



Editorial

Microbioma y asma

The Microbiome and Asthma

Juan Luis García-Rivero

Servicio de Neumología, Hospital de Laredo, Laredo, Cantabria, España



En 2016, un grupo de científicos de la Universidad de Düsseldorf publicaban un retrato genético del antepasado de todos los seres vivos al que denominaron Luca, por las siglas en inglés de «último ancestro común universal» (last universal common ancestor). Este ancestro era un organismo unicelular parecido a una bacteria, el cual, según este grupo de científicos, podría haber sido el punto original común de las bacterias, las arqueas y las eucariotas¹. Parece, por tanto, razonable pensar que la relación del ser humano con las bacterias no se ha ido elaborando con el paso del tiempo, sino que pudiéramos haber partido de un nexo ancestral común.

Desde la década de los años 80 se viene produciendo un cambio en la prevalencia de las enfermedades de los países desarrollados. A un descenso en la incidencia de enfermedades infecciosas, producido por el uso de antibióticos y vacunas, le ha acompañado un preocupante aumento en la incidencia de enfermedades con un componente autoinmune, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la diabetes tipo 1 o el asma². Esta relación inversamente proporcional parece deberse a cambios en la colonización microbiana intestinal que se produce en las primeras semanas de vida del ser humano³.

Gracias a las nuevas plataformas de secuenciación masiva, que son capaces de analizar metagenomas enteros (ya que permiten masificar la obtención de datos de secuencias de ADN en poco tiempo y coste) y solventan los problemas asociados a los métodos clásicos de diagnóstico basados en el cultivo, ha sido posible determinar qué tipos de microorganismos, no solo bacterias, están presentes en los diferentes órganos del cuerpo humano, así como el papel que desempeñan en la interacción con el huésped⁴.

Se estima que el microbioma intestinal contiene 150 genes más que el ser humano, existiendo una interacción constante entre ambos que, en circunstancias normales, prosperará en simbiosis. Circunstancias tales como el país de origen⁵, la vía del parto (vaginal o por cesárea)⁶, el uso de antibióticos o la lactancia (materna o artificial)⁷ influyen en el establecimiento de la microbiota intestinal. Este primer contacto de nuestro intestino con las bacterias marcará el desarrollo del sistema inmune, pudiendo predisponer o, por el contrario, proteger de la aparición

de algunas enfermedades⁸. Así, una menor diversidad microbiana intestinal en la infancia se asociará con un aumento del riesgo de padecer enfermedades alérgicas del tipo de la dermatitis atópica, el eczema o el asma⁹. Por el contrario, una mayor exposición a determinados microorganismos hace que la probabilidad de desarrollar estas entidades sea menor¹⁰. Es lo que hoy en día conocemos como hipótesis de la microflora¹¹, que viene a ser una variante de la hipótesis de la higiene propuesta por Strachan en 1989¹².

La microbiota intestinal, que siendo inestable inicialmente va a sufrir cambios dinámicos hasta los 3 años de edad, donde se estabilizará y dará lugar a una microbiota intestinal similar a la del adulto, jugará un papel protagonista en la salud humana, ayudando a mantener una correcta homeostasis intestinal y una adecuada protección contra determinados patógenos, ejerciendo también un efecto metabólico nutricional y una actividad fisiológica e inmunológica¹³.

La vía aérea inferior es una de las superficies menos pobladas por bacterias del cuerpo humano. La microbiota intestinal y la respiratoria se desarrollan simultáneamente tras el nacimiento, existiendo una comunicación cruzada constante entre estos 2 compartimentos. Asimismo, las fluctuaciones en la abundancia de algunas bacterias ocurren de manera similar en ambos. La dieta también ha demostrado tener un impacto no solo en la composición de la microbiota intestinal, sino también en la microbiota respiratoria.

Esta microbiota respiratoria, en los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas, presenta unos fenotipos específicos diferentes a los del sujeto sano¹⁴, existiendo una estrecha relación entre la baja diversidad microbiana en el intestino durante la infancia y el asma alérgica⁹. Por otro lado, sabemos por distintos estudios que el contacto con determinados microorganismos ambientales y el hábitat de las granjas se asocian con una disminución del riesgo de desarrollar asma y atopia¹⁰.

Aunque tenemos menos conocimientos sobre cómo las infecciones por virus o por bacterias, los causantes de muchas de las agudizaciones de las enfermedades respiratorias crónicas, modifican la microbiota respiratoria de enfermedades como la EPOC, en este sentido estudios recientes han puesto de manifiesto la relación entre las infecciones por determinados virus respiratorios en la infancia y la predisposición a padecer asma. Esta relación es

 Correo electrónico: jgarcia@separ.es

mayor con las infecciones por el virus respiratorio sincitial y menor por el rinovirus humano¹⁵. Datos muy recientes muestran que la respuesta inflamatoria que ocasiona la infección por el virus respiratorio sincitial en la infancia es diferente según sea la composición del microbioma nasofaríngeo, produciendo 2 clústers distintos de respuesta inmune, los cuales se asocian con una mayor probabilidad de sibilancias durante el primer y segundo año de vida¹⁶. Si modificando esta composición del microbioma nasofaríngeo podemos disminuir esta respuesta inflamatoria tras la exposición al virus respiratorio sincitial, es una hipótesis esperanzadora que a día de hoy no tiene respuesta.

Lo mismo ocurre con la dieta rica en fibra, la cual sabemos que es importante para el mantenimiento de la salud intestinal, pues favorece la colonización favorable y la producción de ácidos grasos de cadena corta, pero todavía no se ha demostrado de una manera fehaciente que un mayor consumo disminuya la incidencia de asma.

Todos estos datos apuntan hacia una ventana de oportunidad terapéutica en estas primeras semanas de vida, que podría modificar la aparición posterior de enfermedades alérgicas, incluido el asma.

Pese a lo que se ha avanzado en poco tiempo, disponemos de una visión incompleta de la microbiota intestinal «saludable», de los patrones óptimos de colonización intestinal que ayudan a establecer la tolerancia y de las numerosas y complejas interacciones entre el huésped y la microbiota. Dichas carencias pueden explicar las inconsistencias en los estudios realizados hasta la fecha con la intención de manipular la microbiota como tratamiento y prevención de diferentes enfermedades de perfil alérgico. Aún están por identificar los marcadores de la microbiota y, sobre todo, los marcadores de su actividad. En un futuro cercano deberíamos poder utilizar estos marcadores en el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de enfermedades crónicas como el asma.

Bibliografía

1. Weiss MC, Sousa FL, Mrnjavac N, Neukirchen S, Roettger M, Nelson-Sathi S, et al. The physiology and habitat of the last universal common ancestor. *Nat Microbiol*. 2016;1:16116.
2. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2002;347:911–20.
3. Prescott SL. Early life environmental determinants of allergic diseases and the wider pandemic of inflammatory noncommunicable diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:23–30.
4. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature*. 2007;449:804–10.
5. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486:222–7.
6. Penders J, Gerhold K, Stobberingh EE, Thijs C, Zimmermann K, Lau S, et al. Establishment of the intestinal microbiota and its role for atopic dermatitis in early childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:601.e8–607.e8.
7. Azad MB, Konya T, Maughan H, Guttman DS, Field CJ, Chari RS, et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: Profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ*. 2013;185:385–94.
8. West CE. Gut microbiota and allergic disease: New findings. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014;17:261–6.
9. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Bjorksten B, Engstrand L, Jenmalm MC. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clin Exp Allergy*. 2014;44:842–50.
10. Stein MM, Hrusch CL, Gozdz J, Igartua C, Pivniouk V, Murray SE, et al. Innate immunity and asthma risk in Amish and Hutterite farm children. *N Engl J Med*. 2016;375:411–21.
11. Shreiner A, Huffnagle GB, Noverr MC. The microflora hypothesis of allergic disease. *Adv Exp Med Biol*. 2008;635:113–34.
12. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299:1259–60.
13. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012;489:220–30.
14. Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, Bush A, Bossley C, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One*. 2010;5:e8578.
15. Rosas-Salazar C, Shiels MH, Tovchigrechko A, Schobel S, Chappell JD, Larkin EK, et al. Differences in the nasopharyngeal microbiome during acute respiratory tract infection with human rhinovirus and respiratory syncytial virus in infancy. *J Infect Dis*. 2016;214:1924–8.
16. Turi KN, Shankar J, Anderson LJ, Rajan D, Gaston K, Gebretsadik T, et al. Infant viral respiratory infection nasal-immune-response patterns and their association with subsequent childhood recurrent wheeze. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198:1064–73.