

Microbiota pulmonar y el eje intestino-pulmón

Lung microbiota and the gut-lung axis

Carlos Castañeda Guillot^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0001-9925-5211>

¹Universidad Regional Autónoma de Los Andes (UNIANDES). Facultad de Ciencias Médicas. Ambato, Ecuador.

²Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Medicina Calixto García. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: ccastanedag14@gmail.com

RESUMEN

Introducción: A la luz de los conocimientos más recientes, es trascendente enfatizar el potencial papel que desarrolla la microbiota intestinal, a través del eje intestino-pulmón, con la microbiota pulmonar.

Objetivo: Actualizar criterios acerca de la microbiota pulmonar en sujetos sanos y su relación con el eje intestino-pulmón.

Métodos: Se revisaron publicaciones en español e inglés en PubMed, Google Scholar, Scielo, desde enero 2010-mayo 2020, se usaron los términos: microbiota pulmonar, microbiota vías respiratorias inferiores, eje intestino-pulmón, microbiota pulmonar e inmunidad y probióticos de nueva generación

Análisis e integración de la información: Se exponen argumentos relacionados con la presencia de microbiota comensal residente en el pulmón formada por bacterias, hongos y virus como integrantes de la comunidad microbiana. Papel del eje intestino-pulmón y su participación en modulación inmune. Se describen rasgos de la microbiota pulmonar, su biomasa, diversidad, y filos integrantes. Se resumen investigaciones en animales. Se destaca valor de la nueva tecnología de secuenciación gen 16S del ARNr para estudio e identificación.

Consideraciones finales: El pulmón era considerado órgano estéril. Aquí se documenta la presencia de microbiota comensal residente en el pulmón, de gran diversidad, se postulan los mecanismos del eje intestino-pulmón y su papel en la modulación de la inmunidad pulmonar y valor diagnóstico en enfermedades del tracto respiratorio inferior. Se enfatiza el uso futuro de probióticos de nueva generación como moduladores de la microbiota pulmonar.

Palabras clave: microbiota pulmonar; microbiota vías respiratorias inferiores: eje intestino-pulmón; microbiota pulmonar e inmunidad; probióticos de próxima generación.

ABSTRACT

Introduction: In the light of the most recent knowledge, it is important to emphasize the potential role played by the gut microbiota, through the gut-lung axis, with the lung microbiota.

Objective: Update the criteria about the lung microbiota in healthy subjects and its relationship with the gut-lung axis.

Methods: Publications in Spanish and English were reviewed in PubMed, Google Scholar, SCIELO, from January 2010 to May 2020; the following terms were used: lung microbiota, lower respiratory tract microbiota, gut-lung axis, lung microbiota and immunity and next-generation probiotics.

Analysis and integration of information: Arguments related to the presence of commensal microbiota resident in the lung formed by bacteria, fungi and viruses as members of the microbial community are presented. Role of the gut-lung axis and its participation in immune modulation. Features of the lung microbiota, its biomass, diversity, and component phylums are described. Researches in animals are summarized. The value of the new 16S gene sequencing technology of rRNA for study and identification is highlighted.

Final considerations: The lung was considered a sterile organ. Here the presence of resident commensal microbiota of great diversity in the lung is documented; the mechanisms of the gut-lung axis and its role in the modulation of lung immunity and diagnostic value in diseases of the lower respiratory tract are stated. The future use of next-generation probiotics as modulators of the lung microbiota is emphasized.

Keywords: Lung microbiota; lower respiratory tract microbiota; gut-lung axis; lung microbiota and immunity; next-generation probiotics.

Recibido: 02/12/2020

Aceptado: 26/07/2021

Introducción

Hay suficientes estudios e investigaciones que argumentan en la actualidad la influencia de la microbiota intestinal (MI) en los sistemas metabólicos, endocrinos e inmunitarios, así como en los sistemas nervioso periférico y central y su participación a partir de los primeros 1000 días de vida en el estado de eubiosis y en los factores que influyen en su alteración funcional y composición del microbioma o disbiosis.⁽¹⁾

Estos factores pueden contribuir a mediano y largo plazo en la producción de enfermedades crónicas no transmisibles, desde la infancia y en el transcurso de la vida, como la obesidad, esteatosis hepática, esteato-hepatitis no alcohólica, diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares y neuro-psiquiátricas, entre las que destacan los trastornos del comportamiento mental, como el espectro autista.⁽²⁾

En este contexto, a la luz de los conocimientos más recientes, es trascendente enfatizar el potencial papel que desarrolla la microbiota intestinal, a través del eje intestino-pulmón con la microbiota pulmonar, y actualizar los argumentos sobre esta reciente microbiota descrita y su participación en afecciones de las vías aéreas respiratorias inferiores.^(3,4,5)

Los estudios del Proyecto del Genoma Humano (PGH) iniciado en el año 2007 resultaron decisivos para el conocimiento de los microbiomas del cuerpo humano, en especial el intestinal, por su mayor composición y diversidad, participación en la homeóstasis, inmunidad, nutrición y defensa del intestino unida a las interacciones con el huésped por parte de su comunidad microbiana, que aportaron información decisiva para la salud y la enfermedad de afecciones intestinales y sistémicas.⁽⁶⁾

Estas investigaciones han permitido establecer en el humano las características del componente genético y metabólico de los distintos microbiomas, su contribución a la fisiología y predisposición a la enfermedad. Están representadas por la microbiota intestinal, de la piel, vaginal, oral, otorrino-laríngea a las que se han adicionado en años recientes, las microbiotas del tracto urinario inferior (vejiga) y pulmones.

El estudio del PGH no incluyó a la vejiga urinaria ni a los pulmones, ante la suposición de antaño de que ambos órganos eran estériles, lo que demoró su demostración. Los estudios del PGH estimularon a los expertos en años posteriores para demostrar la existencia en los individuos sanos de los nuevos microbiomas urinario y pulmonar.⁽⁷⁾

Al conjunto de microorganismos de una microbiota, sus genes y metabolitos se les denomina microbioma, el cual consiste en una gran multitud de genomas diferentes que potencialmente codifican una multiplicidad de características en comparación con células humanas. La variabilidad genética de las bacterias está determinada por el intercambio de fragmentos de su material que con elevada frecuencia realizan entre ellas.⁽²⁾

La microbiota pulmonar (MP) es la comunidad microbiana comensal del pulmón constituida por una variedad compleja de microorganismos correspondientes a bacterias, hongos, virus y

bacteriófagos que se localizan en la capa mucosa y superficies epiteliales del tracto respiratorio inferior en el sujeto sano, de baja densidad de colonias, pero gran diversidad.⁽⁷⁾

La microbiota del tracto respiratorio inferior en los pulmones ha sido menos estudiada, es diferente a la microbiota del tracto respiratorio superior y se ha evaluado la posibilidad de su participación como estimulante de la inmunología local y en el desarrollo de afecciones respiratorias, como asma y alergia.⁽⁸⁾ Se ha descrito interacciones entre el microbioma pulmonar, el microbioma oral y el microbioma intestinal.

Estudios en ratones axénicos (libres de gérmenes) han mostrado que la microbiota es necesaria para alcanzar desarrollo fisiológico normal en el intestino, pulmones y cerebro.^(7,9)

El objetivo de este artículo es actualizar criterios acerca de la microbiota pulmonar en sujetos sanos y su relación con el eje intestino-pulmón.

Métodos

Se revisaron publicaciones en español e inglés en PubMed, Google Scholar Scielo, desde enero 2010 a mayo 2020, se usaron los términos: microbiota pulmonar, microbiota vías respiratorias inferiores, eje intestino-pulmón, microbiota pulmonar e inmunidad y probióticos de nueva generación.

Análisis e integración de la información

El desarrollo de la biología molecular y los nuevas tecnologías de identificación sensible para secuenciación del gen de la subunidad 16S del ARNr, como método específico para la caracterización de células bacterianas, independiente de cultivo, se ha convertido en una herramienta molecular importante de gran utilidad para determinar la composición y diversidad de las microbiotas humanas, lo que ha permitido demostrar la presencia de colonización de comunidades complejas de microorganismos residentes en las vías respiratorias inferiores.

Se ha precisado que las bacterias integrantes de la microbiota pulmonar de las vías aéreas inferiores proceden principalmente de la microbiota de las vías aéreas superiores.⁽¹⁰⁾

Desde el año 2010 se han realizado estudios que describen alteraciones de la MP en afecciones respiratorias, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística y asma,⁽¹⁰⁾ que indican la influencia de dicha microbiota sobre el estado de salud y enfermedades respiratorias.⁽¹¹⁾ Así mismo, se ha precisado la influencia de la MI en la inmunidad pulmonar a través del eje intestino-pulmón.⁽¹²⁾

Es muy limitado el conocimiento de la MP acerca la inmunidad local (pulmón) y sistémica (intestino-pulmón), contrario a lo definido para la MI. y sus efectos sobre la inmunidad innata y

adquirida, Así mismo, la disbiosis pudiera provocar el agravamiento de una enfermedad o el incremento de la sensibilidad a nuevas afecciones asociadas al crecimiento de bacterias comensales potencialmente patógenas, denominadas patobiontes, aunque su papel no ha sido aún establecido, ni si su participación es por causa o consecuencia, aun cuando, se ha observado correlación de dicha microbiota con afecciones crónicas.⁽¹⁰⁾

El eje intestino-pulmón

Se ha postulado recientemente la existencia del eje intestino-pulmón (EIP), por los eventos interrelacionados entre sus microbiotas y la repercusión en enfermedades respiratorias; por la intervención de la MI en los eventos de homeostasis, incluida la mediación en su inmunidad.⁽¹³⁾ Este concepto establece la relación huésped-microbio y microbio-microbio, basado en efectos locales (pulmón), como a distancia; (intestino-pulmón), además, sobre la participación en respuestas inmunes e interferencia en la evolución de enfermedades respiratorias. Así mismo, el microbioma pulmonar fisiológico, formado por comunidades de microorganismos comensales, es en la actualidad evaluado como elemento clave en la fisiopatología de distintas enfermedades respiratorias.^(13,14)

El eje intestino-pulmón establece relación bidireccional de naturaleza microbiana e inmunológica. Esta relación se produce entre distintos reinos (bacteriano, fúngico y viral) y en el comportamiento de dichas comunidades. Hay evidencias del cruce de diferentes reinos para mantener la homeóstasis y la evolución de enfermedades. La interrelación se manifiesta también en las alteraciones intestinales que acontecen en enfermedades pulmonares.

La migración de linfocitos procedentes del pulmón en el curso de procesos respiratorios puede mediar en lesión de la mucosa intestinal, exponente del sentido bidireccional. Esta forma de comunicación puede ser similar a la del eje-microbiota-intestino-cerebro.^(13,15)

Los eventos de la MP se basan en la microaspiración de bacterias procedentes de las porciones superiores del pulmón o por medio del movimiento de células inmunes sensibilizadas a través de la linfa y la circulación sanguínea, por interrelación del eje intestino-pulmón. La pérdida de la diversidad intestinal consecutiva a proceso infeccioso viral u otras causas, como alimentación inadecuada y uso de antibióticos, pueden desencadenar afectación en su normal composición con la consiguiente disbiosis, que se manifiesta por desequilibrio de las funciones en la MI, aumento de la permeabilidad intestinal asociado a producción de metabolitos o desregulación de IL-17.

Dicha desregulación puede conllevar a distancia a la afectación de los macrófagos alveolares con crecimiento anormal de integrantes de la comunidad microbiana de la MP con potencial patogénico y provocar exacerbación de infecciones respiratorias crónicas.

Por otra parte, la traslocación de bacterias intestinales al pulmón se producirá en el curso de procesos críticos, como sepsis y síndrome de dificultad respiratoria aguda, entre otras causas.^(13,14)

La participación de metabolitos intestinales, como los liposacáridos producidos por los ácidos grasos de cadena corta: butírico, propiónico y acético; resultados de la acción de la microbiota del colon, son una vía decisiva para comprender la modulación de órganos a distancia, capaces de producir cambios en su funcionamiento, como el pulmón, junto a la intervención en la propia inmunidad intestinal.^(2,16)

Microbiota pulmonar

La composición de la MP es definida por tres factores: 1) la migración bacteriana al interior de la vía aérea, 2) la eliminación de las bacterias y 3) la reproducción de los distintos componentes bacterianos en el territorio en función de las características favorecedoras locales, las que variarán en dependencia de los estados de enfermedad.⁽¹⁷⁾

La MP es decisiva para la conservación de la salud porque mantiene un equilibrio constante de emigración y eliminación microbiana, lo cual depende de los movimientos mucociliares, la tos, el mucus y la inmunidad del huésped.

La baja biomasa de la MP es similar a la microbiota del duodeno, de 10^4 microorganismos por ml de contenido. Así mismo, su diversidad es muy diferente a la gran variedad de la MI, la cual contiene 10^{12} a 10^{14} unidades formadoras de colonias (UFC) por g de heces.⁽⁹⁾ Estudios en distintos tipos de ratones han confirmado la diferencia de la MP con otras microbiotas del cuerpo, como la oral y del intestino,^(18,19) sin embargo, la MP tiene algunos rasgos semejantes con la MI.

Estos rasgos semejantes los encontramos en la conformación de los filos o dominios, pues en el intestino predominan *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, mientras en el pulmón es también a expensas de *Bacteroidetes*, *Firmicutes* y *Proteobacterias*, pero son diferentes en cuanto al género, donde los predominantes en MP son *Streptococcus spp*, *Veillonella spp*, *Prevotella spp*, *Fusobacterium spp* y *Porphyromonas*, denominadas unidades taxonómicas operativas (OTU, sigla en inglés), y una menor proporción de bacterias patógenas, como *Haemophilus spp.*, *Neisserias spp.*^(11,17) Es importante destacar que las investigaciones realizadas en estos aspectos, se basan en pocos sujetos sanos y su ejecución en limitados centros en el orbe.^(20, 21,22)

Más reciente, los estudios sobre la composición de la MP revelan la existencia de virus y hongos comensales, tal cual acontece en la MI. El viroma pulmonar y el micobioma o micobiota pulmonar o microbiota fúngica, se relacionan en especial con el curso de la fibrosis quística y el trasplante pulmonar. La identificación de virus y hongos comensales en la microbiota se realiza con la detección del 16S ARNr para los hongos y la secuenciación de ácidos nucleicos y la reacción de la polimerasa en cadena para los virus. La comunidad del micobioma ha sido más estudiada, mientras el viroma pulmonar apenas se ha comenzado, por lo que sus rasgos están solo definidos parcialmente. Se ha señalado que no causan síntomas y el efecto de patogenicidad es desconocido.⁽²³⁾

Microbiota pulmonar e inmunidad

Es demostrado el efecto de la MP sobre la inmunidad del pulmón. Su principal función está representada en la interacción inmune. La estimulación del sistema inmunológico surge de las propias células microbianas y metabolitos bacterianos, como sucede en el intestino con los ácidos grasos de cadena corta producidos por la microbiota del colon. Puede ser directa o mediada por células inmunes estimuladas en un sitio que impacta en otro sitio. Este mecanismo del sistema inmune local y sistémico modula la respuesta inmunológica. Además, esta interacción intrínseca entre la microbiota y los pulmones puede conducir a su refuerzo, por lo que ayuda al sistema inmune innato en su respuesta antitumoral.⁽¹⁶⁾

La microbiota establece, a través de la capa de las células epiteliales de la mucosa intestinal, expresión de la existencia de una interfase; conexión con células dendríticas y macrófagos de localización submucosa, que discriminan entre las bacterias comensales y patógenas, a través de receptores tipo Toll y linfocitos T, como manifestación de la capacidad de respuesta del sistema inmune, demostrada en el tracto gastrointestinal.⁽²⁴⁾ En ratones libres de gérmenes se ha mostrado la influencia de las bacterias comensales en el metabolismo epitelial, proliferación, rotación y función de barrera, con posterior formación de memoria o activación de células efectoras T y B.⁽²⁵⁾

Desarrollo de la microbiota pulmonar

Está clásicamente aceptado, la adquisición de la MP desde el momento del nacimiento, sin embargo, en la actualidad, se discute la posibilidad de transmisión microbiana fetal de anticuerpos maternos y moléculas microbianas de procedencia intrauterina, que tendrán influencia inmune a partir del período posnatal. Además, se ha invocado, la posibilidad de que en el útero el feto tenga cierta carga bacteriana en su futura vía aérea, pues la microbiota en las vías aéreas es similar en todos los recién nacidos, independiente del modo de parto y tiempo de gestación, aun cuando hay acuerdo en que el proceso de implantación y colonización microbiana en el niño comienza al nacer, en dependencia del modo de parto, tiempo de gestación, tipo de lactancia y exposición prenatal o posnatal a antibióticos, factores ambientales y genéticos.⁽¹⁾

Los perfiles de las microbiotas serán determinados por dichas condiciones y factores con influencia decisiva para un estado saludable. En el niño sano, ya desde las primeras horas de nacido hay presencia de población bacteriana en las vías aéreas superiores, tal cual sucede en el intestino, la piel y otros sitios del cuerpo, mediante el proceso de colonización de sus microbiotas.

Factores como la administración de antibiótico en las primeras semanas de vida puede ser causa de alteración de la microbiota de la vía respiratoria alta, con posible disminución de la beneficiosa población bacteriana comensal, como *Dolosigranulum* spp. y *Corynebacterium* spp. Otros factores, como el medio ambiente, presencia de hermanos, asistencia a guardería, humo del cigarro e infecciones, son factores ambientales y del propio niño que pueden afectar la estabilidad de la composición temprana del patrón de la MP desde los primeros 1 000 días de vida.⁽²⁵⁾

La comparación de la biodiversidad de los distintos microbiomas del humano, es expresión de eubiosis con eficiente resistencia a la colonización, como acontece con la MI, pues su abundancia (más de 1 000 especies bacterianas) influye a favor de ausencia de enfermedades inflamatorias intestinales, obesidad y resistencia a infecciones agudas de enteropatógenos. Sin embargo, la microbiota de la vagina es equilibrada cuando prevalece baja diversidad, pues su aumento resulta en vaginosis bacteriana o posibilidad de parto prematuro.

La baja proporción en la riqueza de la MP del tracto respiratorio inferior es su rasgo característico, reflejo de su especificidad, en contraste con la elevada diversidad de la microbiota del tracto respiratorio superior, aunque en el curso de infecciones agudas, como la otitis media y rinosinusitis, entre las de mayor frecuencia, es poco diversa. Ante una enfermedad respiratoria hay mayor riqueza de especies OTU y cambia el dominio a *Proteobacterias*, pues en el pulmón sano los *Bacteroidetes* forman el dominio prevaleciente.^(17,25)

Investigaciones para conocer los rasgos de la MP en el niño no han podido ser practicadas por condiciones éticas, por lo que los estudios experimentales en ratones han resultado de interés para demostrar su desarrollo desde los primeros días de vida, con aumento progresivo de la carga microbiana y diversidad filogenética en el pulmón, colonizados inicialmente por los filos *Firmicutes* y *Proteobacteria*, seguidos de incremento de *Bacteroidetes* antes de la etapa de destete.

En los ratones libre de gérmenes, se ha demostrado la imprescindible participación de la MP en el desarrollo inmune y en las respuestas de inmunidad del huésped, en particular, las relacionadas con afecciones alérgicas.⁽²⁶⁾ Los estudios recientes permiten afirmar que la MP en humanos es sembrada por microbios procedentes de la cavidad orofaríngea, esta forma es predominantemente a partir de la dispersión neutral microbiana del tracto respiratorio superior a los pulmones, en vez de crecimiento de las comunidades adaptadas a los pulmones. Este mecanismo se ha estipulado que se produce por aspiración de secreciones durante el sueño.⁽²⁷⁾

Estudios experimentales en animales

Desde ratones a caballos se han realizado investigaciones relacionadas con afecciones respiratorias y la MP. En 2013 se publicó el primer estudio en ratones, que es el modelo animal usado en las investigaciones de EPOC, fibrosis quística y asma. Se observó coincidencia entre las microbiotas pulmonar y vaginal, en cuya composición predominaron *Proteobacterias*, *Firmicutes*, *Actinobacterias*, *Bacteroidetes* y *Cyanobacterias*.⁽²⁸⁾ Además, se notificó el aislamiento de más de 28 especies de bacterias comensales en las vías aéreas inferiores.⁽²⁹⁾ En ratones axénicos está demostrado que las bacterias de la microbiota poseen influencia directa en el metabolismo epitelial, la proliferación, el intercambio y la función de barrera.⁽³⁰⁾

En los pulmones de ratones murinos normales se han determinado tres distintos neumotipos de microbioma⁽³¹⁾ y precisado la naturaleza dinámica del desarrollo de la MP, con el incremento de la edad y el aumento de la diversidad y, en edad temprana, se ha observado que se producen

leves alteraciones en la composición de la microbiota modulada por cambios ambientales. Llamó la atención de los investigadores la formación de un microbioma central independiente de la edad perteneciente a los géneros *Delfita* y *Rhodococcus*.⁽³²⁾ Así mismo, en murinos sanos, el tono de respuesta inmune innata basal de la MP reflejó más, una respuesta local microbio-huésped, superior a las interacciones a distancia (intestino-pulmón) con evidentes variaciones en dicha MP.⁽¹⁸⁾

Se ha documentado en ratones, la presencia de una bacteria de origen intestinal, el *Enterococcus faecalis* que modifica la susceptibilidad al asma.⁽²⁹⁾ También en el mismo tipo de ratones es evidente en el tracto respiratorio, el *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, que posee la capacidad de reducir la infección primaria del virus sincitial respiratorio y de superinfección por *S. pneumoniae*, con disminución de la carga bacteriana y lesión pulmonar.⁽³³⁾

En ovejas, propuestas como modelo para investigación en animales grandes, en base a la similitud fisiológica e inmunológica de sus pulmones con los del humano, se ha estudiado la MP y apreciado las diferencias entre la microbiota orofaríngea y la de los pulmones. Estas investigaciones experimentales aportan información particular de interés que argumenta rasgos de una microbiota pulmonar específica y dinámica y⁽³⁴⁾ además, avalan la importancia de proseguir avanzando en el conocimiento de los principales aspectos relacionados con la caracterización de la MP y el eje intestino-pulmón, para profundizar en su composición y funcionalidad.

Microbiota pulmonar y afecciones respiratorias crónicas

Lo conocido hasta el presente es muy limitado acerca del comportamiento de la composición de la microbiota comensal del tracto respiratorio inferior, participación en eventos inmunológicos y patogenia. Alteraciones, como la pérdida de la diversidad asociada a predominio de *Proteobacterias*, pueden representar un nuevo indicador de severidad, y ser usado como biomarcador, independientemente de que el cambio prolongado en la composición de la microbiota representaría factor de progresión a daño severo, como la fibrosis pulmonar.⁽³⁵⁾

En el niño se ha descrito que la exposición temprana a antibióticos puede desencadenar cuadros respiratorios a partir de los 10 meses de nacido, lo que permite implicar el papel de la composición aberrante de MI en los primeros meses de vida, como factor causal de disbiosis, capaz de repercutir a través del eje intestino-pulmón como influencia directa, a la respuesta inflamatoria, independiente de la posibilidad de librar eventos de sensibilidad individual.⁽⁵⁾

Es importante exponer que la composición de la MI en la primera semana de nacimiento se asocia con el número de infecciones respiratorias durante el primer año de vida.⁽³⁶⁾ Así mismo, se ha publicado que las implicaciones del nacimiento por cesárea están muy estrechamente vinculado con la incidencia del asma bronquial, la obesidad, enfermedades autoinmunes (diabetes *mellitus*) y neurológicas.^(37,38)

El revertir el proceso de disbiosis y recuperar la normalidad de la comunidad residente resultarán aspectos importantes que demandan los nuevos estudios a ejecutar para el tratamiento y

recuperación de las lesiones pulmonares, en especial en las enfermedades respiratorias crónicas e inclusión de la composición, mecanismos inmunológicos y funciones propios de la microbiota comensal. Así mismo, el comportamiento ante situaciones específicas, como la ventilación pulmonar asistida, las afecciones oncológicas pulmonares y el potencial efecto de los nuevos antimicrobianos, representarán aportes significativos en el contexto de las medidas a establecer para la modulación de la microbiota comensal.⁽²⁰⁾ En esta dirección, el estudio de la biomasa y diversidad de la población bacteriana de la MP residente se explican por sí mismo.^(26,27)

Los principales rasgos patológicos de los eventos que ocurren en la MP en distintas enfermedades pulmonares y la afectación de las comunidades microbianas, en especial la bacteriana, han sido determinadas por los neumólogos, sin embargo, el estudio de la homeostasis de las bacterias comensales y simbiosis con el huésped, en relación con las alteraciones en la biomasa y diversidad de las especies, concerniente a la composición de la microbiota pulmonar residente, representan nuevos retos.^(13,17)

Interpretación terapéutica para modular la microbiota pulmonar

Los criterios para el desarrollo de la aplicación de probióticos para ser usados como moduladores de la MP requieren ser sustentados ante todo en el papel de las bacterias comensales residentes del sistema respiratorio. La necesidad de identificación de los miembros de la comunidad microbiana representará el primer paso decisivo en su aplicación, para conocer su participación a expensas del equilibrio o desequilibrio funcional, composición, participación de sus comunidades y sus alteraciones en las distintas afecciones relacionadas con las vías respiratorias inferiores y priorizar el conocimiento del efecto probiótico de las bacterias de la comunidad comensal, pues hasta el presente como adyuvante terapéutico, solo se han usado bacterias de origen gastrointestinal.⁽²⁹⁾

Por otra parte, el eje intestino-pulmón plantea el desafío de evaluar la posibilidad de efectuar acciones concernientes a la MI a través de cambios en la dieta y el uso de probióticos específicos, para inducir repercusión a distancia que permita modular la MP. La dieta equilibrada, rica en residuos, sin exceso de carbohidratos y grasas, con proteínas adecuadas tendrá una influencia beneficiosa para el equilibrio y normalidad de la MP, que permitirá desarrollar un efecto probiótico y prebiótico.⁽²⁾

Se ha estipulado acerca la necesidad de definir los denominados neumotipos que participan en la composición de la MP, representantes característicos de la misma. Los distintos tipos que conforman microbiota de los pulmones, hasta el presente, solo han sido descritos en ratones,⁽²⁶⁾ mientras en el intestino se han precisado tres distintos enterotipos en la microbiota intestinal humana, demostrativos de las variantes que constituyen la densa y heterogénea microbiota intestinal.⁽³⁹⁾

La identificación de los neumotipos correspondientes a enfermedades específicas de las vías respiratorias inferiores, son un reto en las investigaciones actuales para precisar el uso futuro de

la bioterapia con probióticos de nueva generación (PNG), tal cual se fundamentó el uso y ensayo con éxito de este tipo de nuevos probióticos como bioterapia específica para regular el equilibrio de la microbiota y combatir la disbiosis local, según el vínculo en pacientes con obesidad asociada a desequilibrio de la microbiota intestinal, según los resultados reportados con su administración. Este criterio se sustentó en el valor terapéutico de la bioterapia basada en la estrategia propuesta de modulación de la microbiota del intestino en los sujetos obesos.^(40,41,42)

Los PNG son probióticos de nuevo tipo, no conocidos ni utilizados con anterioridad, resultado de investigaciones novedosas, por sus efectos específicos para aportar a una microbiota específica el género y cepa deficiente definida y ser usados en afecciones seleccionadas, exponentes de nuevas cepas ya aisladas en la microbiota humana.^(41,42) mediante métodos multiómicos, por parte de prestigiosos centros europeos (Dinamarca y Alemania).⁽⁴³⁾

La demostración de PNG con resultados particulares ya identificados previamente en determinadas afecciones, por estudios en animales y controlados en humanos, permitirán proceder a ensayos clínicos para su administración como bioterapia selectiva, más directa, que podrá ser decisiva para el objetivo de modular las alteraciones de la microbiota en cuestión. en eventos de disbiosis, inflamación y aumento de la permeabilidad intestinal, con la consiguiente repercusión a distancia sobre la MP,⁽⁴⁴⁾ y brindar resultados beneficiosos, como reducir la respuesta de citocinas proinflamatorias, fundamentados en el concepto del eje intestino-pulmón.^(11,12,13) Es importante enfatizar que la disbiosis del microbioma del tracto respiratorio inferior está asociada con inflamación y repercusión en la variedad y funciones microbianas.^(26,44) Estos criterios de investigación basados en la caracterización de PNG abrirán nuevos campos promisorios a favor de la efectiva modulación inmunológica para lograr vías respiratorias saludables.

Los avances alcanzados en la demostración de una microbiota comensal residente en los pulmones de los sujetos sanos ha resultado de gran importancia en el contexto de las microbiotas humanas, unido a la descripción de un eje intestino-pulmón por la influencia decisiva en la inmunidad, cuando hace apenas un decenio el pulmón eran considerado órgano estéril. El conocimiento de la MP y la posibilidad de intervenir en ella abren nuevas expectativas en la prevención y el tratamiento de las enfermedades respiratorias, aunque los expertos consideran que aún es difícil arribar a conclusiones inmediatas para aplicación clínica.⁽¹⁷⁾ Los mecanismos relacionados con el desarrollo de la MP han permitido establecer que la estimulación del sistema inmune de las vías respiratorias surge de las propias células microbianas, pero también de sus metabolitos, a través de mecanismos directos, e indirectos o mediados.⁽²⁷⁾

Es de interés destacar que el descubrimiento de la MP y la descripción del eje intestino-pulmón, permitirán en un futuro evaluar la modulación de la microbiota, a través de probióticos específicos, conformados con unicepas o multicepas, que serían individualmente caracterizados para su aplicación en dependencia de las afecciones del tracto respiratorio inferior, fundamentado en los criterios de los llamados PNG.^(41,42)

La investigación acerca la MP se ha incrementado progresivamente en el último decenio en número y aportes científicos en modelos experimentales y estudios en cohortes de humanos adultos, a pesar de su reciente descripción, en especial en los mecanismos de señalización inmune del tracto respiratorio bajo y los vínculos de los efectos locales microbio-microbio y microbio-huésped.⁽²⁵⁾ Es de interés destacar que se ha señalado la falta en diseños de estudios que puedan resultar como aportes científicos en confiabilidad y posible reproducción en cuanto a conceptos, hipótesis y modelos, en concordancia con el significado de su trascendencia, para provecho de su posterior aplicación en la práctica clínica en la infancia, ante la limitación ética sobre la investigación de la MP en esta edad.⁽³⁵⁾

Estos estudios avalan el nuevo concepto expuesto sobre los efectos del eje intestino-pulmón y los mecanismos metabólicos, inmunológicos, los efectos locales (en el pulmón) a través de la vía aérea superior o a distancia (eje intestino-pulmón), extracelular (por intermedio de receptores celulares) o intracelulares microbianos (virus, hongos o parásitos),^(11,12,13) tal cual se describió el eje microbiota-intestino-cerebro en su interrelación con las afecciones neuro-psiquiátricas.^(45,46)

Así mismo, se ha considerado el valor la MP como biomarcador pronóstico para afecciones pulmonares, pues la presencia de alteraciones en la microbiota relacionadas con géneros y especies bacterianas patógenas, con evidente reducción de la biomasa y diversidad de la microbiota, pueden resultar un criterio útil para orientar alto riesgo en la evolución y mal pronóstico de distintas enfermedades respiratorias, como se ha descrito en EPOC.^(11,13,26)

Es necesario resaltar el indiscutibles significado de los estudios de secuenciación del gen 16S ARN ribosómico y la asociación a análisis bioinformáticos, para comparar en muestras de contenido pulmonar las secuencias obtenidas con las ya existentes en bases de datos, con el objetivo de identificar la presencia en comunidades bacterianas la secuencia genética y los diferentes taxones bacterianos, que permitió establecer las características filogenéticas de dicha comunidad descrita en esta revisión, como novedoso aporte al conocimiento de los microbiomas humanos.⁽¹⁷⁾

Las evidencias han demostrado la existencia de una comunidad microbiana comensal residente en los pulmones de los sujetos sanos, lo que plantea a la comunidad científica desafíos para su investigación, basados en los métodos ómicos desarrollados por la biología molecular, mediante los cuales se podrán identificar los efectos de sus acciones (transcriptómica), producción de proteínas (proteómica) y metabólicos (metabolómica) para bienestar de la salud humana, pues aún queda mucho por definir en relación a la MP y su repercusión en las enfermedades respiratorias crónicas.

Consideraciones finales

Las investigaciones han revelado presencia de microbiota en el pulmón con predominio de bacterias comensales residentes no patógenas, hongos y virus, aunque la diversidad de colonias

bacterianas en su composición es baja, y cuya pérdida de su equilibrio desencadena disbiosis con incremento del crecimiento de algunos gérmenes con afectación de otros. Se revisó el concepto y mecanismos postulados del eje intestino-pulmón, y la influencia de la microbiota en la inmunidad del pulmón, interacción producida por vía directa y a distancia. Se hizo referencia a los dominios, géneros predominantes y coexistencia de varias especies en la MP. Es discutido el criterio acerca del microbioma como objetivo no ensayado para la prevención y el tratamiento de la enfermedad pulmonar inflamatoria, en particular con nuevo modelo basado en el uso de los probióticos de nueva generación, como desafío de potencialidades, en búsqueda de nuevas estrategias para el estado saludable de las vías respiratorias inferiores en el contexto de su aplicación clínica.

Referencias bibliográficas

1. Castañeda C. Microbiota intestinal y los primeros 1000 días de vida. Rev Cubana Pediatr. 2021[acceso 3/7/2021];93(3):e1382. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1382/823>
2. Castañeda C. La Microbiota intestinal. Capítulo 2. En: Microbiota intestinal humana y sus desafíos. Quito: Ed. El Siglo; 2020.
3. Moffatt MF, Cookson WO. The lung microbiome in health and disease. Clin Med (Lond). 2017;17(6): 525-529. DOI: 10.7861/clinmedicine.17-6-525
4. Frati F, Salvatori C, Incorvaia C, Bellucci A, Di Cara G, Mercucci F et al. The role of the microbiome in asthma: The Gut-Lung Axis. Int J Mol Sci. 2019;20(1):123. DOI: 10.3390/ijms20010123
5. Valverde-Molina J, Valverde-Fuentes J. La disbiosis microbiana como origen precoz del asma. Rev Asma. 2018 [acceso: 16/04/2020];3(2):36-45. Disponible en: <https://www.separcontenidos.es/revista3/index.php/revista/article/view/138/185>
6. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. El proyecto del microbioma humano. Nature. 2007;449:804-10. DOI: 10.1038/nature06244
7. Andréjak C, Delhaes L. The lung microbiome 2015; a window on chronic lung diseases. MedSci (Paris). 2015;31(11):971-8. DOI: 10.1051/medsci / 20153111011. Epub 2015 17 de noviembre
8. Schenck LP, Surette MG, Bowdish ME. Composition and immunological significance of the upper respiratory tract microbiota. FEBS Lett 2016;590 (21):3705-20. DOI: [10.1002 / 1873-3468.12455](https://doi.org/10.1002/febs.12455).
9. Yun Y, Srinivas G, Kuenzel S, Linnenbrick M, Alnahas S, Bruce KD, et al. Environmentally determined differences in the murine lung microbiota and the relation to alveolar architecture. PLoS One. 2014;e113466. DOI: [https://DOI.org/10.1371/journal.pone.0113466](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113466)
10. Hilty M, Burke C, Pedro H, Cárdenas P, Bush A, Bossley C, et al.

Disordered microbial communities in asthmatic airways. Plos One 2020;5(1) e8578. DOI: 10.1371/journal.pone.0008578

11. Dumas A, Bernard L, Poquet Y, Lugo-Villarino G, Neyrolles O. The role of the lungs and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. Cell Microbiol. 2018;20 (12):e12966. DOI: 10.1111/cmi. 12966. Epub 2018 Oct 30.

12. Budden KF, Gellatly SL, Wood DL, Cooper MA, Morrison M, Hugenholtz P, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. Nature Rev Microbiol. 2017;15:55-63. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.142>

13. Enaud R, Prevel R, Ciarlo E, Beaufils F, Wieers G, Guery B, et al. The gut-lung axis in health and respiratory disease: a place for inter-organ and inter-kingdom cross talks. Front Microbiol. 2020;10:3389. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00009>

14. Soret P, Vandenberghe LE, Francis F, Coron N, Enaud R, Avalos M, et al. Respiratory mycobiome and suggestion of inter-The microbiome in the lower respiratory tract. Sci Rep. 2020;10(1):3589. DOI: 10.1038/s41598-020-60015-4

15. Martin CR, Osadchiv V, Kalani A, Mayer EA. The brain-gut microbiota axis. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2018;133-148. DOI:10.1016/j.jcmgh.2018.04.003

16. Bingula R., Filaire M., Radosevic-Robin N, Bey M, Berthon J-I, Bernalier-Donadille A. et al. Desired turbulence? Gut-lung axis, immunity, and lung cancer. J Oncol. 2017: 10.1155. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/5035371>

17. García-Pachín E. La microbiota de la vía aérea inferior. Med Resp. 2017 [acceso 07/05/2020];10(1):29-35. Disponible en: <http://www.neumologiaysalud.es/descargas/R10/R10-4.pdf>

18. Dickson RP, Downward JR, Falkowski NR, Hunter EM, Ashley SL, Huffnagle GB. The lung microbiota of healthy mice are highly variable, cluster by environment, and reflect variation in baseline lung innate immunity. Am J Respir Crit Care Med. 2018;198:497-508. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201711-2180OC> Dickson, R.P

19. Kostric M, Milger K, Krauss-Etschmann S, Engel M, Vestergaard G., Schloter M, et al. Development of a stable lung in healthy neonatal mice. Microb Ecol.2018;75(2):529-54. DOI: 10.1007/s00248-017-1068-x. Epub 2017 Sep 13.

20. Costa AN, Marques de Costa F, Vidal S, Salles RK, Abensar R. Microbioma pulmonar: desafios de um novo paradigms. J Bras Pneumol. 2018;44(5):424-42. doi: <https://doi.org/10.1590/s1806-3756201700000209>

21. 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. 2017;49(4).pii: 1602086. DOI: 10.1183/13993003.02086-2016

22. Chotirmall SH, Gellatly SL, Budden KF, Mac Aogain M, Shukla SD, Wood DL, et al. Microbiomes in respiratory health disease: An Asia-Pacific Perspective. Respir J. 2017;22(2):240-50. DOI: <https://doi.org/10.1111/resp.12971>

23. Mitchell AB, Oliver BG, Glanville AR. Transitional aspects of the Human Respiratory Virome. Am J Respir Crit Care Med. 2016;194(12):1458-64. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.11.001

24. O'Dwyer DN, Dickson RP, Moore B. The lung microbiome, immunity, and the pathogenesis of chronic lung disease. *J Immunol.* 2016;196 (12): 4839-4847. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600279>
25. Man W-H, Steenhuijsen Piters W-AA, Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat Rev Microbiol.* 2017;15(5):259-70. DOI:10.1038/nrmicro.2017.14
26. Ubagsn DJ, Marsland BJ. Mechanistic insight into the function of the microbiome in lung diseases. *Eur Resp J.* 2017;50:160246. DOI: 10.1183/13993003.02467-2016
27. Monsó E. El microbioma respiratorio más allá del cultivo. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(9):473-4. DOI: 10.1016/j.arbres.2016.11.008
28. Barfod KK, Roggenbuck M, Hansen LH, Schjorring S, Larsen ST, Sorensen SJ, *et al.* The murine lung microbiome in relation to the intestinal and vaginal bacterial communities. *BMC Microbiol.* 2013;13:303. DOI: 10.1186/1471-2180-13-1303
29. Remot A, Descamps D, Noordine ML, Boukadiri A, Mathieu E, Robert V, *et al.* Bacteria isolated from lung modulate asthma susceptibility in mice. *ISMEJ.* 2017;11:1061-74. DOI: 10.1038/ismej.2016.181
30. Neish AS. Mucosal immunity and the microbiome. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11 Supl. 1: S28-32. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201306-161MG
31. Scheiermann J, Klinman DM. Three distinct pneumotypes characterize the microbiome of the lung in BALB/c mice. *PLoS One.* 2017; 2(7):e0180561. DOI: 10.1371/journal.pone.0180561.eCollection 2017
32. Willis KA, Stewart JD, Ambalayana N. Recent advances in understanding the ecology of the lung microbiota and deciphering the gut-lung axis. *Lung Cell Molec Phys* 2020;319(4). DOI: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00360.2020>
33. Kanmani P, Clua P, Vizoso-Pinto MG, Rodriguez C, Álvarez S, Melnikov M, *et al.* Respiratory commensal Bacteria *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* improves resistance of infant mice to respiratory syncytial virus and *Streptococcus pneumonia* superinfection. *Front Microbiol.* 2017;8:1613. DOI:10.3389/fmicb.2017.01613
34. Glendinning L, Collie D, Wright S, Rutherford KMD, McLachlan G. Comparing microbiotas in the upper aerodigestive and lower respiratory tracts of lambs. *Microbiome.* 2017;5: 45. DOI: 10.1186/s40168-017-0364-5
35. Carney SM, Clemente JC, Cox MJ, Dickson RP, Huang YJ, Kitsios GD, *et al.* Working Group on Microbiome in Lung Diseases. *Methods in Lung Microbiome Research.* *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2020;62(3):283-99. DOI: 10.1165/rcmb.2019-0273TR
36. Baumfeld Y, Walfisch A, Wainstock T, Segal I, Sergienko R, Landau D, *et al.* Elective cesarean delivery at term and the long-term risk for respiratory Morbidity of the off spring. *Eur J Pediatr.* 2018;177:1653-9. DOI: 10.1007/s00431-018-3225-8. Epub 2018 Aug 8
37. Chen G, Chang W-L, Shu B-C, Guo YL, Chiou S-T, Chiang T-I. Associations of caesarean delivery and the occurrence of neurodevelopmental disorders, asthma or obesity in childhood based on

- Taiwan birth cohort study. BMJ. 2017;7(9): DOI: <https://doi.org/bmjopen.bmj.com/content/7/9/e017086>
38. Darabi B, Rahmati S, Hafezi Ahmadi MR, Badfar G, Azami M. The association between caesarean section and childhood asthma: an updated systematic review and meta-analysis. *Allerg Asthma Clin Immunol*. 2019;15(62). DOI:10.1186/s13223-019-0367-9
39. Arumugan M, Falony G, Pelletier E, Paslier E, Yanada E, Mende DR, *et al*. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174-80. DOI: 10.1038/nature09944. Epub 2011 Apr 20.
40. Castañeda C. Microbiota intestinal y obesidad en la infancia. *Rev Cubana Pediatr*. 2020 [acceso 04/05/2020];92 (1): e927.
Disponible en: <http://revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/927/494>
41. Castañeda C. Probióticos de nueva generación. *Belice J Med*. 2019 [acceso 04/05/2020];8(2):26-32. Disponible en: <https://www.bjomed.com/archives>
42. Chang CJ, Lin TL, Tsai YL, Wu TR, Lai WF, Lu CC, *et al*. Next generation probiotics in disease amelioration. *J Food Drug Anal* 2019;27(3):615-22. DOI: 10.1016/j.jfda.2018.12.011
43. Castañeda C. Nueva bioterapéutica: Probióticos de próxima generación. *Rev Cubana Pediatr*. 2021[acceso 3/7/2021];93(1):e1330. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1384/689>
44. LiK J, Chen Z, Huang Y, Zhang R, Luan X, Lei T, *et al*. Dysbiosis of lower respiratory tract microbiome are associated with inflammation and microbial function variety. *Respir Res*. 2019;20(11):272. DOI: 10.1186/s12931-019-1246-0
45. Gómez M, Ramón-Trapero JL, Pérez Martínez L, Bñanco JR. El eje microbiota-intestino.cerebro y sus grandes proyecciones. *Rev Neurol*. 2019;68(3):111-17. DOI:[10.33588/rn.6803.2018223](https://doi.org/10.33588/rn.6803.2018223)
46. Sherwin E, Dinan TG, Cryan JF. Recent developments in understanding the role of the gut microbiome in brain health and disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1420(1):5-25. DOI: 10.1111/nyas.13416. Epub 2017 Aug 2.

Conflicto de interés

El autor declara que no hay conflicto de interés.