

TRABAJO DE FIN DE GRADO EN FARMACIA

PAPEL DEL MICROBIOMA EN EL
DESARROLLO DEL ASMA

ALUMNO/A: DIANA ISABEL GONZÁLEZ PADILLA
TUTORES: LUIS FABIÁN LORENZO DIAZ Y
MARÍA DEL MAR DEL PINO YANES

INDICE

Abstract.....	página 2
Resumen.....	página 2
Introducción.....	página 3
Objetivos.....	página 8
Materiales y métodos.....	página 8
Resultados y discusión.....	página 9
Conclusión.....	página 15
Bibliografía.....	página 15

Abstract

Asthma is presented more frequently nowadays than ever before. This has provoked an interest in getting to know the mechanisms that interfere in the diseases' development. It has also been observed that its expression might be produced due to different pathophysiological tools. Because of these, the term 'asthma' can actually be understood under its own endotypes and/or phenotypes themselves. The microbiome and the possible alterations in its compositions are one of the different factors that contribute to the emergence of asthma. More specifically, both, either the absence or the presence of specific bacterium in the pulmonary microbiome, might foster the development of asthma because of the influence of these in the immunological system's maturation. This paper has been carried out following a consequent bibliographic review of the literature found on the influence of the pulmonary microbiological dysbiosis in the asthma's blooming. In this spirit, taking into account the peoples in which these consulted studies have been produced, it has been conducted an analytical evaluation on the possible applications in the clinical practice with the aim of, on the one hand, finding new therapeutic targets that allow us to address more efficiently the disease and, on the other, trying to obtain a prophylactic treatment based on the use of probiotics and prebiotics.

Resumen

El asma se presenta en la población cada vez, con mayor frecuencia. Este hecho ha provocado un aumento del interés en conocer cuáles son los mecanismos que producen el desarrollo de la enfermedad. Se ha observado que su expresión puede producirse por diferentes mecanismos fisiopatológicos, por tanto, el término *asma* constituye diferentes endotipos y/o fenotipos de la enfermedad. El microbioma y las alteraciones en su composición son algunos de los diferentes factores que contribuyen al desarrollo del asma. Concretamente, la presencia o ausencia de determinadas bacterias en el microbioma pulmonar pueden favorecer el desarrollo del asma debido a la influencia de éstas en la maduración del sistema inmune. En este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de la información disponible sobre la influencia de la disbiosis microbiana pulmonar en el desarrollo del asma. A continuación, se ha realizado una evaluación crítica sobre la posible aplicación de esta información en la práctica clínica, teniendo en cuenta las poblaciones en las que se han llevado a cabo los estudios consultados, con el fin de localizar nuevas dianas terapéuticas que permitan abordar más eficientemente la enfermedad e intentar obtener un tratamiento profiláctico basado en el uso de probióticos y prebióticos.

1. Introducción

1.1. El microbioma, definición y técnicas para su determinación.

El término microbioma hace referencia a la colección de genomas de los microorganismos comensales, simbióticos y patógenos que conviven en nuestro cuerpo (microbiota). El huésped junto con su microbioma constituye el *holobionte*, y la totalidad del genoma constituye el *hologenoma*. En los seres humanos, el microbioma no se mantiene constante a lo largo de la vida, sino que puede cambiar por causas como la edad, la etnia, la dieta, y el estado de salud, entre otras (1). Hasta hace pocos años, el análisis de microbioma bacteriano requería de un primer paso de cultivo microbiológico, lo cual supone un sesgo importante porque solo un 1-10% de las especies son cultivables. En la actualidad, las técnicas de secuenciación masiva de ADN presentan la ventaja de que son independientes de cultivo y se utilizan para conocer realmente la composición de microorganismos que forman parte de muestras complejas. Este tipo de técnicas se pueden distinguir en:

- Secuenciación dirigida a marcadores filogenéticos. El ejemplo más extendido es el análisis del gen 16S ARNr, un locus pequeño exclusivo en genomas bacterianos que permite identificar y cuantificar las bacterias que están presentes en una muestra.
- Secuenciación metagenómica (*shotgun*). En este caso, se obtiene información de los genomas completos de cada uno de los microorganismos presentes, incluyendo bacterias, hongos y virus.

Las secuencias producidas se clasifican según las bases de datos públicas disponibles, que permiten medir la abundancia, la diversidad total y relativa, y las funciones llevadas a cabo por las comunidades microbianas presentes en cualquier muestra (2).

1.2. Papel del microbioma en el equilibrio salud-enfermedad.

La exposición a microorganismos desde el nacimiento y la conformación adecuada del microbioma a lo largo de la infancia son esenciales para que se forme un sistema inmunitario activo. Esto es necesario para prevenir ciertas enfermedades inmunológicas a lo largo de la vida. El microbioma presente en los humanos educa al sistema inmune, induce inmunidad adaptativa e inicia linfocitos B y T de memoria, que son esenciales para combatir a microorganismos patógenos o potencialmente patógenos (1).

Los estudios demuestran que los recién nacidos adquieren la microbiota durante la gestación y el momento del parto (3). El uso de técnicas independientes de cultivo ha demostrado que existe ADN bacteriano tanto en el líquido amniótico como en la placenta. Esto indica la posibilidad de que, dado que se encuentra lleno de líquido amniótico, el pulmón del feto se desarrolle en presencia de comunidades bacterianas. Por otro lado, existe similitud entre la microbiota del recién nacido y la de su madre, y, además, es específica dependiendo del tipo de parto que se haya producido (4). De este modo, los bebés nacidos mediante un parto natural (vaginal) adquieren microorganismos de la microbiota vaginal de

su madre (predominan *Lactobacillus*, *Prevotella*, o *Sneathia*); y aquellos bebés nacidos por cesárea adquieren microorganismos de la microbiota de la piel de la madre (predominan *Staphylococcus*, *Corynebacterium* y algunas especies de *Propionibacterium*) (2).

Algunos estudios recientes demuestran que los bebés nacidos mediante un parto vaginal son más saludables en comparación con los bebés nacidos por cesárea. Éstos últimos presentan un riesgo mayor de padecer patologías tales como asma, trastornos sistémicos del tejido conjuntivo, artritis juvenil, enfermedad inflamatoria del intestino, deficiencias inmunes, leucemia y enfermedad de Crohn (1).

1.3. El asma, definición de la enfermedad y población afectada.

El asma es una enfermedad crónica cada vez más frecuente. El 5% de la población adulta y el 10% de niños y adolescentes que viven en países industrializados, padecen dicha patología. En la mayoría de las ocasiones, su origen es alérgico, con más del 80% de los casos en niños y aproximadamente del 60% de los casos en adultos. Sin embargo, también existen otros motivos desencadenantes, que, aun siendo minoritarios, no dejan de ser importantes (5).

El asma se define como una enfermedad crónica de las vías respiratorias en la que se produce, de forma espontánea o por estímulos ambientales, una obstrucción reversible en el flujo de aire. Se caracteriza por broncoconstricción, inflamación de las paredes bronquiales y aumento de la secreción de moco (6,7). Los principales signos y síntomas de la enfermedad son: sibilancias, tos, sensación de falta de aire, dificultad para respirar (disnea) y opresión torácica (7).

Tras la aparición de crisis asmáticas repetidas, se produce una remodelación de las vías respiratorias por cambios en la estructura de la pared bronquial. Estos cambios son: engrosamiento de la pared de las vías respiratorias, fibrosis de la membrana subbasal (por depósito de colágeno), aumento de la vascularización, aumento del tamaño de las glándulas mucosas e hiperplasia del músculo bronquial. Por lo tanto, con el paso del tiempo, las crisis asmáticas agudas contribuyen a una obstrucción crónica e irreversible de las vías respiratorias, lo que provoca un deterioro de la función pulmonar (6).

1.4. Clasificación del asma: fenotipos y endotipos.

El asma puede presentarse en diferentes formas y con diferentes niveles de gravedad. Tradicionalmente, ha sido clasificada por fenotipos de la enfermedad, que describen las manifestaciones clínicas, fisiológicas, morfológicas y bioquímicas que puede presentar el paciente asmático, además de la respuesta a los diferentes tratamientos existentes. Sin embargo, actualmente, se prefiere clasificar los fenotipos del asma en endotipos (**Tabla 1**), ya que éstos permiten distinguir las variantes del asma por sus mecanismos moleculares, a pesar de que muchos de ellos son, por el momento, poco conocidos (8).

Tabla 1. Relación existente entre los fenotipos y los endotipos del asma. Cada fenotipo puede estar presente en más de un endotipo, y un endotipo puede contener más de un fenotipo.

FENOTIPO	ENDOTIPO (S)
Asma eosinofílico	Asma alérgica, asma sensible a la aspirina, asma hipereosinofílica grave de inicio tardío, micosis broncopulmonar alérgica
Asma propenso a la agudización	Asma alérgica, asma sensible a la aspirina, asma hipereosinofílica de inicio tardío, *API-sibilancias preescolares positivas, micosis broncopulmonar alérgica, asma viral exacerbado, asma premenstrual
Asma relacionado con la obesidad	Obstrucción del flujo aéreo causada por obesidad, asma esteroide-dependiente severa, asma hipereosinofílica severa de inicio tardío
Asma inducido por el ejercicio	Asma de esquiadores de fondo, asma alérgica, API-sibilancias preescolares positivas
Asma de inicio en la edad adulta	Asma sensible a la aspirina, asma inducida por infección, asma hipereosinofílica grave de inicio tardío
Limitación del flujo de aire	Asma noeosinofílico (neutrófilo)
Asma poco sensible a los esteroides	Asma noeosinofílico (neutrófilo), asma eosinofílica sensible a los esteroides, obstrucción del flujo de aire causada por la obesidad
*API: Índice predictivo de asma: de aplicación en niños con alto riesgo de desarrollar asma	

El asma atópico (alérgico) es el tipo más común. El mecanismo fisiopatológico que lo desencadena es conocido con bastante exactitud. Se produce por una intolerancia a alérgenos ambientales inocuos, que provocan una respuesta alérgeno-específica exagerada por parte de los Linfocitos Thelper 2 (Th2). Estas células segregan citoquinas (IL-5, IL-13, IL-4) que favorecen la inflamación y la secreción de moco por parte de las glándulas mucosas, y estimula a los linfocitos B para que produzcan anticuerpos, como la IgE. Éstas se unen a los receptores Fc de los mastocitos, y se liberan citoquinas y mediadores presentes en los gránulos de los mastocitos (**Figura 1**) (6).

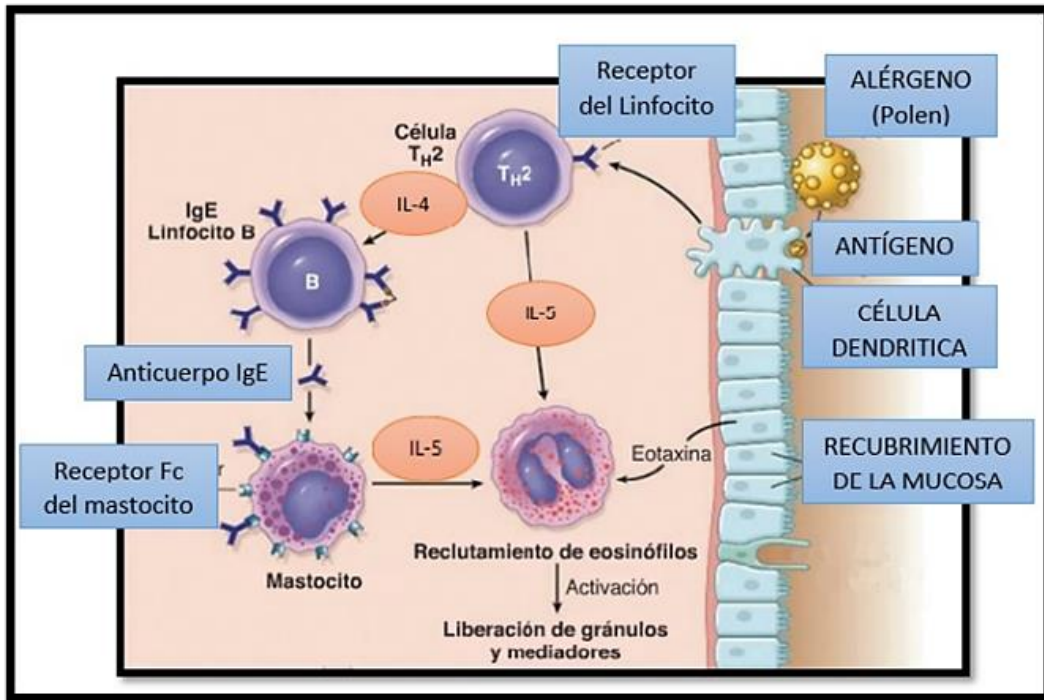


Figura 1. Proceso desencadenante del asma atópico (6).

El asma no atópica es un tipo de asma donde no existen indicios de sensibilización a un alérgeno. Puede desencadenarse por infecciones respiratorias víricas (rinovirus o parainfluenza) y también por acontecimientos aparentemente inocuos, como la exposición al frío o el ejercicio (6). Es un tipo de asma que se encuentra poco definido (9), sin embargo, existen evidencias de que podrían estar involucrados los Linfocitos T helper 1 (Th1) o Linfocitos T helper 17 (Th17), con la consecuente producción de IFN-gamma, además de IL-17 e IL-22, respectivamente (Tabla 2) (6).

Tabla 2. Características y tipos de Linfocitos T helper (Th).

	Linfocito Th1	Linfocito Th2	Linfocito Th17
Citoquinas producidas	IFN-gamma	IL-4, IL-5, IL-13	IL-17, IL-22
Reacción inmunitaria que induce	Activa el macrófago, estimula la producción de IgG	Estimula la producción de IgE, activa mastocitos y eosinófilos	Recluta neutrófilos y monocitos
Defensa contra	Microbios intracelulares	Parásitos helmintos	Bacterias extracelulares, hongos
Papel que juega en la enfermedad	Enfermedades autoinmunes e inflamatorias de otro tipo (EII, psoriasis...)	Alergias	Enfermedades autoinmunes e inflamatorias de otro tipo (EII, psoriasis...)

1.5. Diagnóstico de la enfermedad.

Para llevar a cabo un diagnóstico correcto del asma, es necesario considerar todos los aspectos recogidos en la **Tabla 3** (10,11).

Tabla 3. Claves para el diagnóstico de asma.

Presentar más de una de las manifestaciones clínicas siguientes	Sibilancias, tos seca, falta de aire, opresión o ruidos en el pecho. Deben darse con las siguientes características: -Frecuentemente, de forma recurrente o de forma estacional -Empeoran durante la noche o a primera hora de la mañana -Ocurren como respuesta a desencadenantes como alérgenos, infecciones virales respiratorias, ejercicio, cambios de temperatura, estados emocionales (risa, llanto, etc.), humo de tabaco e irritantes (productos químicos).
Antecedentes personales	Existen evidencias que asocian las alergias a los alimentos o la dermatitis atópica en los primeros años de vida con la posterior aparición de alergias respiratorias a alérgenos inhalados, como puede ser asma o rinitis alérgica.
Exploración física	Se realiza una auscultación pulmonar con el fin de detectar sibilancias, ya que se considera como el signo más característico de la enfermedad y su detección indica una crisis o un control de la enfermedad inadecuado.
Técnicas espirométricas	La espirometría revela patrones funcionales (no enfermedades concretas). Se analizan los parámetros espirométricos (FEV1*, FVC*, FEV1/FVC) con el fin de clasificar la alteración y cuantificar el grado de alteración funcional. La obstrucción se define como un "cociente FEV1/FVC por debajo del límite inferior de los valores de referencia, que arbitrariamente se sitúa en 0,7".
Test de broncodilatación	Se realiza una prueba de la función respiratoria basal y se repite la misma a los 10-15 minutos de administrar un fármaco broncodilatador. Indicará existencia de una obstrucción reversible si el segundo valor de FEV1 es igual o un 12% superior al primer valor de FEV1; o si es un 9% superior al valor teórico (éste varía dependiendo de si el paciente es un adulto o un niño).
Test de la metacolina	Prueba de provocación bronquial inespecífica. Se utiliza para el diagnóstico de asma en aquellos pacientes que en el momento de la consulta presentan una espirometría normal y, por tanto, no es factible un test de broncodilatación. Se utilizan diluciones de metacolina (agonista colinérgico) y se mide FEV1 antes (control) y 3 minutos después de cada inhalación. El test finaliza cuando se objetiva una caída del FEV1 igual o superior al 40% con respecto a la observada tras la provocación con la solución control (suero fisiológico).
Determinación de Óxido nítrico exhalado (Fe NO)	Es un marcador de inflamación eosinofílica
Estudio alérgico	Los principales métodos utilizados para la determinación de alergia son Prick test, IgE específica e InmunoCap® Rapid.

**FEV1: Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo; *FVC: Capacidad Vital Forzada*

1.6. Tratamiento del asma.

Los fármacos para el tratamiento del asma se clasifican según la indicación clínica (**Tabla 4**) (12).

Tabla 4. Tratamiento del asma

INDICACIÓN CLÍNICA	FÁRMACOS UTILIZADOS	ACTIVIDAD
CRISIS AGUDA O EXACERBACIONES DEL ASMA	✚ β2-adrenérgicos inhalados de acción corta (Salbutamol, Terbutalina, Fenoterol)	✚ Broncodilatadora
	✚ Anticolinérgicos inhalados (Bromuro de ipratropio, Bromuro de tiotropio)	✚ Broncodilatadora. Incrementan actividad de β2-adrenérgicos. Alternativa para pacientes intolerantes a β2-adrenérgicos.
	✚ Corticoides sistémicos (Metilprednisolona, Prednisolona, Prednisona).	✚ Antiinflamatoria. Control de exacerbaciones graves. Siempre en tratamiento corto (3-4 días).
TRATAMIENTO DE CONTROL O DE MANTENIMIENTO	✚ Corticoides inhalados (Budesonida, Beclometasona, Fluticasona)	✚ Antiinflamatoria en asma persistente
	✚ β2-adrenérgicos inhalados de acción larga (Salmeterol, Formoterol)	✚ Broncodilatadora. Asociado a corticoides previenen la sintomatología nocturna del asma.
	✚ Modificadores de leucotrienos (Zafirlukast, Montelukast)	✚ Antiinflamatoria. Tratamiento alternativo a los corticoides inhalados.
	✚ Metilxantinas (Teofilina)	✚ Broncodilatadora.

2. Objetivos

Este trabajo tiene como objetivos:

- Llevar a cabo una revisión bibliográfica de la información existente sobre la influencia del microbioma en el desarrollo del asma.
- Evaluar con sentido crítico si esta información podría utilizarse en la práctica clínica.

3. Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos NCBI para estudiar la relevancia que presenta el microbioma pulmonar y la posible alteración de éste en el desarrollo del asma.

El Centro Nacional de Información de Biotecnología (NCBI) permite el acceso a información biomédica y genómica. Esta base de datos engloba también PubMed, que contiene más de 27 millones de citas para la literatura médica de MEDLINE, revistas de ciencias de la vida y libros electrónicos.

4. Resultados y discusión

4.1 El microbioma pulmonar en individuos sanos y pacientes asmáticos

Los resultados de los estudios consultados sugieren que el microbioma pulmonar de asmáticos y no asmáticos presentan diferencias en cuanto a la diversidad y la proporción microbiana.

En sujetos adultos sanos, Firmicutes, Bacteroidetes y Proteobacteria son los *filos* identificados con mayor frecuencia. A nivel de género, los microorganismos predominantes fueron *Prevotella*, *Veillonella* y *Streptococcus*. Además, también se observó una baja contribución de *Haemophilus* (Proteobacteria patógena común) (13). En sujetos adultos asmáticos, el *filo* Proteobacteria fue identificado con mayor frecuencia, observándose una mayor presencia de los microorganismos *Haemophilus*, *Neisseria* y *Moraxella* (14).

En sujetos pediátricos, tanto sanos como asmáticos, el microbioma pulmonar presenta ciertas diferencias en comparación al microbioma pulmonar de los sujetos adultos. El *filo* Proteobacteria fue más abundante en las muestras recogidas de los sujetos sanos (70,9%) que en los sujetos asmáticos (50,1%), aunque en ambos casos fue predominante. El *filo* Firmicutes se observó en mayor proporción en el grupo de sujetos asmáticos (32,0%) que en el grupo de sujetos sanos (12,5%). A nivel de género, los datos se recogen en la **Figura 2** (15).

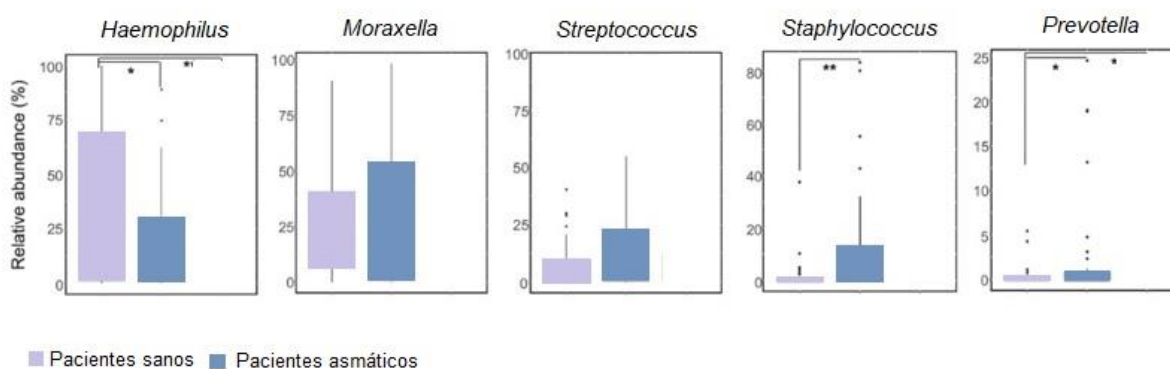


Figura 2. Relación de microorganismos detectados, a nivel de género, con mayor frecuencia en pacientes pediátricos sanos y asmáticos.

4.2. Factores determinantes de las diferencias en el microbioma pulmonar

Entre los factores que determinan composición del microbioma pulmonar y su desequilibrio (disbiosis) encontramos:

- La inmigración microbiana. Producida por microaspiración, inhalación de bacterias presentes en el ambiente o por dispersión de la mucosa.
- La eliminación microbiana. Producida por aclaramiento mucociliar, reflejo de la tos y la respuesta innata y adaptativa del hospedador.
- Las condiciones de crecimiento microbiano, que son el pH, la temperatura, la presencia de oxígeno, la disponibilidad de nutrientes, la competición local de microorganismos, etc.

En sujetos sanos, el microbioma pulmonar está regulado por los procesos de inmigración y eliminación microbiana. Sin embargo, en sujetos con enfermedades pulmonares, las condiciones de crecimiento son las que determinan principalmente la composición del microbioma pulmonar (13).

4.2.1. Modelos que explican la disbiosis microbiana pulmonar

A) Modelo de isla adaptada de la biogeografía pulmonar

Explica la dinámica de la población de la microbiota pulmonar. Al realizar dos experimentos en sujetos sanos y se establecieron las siguientes conclusiones:

- La inmigración microbiana por microaspiración desde la boca a los pulmones es moderada.
- La eliminación microbiana en los pulmones es activa y continua (tos, aclaramiento mucociliar, etc.).
- La riqueza de la comunidad del espacio supraglótico fue mayor que la de los sitios intrapulmonares, ya que está más próximo a la comunidad origen (cavidad bucal). Dentro de los pulmones, el lóbulo superior derecho tenía una riqueza de comunidad mayor que la del lóbulo medio derecho, que es más distal de la comunidad de origen.

Permite predecir qué efecto tendrá sobre la microbiota una alteración determinada, como podría ser una disfunción laríngea, en la inmigración y la eliminación microbiana. Lo cual puede provocar una disbiosis microbiana.

B) Modelo de homeostasis nutricional

Explica por qué la microbiota pulmonar se mantiene en equilibrio en vías aéreas dañadas y por qué este equilibrio se interrumpe en situaciones determinadas (**Figura 3**).

- En estados de salud, la luz de las vías respiratorias sanas contiene surfactante (rico en lípidos), además del aire inhalado y exhalado. Por ello, el tracto respiratorio puede considerarse pobre en nutrientes para la mayor parte de las bacterias, lo que explica por qué en sujetos sanos la reproducción microbiana juega un papel menor en la composición de la microbiota pulmonar.
- En situaciones de enfermedad, los nutrientes bacterianos aumentan, debido a que las vías respiratorias se encuentran llenas de moco (rico en

glicoproteínas). Esto permite a las bacterias reproducirse con mayor facilidad.

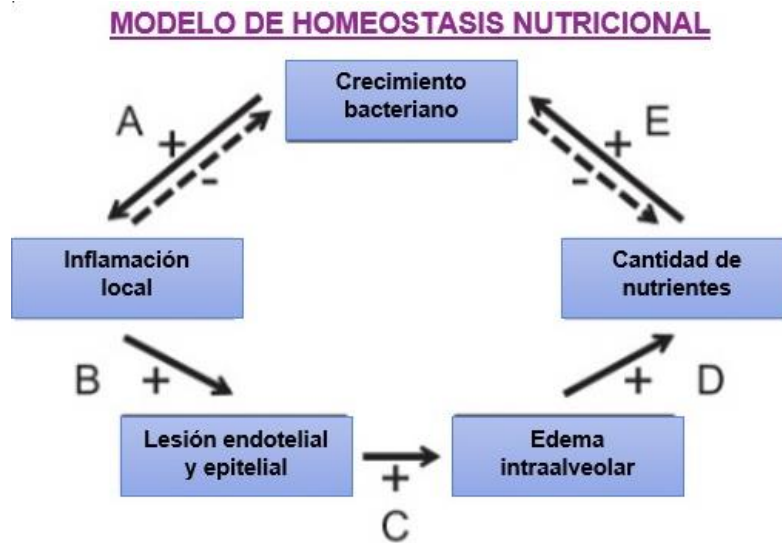


Figura 3. En un sujeto sano, el crecimiento bacteriano se encuentra regulado por dos ciclos de retroalimentación negativa: A) ante un aumento del crecimiento microbiano se induce la respuesta de inflamación local que es capaz de inhibir dicho crecimiento. E) si la comunidad bacteriana aumenta, se consumirán todos los nutrientes existente, lo cual acabaría inhibiendo el desarrollo celular. Este equilibrio puede romperse debido a: B), C) y D): si la inflamación producida como respuesta reguladora lesiona el endotelio y epitelio, se produce filtración de edema (rico en proteínas), aumenta la cantidad de nutrientes, y se favorece el crecimiento microbiano.

C) Modelo de señalización *Interkingdom*

Indica que los microorganismos de las distintas microbiotas humanas, reconocen y responden a moléculas utilizadas por las células humanas para comunicarse (hormonas, citocinas, neurotransmisores, etc.). Bacterias presentes en la microbiota pulmonar, tales como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomona aeruginosa* o *Klebsiella pneumoniae*, son capaces de responder a las moléculas de señalización del huésped (por ejemplo, *P. aeruginosa* aumenta en presencia de noradrenalina y dopamina). Además, una inflamación y/o lesión alveolar por una infección viral, inhalación tóxica o una gran inmigración de bacterias aspiradas, provoca un aumento en las catecolaminas alveolares producidas por macrófagos alveolares y neutrófilos. Esto favorece el crecimiento de ciertas bacterias sensibles a las catecolaminas, lo que altera la composición de la microbiota pulmonar. Aquellas especies dominantes producirán más inflamación y se beneficiarán del aumento de las catecolaminas provocadas (16).

4.3. Papel del microbioma pulmonar en la expresión del asma

Los microorganismos que componen el microbioma pulmonar pueden intervenir en la inflamación alérgica, la remodelación de las vías respiratorias y la hiperrespuesta bronquial (15). Por otro lado, la presencia de ciertas bacterias, como *Prevotella* spp., podrían desempeñar un papel protector ante el desarrollo

del asma por su capacidad para inhibir el crecimiento de otras bacterias que podrían favorecer la expresión de dicha patología (14).

El análisis metagenómico de las muestras recogidas de pacientes pediátricos asmáticos y sanos, identificó diferencias funcionales en genes que participan en diferentes rutas metabólicas (15):

- **Metabolismo del ácido araquidónico (AA).** Los pacientes asmáticos presentan una mayor proporción de genes bacterianos implicados en la síntesis de sustancias broncoconstrictoras, como el TXA₂, PGF_{2a}, PGD₂ o prostaciclina. Y una menor proporción de genes implicados en la síntesis de sustancias broncodilatadoras como la PGE₂.
- **Degradación de la lisina.** Los pacientes asmáticos presentan menor proporción de genes relacionados con la síntesis de aerobactina, acetoacetato y crotonil-CoA, enzimas que juegan un papel relevante en la degradación de la lisina. Esto es importante porque los residuos de lisina aumentan la actividad de factores proinflamatorios (Proteína activadora 1 o FNkB) que puede afectar a la síntesis de colágeno, siendo éste un proceso destacado en la remodelación de las vías aéreas.
- **Vía de señalización del fosfatidilinositol.** Su importancia se debe a que regula el crecimiento y la proliferación de las células del musculo liso de las vías respiratorias. Los pacientes asmáticos presentan una baja proporción de genes relacionados con este sistema de señalización.

4.4. Influencia del microbioma intestinal en el microbioma pulmonar

La microbiota intestinal está constituida por más de 1000 especies bacterianas diferentes. Su influencia en la microbiota pulmonar se debe a su capacidad para modificar la inmunidad pulmonar mediante la producción de ligandos y metabolitos bacterianos, y la generación de células inmunes que pueden llegar a los pulmones mediante la sangre. Sin embargo, cabe destacar que esta relación no es unidireccional y que la microbiota pulmonar también puede influenciar a la microbiota intestinal, encontrándose de este modo, en una especie de equilibrio (17).

Una disbiosis microbiana intestinal durante el primer año de vida representa un factor de riesgo en la posterior expresión de enfermedad alérgica o asma, y se ha observado que los géneros bacterianos intestinales *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Veillonella* y *Rothia* presentan un papel protector en el desarrollo del asma (18).

4.5. Administración inadecuada de antibióticos: efectos sobre el microbioma de sujetos pediátricos y consecuencias

Datos epidemiológicos recientes indican que el uso de antibióticos en la infancia induce la aparición de enfermedades tales como el asma en la vida adulta, debido a los desequilibrios que se producen en la microbiota intestinal (19). Un estudio realizado en ratones con alta susceptibilidad al asma alérgica demostró que, al ser tratados con vancomicina en el período neonatal, se modificó la composición microbiana intestinal y hubo reducción de linfocitos T

reguladores (17). Principalmente, los antibióticos de amplio espectro administrados de forma inadecuada pueden erradicar taxones bacterianos clave durante el periodo más importante del desarrollo inmune, y ésta pérdida impide la maduración y diferenciación de linfocitos B y T. Sin embargo, se ha observado que es posible la recuperación de la diversidad microbiana tras suspender el tratamiento antibiótico, aunque ésta puede resultar inadecuada y puede producir cambios metabólicos persistentes.

Por lo tanto, el microbioma intestinal pasa por las siguientes etapas durante el tratamiento con antibióticos en edades tempranas (**Figura 4**): Pretratamiento, tratamiento, recuperación, y estasis a largo plazo (19).

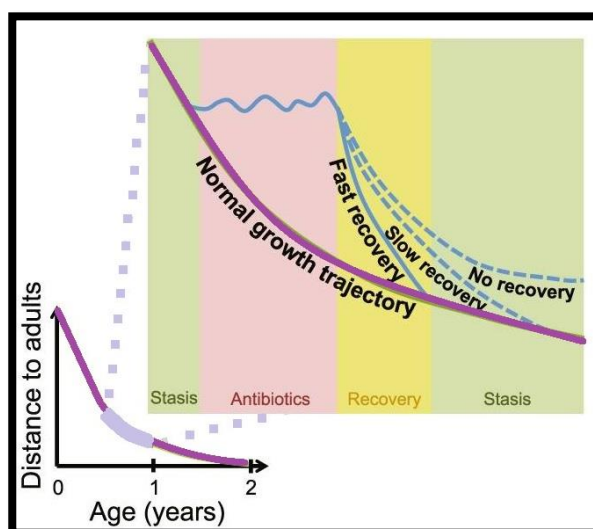


Figura 4. Etapas del microbioma intestinal durante el tratamiento con antibióticos, evidenciando que los cambios más relevantes se producen durante el primer año de vida (19).

4.6. Influencia del microbioma pulmonar en la respuesta al tratamiento con corticoides inhalados

Existen evidencias de que la presencia de determinadas bacterias en el microbioma pulmonar provocan en el huésped una resistencia al tratamiento con corticoides inhalados (ICS). Este hecho es altamente relevante, porque el tratamiento de mantenimiento del asma se basa, principalmente, en la terapia con ICS. Los sujetos asmáticos resistentes a los corticoesteroides presentan un microbioma pulmonar compuesto por determinadas bacterias que no componen el microbioma pulmonar de los sujetos asmáticos sensibles a los corticoesteroides (**Tabla 5**).

Tabla 5. Diferencias entre sujetos asmáticos resistentes y sensibles a ICS.

Sujeto asmático	Expansión de géneros microbianos presentes
Resistente a ICS	<i>Tropheryma</i> , <i>Leuconostoc</i> , <i>Megasphaera</i> , <i>Leptotrichia</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Simonsiella</i> , <i>Haemophilus</i> y <i>Campylobacter</i>
Sensible a ICS	<i>Streptophyta</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Bradyrhizobium</i> , <i>Aquabacterium</i> , <i>Limnobacte</i> y <i>Pasteurella</i>

Se realizó un experimento con muestras recogidas de sujetos con asma resistente a ICS, para confirmar si la presencia de las citadas bacterias tenía algún efecto sobre la respuesta al tratamiento con corticoides (**Figura 5**) (20). Se escogió una bacteria únicamente presente en los sujetos con asma resistente (*H. parainfluenzae*) y otra comensal (*P. melaninogenica*). Se observó diferencias en cuanto a la capacidad de estimulación celular de cada bacteria, que fueron justificadas por la diferente composición de los lipopolisacáridos (LPS) de cada microorganismo. Los resultados permitieron llegar a las siguientes conclusiones:

- La *P. melaninogenica* no es reconocida por los receptores TLR-4 de las células inmunes. Por ello, su presencia no desencadena una respuesta inmunológica. Sin embargo, la *H. parainfluenzae* si es reconocida por los receptores TLR-4, por lo que, su presencia puede provocar una respuesta por parte de la célula inmune. Dicho reconocimiento, genera una reacción en cascada en el citoplasma celular que induce la expresión de la TAK1. Esta proteína fosforila a p38 y permite que se forme el complejo FNkB. Ambas moléculas se introducen en el núcleo celular y actúan como factores de transcripción que estimulan la expresión del gen de *IL-8* (codificante de una citocina proinflamatoria).
- Generalmente, la interacción del corticosteroide con el receptor de glucocorticoide (CS-RG) impide la síntesis de *IL-8* y, además, permite la expresión del gen MPK-1 (codificante de la proteína MPK-1), que impide la fosforilación de la p38 y por tanto, la consecuente expresión del gen de *IL-8*.

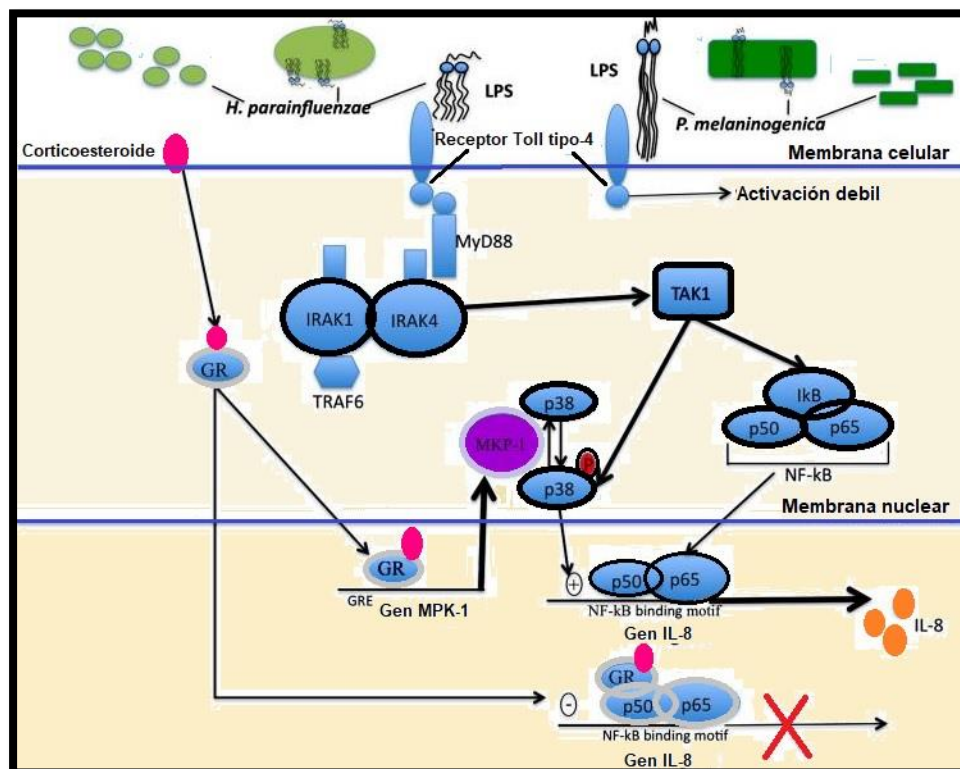


Figura 5. Esquema del mecanismo de activación de monocitos y macrófagos, y la respuesta celular a corticosteroides en presencia de *Haemophilus parainfluenzae* y *Prevotella melaninogenica* (20).

Finalmente, se observó que la activación de TAK1 por *H. parainfluenzae* (mediante la reacción en cascada) inhibe la producción de la proteína MPK-1 mediada por la interacción CS-RG; como consecuencia, no se suprime la síntesis de IL-8. Por tanto, este podría ser el motivo por el cual algunos pacientes asmáticos no responden adecuadamente a la terapia con corticosteroides inhalados.

4.7. Manipulación del microbioma pulmonar: Posible estrategia para la prevención y tratamiento del asma

En los estudios realizados hasta el momento no se ha observado que, en personas adultas, el tratamiento con probióticos muestre efectos protectores estadísticamente significativos frente a la atopía. Por el contrario, parece que si existen beneficios cuando los probióticos son administrados en neonatos (21).

Existen estudios en ratones que confirman que la administración de probióticos a recién nacidos es capaz de prevenir una sensibilización experimental inducida por alérgenos (22). Sin embargo, la manipulación del microbioma pulmonar como estrategia para el tratamiento del asma se encuentra aún en estudio, ya que algunos aspectos cómo la forma de administración (en combinación o como cepas simples), no se han esclarecido (21).

5. Conclusión

El microbioma pulmonar de pacientes sanos y asmáticos presenta diferencias que podrían deberse al uso de antibióticos en edades tempranas o a un desequilibrio de los procesos que mantienen constante la microbiota pulmonar. La disbiosis microbiana podría ser una causa de las resistencias que presentan determinados pacientes al tratamiento con corticoides inhalados pero, por el momento, no hay evidencias que apoyen de forma contundente, poder utilizar probióticos y/o prebióticos como tratamiento del asma o para mejorar la respuesta del tratamiento clásico. Sin embargo, la información recogida en este trabajo no es de aplicación, actualmente, en la práctica clínica ya que, la mayor parte de los datos existentes han sido hallados en estudios con muestras muy pequeñas que limitan la generalización de los resultados obtenidos. Por tanto, será necesario seguir esta línea de investigación en muestras poblacionales mayores para obtener datos suficientes que apoyen la hipótesis y poder llevarlo a la práctica clínica.

6. Bibliografía

1) Thomas S, Izard J, Walsh E, Batich K, Chongsathidkiet P, Clarke G et al. The Host Microbiome Regulates and Maintains Human Health: A Primer and Perspective for Non-Microbiologists. *Cancer Res.* 2017 Apr 15;77(8):1783–1812.

- 2) O'Dwyer DN, Dickson RP, Moore BB. The Lung Microbiome, Immunity and the Pathogenesis of Chronic Lung Disease. *J Immunol.* 2016 Jun 15;196(12):4839-4847.
- 3) Dominguez Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Jun 19;107(26):11971-11975.
- 4) Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, Huffnagle GB. The Microbiome and the Respiratory Tract. *Annu Rev Physiol.* 2016 Feb 10;78:481-504.
- 5) Sociedad española de alergología e inmunología clínica [Sede Web]. Madrid. [Consultado 28 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.seaic.org>.
- 6) Vinay Kumar, Abul K. Abbas and Jon C. Aster. Robbins y Cotran Patología estructural y funcional [Libro en internet]. 9ª Edición. Barcelona: Elsevier; 2015 [Consultado 29 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www-elsevierlibrary-es.accedys2.bbt.k.ull.es/pdfreader/robbins-y-cotran-patologa-estructural-funcional68508?frbrVersion=5>
- 7) Park H, Tantisira KG, Weiss ST. Pharmacogenomics in Asthma Therapy: Where Are We and Where Do We Go? *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2015 Jan;55:129-147.
- 8) Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A et al. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Feb;127(2):355-360.
- 9) Smits HH, Hiemstra PS, da Costa CP, Ege M, Edwards M, Garn H et al. Microbes and asthma: Opportunities for Intervention. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Mar;137(3):690-697.
- 10) García Merino Á., Mora Gandarillas I. Asthma diagnosis. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2013 Jun;15(supl 23):89-95.
- 11) Perpiñá Tordera M, García Río F, Álvarez Gutiérrez FJ, Cisneros Serrano C, Compte Torrero L, Entrenas Costa LM et al. Guidelines for the Study of Nonspecific Bronchial Hyperresponsiveness in Asthma. *Arch Bronconeumol.* 2013; 49(10):432-446.
- 12) Jesús Flórez. Farmacología Humana [Libro en internet]. 6ª Edición. Barcelona: Elsevier; 2014 [Consultado 4 de abril de 2018]. Disponible en: <https://www-elsevierlibrary-es.accedys2.bbt.k.ull.es/pdfreader/farmacologia-humana59226>

- 13) Faner R, Sibila O, Agustí A, Bernasconi E, Chalmers JD, Huffnagle GB et al. The microbiome in respiratory medicine: current challenges and future perspectives. *Eur Respir J [Revista en línea]* 2017 Apr 1;49(4). Pii:1602086.
- 14) Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, Bush A, Bossley C et al. Disordered Microbial Communities in Asthmatic Airways. *PLoS One*. 2010 Jan 5;5(1). DOI:10.1371/journal.pone.0008578.
- 15) Kim BS, Lee E, Lee MJ, Kang MJ, Yoon J, Cho HJ et al. Different functional genes of upper airway microbiome associated with natural course of childhood asthma. *Allergy*. 2018 Mar;73(3):644-652.
- 16) Dickson RP, Erb-Downward JR, Huffnagle GB. Homeostasis and its disruption in the lung microbiome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015 Nov 15;309(10):L1047–L1055.
- 17) Chung KF. Airway microbial dysbiosis in asthmatic patients: A target for prevention and treatment? *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Apr;139(4):1071–1081.
- 18) Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, Thorson L, Russell S, Yurist-Doutsch S et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med*. 2015 Sep;7(307):307ra152.
- 19) Vangay P, Ward T, Gerber JS, Knights D. Antibiotics, Pediatric Dysbiosis, and Disease. *Cell Host Microbe*. 2015 May 13;17(5):553-564.
- 20) Goleva E, Jackson LP, Harris JK, Robertson CE, Sutherland ER, Hall CF. The Effects of Airway Microbiome on Corticosteroid Responsiveness in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Nov 15;188(10):1193-1201.
- 21) Nieto A, Wahn U, Bufe A, Eigenmann P, Halken S, Hedlin G et al. Allergy and asthma prevention 2014. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014 Oct;25(6):516-533.
- 22) Nunes CF, Nogueira JS, Vianna PHO, Ciambarella BT, Rodrigues PM, Miranda KR et al. Probiotic treatment during neonatal age provides optimal protection against experimental asthma through the modulation of microbiota and T cells. *Int Immunol*. 2018 Apr 3;30(4):155-169.