

DISBIOSIS INTESTINAL. INFLAMACIÓN Y FUNCIÓN PULMONAR

María Fernanda García Cedillo, Laura Flores Cisneros,
Josealberto Sebastiano Arenas Martínez

*No asesinemos un sentimiento
dejemos que muera de vejez,
de inanición, de tristeza acaso,
en alguna parte de nosotros*

Tomás Uriarte

RESUMEN

Se sabe que la microbiota intestinal está estrechamente asociada con el tracto respiratorio, y que algunas especies bacterianas específicas son capaces de influir en la patogénesis de las enfermedades respiratorias, lo que podría estar mediado por la remodelación de las respuestas inmunitarias sistémicas. Investigaciones futuras ayudarán a presentar un cuadro completo del eje intestino-pulmón, las interacciones de otros microorganismos como hongos, virus y arqueas en el eje intestino-cerebro, así como la identificación de nuevas y más eficaces terapias.

INTRODUCCIÓN

Es importante comprender la influencia de la microbiota intestinal y los metabolitos producidos por ella en el funcionamiento de diferentes órganos del cuerpo humano. Una de las principales causas asociadas con el daño orgánico son, precisamente, las alteraciones de la microbiota intestinal.¹

Las interacciones entre la microbiota y el huésped son vitales para el desarrollo del sistema inmune normal; sin embargo, los cambios en el estilo de vida han provocado un desequilibrio en este proceso.² Las alteraciones en la composición y función de la microbiota dan lugar a un estado de “disbiosis”, el cual no sólo afecta al intestino, sino que puede conducir a la inflamación en todo el cuerpo y a la infección bacteriana patógena, capaz de causar enfermedades en sitios tan distales como el pulmón.³

Los factores fisiopatológicos que llevan a la disbiosis intestinal pueden dividirse en factores exógenos y endógenos. Los primeros son las dietas altas en grasas y bajas en fibra, el tabaquismo y la exposición a los antibióticos en los primeros tres años de vida. Con respecto a los endógenos, se considera que la manera de nacimiento desempeña un papel importante en la diversidad de microorganismos que colonizarán el tracto digestivo del recién nacido; se han descrito alteraciones en su composición en niños nacidos por cesárea.³⁻⁵

DESEQUILIBRIO BACTERIANO Y ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

El desequilibrio entre las cepas bacterianas en el intestino y el pulmón pueden conducir al desarrollo de alteraciones inmunológicas y a respuestas inflamatorias inapropiadas, lo cual es crucial para el desarrollo de enfermedades respiratorias como el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el cáncer de pulmón y diversas infecciones respiratorias.⁴⁻⁶

ASMA

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias caracterizada por la restricción reversible del flujo de aire y la hiperreactividad de las vías respiratorias.⁷ La colonización microbiana temprana de los tejidos de la mucosa respiratoria durante la infancia tiene influencia en el largo plazo, como el desarrollo de enfermedades durante la vida. La ausencia de gérmenes y la exposición a antibióticos en los primeros años de vida se asocian con una mayor susceptibilidad a alergias y asma.⁸

En estudios realizados en humanos, la disbiosis intestinal y pulmonar caracterizada por una diversidad bacteriana reducida se correlacionó con el asma;⁹ la microbiota intestinal de los niños con riesgo de asma mostraba disbiosis microbiana acompañada de niveles reducidos de acetato fecal.

El restablecimiento de cuatro géneros bacterianos cuya abundancia es reducida en niños con riesgo de asma mejoró la inflamación de las vías respiratorias en ratones sin gérmenes;^{10,11} sin embargo, se necesitan estudios adicionales para establecer un vínculo causal entre la disbiosis y la respuesta inflamatoria en el asma en los humanos.

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

La EPOC tiene una alta incidencia y mortalidad a nivel mundial; es causada por anomalías de las vías respiratorias y alveolares y se caracteriza por una limitación irreversible al flujo aéreo.¹²

Se ha demostrado la coexistencia de EPOC y enfermedades gastrointestinales crónicas, como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII); un estudio observó que el tabaquismo es la principal causa de desarrollo de la EPOC y se asocia con una comunidad microbiana peculiar y la respuesta inmunitaria del tracto gastrointestinal.¹³ Desafortunadamente, pocos estudios han informado sobre la microbiota intestinal en pacientes con EPOC.

De igual forma, existen pocos estudios sobre el efecto probiótico y la conexión entre la microbiota intestinal y la EPOC. Por ejemplo, la suplementación intragástrica con *Lactobacillus rhamnosus* y *Bifidobacterium breve* en ratones con EPOC atenuó la inflamación de las vías respiratorias y el daño alveolar.⁴ En estudios *in vitro*, ambos prebióticos mostraron efecto antiinflamatorio similar en la inflamación inducida por el humo de cigarro en macrófagos humanos.¹⁴ A pesar de estos hallazgos, se necesitan estudios adicionales en pacientes con EPOC para investigar y confirmar el papel que desempeña la microbiota intestinal en el desarrollo o exacerbación de la enfermedad.

CÁNCER DE PULMÓN

El cáncer de pulmón es uno de los tumores malignos con mayor crecimiento en morbilidad y mortalidad. Varias investigaciones han evaluado las alteraciones de la microbiota con la presencia de cáncer de pulmón; se cree que los antibióticos alteran la microbiota intestinal y un amplio estudio demográfico descubrió que la exposición a ciertos antibióticos, como la penicilina, las cefalosporinas o los macrólidos, se asociaba con un mayor riesgo de cáncer de pulmón, lo que sugería una estrecha correlación entre la microbiota intestinal y el cáncer de pulmón.¹⁵

Se ha informado de una diferencia significativa en la diversidad bacteriana de los sujetos con cáncer de pulmón comparado con controles sanos.¹⁶ Adicionalmente, los pacientes con cáncer de pulmón tenían mayor abundancia del género *Enterococcus* y un nivel reducido del filo *Actinobacteria* y del género *Bifidobacterium*, comunidades microbianas que podrían ser potenciales biomarcadores de la carcinogénesis pulmonar.¹⁷

INFECCIONES RESPIRATORIAS

La microbiota intestinal aporta beneficios esenciales a la inmunidad de la mucosa pulmonar y desempeña funciones protectoras en la infección respiratoria al impulsar distalmente la respuesta del huésped a las infecciones pulmonares.³⁻⁴

En ratones con disminución de la diversidad de la microbiota, en los que se realizó un trasplante de microbiota fecal (TMF), se observó mejoría en la defensa del huésped contra la neumonía.¹⁸ Estudios en modelos animales han sugerido que la administración oral de probióticos (*Bifidobacterium longum* 51A, *Lactobacillus brevis* KB290 y *Bifidobacterium longum* MM-2) no sólo puede proteger contra la neumonía bacteriana, sino que también contribuye a acelerar la recuperación de la infección viral respiratoria. Estos hallazgos han aportado información al conocimiento del papel crucial que desempeña la microbiota intestinal en la infección respiratoria.¹⁹⁻²¹

FIBROSIS QUÍSTICA

La fibrosis quística (FQ) es un trastorno metabólico hereditario cuyo principal síntoma es la producción de una mucosidad espesa y viscosa que obstruye las vías respiratorias y el tracto gastrointestinal, esto ha sugerido una estrecha relación entre el intestino y pulmón.³

En el tracto intestinal de los pacientes con FQ se observa un aumento de *Firmicutes*, una disminución de *Bacteroidetes* y un cambio significativo de los metabolitos bacterianos,²² por lo que el desequilibrio bacteriano de la FQ puede contribuir a la inflamación mediante la disminución de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y, quizá, ayude a incrementar las tasa de cáncer de colon a edades tempranas.²³ De igual manera, estudios previos han evaluado la microbiota intestinal en pacientes con FQ en comparación con controles sanos, encontrando una disminución significativa de diversidad bacteriana.⁴

CONCLUSIONES

Los posibles mecanismos por los que la microbiota intestinal ejerce un efecto inmunomodulador sistémico no se conocen del todo, pero pueden estar implicadas diferentes vías, entre ellas la regulación de las poblaciones de células T extraintestinales, el desarrollo de la tolerancia inmunitaria oral a través de las células T reguladoras (Treg), la producción de AGCC y la regulación de la inflamación sistémica.²⁴

Con el creciente conocimiento de la microbiota intestinal, cada vez se presta más atención al eje intestino-pulmón, que desempeña un papel importante en la salud y la enfermedad. La disbiosis intestinal afecta el funcionamiento de órganos locales y distales, pero aún no está claro si los cambios en la microbiota intestinal afectan por igual a los órganos distantes. Sin embargo, para conocer mejor los efectos que pueden tener estas interacciones se necesitan estudios más amplios, análisis específicos y ensayos clínicos controlados.

FUENTES CONSULTADAS

1. Anand S, Mande SS. Diet, microbiota, and gut-lung connection. *Front Microbiol.* 2018;9:2147.
2. Budden KF, Gellatly SL, Wood DLA et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat Rev Microbiol.* 2017;15(1):55-63.
3. Tan JY, Tang YC, Huang J. Gut microbiota and lung injury. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1238:55-72.
4. Chunxi L, Haiyue L, Yanxia L et al. The gut microbiota and respiratory diseases: new evidence. *J Immunol Res.* 2020;2020:2340670.
5. Chu S, Chen Q, Chen Y et al. Cesarean section without medical indication and risk of childhood asthma, and attenuation by breastfeeding. *PLoS One.* 2017;12(9):e0184920.
6. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J.* 2017;474(11):1823-1836.
7. Kang YB, Cai Y, Zhang H. Gut microbiota and allergy/asthma: From pathogenesis to new therapeutic strategies. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017;45(3):305-309.
8. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(4):219-232.
9. Bisgaard H, MN Hermansen, Buchvald F et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med.* 2007;357(15):1487-1495.
10. Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriou PA et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med.* 2015;7(307):307ra152.

11. Hufnagl K, Pali-Schöll I, Roth-Walter F, Jensen-Jarolim E. Dysbiosis of the gut and lung microbiome has a role in asthma. *Semin Immunopathol.* 2020;42(1):75-93.
12. Yang W, Li F, Li C et al. Focus on Early COPD: definition and early lung development. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:3217-3228.
13. Lee SH, Yun Y, Kim SJ et al. Association between cigarette smoking status and composition of gut microbiota: population-based cross-sectional study. *J Clin Med.* 2018;7(9):282.
14. Mortaz E, Adcock IM, Ricciardolo FLM et al. Anti-inflammatory effects of *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium breve* on cigarette smoke activated human macrophages. *PLoS One.* 2015;10(8):e0136455.
15. Boursi B, Mamtani R, Haynes K, Yang YX. Recurrent antibiotic exposure may promote cancer formation-Another step in understanding the role of the human microbiota? *Eur J Cancer.* 2015;51(17):2655-2664.
16. Zhuang H, Cheng L, Wang Y et al. Dysbiosis of the gut microbiome in lung cancer. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:112.
17. Zhang WQ, Zhao SK, Luo JW et al. Alterations of fecal bacterial communities in patients with lung cancer. *Am J Transl Res.* 2018;10(10):3171-3185.
18. Schuijt TJ, Lankelma JM, Scicluna BP et al. The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia. *Gut.* 2016;65(4):575-583.
19. Vieira AT, Rocha VM, Tavares L et al. Control of *Klebsiella pneumoniae* pulmonary infection and immunomodulation by oral treatment with the commensal probiotic *Bifidobacterium longum* 5(1A). *Microbes Infect.* 2016;18(3):180-189.
20. Waki N, Yajima N, Suganuma H et al. Oral administration of *Lactobacillus brevis* KB290 to mice alleviates clinical symptoms following influenza virus infection. *Lett Appl Microbiol.* 2014;58(1):87-93.
21. Kawahara T, Takahashi T, Oishi K et al. Consecutive oral administration of *Bifidobacterium longum* MM-2 improves the defense system against influenza virus infection by enhancing natural killer cell activity in a murine model. *Microbiol Immunol.* 2015;59(1):1-12.
22. Li L, Somerset S. The clinical significance of the gut microbiota in cystic fibrosis and the potential for dietary therapies. *Clin Nutr.* 2014;33(4):571-580.
23. Garg M, Ooi CY. The enigmatic gut in cystic fibrosis: linking inflammation, dysbiosis, and the increased risk of malignancy. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017;19(2):6.
24. Samuelson DR, Welsh DA, Shellito JE. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Front Microbiol.* 2015;6:1085.