

# El microbioma pulmonar y las enfermedades respiratorias

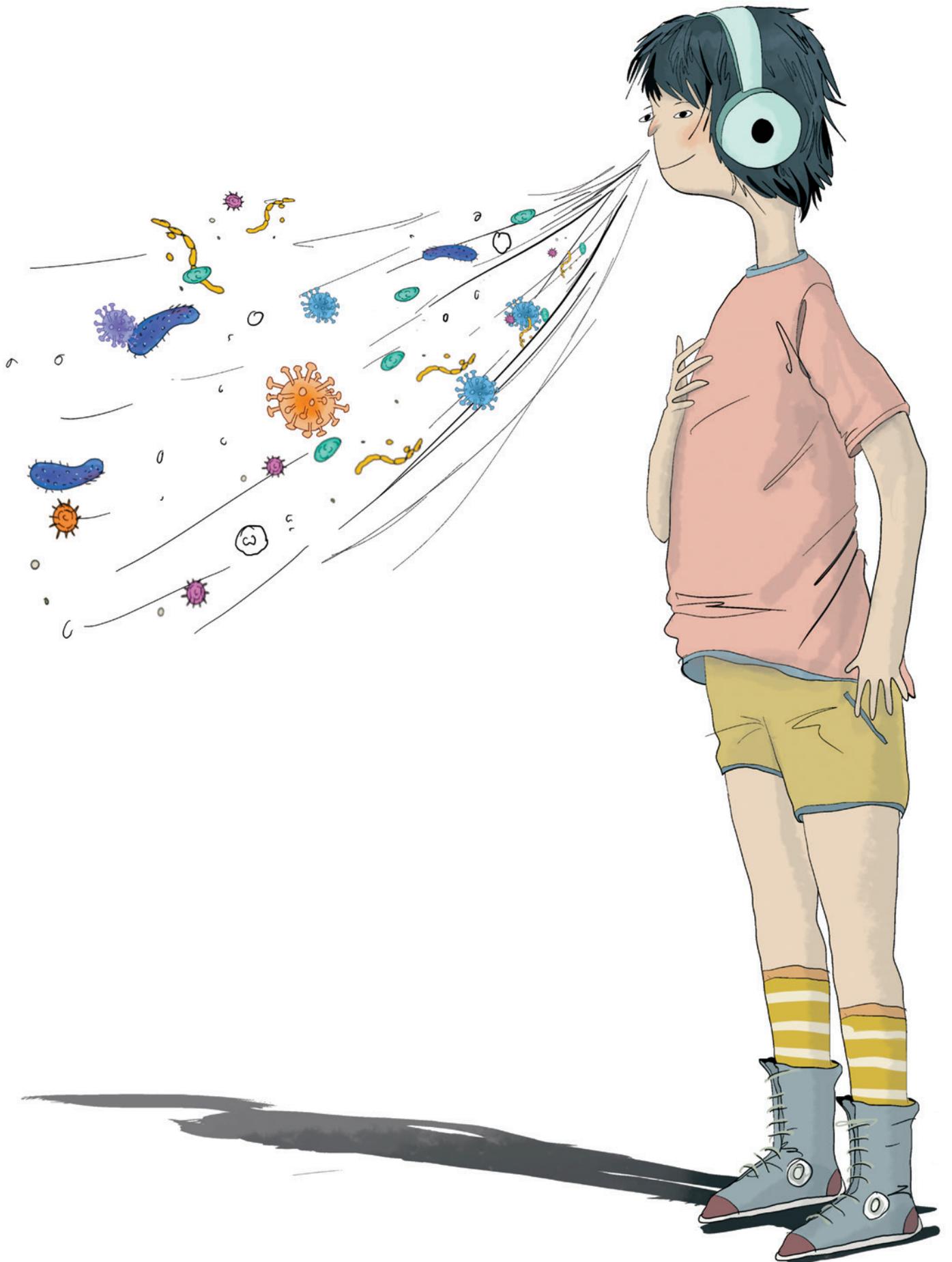
La creciente utilización de la secuenciación molecular ha dejado obsoleta la teoría de “esterilidad pulmonar” y evidenciado una compleja comunidad de microorganismos en el tracto respiratorio. La interacción entre estos microorganismos y el hospedero, así como entre los diferentes microorganismos, está vinculada a la respuesta del organismo a distintos procesos patológicos tanto infecciosos como no infecciosos.

## ■ Introducción

■ El microbioma humano se define como el conjunto de microorganismos (arquea, virus, bacterias y hongos) que habitan el cuerpo humano. El estudio de estos microbiomas ha crecido de manera exponencial durante los últimos años y con ello la comprensión de su importancia en el balance entre salud y enfermedad. El equilibrio de estas comunidades microbianas con el hospedero es fundamental para la nutrición, el metabolismo y la maduración del sistema inmune. Por otro lado, el desequilibrio o disbiosis de la microbiota están asociados con el desarrollo de enfermedades autoinmunes, evolución de enfermedades no infecciosas (cáncer, obesidad, síndrome metabólico, riesgo cardiovascular, entre otras) y con la susceptibilidad a contraer enfermedades infecciosas, como la infección por *Clostridium difficile*, vaginosis, tuberculosis y neumonías, incluyendo covid-19.

En el artículo “El microbioma humano en la coyuntura entre la salud y la enfermedad”,<sup>1</sup> describimos las características principales del microbioma y el papel del microbioma gastrointestinal. Como se mencionó en ese artículo, el cuerpo humano es hábitat de diversas comunidades microbianas que intervienen en los múltiples procesos habituales del organismo, así como en el establecimiento y desarrollo de diversas patologías. Si bien existen microbiomas en prácticamente todas las partes del cuerpo, el del tracto gastrointestinal es uno de los más estudiados. Hoy se sabe, sin embargo, que las vías respiratorias representan también un importante nicho microbiano, por lo que en este artículo nos enfocamos en el microbioma

<sup>1</sup> Disponible también en revista *Ciencia*, vol. 74, núm. 3 (julio-septiembre de 2023), pp. 62-69.



pulmonar y su papel en las enfermedades respiratorias de mayor impacto a nivel mundial, definiendo y caracterizando su composición microbiana según estudios recientes.

### ■ **Microbiota del tracto respiratorio**

■ El microbioma respiratorio se refiere al conjunto de microorganismos: bacterias, arqueas, virus y parásitos presentes en el tracto respiratorio. Hasta hace poco tiempo, se consideraba al tracto respiratorio, especialmente los pulmones, como un nicho estéril o “libre de bacterias”; sin embargo, no es de sorprender que los pulmones tengan una microbiota residente, ya que están en constante contacto con el medio exterior: los pulmones de un adulto promedio tienen una superficie de hasta 70 m<sup>2</sup> (30 veces más que la piel), donde se intercambian cerca de 7 000 litros de aire al día (Vázquez y Pérez, 2018). A diferencia del tracto gastrointestinal, que tiene una temperatura constante y una alta concentración de bacterias, las vías respiratorias se caracterizan por tener un gradiente de temperatura, una alta concentración de oxígeno y una baja densidad bacteriana.

El sistema respiratorio se puede dividir en tracto respiratorio superior (TRS) y tracto respiratorio inferior (TRI), aunque ambos participan en el intercambio gaseoso y están en contacto directo con el medio exterior.

La composición de la microbiota pulmonar está definida por tres factores: *a*) la migración bacteriana al interior de la vía aérea, *b*) la eliminación de las bacterias, y *c*) la tasa de crecimiento microbiano, la cual está determinada por las condiciones locales y que varían en función de los estados de salud-enfermedad del individuo (Castañeda, 2021). Por otra parte, aunque las vías respiratorias están interconectadas, existen variaciones en cuanto a la riqueza y abundancia de los géneros bacterianos que se establecen; por ejemplo, en individuos sanos, en el TRS predominan especies del filo Firmicutes, Actinobacteria, Bacteroidetes, Proteobacteria y Fusobacteria; mientras que en el TRI predominan los filos Proteobacteria, Firmicutes, Actinobacteria y Bacteroidetes (García Revilla, 2017). La composición y densidad

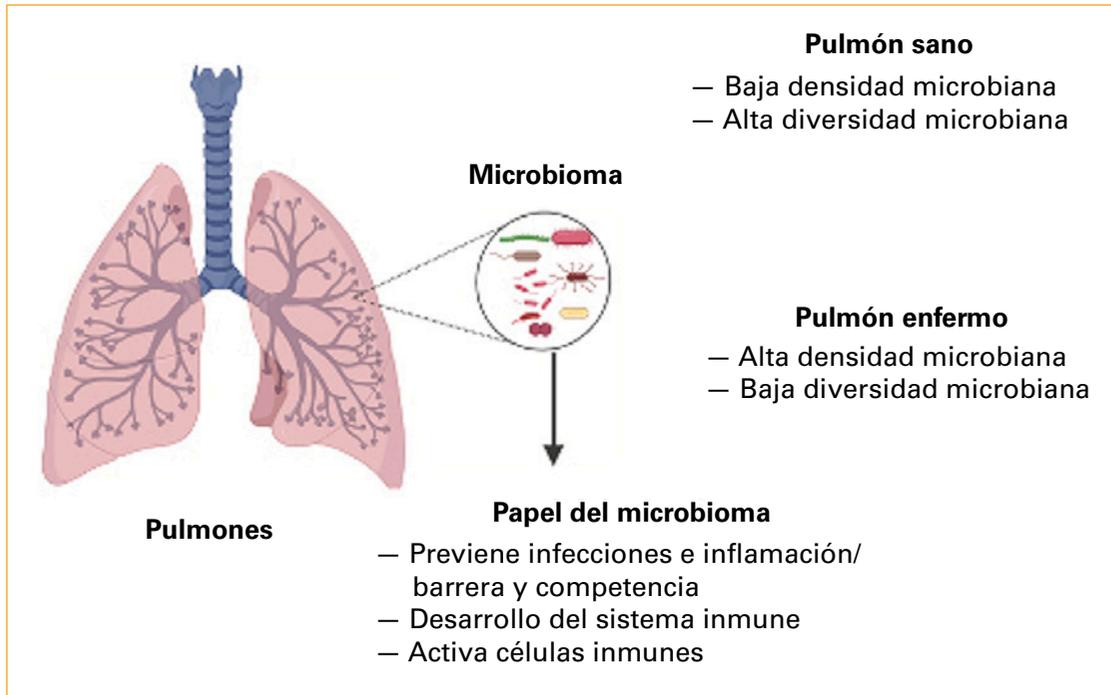
del microbioma respiratorio cambia en condiciones patológicas como son las infecciones, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística (FQ) e inclusive en cáncer de pulmón. Muchas de estas enfermedades tienen en común el establecimiento de un proceso inflamatorio y un enriquecimiento de Gammaproteobacterias, las cuales incluyen taxones que utilizan subproductos de la respuesta inmune, como las catecolaminas y las citoquinas inflamatorias como nutrientes, lo que les confiere una ventaja adaptativa sobre aquellos miembros de la microbiota pulmonar que son eliminados por estos mismos componentes.

### ■ **Función del microbioma respiratorio**

■ Al igual que la microbiota gastrointestinal, el microbioma respiratorio es fundamental para el funcionamiento y desarrollo de los pulmones. La microbiota libera factores que ayudan a la función respiratoria, como la secreción del surfactante alveolar por las células epiteliales, e inclusive se le ha asociado con el desarrollo del tejido linfoide nasofaríngeo.

La microbiota de la superficie respiratoria modula las comunidades microbianas presentes y entrena al sistema inmune para reconocer y tolerar a los microorganismos. Puede actuar como una barrera, previniendo la adhesión de virus o bacterias a las células del hospedero. Especies del género *Veillonella*, por ejemplo, forman biopelículas que favorecen el crecimiento de *Streptococcus* spp., pero inhiben el crecimiento de otras especies. Por otro lado, también se ha observado la competencia de nicho, donde uno de los ejemplos más estudiados es el de *Streptococcus pneumoniae*, que inhibe el establecimiento y crecimiento de *Staphylococcus aureus* mediante la producción de peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).

Por otro lado, la exposición de las células inmunes en el pulmón a microorganismos *prepara o entrena* al sistema inmune innato y adaptativo. Hay evidencias que muestran que la función de las células efectoras y reguladoras T-gamma delta depende de su previo encuentro con microorganismos. Por ejemplo, varios estudios con niños y bebés habitantes de granjas y otros medios rurales que se consideran medios



**Figura 1.** Microbioma pulmonar en la salud y la enfermedad.

“microbiológicamente ricos”, muestran una menor incidencia de asma, alergias y una inmunidad más robusta que aquellos individuos que crecieron en un medio urbano hiper-higiénico. Así mismo, se sabe que los metabolitos y receptores microbianos membranales estimulan el reclutamiento y activación de células como los macrófagos alveolares y células T reguladoras durante la infección, además de estimular la liberación de péptidos antimicrobianos (AMP) e inmunoglobulinas.

Es importante recalcar que la respuesta inmune responde a cambios en la microbiota y a su vez la modifica promoviendo el crecimiento selectivo de algunas especies; por lo cual se dice que la relación entre la respuesta inmune y el microbioma pulmonar es bidireccional, y se ha propuesto la hipótesis de que muchas enfermedades no son provocadas por un solo microorganismo, sino por la alteración del ecosistema respiratorio y la interacción de varios microorganismos que actúan sinérgicamente.

La composición de la microbiota pulmonar depende de la inmigración, la eliminación y la tasa de crecimiento de los distintos microorganismos en el área. Durante la salud, esta composición está de-

terminada por el equilibrio entre la entrada y la eliminación de microorganismos, mientras que en la enfermedad la tasa relativa de crecimiento de los diferentes componentes del microbioma, aunado al desequilibrio de esta inmigración-eliminación, son los factores determinantes. En enfermedades crónicas como la FQ, la bronquiectasia y la bronquitis crónica, que se caracterizan por un deterioro del movimiento mucociliar e inflamación, hay una disminución de la eliminación de microorganismos que resulta en un cambio en el ambiente pulmonar. Este cambio incluye la presencia de citoquinas y células inflamatorias, daño tisular, producción de moco, aumento de nutrientes, bolsas de anoxia y un aumento en la temperatura local. Aunado a las distintas tasas de crecimiento, esto resulta en el incremento selectivo de algunas especies, como *Pseudomonas aeruginosa* y especies anaerobias como *Prevotella* spp. y *Veillonella* spp.

### ■ Enfermedades del tracto respiratorio

■ Las enfermedades del sistema respiratorio representan una de las primeras causas de atención médi-

ca tanto en la consulta como en la hospitalización. A nivel mundial las enfermedades respiratorias, tanto infecciosas como no infecciosas, son la cuarta causa de muerte y de disminución en Años de Vida Ajustados por la Discapacidad (AVAD). Durante la pandemia de covid-19 (2020-2022), esta infección fue la causa de mayor mortalidad en México y el mundo. Sin embargo, en México la influenza, neumonía, tuberculosis y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica están todas dentro de las primeras diez causas de mortalidad de los últimos cinco años.

Tanto en enfermedades infecciosas como en las no infecciosas, se ha demostrado una disbiosis en el microbioma pulmonar. En pacientes con asma se ha observado un incremento en la abundancia bacteriana de los géneros *Haemophilus*, *Neisseria*, *Fusobacterium*, y *Porphyromonas*; en el caso de EPOC y fumadores, se ha visto una disminución general del filo proteobacteria y un incremento de Firmicutes y *Fusobacterium*, específicamente de los géneros *Lactobacillus*, *Fusobacteria* y *Leptotrichia*. Incluso en cáncer de pulmón se han observado alteraciones en el microbioma pulmonar y hay evidencias que sugieren un papel de éste en el desarrollo y progresión de dicha enfermedad.

Dentro de las enfermedades infecciosas de las vías respiratorias más comunes y de mayor impacto en la salud pública destacan la tuberculosis, la influenza, las neumonías y el covid-19. En todas estas enfermedades, la alteración en la microbiota depende del agente etiológico, la duración de la enfermedad y la respuesta inmune, y en todas hay evidencias de un papel de la microbiota en la evolución clínica de la enfermedad.

### ■ ■ ■ Tuberculosis

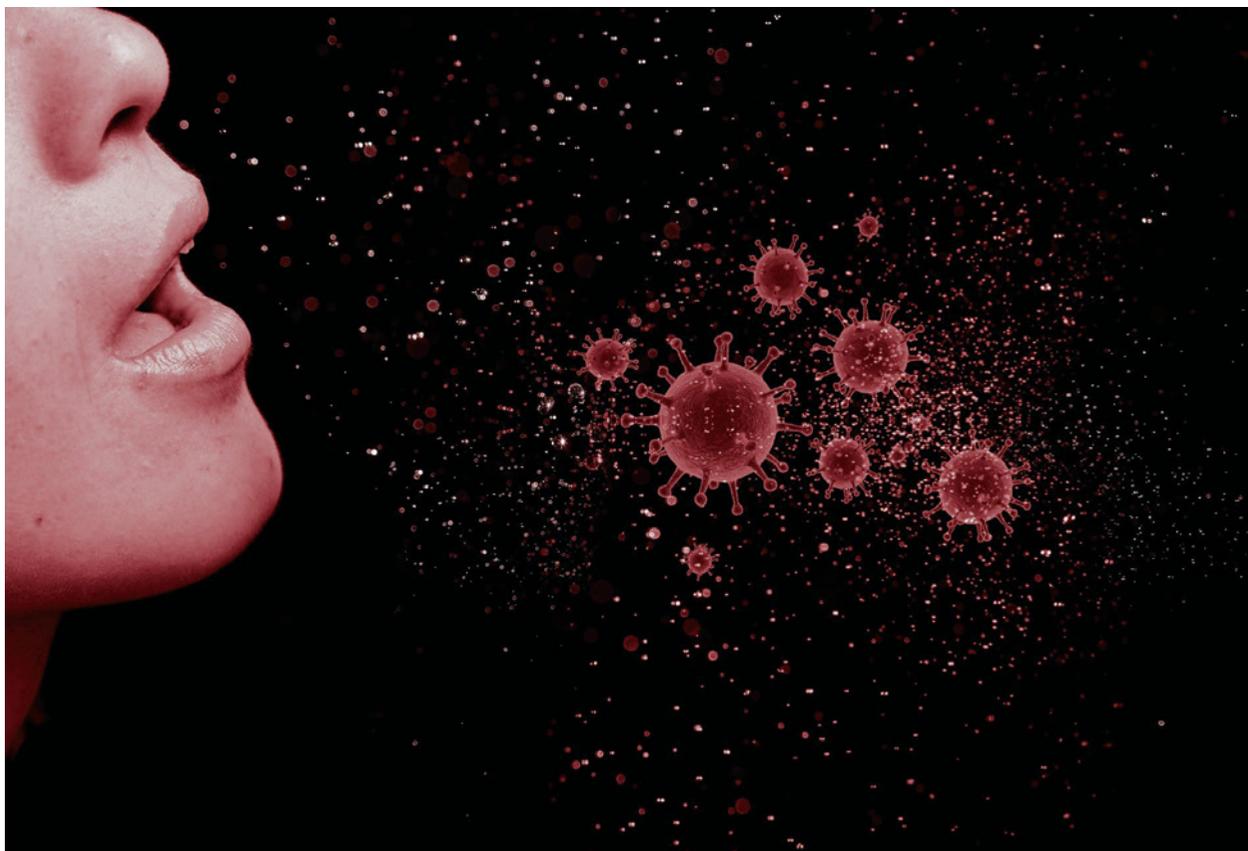
■ La tuberculosis (TB), hasta antes de la pandemia por SARS-CoV-2, era la principal causa de muerte en el mundo por un agente infeccioso: *Mycobacterium tuberculosis*, aun por encima del VIH. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en 2022 alrededor de 1.3 millones murieron por tuberculosis y un tercio de la población mundial tiene TB latente y está en peligro de desarrollar la enfermedad acti-

va. La infección latente y la TB activa son dos extremos de la enfermedad, que va desde la infección asintomática y no contagiosa hasta la enfermedad manifiesta y altamente transmisible. En la TB latente el cuerpo ha contenido el crecimiento de la micobacteria, pero no la ha eliminado. La interacción del sistema inmune y el microbioma de cada persona determinan la forma en que la enfermedad se manifiesta.

Recientemente, se han realizado diversos estudios enfocados al análisis de la microbiota pulmonar y su relación con el establecimiento y desarrollo de la tuberculosis. Estos estudios muestran una alteración en la microbiota pulmonar. Específicamente, se han identificado los géneros *Prevotella*, *Neisseria*, *Lactobacillus* y *Parvimonas* en pacientes con TB en la mayoría de los estudios. Sin embargo, no se ha podido establecer un consenso específico que refleje un cambio consistente en la microbiota pulmonar, probablemente por diferencias en el tipo de muestras o diferencias propias de las poblaciones muestreadas, lo cual apoya la hipótesis de que el desarrollo de la tuberculosis puede estar determinado no sólo por el agente causal de la enfermedad (*M. tuberculosis*), sino también por la interacción de éste con las comunidades microbianas locales y factores inmunológicos. Más aún, se han observado cambios en la microbiota pulmonar de enfermos con TB farmacorresistente y TB sensible, incluyendo un incremento en la proporción entre *Pseudomonas*, *Peptostreptococcus* y *Mycobacterium* en pacientes farmacorresistentes.

### ■ ■ ■ Influenza

■ La influenza es una infección aguda contagiosa causada por el virus de la influenza que se puede presentar con un cuadro leve, medio o grave, y en ocasiones puede ser mortal. Debido a que el virus se transmite con facilidad de una persona a otra a través de gotículas y pequeñas partículas expulsadas con la tos o estornudos, se propaga rápidamente en forma de epidemias estacionales; se estima que anualmente cerca de 3 a 5 millones de personas son casos graves y hay de 290 000 a 650 000 muertes en todo el mundo. La pandemia de la influenza de 1918, como la de H1N1 en el 2009, así como la mayoría de



las epidemias estacionales de influenza, son causadas por el virus de influenza tipo A.

Estudios recientes han demostrado que la infección por virus respiratorios facilita la colonización de patógenos bacterianos o fúngicos oportunistas, debido a una destrucción del epitelio alveolar y del intersticio, edema, infiltración de leucocitos polimorfonucleares y macrófagos a la luz alveolar y el intersticio, que favorece la adhesión de estos patógenos. Específicamente, en la infección por el virus de la influenza se liberan nutrientes y se disminuye el aclaramiento mucociliar, lo cual facilita la colonización de otros patógenos oportunistas. De acuerdo con esto, la caracterización del microbioma pulmonar en pacientes infectados con influenza H1N1 mostró un incremento en los filos Firmicutes, Proteobacteria y Actinobacteria, en particular los géneros *Moraxella*, *Acinetobacter*, *Escherichia* y *Enterococcus*, todos ellos patógenos oportunistas y causantes de muchas de las complicaciones de esta enfermedad (Zhang *et al.*, 2015).

#### ■ Neumonía por SARS-CoV-2

■ El síndrome respiratorio agudo severo causado por coronavirus-2 (SARS-CoV-2) es el causante de la enfermedad pandémica covid-19. Este virus es altamente transmisible entre individuos por vía aérea. El desarrollo de la enfermedad y su gravedad varía ampliamente en la población; más aún, el virus no sólo afecta el sistema respiratorio, sino también a otros órganos y mucosas, particularmente el tracto gastrointestinal. Algunos de los factores que influyen en el desarrollo y desenlace clínico son: edad, comorbilidades como obesidad y diabetes, estado del sistema inmune y el microbioma. Dada la importancia ya establecida de la microbiota en la susceptibilidad y desarrollo de otras enfermedades virales, muchos grupos alrededor del mundo se abocaron a estudiar este componente en covid-19. Diversos estudios, tanto de la microbiota gastrointestinal como respiratoria, encontraron cambios significativos en pacientes con SARS-CoV-2 asociados con el estatus clínico de la enfermedad al compararlos con individuos sanos.

Pacientes con covid-19 severo mostraron una mayor abundancia de patógenos oportunistas, específicamente *Acinetobacter baumannii*, *Mycoplasma* spp. y *Candida* spp. en el tracto respiratorio inferior, y *Coprobacillus*, *Clostridium ramosum* y *C. hathewayi* en el tracto gastrointestinal. Ambos casos están asociados a un incremento de indicadores de inflamación que incluye IL-6, procalcitonina y proporción de linfocitos a neutrófilos (Xie *et.al.*, 2023; Yamamoto, 2021).

Otros estudios con pacientes de edad avanzada demostraron que todos los individuos infectados tenían un microbioma nasofaríngeo con baja biomasa y poca diversidad, lo cual es común en personas de edad avanzada y puede explicar su mayor susceptibilidad a la enfermedad.

La disbiosis de la microbiota de las mucosas del cuerpo refleja la gravedad de esta enfermedad y probablemente está implicada en la modulación de la respuesta inmune que es parte esencial de la presentación de esta enfermedad.

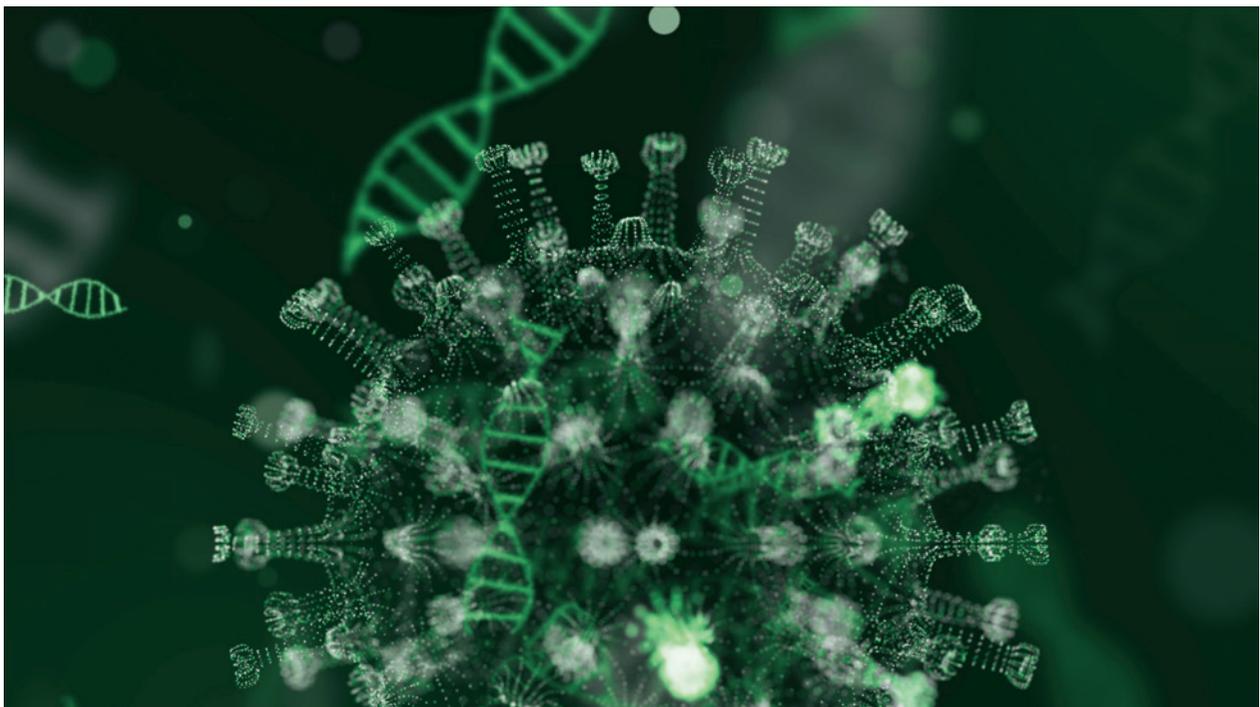
Estos estudios son consistentes con lo observado en estudios de síndromes respiratorios agudos (ARDS), no relacionados con SARS-CoV-2, que muestran un microbioma pulmonar con mayor carga bacteriana, menor diversidad, enriquecido con microor-

ganismos oportunistas y asociados a marcadores de inflamación.

En conclusión, los estudios de microbioma han mostrado una asociación predictiva entre la carga bacteriana, la inflamación y el desenlace clínico de este tipo de neumonías. Es necesario realizar estudios que analicen la relación entre la inmunidad pulmonar, el microbioma pulmonar y las infecciones por SARS-CoV-2 con sus diferentes complicaciones, para así diseñar terapias probióticas que ayuden a los pacientes. Los beneficios de terapias que modifiquen la microbiota pulmonar se deben evaluar en el contexto no sólo de la enfermedad de covid-19, sino en el de todas las enfermedades respiratorias.

■ **Conclusión**

■ El desarrollo de la secuenciación masiva ha permitido una visión de la ecología microbiana en los diferentes hábitats del cuerpo, incluido el tracto respiratorio. En la última década se han identificado diferentes comunidades microbianas entre los nichos del tracto respiratorio y su posible función como centinelas del equilibrio entre salud y enfer-



medad. Cada una de las enfermedades del tracto respiratorio está caracterizada por una disbiosis.

Sin embargo, son necesarios más estudios para entender las funciones de cada uno de los miembros de estas comunidades, sus interacciones entre sí y con el hospedero. La caracterización del microbioma pulmonar puede ser una herramienta clínica para determinar el pronóstico de enfermedades respiratorias, incluido el covid-19

¿Podríamos modificar la microbiota del tracto respiratorio para prevenir o dar tratamiento en el caso de las infecciones pulmonares? Los estudios recientes sugieren que sí y, más que la manipulación de la microbiota, esto puede constituir una terapia alternativa para el tratamiento de estas enfermedades.

### Itzel Elizalde Rodríguez

Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco e  
Instituto Nacional de Medicina Genómica.  
itzel.er.cielo@gmail.com

### Dianareli Hernández H.

Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco e  
Instituto Nacional de Medicina Genómica.  
dianaren93@gmail.com

### Eugenia Silva-Herzog

Unidad de Vinculación Científica, Facultad de Medicina,  
Universidad Nacional Autónoma de México e  
Instituto Nacional de Medicina Genómica.  
esilvaherzog@inmegen.gob.mx

#### Literatura citada

- Castañeda Guillot, C. (2021), “Microbiota pulmonar y el eje intestino-pulmón”, *Revista Cubana de Pediatría*, 93(4).
- Dickson, R. P., J. R. Erb-Downward, F. J. Martínez y G. B. Huffnagle (2016), “The microbiome and the respiratory tract”, *Annual Review of Physiology*, 78:481-504.
- Eshetie, S. y D. van Soolingen (2019), “The respiratory microbiota: new insights into pulmonary tuberculosis”, *BMC infectious Diseases*, 19(1):92.
- García Revilla, V. J. (2017), “La microbiota en el control de la colonización nasal por *Staphylococcus aureus*”, Sandander, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria.
- Hilty, M., C. Burke, H. Pedro, P. Cárdenas, A. Bush *et al.* (2010), “Disordered microbial communities in asthmatic airways”, *PLOS ONE* 5(1):e8578.
- Man, W. H., W. A. de Steenhuisen Pijters y D. Bogaert (2017), “The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health”, *Nature Reviews Microbiology*, 15(5):259-270.
- Popovic, D., Kulas, J., Tucovic, D., Popov Aleksandrov, A., Malesevic, A., Glamoclija, J. y Tolinacki, M. (2023), “Gut microbial dysbiosis occurring during pulmonary fungal infection in rats is linked to inflammation and depends on healthy microbiota composition”, *Microbiology Spectrum*, 11(5):e01990-23.
- Vázquez García, J. C. V. y R. Pérez Padilla (2018), *Manual de espirometría*, México, INER/SMNYCT/ALAT.
- Xie, L., L. Chen, X. Li, J. Zhou, H. Tian *et al.* (2023), “Analysis of lung microbiome in covid-19 patients

during time of hospitalization”, *Pathogens*, 12(7): 944. Disponible en: <<https://doi.org/10.3390/pathogens12070944>>, consultado el 9 de mayo de 2024.

Yamamoto, S., M. Saito, A. Tamura, D. Prawisuda, T. Mizutani y H. Yotsuyanagi (2021), “The human microbiome and covid-19: A systematic review”, *PLOS ONE*, 16(6):e0253293. Disponible en: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253293>>, consultado el 9 de mayo de 2024.

Zhang, Y., C.-Y. Lun y S. Kwok-Wing Tsui (2015), “Metagenomics: A new way to illustrate the cross talk between infectious diseases and host microbiome”, *International Journal of Molecular Sciences*, 16(11): 26263-26279.

#### Lecturas adicionales recomendadas

Biocodex/Microbiota Institute (2017), “La microbiota pulmonar”. Disponible en: <<https://www.biocodex-microbiotainstitute.com/es/la-microbiota-pulmonar>>, consultado el 9 de mayo de 2024.

Cantón, R. (2021), “Aspectos microbiológicos actuales de la infección respiratoria comunitaria más allá de la covid-19”, *Revista Española de Quimioterapia*, 34(2): 81-92. Disponible en: <<https://seq.es/wp-content/uploads/2021/03/canton22mar2021.pdf>>, consultado el 9 de mayo de 2024.

“The microbiome in respiratory disease” (2019), serie en *The Lancet Respiratory Medicine*, 7(10).