

La disbiosis microbiana como origen precoz del asma

Autores

José Valverde-Molina^{a,b}, José Valverde-Fuentes^c

^a Unidad de Neumología Pediátrica. Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor. San Javier (Murcia), España

^b Profesor asociado. Departamento de Pediatría. Universidad de Murcia. Murcia, España

^c Facultad de Medicina. Universidad de Murcia. Murcia, España

Correspondencia

José Valverde Molina

Neumología Pediátrica. Jefe de Sección de Pediatría

Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor

Paraje Torre Octavio s/n. Pozo Aledo 30739 San Javier (Murcia)

Tel.: 96 856 50 00 Ext.: 972362

E-mail: jose.valverde@neumoped.org, jose.valverde1@um.es, jose.valverde@carm.es

Resumen

Existe creciente evidencia de la importancia del microbioma intestinal y del eje intestino-pulmón en el origen del asma. El proceso de colonización microbiana en los primeros tres años de vida es fundamental para la salud, describiéndose como ventana crítica las alteraciones que se producen y generan disbiosis microbiana en los primeros cien días de vida. Distintos factores producen esta disbiosis microbiana precoz, como el parto por cesárea, la lactancia artificial o de fórmula y el uso de antibioterapia, entre otros. Estudios realizados en modelos de ratones libres de gérmenes han demostrado la repercusión de la disbiosis microbiana precoz en el desarrollo y la homeostasis del sistema inmune, generando un *disbalance* a respuesta proinflamatoria y Th2. Estudios de cohortes longitudinales en niños sobre microbiota intestinal y vías respiratorias han encontrado asociación entre disbiosis microbiana y asma en edades posteriores de la vida. Una reducida diversidad en la microbiota intestinal en la infancia temprana se asocia a un riesgo aumentado de diagnóstico de atopia y asma, mientras que una elevada diversidad ha mostrado ser beneficiosa para la salud. El objetivo de esta revisión es actualizar los conocimientos sobre el proceso de colonización intestinal normal durante los primeros tres años de vida y los factores que pueden modificarlo, así como la posible relación entre la disbiosis microbiana precoz y el asma en edades posteriores de la vida.

Conflicto de intereses

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de interés relacionado directa o indirectamente con los contenidos del manuscrito.

Introducción

Aunque existe heterogeneidad en los orígenes del asma¹, hay evidencias de que el desarrollo y el aumento de su prevalencia en las últimas décadas está influenciado en parte por la exposición medioambiental, sobre todo microbiana, durante la infancia^{2,3}.

A finales de los años ochenta, Strackan postuló la “hipótesis de la higiene”⁴. Desde entonces, diversos estudios han encontrado asociación entre la exposición precoz a situaciones medioambientales con elevada carga bacteriana (guarderías, perros en domicilio, granjas) y la disminución del desarrollo de asma y alergias^{5,6}, existiendo evidencia de factores medioambientales que promueven asma, o bien protegen de ella, a personas genéticamente predispuestas^{7,8}.

Una menor prevalencia de atopia en niños en áreas rurales se asocia a mayores niveles de *Bifidobacteriaceae* y *Clostridia*, en muestras de polvo de colchón⁹. Por el contrario, la exposición

reducida a *Firmicutes* y *Bacteroidetes* se asocia con atopía y sibilancias¹⁰.

Entendemos como *microbiota* los microbios que colonizan la piel y las mucosas de las distintas superficies corporales, y como *microbioma* la suma de estos microbios, sus elementos genómicos y sus interacciones con un determinado nicho ecológico¹¹. La identificación de estas comunidades mediante nuevas técnicas moleculares ha permitido ampliar nuestros conocimientos sobre el microbioma humano.

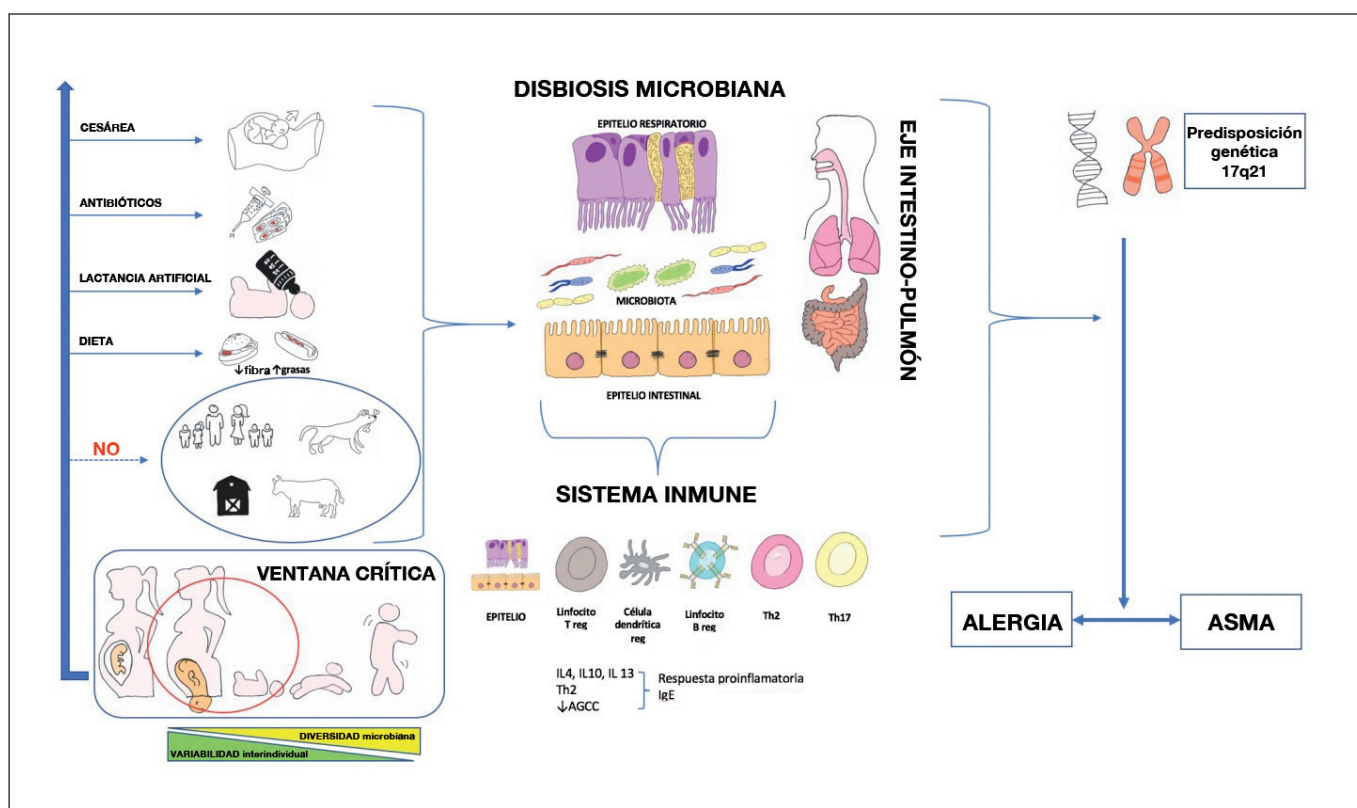
La colonización con microorganismos comienza con el nacimiento, representando un período de ajuste del desarrollo metabólico e inmunológico del niño a su entorno¹², donde los cambios epigenéticos son muy importantes para la salud a largo plazo. Estos cambios ocurren debido a factores medioambientales que influyen en los genes durante el desarrollo¹³, existiendo

una ventana crítica en edades precoces de la vida, en donde la alteración de esta microbiota puede favorecer el desarrollo de enfermedades en edades posteriores¹⁴.

El proceso de colonización bacteriana normal del intestino se denomina *simbiosis*, entendiéndose por *disbiosis* la disrupción de esta colonización en útero y durante la infancia, que participaría en la expresión de enfermedades mediadas por procesos metabólicos y/o inmunes. La disbiosis puede ser debida a pérdida de microorganismos beneficiosos, expansión de patobiontes o pérdida de diversidad microbiana¹⁵.

El objetivo de esta revisión es actualizar los conocimientos sobre el proceso de colonización intestinal normal durante los primeros tres años de vida y los factores que pueden modificarlo, así como la posible relación entre la disbiosis microbiana precoz y el asma en edades posteriores de la vida (Figura 1).

Figura 1. Esquema sobre la “teoría microbiana” como origen precoz del asma



Existen distintos factores que pueden afectar a la colonización bacteriana durante el período de ventana crítica, sobre todo en los primeros cien días de vida, y provocar disbiosis microbiana. Esta disbiosis microbiana intestinal-respiratoria altera la homeostasis microbiana-inmune con *disbalance* a respuestas proinflamatorias Th2/IgE, que en individuos susceptibles genéticamente predisponen a alergia y asma.

AGCC: ácidos grasos de cadena corta.

Microbioma en niños sanos

Tabla 1. Fases de la colonización intestinal, causas de disbiosis y estrategias preventivas^{13,50}

Fases o periodos	Efecto sobre la microbiota intestinal de...	Causas de disbiosis	Estrategias preventivas
Fase 1: intrauterina	Exposición fetal a microbiota materna	Obesidad materna Dieta Uso de antibióticos	Dieta adecuada Hábitos saludables Uso responsable de la antibioterapia
Fase 2: 1.ª semana de vida	Ingestión de microbiota materna vaginal/colónica a través del canal del parto	Prematuridad Parto por cesárea Uso de antibióticos	Prevención de la prematuridad Reducción de las cesáreas electivas Uso responsable de la antibioterapia
Fase 3: 2-4 meses	Alimentación líquida	Lactancia artificial	Fomento de la lactancia materna
Fase 4: 4 meses - 1 año	Introducción de alimentación complementaria	Modificación del proceso de colonización	Introducción adecuada de alimentación complementaria
Fase 5: 1-3 años	Introducción progresiva de alimentación de tipo adulto	Retraso de la colonización	Dieta de tipo mediterráneo

La colonización intestinal pasa por distintas fases (Tabla 1). En la fase 1, o precolonización, la intercomunicación con las bacterias intestinales comenzaría en el útero¹⁶. En la fase 2 se produce la exposición e ingesta de microbios al atravesar el canal del parto. La introducción de alimentación oral tras el nacimiento (fase 3) estimula la microbiota intestinal (MI), aumentando durante las sucesivas fases hasta alcanzar la diversidad de bacterias que representa el microbioma distintivo del niño para su vida futura¹⁷.

La composición bacteriana del recién nacido incluye *Enterococcus*, *Escherichia*, *Streptococcus* y *Rhodia*, lo que sugiere un medioambiente intestinal relativamente aeróbico. A partir de los 2-4 meses casi todos los niños están colonizados con *Enterobacteriaceae*, *Bifidobacteriaceae* y *Clostridiaceae*, indicando concentración reducida de oxígeno y utilización de ácido láctico, con descenso continuo hasta los dieciocho meses siguiendo un modelo denominado “maduración de la microbiota saludable”¹⁶.

El microbioma intestinal es muy inestable durante los tres primeros años de vida, con un menor índice de diversidad y una mayor variabilidad interindividual¹⁴. La diversidad se incrementa gradualmente en el tiempo, y el desarrollo a una composición de microbiota de tipo adulto, con elevados niveles de *Firmicutes*

y *Bacteroidetes* y menores de *Actinobacteria*, *Proteobacteria* y *Verrucomicrobia*, aún está en proceso a la edad de tres años¹⁶.

Los factores que influyen en la colonización y composición microbiana en épocas precoces de la vida pueden ser prenatales, perinatales y posnatales^{2,14,18} (Tabla 2).

Tabla 2. Factores que influyen en la colonización y la composición microbianas

Factores maternos durante el embarazo: dieta, obesidad, antibioterapia.
Tipo de parto: vaginal vs cesárea.
Prematuridad.
Tipo de lactancia: materna vs fórmula.
Contacto precoz con mayor número de personas.
Uso de antibióticos.
Introducción de alimentos sólidos y dieta.
Geografía.

FACTORES MATERNOS DURANTE EL EMBARAZO

La genética, el ambiente y la dieta afectan a la microbiota intestinal y vaginal de la embarazada¹⁹. Una dieta rica en grasas se ha relacionado con meconio rico en *Enterococcus* y bajo en *Bacteroides*, que dura hasta las seis semanas de vida²⁰, con posibles consecuencias para la extracción eficiente de energía por degradación de polisacáridos a ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que promueven una adecuada inmunidad de la mucosa intestinal a través de la estimulación de linfocitos CD4¹⁶.

La microbiota de la placenta está fuertemente relacionada con la oral materna, con presencia de *Prevotella* y *Neisseria*, y *E. coli* como la especie más abundante, que puede ser afectada por el estado nutricional y el uso de antibióticos^{16,21}, que podrían provocar “uterodisbiosis”.

TIPO DE PARTO

La mayor introducción de microbios en el feto se produce durante el parto, tras la rotura de membranas y el ascenso de microbios por el canal del parto, siendo importante el concepto de “verticalidad”²².

Los modelos de colonización temprana difieren según el tipo de parto. Durante el parto vaginal el neonato entra en contacto con microbiota vaginal/colónica materna y la ingiere, pero durante el parto por cesárea el primer contacto es con la microbiota de la piel materna, lo que implica una menor diversidad en el desarrollo de la colonización^{23,24}.

Una revisión sistemática reveló una mayor abundancia de ciertas bacterias intestinales tras parto vaginal con respecto al parto por cesárea, sobre todo de los géneros *Actinobacteria*, *Bacteroides* y *Bifidobacterium*²⁵.

PREMATURIDAD

El rápido paso a través del canal del parto disminuye la posibilidad de ingestión de microbiota vaginal/colónica materna, siendo menor la diversidad y significativamente mayores las proteobacterias^{13,16}.

TIPO DE LACTANCIA

Una óptima colonización requiere lactancia o leche materna (LM) exclusiva durante los primeros 4-6 meses de vida²³. La LM confiere protección contra patógenos a través de la transmisión de anticuerpos de tipo IgA y otros factores antimicrobianos. También alberga microbios propios “pioneros”, cuya composición es independiente de factores genéticos o medioambientales, que son transmitidos junto con complejos de oligosacáridos no digeribles (HMO), un tipo de prebióticos que promueven la proliferación de microbios intestinales beneficiosos y previenen la colonización por patógenos, además de estimular el desarrollo de factores inmunes para alcanzar una adecuada “homeostasis inmune”. Además, también se transfieren microbios de la piel de la madre durante la succión, e intestinales, que pueden alcanzar las glándulas mamarias vía células dendríticas y macrófagos¹⁴, algo denominado “hipótesis de la vía enteromamaria”, calculándose que cada centímetro cúbico de leche materna contiene

hasta 10³ microorganismos, lo que supone un “inóculo natural”^{26,27}.

Con LM dominan *Bifidobacteria* y *Lactobacillus*, que estimulan la producción endógena de sIgA, activación de células T reguladoras y antiinflamación¹³, lo que inicialmente influye en un cambio de una respuesta intrauterina Th2-alta a una respuesta equilibrada más Th1/Th2 y previene la expresión de asma alérgica²³. Niños con predisposición genética (17q21) podrían beneficiarse del efecto protector de la LM en la infección respiratoria temprana y la prevención secundaria del asma²⁸. La composición del microbioma de la LM difiere entre nacidos a término y prematuros²⁹. En niños alimentados con leche de fórmula hay falta de estas “bacterias pioneras”, existiendo mayores proporciones de *Bacteroides*, *Clostridium*, *Streptococcus*, *Enterobacteria* y *Veillonella spp.*^{14,30}.

CONTACTO PRECOZ CON MAYOR NÚMERO DE PERSONAS

Diferentes estudios encuentran un aumento de diversidad y riqueza bacteriana en la MI, y más probabilidad de tener una microbiota nasal dominante por *Moraxella* y fecal por *Bifidobacterium* en contacto con hermanos mayores².

USO DE ANTIBIÓTICOS

La exposición temprana a antibióticos puede alterar la ecología de la MI y alterar su abundancia y diversidad, lo que podría suponer un sobrecrecimiento de otras *phyla* de bacterias¹⁴. Recibir antibióticos durante los primeros cuatro días de vida provoca una disminución de la diversidad, una atenuación en la colonización por *Bifidobacterium* y un incremento en la colonización por *Enterococcus*³¹, que se recupera al año de vida, aunque una exposición repetida durante el primer año podría ocasionar una comunidad microbiana menos estable y un descenso de su diversidad que perdura hasta los tres años de vida¹⁶.

INTRODUCCIÓN DE ALIMENTOS SÓLIDOS Y DIETA

Juega un papel importante en el desarrollo de la MI en edades tempranas. Los AGCC (butirato, acetato y propionato) son productos de la fermentación microbiana y son esenciales recursos de energía para las células intestinales³². En niños de una población rural de África donde la dieta era baja en grasas y proteínas animales pero rica en fibra y polisacáridos vegetales predominaban actinobacterias y *Bacteroidetes*, y tenían más ácido butírico³³, situación reversible tras la occidentalización de la dieta, elevada en proteína animal, azúcares y grasa, y baja en fibra³⁴.

GEOGRAFÍA

La hipótesis del balance *Bacteroides/Firmicutes* reflejaría el clima, con dominancia de *Firmicutes* asociada a climas fríos, en que se necesita mayor porcentaje de grasa corporal³⁵.

Microbioma y sistema inmune

Una adecuada colonización bacteriana inicial es fundamental para la maduración y el desarrollo del sistema inmune, y el equi-

librio entre su respuesta innata y adaptativa para unas adecuadas tolerancia inmune y respuesta inflamatoria^{11,19}. Las condiciones ideales resultan en una relación simbiótica entre las bacterias colonizadoras y los tejidos epiteliales y linfoides intestinales, y la homeostasis inmune y metabólica para los niños¹³.

Las cepas de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Clostridium* incrementan la proporción de células T reguladoras (Treg). Los *Clostridium* estimulan las células linfoides innatas ILC3s para producir IL22, que ayuda a reforzar la barrera epitelial y reducir su permeabilidad. *Bifidobacteria* y *Lactobacilli* pueden estimular procesos metabólicos en las células dendríticas y promover la inducción de células Treg. El polisacárido A capsular de *Bacteroides fragilis* ha mostrado su capacidad de interactuar directamente con células plasmocitoides dendríticas de ratón y promover la secreción de IL10 por las células T CD4+. Además, un exopolisacárido de *Bifidobacterium longum* demostró recientemente que suprime las respuestas Th17 dentro del intestino y el pulmón¹¹.

No solo la colonización bacteriana influye en el desarrollo inmune; también sus metabolitos y productos secretados tras la interacción con el intestino pueden ayudar a modular la función adaptativa. Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), producto de la fermentación de fibra dietética por las bacterias “pioneras”, son ligandos para GPR43 expresados por las células Treg y estimulan su expansión y sus propiedades inmunosupresoras, como la producción de IL10, controlando así las respuestas proinflamatorias en el intestino³⁶. También influyen en la integridad de las células epiteliales³² y promueven cambios epigenéticos a través de su inhibición de las histona deacetilasas^{32,37}, protegiendo contra la inflamación de la vía aérea inducida por alérgenos³⁸. Esto ocurre con el incremento de la producción de acetato, butirato y ácido propiónico³⁹.

Microbioma y asma en modelo animal

Diferentes estudios realizados en ratones libres de gérmenes apoyan el papel del microbioma en el desarrollo de inflamación alérgica de la vía aérea y asma.

Herbst et al. observan la existencia de inflamación de tipo Th2 e hiperrespuesta de la vía aérea tras la estimulación con ovoalbúmina (OVA) en ratones libres de gérmenes (GF), pero no en ratones colonizados con microbios comensales. Tras tres semanas de convivencia entre ambos tipos de ratones se redujo el nivel de inflamación alérgica, lo que indica que la colonización intestinal y de la vía aérea con microbios comensales tenía un efecto protector⁴⁰.

Gollwitzer et al. analizan la susceptibilidad para inducir inflamación alérgica de los ácaros del polvo doméstico (APD) en ratones a los 3, 15 y 60 días de vida, estimulando las condiciones de colonización progresiva de la vía aérea. Los ratones neonatos desarrollaron eosinofilia de la vía aérea, liberación de citoquinas de tipo Th2 e hiperrespuesta bronquial tras la exposición a los APD comparados con los mayores. El efecto protector en estos ratones mayores era debido a la colonización microbiana

progresiva de la vía aérea y el cambio de *Gammaproteobacteria* y *Firmicutes* a *Bacteroidetes*. La maduración de la microbiota pulmonar se asoció con la aparición de células reguladoras T Helios dependiente de PD-L1⁴¹.

Stein et al. encuentran que la instilación intranasal de polvo de casas amish, pero no de huteritas, reduce la inflamación alérgica de la vía aérea inducida por OVA en ratones vía Myd88 y mecanismos Trif-dependientes. El polvo de las casas amish tiene diferentes poblaciones bacterianas, especialmente *Bartonellaceae*, y mayores niveles de endotoxinas comparado con el polvo de las casas huteritas⁴².

Microbioma intestinal y asma

Varios estudios longitudinales de cohortes han relacionado la existencia de disbiosis a edades tempranas de la vida con aumento del riesgo de asma a edades posteriores (Figura 2).

Van Nimwegen et al., en una cohorte prospectiva en Holanda (KOALA Study), encuentran que la colonización por *Clostridium difficile* al mes de vida se asocia con asma a los 6-7 años de vida⁴³.

Abrahamsson et al., en una cohorte en Suecia, constatan que los niños que desarrollaron asma en la edad escolar tenían una menor diversidad de microbioma intestinal a la semana y al mes de vida, pero no al año⁴⁴.

Arrieta et al., en una cohorte en Canadá (CHILD Study), encuentran que los niños con riesgo de asma tenían a edades tempranas menos cantidad relativa de bacterias del género *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Veillonella* y *Rothia*. Además, esta disbiosis se acompañaba de niveles bajos de acetato fecal y disregulación de metabolitos enterohepáticos⁴⁵. Stiemsma et al., en esta misma cohorte, constatan que los niños con diagnóstico de asma a los cuatro años tenían un microbioma intestinal a los tres meses de vida, con descenso de abundancia relativa del género *Lachnospira* y aumento de *Clostridium neonatale*, y concluyen que la relación L/C puede servir como un potencial biomarcador temprano para predecir el desarrollo del asma⁴⁶.

Fujimura et al., en una cohorte en Detroit, encuentran que los neonatos que presentaban menor abundancia relativa de *Bifidobacteria*, *Akkermansia* y *Faecalibacterium* y abundancia relativa de hongos de los tipos *Candida* y *Rhodotorula* tenían mayor riesgo de desarrollar atopía y asma⁴⁷.

Microbioma de vía aérea respiratoria y asma

El proyecto Microbioma Humano, iniciado en 2007, no incorporó muestras de la vía aérea, asumiendo su esterilidad⁴⁸. Sin embargo, la aplicación de técnicas moleculares en el estudio de la composición microbiana de la vía aérea en personas sanas ha cambiado el paradigma sobre su esterilidad. Actualmente sabe-

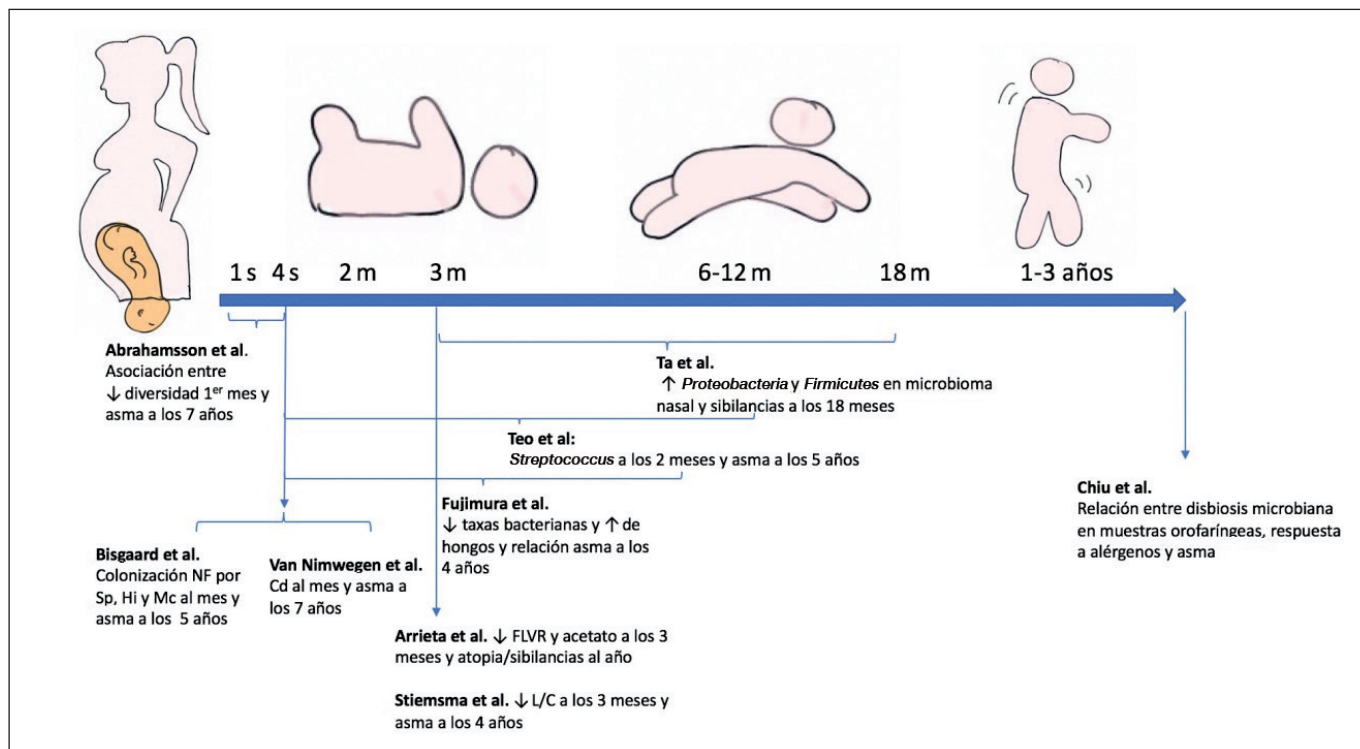
mos que está colonizada por comunidades bacterianas nicho-específicas, siendo mayor su densidad en la vía aérea superior y alcanzando hasta 10^2 en BAL. En pulmón se detectan predominantemente seis *phyla*: *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroides*, *Eusobacteria*, *Acidobacteria* y *Actinobacteria*, incrementándose en asma la diversidad con aumento de la *phyla* *Proteobacteria*^{11,49,50}.

El microbioma pulmonar estaría determinado por el balance entre la migración microbiana por microaspiraciones, la inha-

lación y dispersión por la mucosa y la eliminación a través de la tos, el aclaramiento mucociliar y las defensas del huésped innatas y adaptativas^{51,52}, siendo la migración desde la cavidad oral la mayor fuente en individuos sanos⁵³.

Diversos estudios longitudinales han evaluado el tiempo de colonización de la vía aérea superior y su relación con el desarrollo de asma.

Figura 2. Esquema donde se resumen los resultados y la cronología de los principales estudios sobre microbiota intestinal o respiratoria y asma en niños⁵⁹



NF: nasofaríngea; Sp: *Streptococcus pneumoniae*; Hi: *Haemophilus influenzae*; Mc: *Moraxella catarrhalis*; Cd: *Clostridium difficile*; FLVR: *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Veillonella* y *Rothia*; L/C: ratio *Lachnospiral Clostridium*.

Bisgaard et al. estudian una cohorte danesa, encontrando que la colonización del tracto respiratorio superior a las cuatro semanas de vida por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y/o *M. catarrhalis* se asocia con riesgo aumentado de asma a la edad de cinco años y mayores niveles de eosinófilos e IgE en sangre⁵⁴.

Teo et al. analizan el microbioma de la nasofaringe en una cohorte prospectiva de 234 niños en Australia, varias veces en el tiempo durante los primeros dos años de vida. La colonización temprana por *Streptococcus*, relacionada con la exposición temprana a guardería y administración de antibióticos, incrementa el riesgo de asma a los cinco años⁵⁵.

Chiu et al. encuentran una asociación inversa entre la diversidad microbiana de la vía aérea y la existencia de sensibilización a APD en edades precoces. La disbiosis puede influir en

reacciones alérgicas en respuesta a la exposición a alérgenos, que pueden causar susceptibilidad al asma en la primera infancia⁵⁶.

Ta et al. estudian una cohorte longitudinal de niños en Singapur, analizando el establecimiento de la microbiota nasal durante los primeros 18 meses de vida. En niños sanos encuentran un incremento progresivo de la diversidad, con colonización temprana por bacterias de la familia *Staphylococcaceae* (*Firmicutes phylum*) e incremento de *Corynebacteriaceae* (*Actinobacteria phylum*). En niños con rinitis o sibilancias constatan menor diversidad y mayor abundancia de bacterias de la familia *Oxalobacteraceae* (*Proteobacteria phylum*) y *Aerococcaceae* (*Firmicutes phylum*). Encuentran como factores determinantes del establecimiento de la microbiota nasal y causa de disbiosis el sexo masculino, el parto mediante cesárea, la presencia de hermanos y la asistencia a guardería⁵⁷.

El eje intestino-pulmón

Hay evidencia de posibles interacciones entre los tejidos de las mucosas intestinal y pulmonar, lo que constituiría un eje intestino-pulmón. Es probable que este eje sea importante para mantener la microbiota normal e influir en la respuesta inmune en ambos compartimentos⁵⁸.

Los microbios intestinales pueden influir en la función inmune del pulmón a través de diferentes mecanismos. Uno sería la conexión mediante patrones moleculares asociados a patógenos, como lipopolisacáridos, que pueden estimular los receptores *toll-like* y activar genes que regulan la inflamación y las respuestas del sistema inmune innato. Además, provocarían cambios fenotípicos en las células dendríticas y migración a los nódulos linfoides mesentéricos para promover el cebado de linfocitos T. En estos nódulos linfáticos las células T adquieren moléculas de localización que inician la migración a la mucosa respiratoria, donde provocan cambios en la respuesta antiinflamatoria. Otro mecanismo serían los metabolitos como AGCC, producidos por la fermentación de carbohidratos por las bacterias, que modifican la expresión génica mediante la inhibición de las histonas deacetilasas, metilación, la producción de citoquinas y quemoquinas, y la diferenciación celular, la proliferación y la apoptosis. Por último, es posible un efecto a través de cambios epigenéticos^{32,59,60}.

Evidencias de la asociación entre disbiosis microbiana y asma. Ventana crítica

El desarrollo del asma en la infancia está estrechamente relacionado con la microbiota alterada en la infancia, que conduce a la pérdida del efecto protector de una microbiota "normal"⁵⁸ y su actividad metabólica. Los cambios en la microbiota son más prominentes durante los primeros cien días de vida, período donde existe mayor plasticidad del sistema inmune, considerándose una importante ventana crítica^{59,61}, así como una ventana de oportunidad para una educación apropiada del sistema inmune⁶². Los distintos estudios longitudinales de cohortes han demostrado la asociación entre la disbiosis durante este período y el desarrollo de atopia y asma en edades posteriores^{43-47,54-57}.

La disbiosis puede ocurrir frecuentemente durante la colonización inicial del intestino del recién nacido, como consecuencia de disbiosis materna durante el embarazo, parto mediante cesárea, prematuridad o uso excesivo de antibioterapia en el período perinatal, afectando a la fase 2 de la colonización. Esto, asociado a lactancia artificial y al estímulo inadecuado por alimentos sólidos, provoca un retraso del período de colonización hasta los 4-6 años de vida, siendo el niño más susceptible a infecciones y a enfermedades medidas por el sistema inmune^{18,63}.

Un metaanálisis mostró un incremento del 20% de riesgo de tener un diagnóstico de asma tras un parto por cesárea comparado con un parto vaginal⁶⁴. Las menores diversidad y baja colonización por *Bacteroides* y *Bifidobacterium* observadas en nacidos por cesárea puede resultar en una inapropiada estimulación del

sistema inmune y en predisposición a enfermedad alérgica mediada por Th2¹⁶.

Estudios epidemiológicos han mostrado asociación entre el consumo de antibióticos durante el primer año de vida y asma en edad escolar y en la adolescencia^{65,66}. El uso de antibióticos provoca un retraso en la maduración de la microbiota y depleción de *Lachnospiraceae*, productores de AGCC, importantes en la maduración de la inmunidad por células epiteliales de señalización, células reguladoras T colónicas y macrófagos¹⁸.

La LM es muy rica en nutrientes y sustancias con función prebiótica, como los HMO, que favorecen el crecimiento de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, que además son bacterias que contiene la LM, entre otras. Estas bacterias metabolizan los HMO para producir acetato y lactato. La reducción fecal de acetato a los tres meses se ha asociado con enfermedades alérgicas en edades posteriores. Además, el lactato ayuda a mantener la función de la barrera intestinal estimulando la proliferación de enterocitos⁴⁵. Una reciente revisión sistemática y metaanálisis revela evidencia del efecto protector de la LM contra asma en la franja de edad de 5 a 18 años⁶⁷, sobre todo en niños amamantados al menos durante cuatro meses⁶⁸.

Implicaciones clínicas y perspectivas futuras

En el momento actual la mayor implicación clínica para evitar la disbiosis microbiana sería potenciar las diferentes estrategias de prevención en cada una de las fases de la colonización microbiana (Tabla 1), desde optimizar las indicaciones de parto mediante cesárea hasta fomentar la LM e indicar la antibioterapia de manera responsable⁶⁹ y unas adecuadas intervenciones dietéticas a madre e hijo, entre otras.

Es necesario profundizar en la relación entre la disbiosis microbiana y el origen precoz del asma para determinar si es causa o solo un hallazgo asociado a su desarrollo. Describir los mecanismos específicos a través de los cuales esta disbiosis microbiana en el eje intestino-pulmón impacta en la salud y ocasiona el asma, y además qué microbios son los realmente relevantes y cuál sería el papel de la antibioterapia específica.

Otro aspecto por investigar es el papel de la infección viral⁷⁰ y/o la disbiosis fúngica en el efecto de la disbiosis microbiana en la homeostasis inmune. También el papel relevante de la intervención dietética en la disbiosis microbiana y secundariamente en el desarrollo del asma.

Un último aspecto es aclarar el papel de los probióticos. Existen estudios en niños con asma alérgica que analizan el efecto de la administración de distintos probióticos durante periodos cortos de tiempo que han demostrado resultados positivos^{71,72}, pero hay que profundizar en la investigación, no solo en pacientes con asma sino en pacientes con riesgo de asma y disbiosis microbiana, para aclarar su efecto preventivo⁵ y su capacidad para modular la función de la barrera epitelial y su modo de interactuar con el sistema inmune⁷³.

Bibliografía

1. Scherzer R, Grayson MH. Heterogeneity and the origins of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121:400–5.
2. Jatzlauk G, Bartel S, Heine H, Schlöter M, Krauss-Etschmann S. Influences of environmental bacteria and their metabolites on allergies, asthma, and host microbiota. *Allergy*. 2017;72:1859–67.
3. Fujimura KE, Lynch SV. Microbiota in Allergy and Asthma and the Emerging Relationship with the Gut Microbiome. *Cell Host Microbe*. 2015;17:592–602.
4. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299:1259–60.
5. Martínez FD, Guerra S. Early Origins of Asthma: Role of Microbial Dysbiosis and Metabolic Dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;1:573–9.
6. Durack J, Boushey HA, Lynch SV. Airway Microbiota and the Implications of Dysbiosis in Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16:52.
7. Noval Rivas M, Crother TR, Arditi M. The Microbiome in Asthma. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28:764–71.
8. Loss GJ, Depner M, Hose AJ, Genuneit J, Karvonen AM, Hyvärinen A, et al.; PASTURE (Protection against Allergy Study in Rural Environments) Study Group. The Early Development of Wheeze. Environmental Determinants and Genetic Susceptibility at 17q21. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:889–97.
9. Valkonen M, Wouters IM, Täubel M, Rintala H, Lenters V, Vasara R, et al. Bacterial exposures and associations with atopy and asthma in children. *PLoS One*. 2015;10:e0131594.
10. Lynch SV, Wood RA, Boushey H, Bacharier LB, Bloomberg GR, Kattan M, et al. Effects of early-life exposure to allergens and bacteria on recurrent wheeze and atopy in urban children. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:593–601.
11. Sokolowska M, Frei R, Lunjani N, Akdis CA, O'Mahony L. Microbiome and Asthma. *Asthma Res Pract*. 2018;4:1.
12. Renz H, Brandtzaeg P, Hornef M. The impact of perinatal immune development on mucosal homeostasis and chronic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2012;12:9–23.
13. Walker WA. The importance of appropriate initial bacterial colonization of the intestine in newborn, child and adult health. *Pediatr Res*. 2017;82:387–95.
14. Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenyogbe N, Brown EM, Finlay B. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol*. 2014;5:427.
15. Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol*. 2014;16:1024–33.
16. Ximénez C, Torres J. Development of Microbiota in infants and its Role in Maturation of Gut Mucosa and Immune system. *Arch Med Res*. 2017;48:666–80.
17. Weng M, Walker WA. The role of gut microbiota in programming the immune phenotype. *J Dev Orig Health Dis*. 2013;4:203–14.
18. Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, Henderson N, Jay M, Li H, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med*. 2016;8:343ra82.
19. Johnson CC, Ownby DR. Allergies and Asthma: Do Atopic Disorders Result from Inadequate Immune Homeostasis arising from Infant Gut Dysbiosis? *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12:379–88.
20. Chu DM, Antony KM, Ma J, Prince AL, Showalter L, Moller M, et al. The early infant gut microbiome varies in association with a maternal high-fat diet. *Genome Med*. 2016;8:77.
21. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*. 2014;6:237ra65.
22. Domínguez-Bello MG, Blaser MJ. Asthma: Undoing millions of years of coevolution in early life? *Sci Transl Med*. 2015;7:307fs39.
23. Walker WA, Iyengar RS. Breast milk, microbiota, and intestinal immune homeostasis. *Pediatr Res*. 2015;77:220–8.
24. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe*. 2015;17:690–703.
25. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infant's life: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2016;16:86.
26. Martín R, Heilig GH, Zoetendal EG, Smidt H, Rodríguez JM. Diversity of the Lactobacillus group in the breast milk and vagina of healthy women and potential role in the colonization of the infant gut. *J Appl Microbiol*. 2007;103:2638–44.
27. Pérez PF, Doré J, Leclerc M, Levenez F, Benyacoub J, Serrant P, et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? *Pediatrics*. 2007;119:e724–32.
28. Gorlanova O, Illi S, Toncheva AA, Usemann J, Latzin P, Kabesch M, et al.; BILD and PASTURE study groups. Protective effects of breastfeeding on respiratory symptoms in infants with 17q21 asthma risk variants. *Allergy*. 2018 Jul 21. doi:10.1111/all.13568. [Epub ahead of print]

29. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr.* 2012;96:544–51.
30. Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijin N, Bindels JG, et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30:61–7.
31. Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P, Tateyama A, Tsubouchi M, Kiyohara C, et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2009;56:80–7.
32. McKenzie C, Tan J, Macia L, Mackay CR. The nutrition-gut microbiome-physiology axis and allergic diseases. *Immunol Rev.* 2017;278:277–95.
33. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:14691–6.
34. De Filippo C, Di Paola M, Ramazzotti M, Albanese D, Pieraccini G, Banci E, et al. Diet, Environments, and Gut Microbiota. A Preliminary Investigation in Children Living in Rural and Urban Burkina Faso and Italy. *Front Microbiol.* 2017;8:1979.
35. Suzuki TA, Worobey M. Geographical variation of human gut microbial composition. *Biol Lett.* 2014;10:20131037.
36. Torow N, Hornef MW. The neonatal window of opportunity: setting the stage for life-long host-microbial interaction and immune homeostasis. *J Immunol.* 2017;198:557–63.
37. Smolinska S, Groeger D, O'Mahony L. Biology of the microbiome I: interactions with the host immune response. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017;46:19–35.
38. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, Sichelstiel AK, Sprenger N, Ngom-Bru C, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med.* 2014;20:159–66.
39. Bollrath J, Powrie F. Feed Your Tregs More Fiber. *Science.* 2013;341:463–4.
40. Herbst T, Sichelstiel A, Schär C, Yadava K, Bürki K, Cahenzli J, et al. Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:198–205.
41. Gollwitzer ES, Saglani S, Trompette A, Yadava K, Sherburn R, McCoy KD, et al. Lung microbiota promotes tolerance to allergens in neonates via PD-L1. *Nat Med.* 2014;20:642–7.
42. 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. *NEJM.* 2016;375:411–21.
43. Van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, Postma DS, Koppelman GH, Kerlhof M, et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:948–55.
44. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Björkstén B, Engstrand L, Jenmalm MC. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clin Exp Allergy.* 2014;44:842–50.
45. Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, Thorson L, Russell S, Yurist-Doutsch S, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med.* 2015;7:307ra152.
46. Stiemsma LT, Arrieta MC, Dimitriu PA, Cheng J, Thorson L, Lefebvre DL, et al. Shifts in *Lachnospira* and *Clostridium* sp. in the 3-month stool microbiome are associated with preschool age asthma. *Clin Sci (Lond).* 2016;130:2199–207.
47. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, Lin DL, Levan S, Fadrosh D, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multi-sensitized atopy and T-cell differentiation. *Nat Med.* 2016;22:1187–91.
48. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012;486:207–14.
49. Hilty M, Burke C, Pedro H, Cárdenas P, Bush A, Bossley C, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One.* 2010;5:e8578.
50. Huang YJ, Marsland BJ, Bunyavanich S, O'Mahony L, Leung DY, Muraro A, et al. The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities-2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:1099–110.
51. Di Cicco M, Pistello M, Jacinto T, Ragazzo V, Piras M, Freer G, et al. Does lung microbiome play a causal or casual role in asthma? *Pediatr Pulmonol.* 2018;53:340–5.
52. Dickson RP, Erb-Downward JR, Huffnagle GB. Homeostasis and its disruption in the lung microbiome. *Am J Physiol Lung Cell Moll Physiol.* 2015;309:L1047–55.
53. Bassis CM, Erb-Downward JR, Dickson RP, Freeman CM, Schmidt TM, Young VB, et al. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in the healthy individuals. *MBio.* 2015;6:e00037.

54. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, Loland L, Halkjaer LB, Bonnelykke K, et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *NEJM*. 2007;357:1487–95.
55. Teo SM, Mok D, Pham K, Kusel M, Serralha M, Troy N, et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host Microbe*. 2015;17:704–15.
56. Chiu CY, Chan YL, Tsai YS, Chen SA, Wang CJ, Chen KF, et al. Airway Microbial Diversity is Inversely Associated with Mite-Sensitized Rhinitis and Asthma in Early Childhood. *Sci Rep*. 2017;7:1820.
57. Ta LDH, Yap GC, Tay CJX, Lim ASM, Huang CH, Chu CW, et al. Establishment of the nasal microbiota in the first 18 months life: Correlation with early-onset rhinitis and wheezing. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142:86–95.
58. Chung KF. Airway microbial dysbiosis in asthmatic patients: A target for prevention and treatment? *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:1071–81.
59. Stiemsma LT, Turvey SE. Asthma and the microbiome: defining the critical window in early life. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2017;13:3.
60. Samuelson DR, Welsh DA, Shellito JE. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Front Microbiol*. 2015;6:1085.
61. Simonyte Sjödin K, Vidman L, Rydén P, West CE. Emerging evidence of the role of gut microbiota in the development of allergic diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016;16:390–5.
62. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*. 2016;352:539–44.
63. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed bacteroides colonization and reduced Th1 responses in infants delivered by Caesarean section. *Gut*. 2014;63:559–66.
64. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:629–33.
65. Foliaki S, Pearce N, Björkstén B, Mallol J, Montefort S, Von Mutius E. Antibiotic use in infancy and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children 6 and 7 years old: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:982–9.
66. Marra F, Marra CA, Richardson K, Lynd LD, Kozyrskyj A, Patrick DM, et al. Antibiotic use in children is associated with increased risk of asthma. *Pediatrics*. 2009;123:1003–10.
67. Lodge CJ, Tan DJ, Lau MX, Dai X, Tham R, Lowe AJ, et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2015;104:38–53.
68. Kull I, Melen E, Alm J, Hallberg J, Svartengren M, Van Hage M, et al. Breast-feeding in relation to asthma, lung function, and sensitization in young schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:1013–9.
69. Gibson MK, Crofts TS, Dantas G. Antibiotics and the developing infant gut microbiota and resistome. *Curr Opin Microbiol*. 2015;27:51–6.
70. Kloepper KM, Lee WM, Pappas TE, Kang TJ, Vrtis RF, Evans MD, et al. Detection of pathogenic bacteria during rhinovirus infection is associated with increased respiratory symptoms and asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1301–7.
71. Chen YS, Jan RL, Lin YL, Chen HH, Wang JY. Randomized placebo-controlled trial of lactobacillus on asthmatic children with allergic rhinitis. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45:1111–20.
72. Gutkowski P, Madaliński K, Grek M, Dmeńska H, Syzewska M, Michałkiewicz J. Clinical immunology: effect of orally administered probiotic strains *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in children with atopic asthma. *Centr Eur J Immunol*. 2010;35:233–8.
73. Martens K, Pugin B, De Boeck I, Spacova I, Steelant B, Seys SF, et al. Probiotics for the airways: Potential to improve epithelial and immune homeostasis. *Allergy*. 2018;73:1954–63.