

Actualización sobre el conocimiento del microbioma en la enfermedad asmática en la “Revista ASMA”

La microbiota respiratoria tiene un papel clave para mantener la salud y evitar la aparición y empeoramiento del asma

- El pulmón no es un órgano estéril, sino que cuenta con su propia microbiota, formada por diferentes tipos de bacterias que influyen en la salud o en la aparición de enfermedades.
- Alteraciones en la composición de la microbiota respiratoria pueden llevar al desarrollo de enfermedades como la EPOC o el asma.
- El riesgo de desarrollar asma aumenta con la ausencia de contacto con microbios en edades tempranas, con animales de granja, el polvo, el suelo, el tamaño de la familia o el uso de antibióticos, según la hipótesis de la higiene.
- Los niños nacidos por cesárea frente a nacidos mediante parto vaginal tienen un 20% de riesgo más de sufrir asma, así como los alimentados con lactancia artificial frente a lactancia materna.
- La microbiota intestinal también tiene un papel protector en el asma pero los antibióticos, los corticoides o los antiinflamatorios pueden alterar su composición y equilibrio o eubiosis.
- Fomentar a la dieta y los probióticos para modificar el desequilibrio de la flora intestinal podría ayudar a disminuir la incidencia, mejorar el control, la gravedad y la progresión del asma.

1

18 de enero de 2021 –El microbioma, tanto pulmonar como intestinal, influye en el desarrollo, progresión y pronóstico del asma, y gracias a nuevas técnicas de secuenciación de genes independientes de cultivo, se han conocido el tipo de gérmenes que habitan en el pulmón del paciente con asma y cómo la diversidad de bacterias, virus y hongos interactúa con el sistema inmune. “La dieta, la actividad física y seguir hábitos de vida saludables, han demostrado modificar la composición del microbioma intestinal, y es posible que puedan corregir el desequilibrio o disbiosis de la microbiota intestinal de enfermedades crónicas, como el asma, ayudando a mejorar el control, la gravedad e, incluso, su incidencia”, según el Dr. Juan Luis García Rivero, neumólogo del Servicio de Neumología del Hospital de Laredo, en Cantabria, miembro de

Gabinete de comunicación SEPAR
Contacto de prensa y gestión de entrevistas:

Montse Llamas, 36 820 201 / Sonia Joaniquet, 663 848 916

la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y autor del artículo [Actualización en el conocimiento del microbioma en la Revista ASMA, de SEPAR.](#)

Microbioma y microbiota respiratoria

La flora intestinal, o microflora intestinal, es un término antiguo y actualmente en desuso. El término flora intestinal se utilizó durante el siglo XX para referirse al conjunto de comunidades microbianas que viven en nuestro intestino. Normalmente hace referencia a las bacterias intestinales que pueden ser cultivadas en condiciones de laboratorio. Pero las bacterias no son vegetales; flora o microflora se han usado de forma inadecuada, ya que se refiere a plantas, no a microbios.

La microbiota se describe por primera vez en el año 2001, para destacar la importancia de los microorganismos que viven asociados a nuestro cuerpo en los estados de salud y enfermedad. Podemos definirla como el conjunto de los microorganismos que puebla un hábitat, con grupos de especies estables y otras variables. Es imprescindible en nuestra vida, hasta el punto de que esta sería imposible en su ausencia. Las bacterias son las más abundantes y pertenecen mayoritariamente a cuatro grupos (filos): Firmucutes, Bacteroidetes, Actinobacteria y Proteobacteria.

El término microbioma se refiere a todo el hábitat, incluyendo los microorganismos (bacterias, arqueas, eucariotas y virus), sus genomas y las condiciones ambientales circundantes.

En los últimos años, la **microbiota intestinal** se ha estudiado más, al ser la más abundante y sus muestras fáciles de obtener, mientras que la **microbiota respiratoria se ha empezado a estudiar más tarde, al considerarse previamente al pulmón sano como un órgano estéril y ser más compleja la obtención de muestras.** De hecho, en los primeros estudios la herramienta utilizada fue el lavado broncoalveolar (BAL). “A partir de 2010 se confirmó que el pulmón sano no es un órgano estéril, sino con una microbiota pulmonar, mientras que antes se atribuía la presencia de bacterias en el tracto respiratorio inferior a enfermedades”, señala el Dr. García Rivero.

La microbiota respiratoria es única e influye en el estado de salud o enfermedad, al modular la inflamación a través del sistema inmune. La de la vía aérea inferior es diferente a la de la superior y los cambios en su composición se relacionan con el desarrollo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o el asma.

Metagenomas y microbioma del asma

La aparición de las nuevas técnicas de secuenciación masiva de genes, no dependientes del cultivo, desarrolladas a partir del Proyecto de Microbioma Humano han permitido conocer los

Gabinete de comunicación SEPAR

Contacto de prensa y gestión de entrevistas:

Montse Llamas, 36 820 201 / Sonia Joaniquet, 663 848 916

microorganismos de diferentes órganos del cuerpo y su papel en la interacción con el huésped. Son nuevas plataformas de secuenciación masiva, de gran utilidad en la clínica, ya que permiten analizar metagenomas enteros y obtener de forma masiva datos de secuencias de ADN en poco tiempo y con poco coste y solventar así los problemas de los métodos clásicos de diagnóstico basados en el cultivo.

El microbioma intestinal y el microbioma respiratorio interactúan de manera específica con el sistema inmune del huésped, esto es, con el organismo humano, y tienen un papel fundamental en el desarrollo de la inflamación de la vía aérea característica del asma. “El rol del microbioma respiratorio en la patogénesis del asma podemos decir que ocurre de tres maneras: 1) mediante la implicación en el desarrollo del asma en la infancia; 2) en el asma del adulto no asociado a un mecanismo T2, como ocurre en el asma de perfil neutrofílico; y 3) en el asma corticorresistente. Por el momento desconocemos su implicación en la aparición o progresión del asma eosinofílico, aunque podría estar implicada una activación prolongada del tejido linfoide asociado a mucosa bronquial (BALT)”, explica el Dr. García Rivero.

Múltiples estudios de cohortes han observado cambios diferenciales en la microbiota de pacientes asmáticos. Al compararla a la de sujetos sanos, **la microbiota de los pacientes con asma presenta mayor carga bacteriana, sobre todo del género Proteobacteria**, y una menor diversidad en su vía aérea inferior. En cambio, los géneros Firmicutes y Actinobacteria son más comunes en sujetos sanos. Además, el microbioma de los pacientes con asma leve se parece más al de los pacientes con asma grave que al de los sujetos sanos.

“Más recientemente también se ha conocido que **existe relación entre la microbiota y ciertas características del asma, como la gravedad de la enfermedad o la resistencia al tratamiento, así como la hiperreactividad bronquial.** De hecho, **algunas de las bacterias podrían potenciar la respuesta alérgica de la vía aérea**”, explica el Dr. García Rivero.

Otros estudios de cohortes, con diversas plataformas, han demostrado que la **resistencia a los corticoides** podría estar relacionada con modificaciones en el microbioma de los pacientes. Los pacientes corticorresistentes presentan mayor carga de proteobacterias, incluyendo *Neisseria* y *Haemophilus*, mientras que en los corticosensibles predominan miembros de las familias de *Bradyrhizobium* y *Fusobacterium*.

Estudios en recién nacidos han demostrado que un aumento de la carga bacteriana de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxellacatarrhalis* se asocia con un aumento del riesgo de asma, y de sibilancias recurrentes en los nacidos de madres con asma bronquial. Además, estas mismas bacterias se han asociado con la aparición de asma cuando se aíslan en la orofaringe de neonatos.

Gabinete de comunicación SEPAR
Contacto de prensa y gestión de entrevistas:

Montse Llamas, 36 820 201 / Sonia Joaniquet, 663 848 916

Hipótesis de la higiene

La llamada “hipótesis de la higiene” sostiene que el contacto desde edades tempranas con el suelo, el polvo, los microbios o los animales de granja, así como el tamaño de la familia y otros factores, como el nacimiento por parto vaginal versus cesárea o la lactancia materna versus lactancia artificial, son determinantes en la disminución del riesgo de desarrollar asma. Un metaanálisis mostró un **aumento del 20% en el riesgo de desarrollar asma en niños nacidos por cesárea.**

Pero la exposición a determinados microorganismos puede ejercer un efecto protector frente al asma. Estudios como PARSIFAL y GABRIELA han demostrado que **la prevalencia de asma en niños residentes en granjas era mínima comparada con niños que no viven en ellas (grupo control), lo que hacía suponer que la exposición a determinados microbios protege del desarrollo del asma.** Asimismo, en niños de áreas rurales de Alemania, Austria y Suiza se ha observado que la exposición a determinadas endotoxinas bacterianas tenía el mismo papel protector sobre el riesgo de asma y dermatitis atópica. Un artículo relevante, de Stein y colaboradores, publicado en 2016, ha revelado que los niños de la **comunidad amish tenían entre cuatro y seis veces menos riesgo de asma y sensibilización alérgica frente a los niños huteritas**, puesto que, a pesar de que ambas comunidades basan su subsistencia en la agricultura, los amish no han incorporado maquinaria en sus granjas y por lo tanto tienen más contacto con endotoxinas bacterianas, entre otros datos del Dr. García Rivero expuestos en la *Revista Asma*.

4

La microbiota intestinal y su efecto protector

Los antibióticos, los corticoides y los antiinflamatorios pueden alterar el microbioma pulmonar en la etapa perinatal y afectar a la microbiota intestinal selectivamente e inducir cambios en la susceptibilidad de las enfermedades inflamatorias pulmonares. Por otra parte, la bacteria *Helicobacter pylori* tiene un efecto protector en la infancia, al dar menor riesgo de asma y alergias en niños con infección por *H. pylori*.

El microbioma también protege de las enfermedades alérgicas o el asma mediante la producción de metabolitos por parte de las bacterias, en particular los ácidos grasos de cadena corta (SCFAs), como el butirato, el acetato y el propionato, producidos por ciertas bacterias intestinales a causa de la fermentación de complejos de carbohidratos propia de una dieta rica en fibra. Los SCFAs se unen al receptor 43, acoplado a la proteína G, y regulan la respuesta inflamatoria. Precisamente, se han descrito niveles bajos de SCFAs en muestras de heces de lactantes con 3 meses de edad con atopía y sibilancias.

Gabinete de comunicación SEPAR

Contacto de prensa y gestión de entrevistas:

Montse Llamas, 36 820 201 / Sonia Joaniquet, 663 848 916

“Estudios recientes, incluida la cohorte canadiense CHILD, han demostrado, con nuevos datos sobre esta ventana de colonización intestinal en la infancia, que la falta de colonización de ciertas bacterias puede suponer un efecto adverso a largo plazo como es la aparición de asma”, destaca el Dr. García Rivero.

Viroma y microbioma o fungioma y cuestiones pendientes

Recientemente, se ha visto una fuerte correlación entre el viroma -ciertos virus respiratorios (virus sincitial respiratorio y rinovirus)- y el riesgo de asma. Las infecciones por estos virus en pacientes con asma o con riesgo de desarrollarla causan agudizaciones y un empeoramiento en su pronóstico.

El papel del microbioma o fungioma es menos conocido, aunque un estudio reciente con muestras de esputo, comparando a pacientes con asma con controles, identificó 136 especies de hongos, 90 de ellas más frecuentes en pacientes asmáticos. **“La exposición a determinados hongos puede tener un efecto devastador en el paciente asmático. Los hongos contienen proteínas perjudiciales para el epitelio de las vías respiratorias y pueden actuar como alérgenos.** Es posible que la colonización por hongos a largo plazo de un paciente atópico proporcione una fuente crónica de exposición al alérgeno, propague la inflamación de las vías respiratorias y aumente la gravedad del asma”, explica el Dr. García Rivero.

“Mientras no dispongamos de la evidencia suficiente sobre el uso de probióticos en la modificación del microbioma en enfermedades como el asma, nuestro papel como clínicos tiene que consistir en **fomentar medidas de prevención**, que sí han demostrado tener un impacto sobre el mantenimiento de la eubiosis bacteriana. Recomendar una **dieta saludable** (evitando azúcares, grasas animales y alimentos ultraprocesados, y aumentando la ingesta de fibra, en forma de frutas y verduras, así como proteínas de origen vegetal y alimentos fermentados), añadido a una **actividad física regular**, dentro de las posibilidades de cada paciente, deben ser los **pilares del manejo de las enfermedades crónicas**, incluido el asma”. “Asimismo, debemos alertar del excesivo uso de antibióticos y corticoides orales, del aumento en el número de cesáreas programadas no necesarias, así como del aumento de la lactancia artificial, ya que son medidas que deberíamos limitar lo máximo posible, para en un futuro entre todos conseguir disminuir la incidencia de esta enfermedad”, destaca el Dr. García Rivero.

Gabinete de comunicación SEPAR
Contacto de prensa y gestión de entrevistas:

Montse Llamas, 36 820 201 / Sonia Joaniquet, 663 848 916