICAS	PROBIÓTICO (n=150)	PLACEBO (n=150)
Edad (años) [median, IQR]	34 (26–45)	39 (27–49)
Sexo (femenino) [n, %]	82 (54.7%)	79 (52.7%)
BMI (kg/m ²) [median, IQR]	27.5 (23.3–31.8)	29.4 (27.1–32.9)
Obesidad clase I (BMI 30 to <35) [n, %]	31 (20.7%)	72 (48.0%)
Obesidad clase II (BMI 35 to <40) [n, %]	16 (10.7%)	0 (0.0%)
Fumador (si) [n, %]	22 (14.7%)	20 (13.3%)
Diabetes (si) [n, %]	15 (10.0%)	16 (10.7%)
Hipertensión Arterial (si) [n, %]	28 (18.7%)	31 (20.7%)
Tomando ≥2 medicación diaria (si) [n, %]	24 (16.0%)	18 (12.0%)
Uso de acetaminofén (si) [n, %]	83 (55.3%)	70 (46.7%)
Días presentando síntomas [median, IQR]	4 (3–5)	4 (3–5)
Fiebre (si) [n, %]	100 (66.7%)	115 (76.7%)
Tos (si) [n, %]	138 (92.0%)	133 (88.7%)
Dolor de cabeza (si) [n, %]	134 (89.3%)	127 (84.7%)
Dificultad respiratoria (si) [n, %]	42 (28.0%)	64 (42.7%)
Dolor corporal (si) [n, %]	94 (62.7%)	97 (64.7%)
Diarrea (si) [n, %]	41 (27.3%)	54 (36.0%)
Heces blandas (si) [n, %]	77 (51.3%)	25 (16.7%)
Náuseas (si) [n, %]	46 (30.7%)	47 (31.3%)
Evacuación incompleta (si) [n, %]	2/ (1.3%)	30 (20.0%)
Dolor abdominal (si) [n, %]	22 (14.7%)	16 (10.7%)
Infiltrados pulmonares (si) [n, %]	72 (48.0%)	48 (32.0%)
SpO ₂ (%) [median, IQR]	90 (90–91)	91 (90–91)
SARS-CoV2 (log ₁₀ copies/mL) [median, IQR] ^a	6.8 (6.7–6.9)	6.8 (6.6–6.9)
SARS-CoV2 spike IgM (seropositive) [n, %] ^b	150 (100%)	150 (100%)
SARS-CoV2 spike IgG (seropositive) [n, %] ^b	36 (24.0%)	31 (20.7%)
hsCRP (mg/L) [median, IQR]	3.2 (2.2–4.0)	3.4 (2.8–3.9)
D-Dimer (mg/L) [median, IQR]	2.0 (1.5–2.4)	2.0 (1.3–2.8)

BMI: Índice de Masa Corporal | hsCRP: Alta sensibilidad Proteína C-Reactiva | IQR: rango intercuartil | SpO₂: saturación de oxígeno periférico | a) Medico en hisopado nasofaríngeo | b) según instrucciones provistas en el test kit del fabricante.

Los pacientes del grupo con probióticos percibieron cuadros clínicos caracterizados por una cantidad menor de días en los cuales cursaron con fiebre, mialgias, cefalea, y náuseas.

De manera significativa, se observó que los participantes en tratamiento con probióticos presentaron cargas virales inferiores en las muestras tomadas a los 15 y 30 días del estudio, en comparación a sus contrapartes en tratamiento con placebo, así como una puntuación en la escala radiográfica para Enfermedad por COVID-19 inferior a los 15 y 30 días de seguimiento, y títulos séricos para IgG e gM específicos para SARS-CoV-2 más elevados en comparación.

Cabe resaltar, que la composición de la microbiota entre pacientes tratados con probióticos y aquellos tratados con placebo no mostró ninguna diferencia significativa; incluso entre los participantes del mismo grupo no se demostró algún cambio significativo entre la composición reportada al inicio del estudio, y aquella reportada al día 30 de seguimiento, tanto en la diversidad alfa como en la diversidad beta (según el índice de Shannon; se discute que estos cambios son dependientes del enterotipo, y no del tipo de tratamiento o de su duración); sin embargo, la microbiota fecal es una representación del contenido bacteriano de las porciones finales del intestino grueso, no tanto del contenido del intestino delgado, por lo tanto, no es posible valorar efectivamente el efecto de un tratamiento con probióticos en la composición general de la flora intestinal únicamente por medio de las muestras fecales, requiriéndose de estudios más especializados, como la secuenciación de variantes de nucleótidos, para adecuadamente identificar cambios en la composición bacteriana en los diferentes segmentos del intestino posterior al tratamiento con probióticos.

Eventos adversos reportados

En ninguno de los 300 participantes se reportó la incidencia de eventos adversos severos (EAS), por otro lado, se reportó la incidencia de evento adversos asociados al tratamiento en 27.3% de los pacientes en tratamiento con probióticos, y 42% de los pacientes en tratamiento con placebo.

Anteriormente se habían realizado estudios donde se analizó el papel que la microbiota intestinal juega dentro de la inmunidad contra infecciones pulmonares víricas, pero únicamente en estudios animales, y en otro estudio se valoró el papel de una cepa de microbiota específica en infantes en la inmunidad contra infecciones virales del tracto respiratorio, dando lugar a la hipótesis de poder aplicar el tratamiento con probióticos de estirpes específicas para el manejo de la enfermedad por SARS-CoV-2.

La fórmula empleada en este estudio logro una mejora significativa en la remisión del cuadro en comparación a un placebo, sin reporte de ningún participante que hubiese requerido hospitalización durante la duración del estudio, o con defunción reportada; sin embargo, es importante remarcar que los criterios de inclusión / exclusión empleados para este estudio pueden haber afectado el riesgo basal de los participantes para sufrir una complicación o requerir manejo hospitalario, al presentar una menor tasa de incidencia de enfermedades metabólicas, u otras patologías, que elevasen el riesgo de complicación.

Se respalda la eficacia de la terapéutica empleada al presentar un análisis estadístico ajustado para los subgrupos propios del total de participantes de acuerdo con su edad, género y comorbilidades, permitiendo así destacar la efectividad del tratamiento empleado de manera constante dentro de todo el rango de participantes.

De acuerdo a los hallazgos obtenidos, se concluye que los pacientes tratados presentaron una duración menor de la sintomatología tanto intestinal como no intestinal asociada a la enfermedad por SARS-CoV-2, así como un periodo de tiempo más corto desde el inicio hasta la resolución total del cuadro, aunado a cargas virales considerablemente menores y títulos elevados de IgG e IgM específicos para SARS-CoV2 a los 15 y 30 días de seguimiento, sin ninguna diferencia significativa entre los diferentes grupos de edad.

Conclusiones



De acuerdo a los hallazgos obtenidos, se concluye que los pacientes tratados presentaron una duración menor de la sintomatología tanto intestinal como no intestinal asociada a la enfermedad por SARS-CoV-2, así como un periodo de tiempo más corto desde el inicio hasta la resolución total del cuadro, aunado a cargas virales considerablemente menores y títulos elevados de IgG e IgM específicos para SARS-CoV-2 a los 15 y 30 días de seguimiento, sin ninguna diferencia significativa entre los diferentes grupos de edad.

El análisis de la información recabada permite recalcar el papel que la microbiota intestinal juega dentro de la inmunidad general, al demostrarse un efecto benéfico perceptible en pacientes con enfermedad por SARS-CoV-2, posterior a la administración de esta terapéutica; al no existir otros estudios con metodología, o muestras de población, similares a este, los resultados obtenidos ofrecen una opción alternativa para el tratamiento de la infección causada por SARS-CoV-2.

Como punto relevante, es necesario mencionar que la población de estudio se limita hasta pacientes con 60 años de edad al momento del estudio, por lo que los resultados obtenidos no pueden ser apropiadamente reflejados en grupos poblacionales de la tercera edad (definido como sujetos con o más de 65 años de edad).

El análisis de la información recabada permite recalcar el papel que la microbiota intestinal juega dentro de la inmunidad general, al demostrarse un efecto benéfico perceptible en pacientes con enfermedad por SARS-CoV-2, posterior a la administración de esta terapéutica.

Tabla 2 Resultados del estudio a los 30 días, incluyendo resultados de seguridad.

	PROBIÓTICO	PLACEBO	RR (95 CI)	P-VALUE ^c
Resultados primarios				
Remisión completa ^a [n, %]	78/147 (53.1%)	41/146 (28.1%)	1.89 (1.40–2.55)	<0.001
Hospitalizado, moderado ^b [n, %]	0/150	0/150	-	1.000
Hospitalizado, grave ^b [n, %]	0/150	0/150	-	1.000
Días de estancia en UCI [media, DE]	0 ± 0	0 ± 0	-	1.000
Muerte [n, %]	0/150	0/150	-	1.000
Resultados de seguridad				
Pacientes con ≥ 1 EA [n, %]	41/150 (27.3%)	63/150 (42.0%)	0.65 (0.47–0.90)	0.008
Tomar ≥2 medicamentos al día [n, %]	7/24 (29.2%)	8/18 (44.4%)	0.66 (0.29–1.48)	0.312
Pacientes con > 1 SAE [n, %]	0/150	0/150	-	1.000

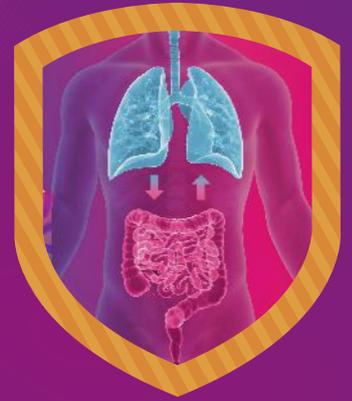
EA: Evento Adverso. UCI: Unidad de cuidados intensivos. SAE: Evento Adverso Severo. DE: Desviación Estándar. a) Requiere RT-qPCR (aclaramiento viral) negativo más la resolución completa de los cinco síntomas de Covid19 considerados al ingresar al estudio (aclaramiento sintomático). b) Según la escala de progresión clínica de la OMS.¹⁷ c) Calculado mediante la prueba de chi-cuadrado de Pearson, el umbral de significación corregido por Bonferroni es $P = 0,01$.

Corplus[®]

Bagó

Corplus®

El **escudo protector** ante infecciones respiratorias virales, que **fortalece el sistema inmune** (Eje Intestino - Pulmón).



GANADOR
MEJOR PROBIÓTICO
2022

WINNER
NUTRA
INGREDIENTS
AWARDS 2022

ENDORSED
NUEVOS ESTUDIOS
ENDORSED

ESTUDIOS CLÍNICOS avalando sus beneficios ante infecciones respiratorias virales⁴

Aumenta la producción de anticuerpos²
Carga viral significativamente reducida²
Reducción de la gravedad de los hallazgos radiológicos²



Ayuda a proteger la
FUNCIÓN PULMONAR

Aumento significativo de la respuesta inmune adquirida²
Recuperación acelerada tras la infección²

El 90% de las infecciones respiratorias son ocasionadas por virus⁶

Protección específica frente a infecciones respiratorias virales¹

Con **VITAMINA D**, que ayuda al mantenimiento de las defensas inmunitarias³

Sin gluten, sin lactosa y sin azúcares añadidos⁵



L. plantarum
KABP™ 033

P. acidilactici
KABP™ 021

Combinación
única de 4 cepas
bacterianas

L. plantarum
KABP™ 023

L. plantarum
KABP™ 022

FÓRMULA PATENTADA AB21

Lactobacillus plantarum
KABP® 022, KABP® 023, KABP® 033
Pediococcus acidilactici KABP® 021⁵

TRIPLE MECANISMO DE ACCIÓN:

Refuerza la barrera intestinal¹
Potencia la inmunidad adquirida y la respuesta inmune sistémica²
Actividad anti inflamatoria: regula la inflamación excesiva²

Para
conocer
más



Referencias:

1. <https://nutraingredients-awards.com/live/en/page/home>; 2. Gutiérrez-Castrellón, Pedro et al. Gut microbes vol. 14,1 (2022): 2018899. doi:10.1080/19490976.2021.2018899; 3. Harrison, Sophie E et al. Medicine and science in sports and exercise vol. 53,7 (2021): 1505-1516. doi:10.1249/MSS.0000000000002604; 4. Chong, Hui-Xian et al. Journal of dairy science vol. 102,6 (2019): 4783-4797. doi:10.3168/jds.2018-16103; 5. Data on file <https://www.ab21probiotic.com/es/>; 6. Alcántara, C. et al. Fronteras de la Microbiología 9, (2018); 7. Doorn, H. R. Van & Yu, H. Infecciones respiratorias víricas. Medicina tropical y enfermedades infecciosas emergentes de Hunter 284 (2020) doi:10.1016/B978-0-323-55512-8.00033-8.

Bagó