



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO:**

**El microbioma humano y su relación con el asma**

Autor: Paula Antón Sánchez

Fecha: Julio 2020

Tutor: Francisco Javier Arroyo Nombela

## Resumen

El asma es la enfermedad crónica más común hoy en día en niños, afectando a un total de 339 millones de personas a nivel global. Aunque su etiología es multifactorial y, en parte, desconocida, investigaciones recientes sobre el microbioma humano han demostrado que desequilibrios en la microbiota guardan relación con la aparición de dicha enfermedad. Así, no sólo ciertas bacterias pulmonares, como las del género *Moraxella* o *Haemophilus*, sino también intestinales, como ciertas especies del género *Clostridium*, son capaces de inducir respuestas inmunes concretas de carácter proinflamatorio que llevan a la aparición de asma, e incluso son capaces de producir distintos endotipos de la enfermedad o modular la respuesta de los pacientes a tratamientos frente a la misma. Conocer la microbiota de los individuos, por tanto, es un mecanismo esencial a estudiar, pues determinar sus desequilibrios y tratar de corregirlos abrirá las puertas en el futuro a nuevos tratamientos e incluso, a la prevención, de esta grave enfermedad respiratoria.

**Palabras clave:** Microbioma · Asma · Patogénesis · Eje intestino-pulmón

## Abstract

Asthma is the most common chronic disease nowadays in children, affecting 339 million people globally. Although its etiology is multifactorial and, in part, unknown, the importance that has acquired the human microbiome studies for the last few years has demonstrated that microbiome disturbances are related to the emergence of this illness. Not only pulmonary bacteria such those from *Moraxella* or *Haemophilus* genus, but also gut bacteria such as some species of *Clostridium*, are able to induce pro-inflammatory immune responses that lead to asthma, and are even capable of producing different endotypes of the disease or modulating patients' response to treatments. Therefore, knowing the human microbiota is an essential mechanism to study, as its disturbances and subsequently its corrections will give the opportunity to develop new treatments or even prevent this severe respiratory disease.

**Key words:** Microbiome · Asthma · Pathogenesis · Gut-lung axis

## ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN .....	4
1.1	Un acercamiento al microbioma humano. En la salud y la enfermedad .....	4
1.2	Asma .....	4
1.3	Factores de riesgo y factores desencadenantes .....	5
1.4	Fenotipos y endotipos de asma.....	6
1.5	Tratamiento del asma.....	7
2	OBJETIVOS .....	8
3	METODOLOGÍA.....	8
4	RESULTADOS .....	8
4.1	Establecimiento del microbioma.....	8
4.1.1	<i>“Efecto granja” y convivencia con mascotas</i> .....	9
4.1.2	<i>Modo de nacimiento</i> .....	10
4.1.3	<i>Alimentación</i> .....	10
4.1.4	<i>Consumo de antimicrobianos</i> .....	11
4.2	Microbioma de pulmón .....	11
4.3	Microbioma intestinal .....	14
4.4	El eje intestino-pulmón .....	16
5	DISCUSIÓN.....	17
6	CONCLUSIONES .....	19
7	BIBLIOGRAFÍA .....	20

## **1 INTRODUCCIÓN**

### **1.1 Un acercamiento al microbioma humano. En la salud y la enfermedad**

El conocimiento sobre la existencia de microorganismos que habitan en el ser humano es un hecho que se conoce desde hace años. Es por ello que microbiota y microbioma son hoy en día palabras que se conocen en mayor o menor medida en nuestra sociedad. Si bien en la mayoría de las ocasiones se usan de forma indistinta, será necesario recalcar sus diferencias para poder comprender de una forma más sencilla el desarrollo de este trabajo.

El término microbiota hace referencia al conjunto ecológico de microorganismos (bacterias, hongos, arqueas y virus) que viven en asociación con el ser humano [1]. La palabra microbioma, por su parte, se refiere concretamente al conjunto de genes de los componentes de la microbiota [2].

Entender qué es el microbioma y cómo afecta a nuestras vidas es de tal importancia, que su estudio sistemático alcanzó su máxima expresión en el año 2008 con la creación del Proyecto Microbioma Humano (HMP, por sus siglas en inglés). Dicho proyecto nació con el objetivo inicial de caracterizar a la microbiota humana de aquellas localizaciones que, hasta ese momento, se pensaban que eran las únicas portadoras de microorganismos, como son los orificios nasales, la cavidad oral, la piel y los sistemas digestivo y urogenital para poder mejorar el conocimiento sobre cómo estos microorganismos influyen tanto en la salud como en la enfermedad de aquellos en los que habitan [1].

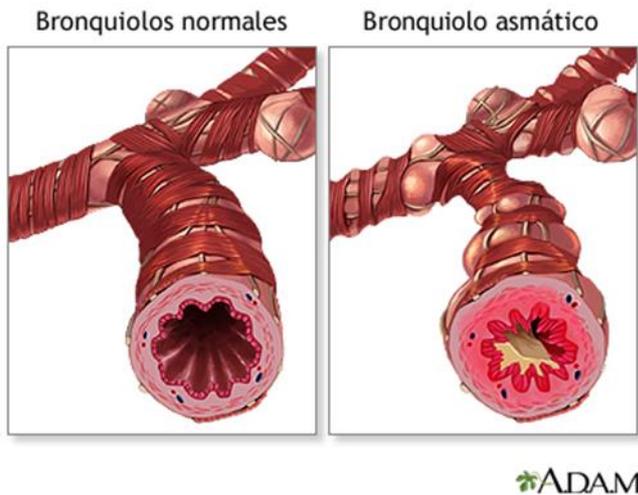
Los animales “germ-free”, es decir, aquellos que se caracterizan por una ausencia total de microbiota en su organismo, han demostrado en numerosos estudios tener unas características particulares, como son las alteraciones en el sistema inmune, alteraciones en el metabolismo basal y absorción de nutrientes que conllevan modificaciones en el peso, disminución de actividad cardiaca y cambios en el tamaño de algunos órganos [3]. Esto llevó necesariamente a la conclusión de que la microbiota de los organismos tiene un papel decisivo en el buen y sano desarrollo de los mismos, lo que también hacía pensar que, a su vez, un desequilibrio en la composición de la misma (disbiosis) podría asociarse a la aparición de enfermedad. La sucesión de diversas investigaciones concluyó que las alteraciones en el microbioma humano estaban implicadas en la aparición de enfermedades intestinales, obesidad y otros trastornos metabólicos. De forma más reciente, el microbioma se ha relacionado con más enfermedades, entre ellas el asma, en la cual se centra este trabajo y cuyas características principales se detallan a continuación.

### **1.2 Asma**

El asma es una enfermedad crónica compleja de las vías respiratorias cuya prevalencia aumenta de año en año, y que, en la actualidad, se estima que afecta a más de 339 millones de personas en el mundo. La mayoría de pacientes que la sufren son niños, en los que el asma se ha convertido en la enfermedad crónica más común, si bien no hay que olvidar que el asma es una enfermedad que puede debutar y afectar a individuos de todas las edades [4].

A pesar de que con una buena adherencia al tratamiento y una modificación en los hábitos de vida el control del asma suele ser el adecuado, al año fallecen unas 420000 personas debido a complicaciones de dicha enfermedad, ocurriendo en un 80% de los casos en adultos de países en vías de desarrollo [5].

El síntoma más característico que acompaña a esta enfermedad es la inflamación crónica de las vías aéreas, en cuya aparición intervienen células y mediadores inflamatorios, y que termina por cerrar la luz bronquial, tal y como aparece en la **Figura 1**. Además, estos pacientes suelen sufrir disnea, sensación de falta de aire y/o de opresión en el pecho, sibilancias y tos, todo lo cual termina por reducir, en diferentes grados, el flujo aéreo del paciente [6]. La aparición de episodios o crisis, limitados en cuanto a su duración, que cursan con un empeoramiento de estos síntomas, se conocen como exacerbaciones. La gravedad de los síntomas de esta enfermedad puede variar a lo largo del tiempo. Así, en determinadas ocasiones, como en situaciones de un control farmacoterapéutico inadecuado de la enfermedad o la exposición del paciente a determinados factores capaces de agravar su patología, es frecuente la aparición de dichas exacerbaciones, que pueden poner en peligro la vida del asmático.



**Figura 1.** Comparativa entre bronquiolos de individuos sanos y bronquiolos de individuos asmáticos. La inflamación crónica del tejido hace que la luz se estreche, obstruyendo el flujo de aire [7].

### 1.3 Factores de riesgo y factores desencadenantes

Para comprender bien esta enfermedad, se debe diferenciar entre los factores de riesgo y los factores desencadenantes de la misma. Los primeros son aquellos factores que se relacionan con la aparición y desarrollo de la enfermedad, por lo que se consideran factores etiológicos del asma. Los segundos, son factores que marcan un agravamiento de los síntomas o la aparición de un episodio de exacerbación en los individuos asmáticos.

Son numerosos los factores de riesgo que se han estudiado en cuanto a la aparición del asma. En primer lugar, los estudios indican que el asma tiene un componente genético importante, donde hasta un 60% de la enfermedad se debería a dicho factor. Otros elementos de elevada importancia para la aparición del asma son los factores ambientales y los perinatales.

Respecto a los factores ambientales, si bien la exposición a aeroalérgenos del ámbito rural (convivencia en granjas, por ejemplo), ha demostrado ser un factor de protección, la exposición a los aeroalérgenos propios de las ciudades más industrializadas, especialmente aquellas de costa, se comporta como un factor ambiental determinante para el desarrollo del asma [6]. En cuanto a los factores perinatales, el tabaquismo de la madre durante la gestación o la exposición al humo del tabaco en la primera infancia favorecen la aparición de asma en los niños. Además, por otro lado, se ha demostrado que el nacimiento por cesárea y el consumo de antibióticos durante el embarazo o por parte de los neonatos incrementa el riesgo de desarrollo de asma. La mayoría de estos hechos, por su parte, se relacionan con un desarrollo de la microbiota diferente en el neonato, lo que parece indicar que los microorganismos que habitan en cada uno de nosotros influyen en numerosos procesos y aparición de enfermedades, entre ellas también el asma.

Los factores desencadenantes del asma son numerosos y diversos, y pueden afectar a los asmáticos de formas diferentes. Destacan como desencadenantes aquellos de los siguientes grupos [6]:

- Factores ambientales: Humo del tabaco, contaminantes atmosféricos, partículas potencialmente alergénicas como el polen, pelo y piel de mascotas, ácaros del polvo y cucarachas, y agentes infecciosos, especialmente aquellos que infectan vías respiratorias.
- Factores laborales: Diversas sustancias de alto y bajo peso molecular propias, generalmente, de la industria, son capaces de inducir procesos asmáticos.
- Factores sistémicos: Medicamentos, alimentos y venenos procedentes de picaduras de insectos que afectan a todo el organismo incluyendo, además, la afectación de las vías aéreas que termina por desencadenar una exacerbación asmática.

#### **1.4 Fenotipos y endotipos de asma**

En relación a los fenotipos del asma atendiendo a los desencadenantes de la misma, se puede hacer una primera gran clasificación de esta enfermedad. Según este criterio, se calcula que en torno a un 70% de los casos de asma se asocian a reacciones del sistema inmune del propio individuo (asma alérgico), mientras que en el 30% restante de casos, los estímulos que desencadenan el asma son de origen no inmunológico, como el frío, el ejercicio, el humo del tabaco, el consumo de AINEs o la menstruación [8, 6]. Sin embargo, la fisiopatología que subyace en ambos tipos respecto a la constricción de las vías respiratorias es muy similar, por lo que se cree que la alteración inmunológica detrás de estos dos grandes grupos podría ser muy parecida [8].

Sin embargo, la complejidad del asma es tal, que en los últimos años los especialistas no sólo hablan de fenotipos, sino de endotipos de asma. La palabra endotipo hace referencia a los mecanismos moleculares subyacentes a la enfermedad observable y que, por tanto, se puede decir que se comportan como su origen molecular. Así, se diferencian de nuevo dos grandes grupos, el endotipo asmático de respuesta inmune Th2 y el endotipo de respuesta inmune no-Th2.

Parece que el asma tipo Th2 es el más abundante entre los pacientes, en los que se ve un predominio claro de linfocitos Th2 junto con eosinófilos, mastocitos y, en menor medida,

basófilos, acompañados de un predominio claro de citoquinas tipo 2 (proinflamatorias) IL-4, IL-5 e IL-13, producidas por dichas células mencionadas anteriormente. Este conjunto de células y moléculas, junto con la liberación de IgE mediada por la degranulación de mastocitos, es la que termina por ocasionar lo que tradicionalmente, por sus síntomas y desencadenantes, se ha conocido como asma alérgico.

Sin embargo, como se mencionó previamente, no todos los pacientes tienen este perfil inflamatorio Th2. El endotipo de respuesta inmune no Th2 se caracteriza por presentar una polarización de la respuesta inmune hacia Th1/Th17. La enfermedad de estos pacientes también se conoce como “asma no eosinofílica” dado que, en este caso, y de forma contraria al anterior, no son los eosinófilos parte de las células que predominan en el foco inflamatorio, sino que la inflamación viene marcada por una fuerte neutrofilia [9, 10, 8]. Además, este endotipo de asma ha demostrado tener una mayor resistencia en cuanto a los tratamientos con corticoides, uno de los medicamentos más empleados para el control del asma a nivel global, como se menciona posteriormente [11, 9], si bien algunos pacientes con endotipo Th2 también pueden presentar en ocasiones esta resistencia.

### **1.5 Tratamiento del asma**

El tratamiento del asma va enfocado a paliar los síntomas propios de la enfermedad y a reducir las exacerbaciones que pueden derivar de ella, con el objetivo de mejorar la calidad de vida del paciente y reducir la morbi-mortalidad asociada a la misma [11]. Los fármacos para tratar el asma se clasifican dentro de dos grupos: la medicación de mantenimiento, que es la empleada de forma diaria para asegurar el buen control de la sintomatología; y la medicación de alivio, que incluye una medicación de rescate empleada a demanda por el paciente para tratar de forma rápida la broncoconstricción.

Dentro de la medicación de mantenimiento los glucocorticoides son los fármacos empleados con más frecuencia. Son ellos los que, administrados de forma continua a los pacientes y variando sus dosis en función de las características de los mismos, constituyen el tratamiento de mantenimiento más eficaz para el asma. Cabe destacar respecto a este tratamiento que existen determinados pacientes que, por las características de su enfermedad, son resistentes a este tipo de medicación. Esto, dificulta el control de sus síntomas, habiendo que recurrir a otro tipo de fármacos [6]. Sin embargo, puede que por este u otros motivos relacionados con la gravedad de la enfermedad, los glucocorticoides por sí solos no sean capaces de frenar la sintomatología asmática, por lo que se usan en combinación con agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción larga (“long acting  $\beta$  agonists”, LABA). Ambos tipos de fármacos se administran preferiblemente por vía inhalatoria, favoreciendo así que actúen directamente en el lugar de acción requerido evitando efectos secundarios a nivel sistémico. Por otro lado, dentro de esta medicación de mantenimiento también encontramos a los antagonistas del receptor de leucotrienos (ARLT), de elección en el asma inducida por antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y en el asma no controlado por la combinación glucocorticoides-LABA, así como anticuerpos monoclonales anti-IgE, como el omalizumab, de especial interés en el asma alérgico de carácter persistente [11].

En cuanto a los medicamentos típicos de la medicación de alivio, se incluyen principalmente a los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción corta (short acting  $\beta$  agonists, SABA) por vía inhalatoria. Existen, además, otros tratamientos de tercera línea, como la teofilina y los anticolinérgicos, cuyo uso se restringe cada vez más, quedando relegado a los casos de pacientes con un mal control de la enfermedad. [12,6]

Todo este arsenal terapéutico parece asegurar que los pacientes con asma tengan una calidad de vida similar a la de individuos sanos. Sin embargo, son cada vez más los pacientes que presentan dificultades para poder controlar la sintomatología asmática, debido generalmente a la presencia de resistencias a los tratamientos más comunes, especialmente a los glucocorticoides. Este hecho, junto con la mala adherencia al tratamiento, muy frecuente en enfermedades crónicas de este tipo, hace que estos pacientes tengan un elevado número de exacerbaciones, que deriva directamente en un mayor gasto sanitario y, en lo que es más importante, una mayor mortalidad de dichos individuos asociada a su enfermedad.

## **2 OBJETIVOS**

En este trabajo se pretende hacer una revisión bibliográfica sobre la relación existente entre:

- El microbioma humano de distintas localizaciones (pulmón y vías aéreas e intestino) en la aparición del asma, así como en la diferencia entre sus distintos endotipos.
- La influencia de dicho microbioma respecto a las distintas respuestas a tratamientos de los pacientes con asma.

De esta forma, se busca evaluar cuál es el grado de importancia del microbioma en los pacientes con asma, estudiando así el posible desarrollo de nuevos tratamientos, o bien métodos que permitan la prevención de la aparición de la enfermedad.

## **3 METODOLOGÍA**

Para la realización de este trabajo bibliográfico se han empleado las bases de datos científicas PubMed y GoogleScholar, así como revistas científicas, bajo la búsqueda de las palabras clave citadas en el inicio del documento.

## **4 RESULTADOS**

### **4.1 Establecimiento del microbioma**

Para comprender adecuadamente cómo el microbioma humano puede tener influencia en la aparición de la enfermedad asmática, es importante conocer, en primer lugar, cómo se establece la microbiota en los individuos desde su nacimiento.

La mayoría de investigadores coinciden en que existe “una ventana crítica de colonización” en los neonatos, con una duración de aproximadamente 100 días desde el momento de su nacimiento que marca un periodo clave en el desarrollo inmunológico y microbiológico de los mismos [13]. Así, diversas situaciones perinatales, que rodeen el momento del parto y posteriores, determinarán qué microorganismos colonizan en un primer momento al recién nacido y marcarán el desarrollo de su microbiota posterior, que alcanzará su madurez cuando el individuo llegue a los 2-3 años de edad [14].

Los factores que pueden influir en este establecimiento microbiano son muy numerosos, y este trabajo se centrará, por tanto, en los más importantes y que muestran una evidencia científica más sólida respecto a su relación con el mismo.

#### 4.1.1 “Efecto granja” y convivencia con mascotas

El número de publicaciones que avalan el “efecto granja” como hecho influyente sobre la microbiota de los niños es muy elevado. Todo comenzó en Estados Unidos, con estudios llevados a cabo en comunidades de Amish, con un estilo de ganadería más tradicional, y de Huteritas, en cuyo estilo introducen algún factor tecnológico más moderno, si bien ambas comunidades son muy similares genéticamente. Se demostró que los Amish tenían un riesgo cuatro veces menor que los Huteritas de desarrollar asma y alergias, lo que llevó a estudiar más el ambiente en el que conviven. Se vio así, por tanto, que vivir en granjas, o en las inmediaciones de las mismas, confiere una protección en los niños que les lleva a tener un menor riesgo de desarrollar asma [15].

Este efecto, sin embargo, no es propio únicamente de aquellos que viven ligados a la ganadería, puesto que en las ciudades, donde en consecuencia a lo visto anteriormente la tasa de asmáticos es mucho mayor, se puede dar en los domicilios lo que se conoce como “efecto mini-granja”, que consiste en la convivencia dentro de la misma vivienda con perros o gatos. Crecer con mascotas en casa durante el primer año de vida se sitúa como un factor protector para evitar el desarrollo de asma al cabo de 5 años [16].

Pero, ¿por qué las granjas o la convivencia con animales de compañía se postulan como hechos protectores frente al desarrollo del asma? En primer lugar, parece que la exposición a la que se somete a los neonatos al residir en dichas condiciones hace que entren en contacto con un número mucho más elevado de microorganismos, haciendo que su microbiota sea en el futuro, en definitiva, más diversa, lo que parece conferir protección frente a esa enfermedad. Además, no solo el tener contacto con una mayor variedad y cantidad de microorganismos, sino con ciertas moléculas, parece ser clave para conferir protección frente al asma.

Dentro de estas moléculas cabe citar el lipopolisacárido (LPS) de bacterias Gram negativas, especialmente el de ciertos géneros como *Acinetobacter*. Esta molécula, que actúa como una endotoxina, ha demostrado reducir la activación mediada por alérgenos de las células de vías aéreas en modelos murinos, así como in vitro en cultivos celulares humanos [17]. Otra molécula propia del ámbito de las granjas, pues es producida por células de mamíferos no humanos, y que influye en el desarrollo del sistema inmune de manera positiva, es el ácido N-glicolilneuramínico (Neu5Gc). Se ha demostrado que niños que tienen más anticuerpos IgG anti-Neu5Gc tienen menos probabilidades de sufrir asma [18].

Existen además otras proteínas específicas, las lipocalinas, que parecen desempeñar un papel importante en el desarrollo de la inmunidad. Una de ellas sería la proteína betalactoglobulina (BLG), la cual tiene ciertos efectos inmunomoduladores específicos cuando se compleja con complejos de hierro-quercetina, con vitamina A, o con zinc. Dentro de este

grupo también es importante destacar que la expresión de proteínas como la lipocalina humana 2 (LCN2), con una función importante dentro de la inmunidad innata se ha descrito como inducible por microbiota y dependiente de MyD88, lo que demuestra la conexión de estas importantes lipocalinas con el microbioma y lleva a la conclusión de que su presencia supone una protección frente al desarrollo de la enfermedad asmática [16].

#### 4.1.2 Modo de nacimiento

Se ha demostrado que el modo de nacimiento tiene una gran influencia sobre la microbiota del neonato, especialmente en la intestinal. Los niños nacidos por parto natural tienen un predominio de especies propias del canal vaginal de su madre, mientras que en los nacidos por cesárea las especies predominantes son propias del microbioma de la piel.

De este modo, los niños nacidos por parto natural tienen desde un primer momento una microbiota intestinal más diversa, donde predominan géneros como *Lactobacillus*, *Prevotella* y *Bacteroides*, prácticamente inexistentes en aquellos neonatos nacidos por cesárea [13], en los que predominan *Staphylococcus* y *Streptococcus* [19]. Diversos estudios han visto que los niños nacidos por cesárea tienen un mayor riesgo de desarrollar asma, lo que podría estar relacionado, por tanto, con la diferente microbiota con la que estuvieron en contacto en el momento de su nacimiento, sugiriendo que especies miembros de los géneros anteriormente mencionados propician el desarrollo de una adecuada microbiota con el paso del tiempo.

Sumado a esto, concretamente una especie, *Lactobacillus johnsonii*, ha demostrado en estudios con ratones que confiere protección frente al desarrollo del asma. Esta bacteria se encuentra en la vagina, y aumenta sus concentraciones poco antes del nacimiento, lo que haría que, durante el mismo, ésta se transfiriera al neonato durante su paso por el canal del parto [19]. Este hecho no hace sino evidenciar que el nacimiento por parto natural está relacionado, en consecuencia, con una menor incidencia de la enfermedad en esos niños.

#### 4.1.3 Alimentación

La alimentación del neonato durante sus primeros días de vida juega un papel de vital importancia en la modificación de su microbiota, especialmente la intestinal. Aquellos alimentados con leche materna, en el momento del destete, tienen una composición microbiana intestinal mucho más diversa y similar a la de individuos adultos que los que se alimentaron con leches de fórmula. Los neonatos alimentados con leches de fórmula presentan un riesgo superior al de los que toman leche materna de padecer asma en el futuro, lo que parece sugerir que los microorganismos que transporta la leche materna, así como los componentes inmunes de la misma confieren un mejor desarrollo de la microbiota intestinal y del sistema inmune de esos neonatos, si bien esta relación ha de ser esclarecida con nuevos estudios [13].

#### 4.1.4 Consumo de antimicrobianos

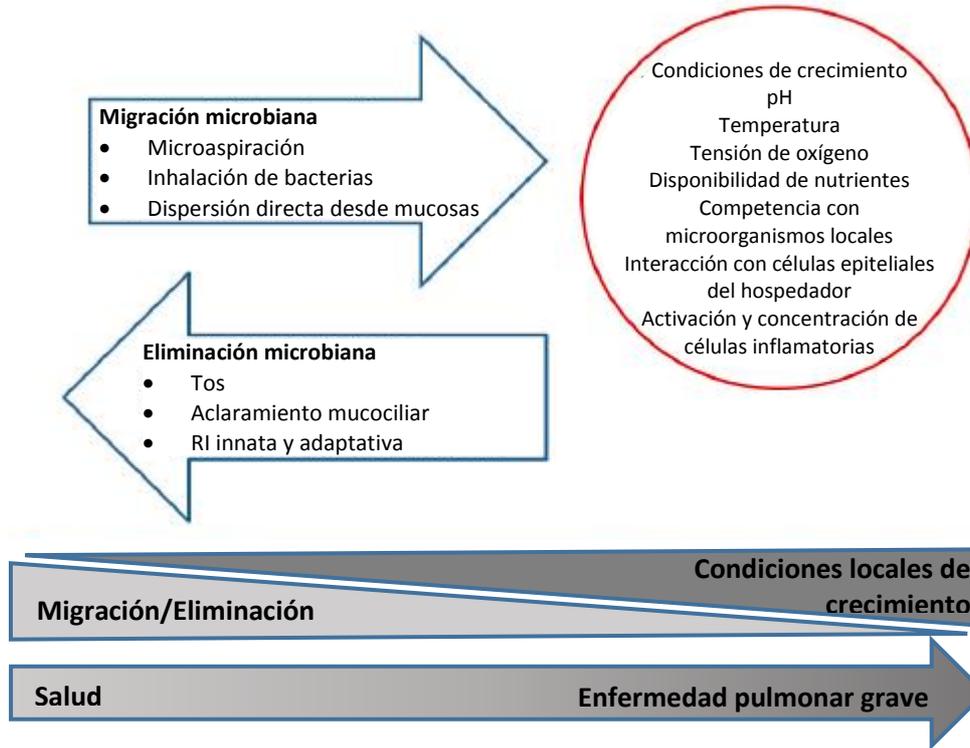
Que los antimicrobianos afectan a la microbiota de aquel que los toma es un hecho. Los estudios apuntan a que el consumo de antibióticos por parte de niños de hasta un año modifica su microbiota intestinal, y eso les lleva a tener un mayor riesgo de desarrollar asma y alergias en el futuro. Sin embargo, no existe un consenso general sobre hasta qué punto el consumo de antibióticos, de una u otra clase, puede originar a partir de los cambios inducidos una disbiosis que en consecuencia produzca asma [16, 13].

#### **4.2 Microbioma de pulmón**

Durante muchos años el pulmón se consideró como un órgano estéril, en el que encontrar bacterias suponía un signo de enfermedad [20]. Sin embargo, las nuevas técnicas de análisis basadas en métodos moleculares que no requieren de cultivo combinadas con las tecnologías next-generation sequencing (NGS) han permitido descubrir que el pulmón, al igual que otros órganos del ser humano, también presenta su propio microbioma.

Fue esto lo que llevó a los científicos a estudiar el microbioma de ese órgano, con el objetivo de caracterizarlo y comprobar, si la hubiera, si existe una relación entre el mismo y el desarrollo o no de enfermedad, en el caso de este trabajo, el asma.

En estos estudios se realizaron hallazgos significativos. En primer lugar, la composición de dicho microbioma pulmonar era muy similar en cuanto a diversidad respecto al existente en esos mismos sujetos en la parte superior de sus vías respiratorias (orofaringe y cavidad nasal) [19]. Este hecho tiene sentido, ya que se ha propuesto que la colonización de las vías respiratorias inferiores se produzca gracias a la microbiota residente del tracto respiratorio superior, especialmente de aquel procedente de la orofaringe, con el que guarda una similitud mayor respecto del nasal [21], cuya colonización comienza unas pocas horas después del nacimiento. Así, por microaspiración, secreciones orofaríngeas y, en menor medida, a través de una inhalación directa, los microorganismos comienzan a descender por los conductos respiratorios hasta el pulmón. Sin embargo, la carga bacteriana que se encuentra en un pulmón sano es bastante baja, ya que la microbiota de este órgano es consecuencia de un equilibrio constante establecido entre las bacterias que entran procedentes del tracto respiratorio superior (por diferentes mecanismos explicados previamente) y las que se eliminan a través de distintos mecanismos de expulsión, lo que hace que las bacterias que llegan a este órgano apenas tengan tiempo de establecerse y proliferar. En definitiva, los factores que determinan el equilibrio que permite establecerse a la microbiota de pulmón aparecen reflejados en la **Figura 2**.



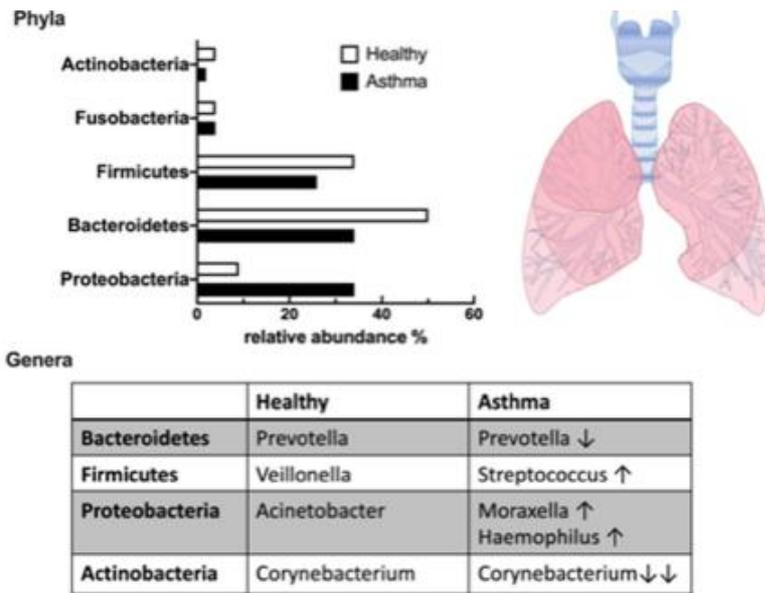
**Figura 2.** Factores que determinan la entrada y eliminación de microorganismos en pulmón [Traducido de 22].

Leyenda: RI; respuesta inmune

Por todos estos datos, y debido a que en la mayoría de las ocasiones se asume que la microbiota de la orofaringe es muy similar a la de pulmón, se estudia generalmente la primera en representación de toda la microbiota de vías respiratorias humanas para ver o no su relación con el asma. Se evita así la obtención de muestras de pulmón, un proceso más difícil e incómodo para los pacientes.

En los sujetos sanos son 5 los filos característicos y representativos en los que se incluyen a las bacterias que conforman su microbiota pulmonar: Bacteroidetes y Firmicutes (los más abundantes), seguidos en menor proporción de Proteobacteria, Actinobacteria y Fusobacteria, respectivamente. Respecto a géneros, son especialmente abundantes *Prevotella*, *Veillonella* y *Streptococcus*, así como *Acinetobacter* y *Corynebacterium*, si bien ya en menor medida [16, 19]. También se debe mencionar que, en otros estudios más antiguos [23], en muestras bronquiales de pacientes sanos también era frecuente encontrar bacterias de las familias *Staphylococcaceae* y *Streptococcaceae* (filo Firmicutes) y *Propionibacteriaceae* (filo Actinobacteria), aunque son los géneros previamente mencionados los más importantes en este tipo de sujetos.

Si comparamos la microbiota del sistema respiratorio de individuos sanos respecto a la de asmáticos, las primeras grandes diferencias son claras: en asmáticos hay una mayor carga bacteriana, especialmente a nivel pulmonar, y la diversidad microbiana en ellos es mucho menor [19, 20].



**Figura 3.** Gráfico y tabla comparativa de la distribución de filos y géneros bacterianos en individuos sanos frente a asmáticos [16].

Atendiendo de nuevo a los 5 filos más representativos de la microbiota pulmonar de un individuo sano, estudiando la de individuos asmáticos las proporciones de los mismos son muy diferentes. En este caso, la abundancia relativa de los filos Firmicutes y Bacteroidetes es mucho menor en asmáticos, llegando los integrantes del filo Actinobacteria hasta prácticamente desaparecer. Por otro lado, hay un gran aumento en la proporción del filo Proteobacteria. Cabe destacar que las únicas proporciones en cuanto a filos que se mantienen respecto a las de individuos sanos son las de Fusobacteria. Todos estos datos comparativos entre individuos sanos y asmáticos se muestran en la **Figura 3**.

Al revisar concretamente qué géneros son los más abundantes en la microbiota de las vías aéreas de asmáticos, la gran totalidad de investigaciones coinciden en que estos son *Streptococcus*, *Moraxella* y *Haemophilus*, los cuales predominan a lo largo de todo el sistema respiratorio de estos pacientes [16, 19, 20]. Existe por tanto una correlación positiva entre la presencia de estos tres géneros bacterianos en las vías respiratorias de pacientes que terminan por desarrollar esta enfermedad o son ya asmáticos. Es más, estudios independientes avalan que la colonización de neonatos con bacterias de estos tres géneros aumenta el riesgo de ser diagnosticado con asma antes de los 5 años.

A continuación, se pasa a hablar con detalle de distintas bacterias pertenecientes a estos géneros que aparecen con gran frecuencia en individuos asmáticos.

*Moraxella catharralis* induce daños en el epitelio y promueve la liberación, especialmente, de la IL-8, la cual se encarga de reclutar al foco inflamatorio a los neutrófilos (respuesta inmune de tipo Th17), lo que concuerda con la aparición de un asma con un gran infiltrado de neutrófilos en las vías aéreas en los pacientes con una elevada carga de esta bacteria [16]. *M. catharralis*, al producir ese daño tisular previamente referido, ha demostrado ser capaz, además, de desestabilizar el equilibrio bacteriano a nivel respiratorio y promover de forma simultánea la formación de biofilms polimicrobianos junto con otras bacterias, especialmente *H. influenzae* y *S. pneumoniae* [24]. Este hecho favorecería el aumento de la

proporción de dichas especies bacterianas, lo que concuerda con lo observado en pacientes asmáticos.

Por otro lado, otros microorganismos que también guardan gran relación con el asma son del género *Haemophilus* y, en menor medida *Neisseria*. Ambos contienen LPS que tiene una alta capacidad endotóxica y actúa como PAMP sobre receptor de tipo Toll 4 (TLR4) induciendo una gran liberación de citoquinas de tipo 2 (reguladoras de la inmunidad) que terminan por favorecer la polarización hacia una respuesta inmune Th2.

Respecto a *Haemophilus*, aunque ya se han mencionado anteriormente algunos de los aspectos por los que los estudios parecen relacionarlo con el asma, debemos decir que este género es el más presente en las microbiotas de vías aéreas de pacientes asmáticos, tal y como avalan numerosos estudios [16, 25]. Otra bacteria perteneciente a este género, *Haemophilus parainfluenzae*, parece influir no sólo en el desarrollo del asma, sino también en la respuesta de los pacientes que la sufren respecto a su tratamiento con corticoesteroides. *H. parainfluenzae* ha demostrado in vitro activar al receptor tipo Toll 4 y, a través de la activación de factores de transcripción proinflamatorios, aumenta en gran cantidad la producción y secreción de IL-8 que, como ya se ha mencionado, termina por producir un asma de marcado perfil de neutrofilia. Además, y paralelamente, esta bacteria es capaz de inhibir el receptor de glucocorticoides mediante la producción de la fosfatasa 1 mediada por una quinasa activada por mitógenos, produciéndose así la resistencia a dicho tipo de fármacos.

En definitiva, la mayoría de investigaciones llevadas a cabo sobre las microbiotas de individuos asmáticos coinciden en lo siguiente: éstas están marcadas por una menor diversidad microbiana, junto con un claro aumento de integrantes del filo Proteobacteria, de donde destacan los géneros *Moraxella* y *Haemophilus*, que influyen modulando de diferentes formas el sistema inmune del hospedador, llevándolo especialmente hacia una respuesta Th17 y Th2 respectivamente, si bien es frecuente que coexistan ambos géneros produciendo un asma más grave y refractario al tratamiento con corticoides. Son también característicos otros géneros como *Neisseria*, *Streptococcus*, *Fusobacterium* y *Porphyromonas*, junto con una gran disminución de los géneros *Prevotella* y *Veillonella*, muy comunes y abundantes en individuos sanos. Este tipo de disbiosis, por su parte, parece modular el sistema inmune hacia una respuesta Th2, la que constituye en el endotipo más frecuente en el asma.

### **4.3 Microbioma intestinal**

La microbiota intestinal es, quizá, una de las más estudiadas de todas las que conforman el ser humano, con estudios que llegan a señalar que en la luz del intestino grueso habitan hasta  $10^{14}$  microorganismos, la gran parte de ellos anaerobios estrictos, lo que hizo que su identificación fuera algo compleja en un principio, cuando a la investigación sólo se aplicaban métodos de detección basados en el cultivo de microorganismos. A pesar de las diferencias que existen entre individuos, son los filos Bacteroidetes y Firmicutes, con diferencia, los más abundantes. A ellos les siguen los filos Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria y Verrumicrobia. Además, virus, arqueas (concretamente *Methanobrevibacter smithii*), hongos y protozoos terminan por completar la gran variedad de microorganismos del intestino humano [26, 27].

La caracterización de la microbiota intestinal y su relación con diferentes patologías lleva siendo años un tema recurrente en la investigación. Sin embargo, su estudio respecto a su influencia en enfermedades respiratorias es relativamente más reciente, demostrándose así que determinados individuos con especies concretas en su microbiota intestinal son más propensos a tener asma respecto de otros.

Son múltiples los estudios llevados a cabo sobre la microbiota intestinal, si bien la mayoría de ellos coinciden en la mayoría de aspectos, que se exponen a continuación. En personas sanas, es frecuente encontrar algunos géneros en abundancia, tales como *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium*, *Veillonella*, *Lachnospira*, *Rothia*, *Roseburia* y *Akkermansia* [16, 13], junto con un predominio también importante de *Lactobacillus* y *Bacteroidetes* en niños [28].

Los mecanismos por los que las bacterias propias de una microbiota intestinal adecuada pueden conferir protección frente al asma no están del todo definidos, si bien hay ciertos aspectos sobre ellas que se han relacionado con esta protección. Dichos microorganismos se relacionan con una mayor producción de ciertos metabolitos, como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que han demostrado en modelos murinos reducir la inflamación de las vías aéreas, así como el infiltrado celular en las mismas, propio de la enfermedad asmática [19, 20]. Estas moléculas son capaces de inducir una mayor producción de IL-10 a nivel intestinal, citoquina que es capaz de disminuir y regular la respuesta inflamatoria, especialmente a través de la inhibición de la maduración de las células dendríticas, que lleva en consecuencia a una disminución de producción de ciertas citoquinas proinflamatorias [29]. Además, los AGCC son capaces de inducir la diferenciación de LT a linfocitos T reguladores (LTregs). Una disminución en las poblaciones periféricas de este tipo de linfocitos ha implicado, en diversos estudios, una inflamación de tipo Th2 a nivel de diferentes mucosas. Por tanto, los investigadores han llegado a la conclusión de que tanto la mayor cantidad de IL-10, como una mayor población de LTregs inducida por estas moléculas podrían ser los mecanismos por los que estas bacterias produjeran una protección frente al asma, al inhibirse así respuestas proinflamatorias, especialmente la Th2 [13].

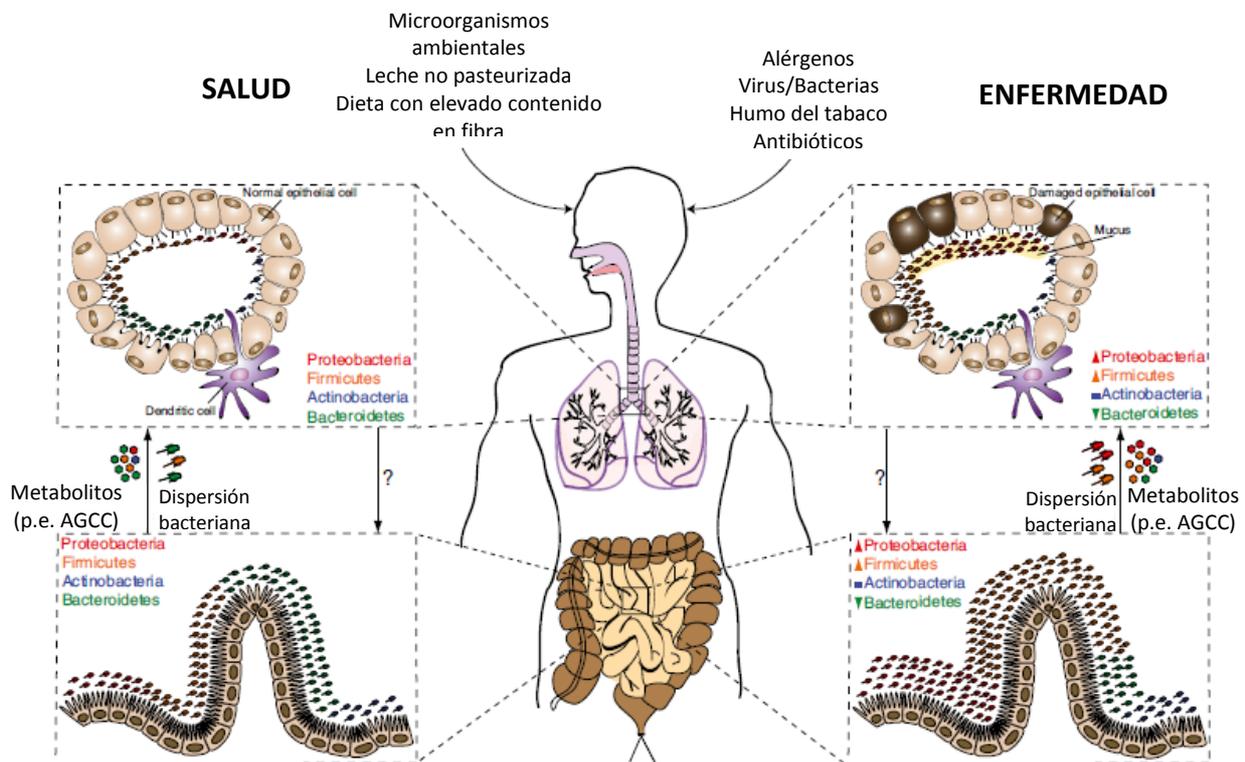
Atendiendo a los pacientes asmáticos, en ellos existe una menor abundancia relativa de las especies correspondientes a los géneros previamente citados y que son más frecuentes en personas sanas, a favor de una mayor presencia de integrantes del género *Clostridium*, *Enterococcus* y coliformes [28].

Así, si se estudia específicamente al género *Clostridium*, que parece tener una gran relación con la enfermedad puesto que es frecuente encontrar pacientes asmáticos colonizados con bacterias del mismo género, destaca especialmente en estos pacientes la presencia de *Clostridium difficile* (en niños y adultos) y *Clostridium neonatale* (que aparece especialmente y de forma más concreta en niños). Respecto a *C. neonatale*, además, se ha demostrado que su comparación en un ratio *Lachnospira:Clostridium neonatale* desplazado hacia esta última especie incrementa el riesgo de los neonatos de padecer asma en un plazo de 4 años [30]. Las investigaciones indican, por tanto, que la propia descompensación de especies dentro del filo Firmicutes a favor, predominantemente, de integrantes del género *Clostridium*, así como el parámetro del ratio *Lachnospira:C. neonatale* previamente mencionado, son los hechos más representativos y que aparecen con mayor frecuencia en

pacientes asmáticos, de lo que se deduce que estos pacientes tienen un microbioma intestinal disbiótico y menos diverso como característico marcador de su enfermedad.

#### 4.4 El eje intestino-pulmón

De todo lo anteriormente expuesto se puede deducir que existe una clara evidencia sobre la relación entre el intestino y los pulmones. Bacteroidetes y Firmicutes son los filos más abundantes en ambos órganos, y, atendiendo a sendos microbiomas, las disbiosis que se producen dentro de dichos filos, parecen ser determinantes en relación a la aparición del asma [31]. Se deduce así, por este y otros factores relacionados con la patología intestinal, que existe una relación bidireccional por la que los hechos que afectan a uno de los dos órganos, termina repercutiendo en el otro, y viceversa. Un ejemplo de esta relación es que en pacientes con enfermedades gastrointestinales crónicas también es alta la prevalencia de enfermedades pulmonares [16]. Sin embargo, y aunque serán necesarios sucesivos estudios respecto a la relación que se establece entre estos órganos, para comprender en profundidad de qué maneras se influyen el uno al otro, las relaciones actuales que se conocen entre pulmón e intestino en cuanto a bacterias y sus metabolitos quedan reflajadas en la **Figura 4**.



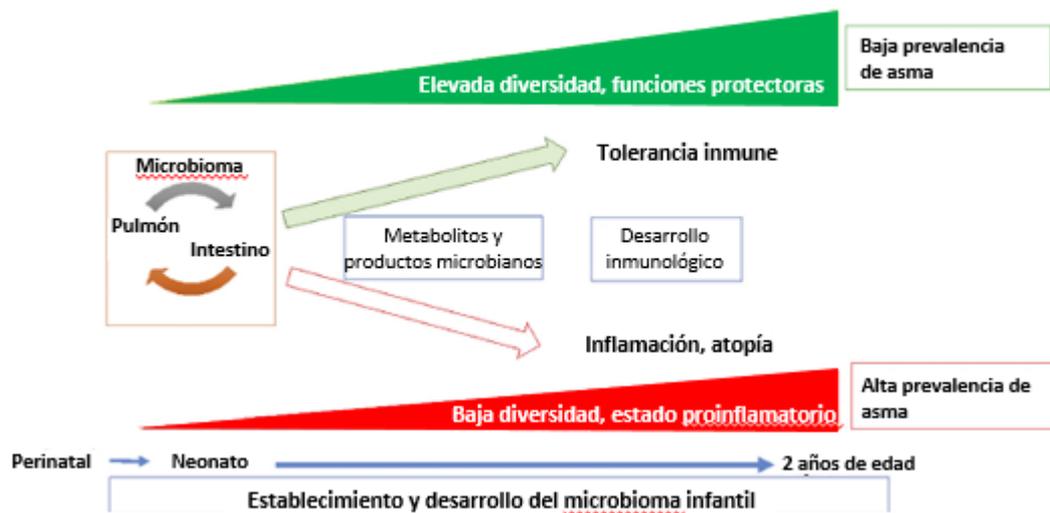
**Figura 4.** Representación del eje intestino-pulmón relacionando filos bacterianos en salud y enfermedad [Traducido de 31].

## 5 DISCUSIÓN

Basado en todos los resultados expuestos anteriormente, se entiende que el microbioma humano, especialmente aquel de vías aéreas y del sistema digestivo, se postula como un factor predisponente no sólo para la aparición de asma, sino también como un mecanismo capaz de modular los diferentes endotipos que debutan de la misma.

Una microbiota sana y diversa, tanto en pulmón como en intestino, así como sus metabolitos asociados, son capaces de interactuar con el sistema inmune del hospedador favoreciendo, a largo plazo (y una vez que ha quedado instaurada en el hospedador de forma definitiva), un menor riesgo de desarrollar asma, al contrario de lo que ocurriría tras el establecimiento de una microbiota mucho menos diversa y de un marcado perfil proinflamatorio, tal y como queda expuesto en la **Figura 5**.

De esta forma, ciertas bacterias disbióticas propias del aparato digestivo, como algunas del género *Clostridium*, han demostrado propiciar la aparición del asma; mientras que algunas bacterias que aparecen en una disbiosis de la microbiota de pulmón (*M. catharralis* y especies del género *Haemophilus*), hacen que aparezcan pacientes con perfiles diferentes en cuanto a respuesta a tratamientos, quizá una de las circunstancias más peligrosas de esta enfermedad.



**Figura 5.** Impacto del microbioma de pulmón e intestino en la prevalencia del asma 2 años después del nacimiento [Traducido de 14].

Conocer la microbiota de los pacientes, por ello, se postula en la actualidad como una nueva forma de poder conocer cómo es la enfermedad que ellos presentan y, asimismo, plantear nuevas posibilidades de tratamiento o prevención del asma. Sin embargo, no hay que olvidar que no sólo es importante conocer la microbiota a nivel bacteriano, sino también tener en cuenta su composición respecto a virus (viroma) como a hongos (micobioma), que se están considerando en los estudios más recientes en su relación con el asma [20, 21].

Así, volviendo de nuevo al enfoque de los resultados expuestos en el trabajo, si se conocen los géneros y especies “protectoras” frente a la aparición del asma, su uso como

probióticos se convierte en una alternativa más para el tratamiento de esta enfermedad, con el objetivo de mejorar el perfil inflamatorio de las vías aéreas del paciente. Este hecho ya ha sido probado en varios estudios, donde la suplementación vía oral a niños de edades hasta los 18 años con mezclas probióticas de, principalmente, *Lactobacillus* spp. y *Bifidobacterium* spp. demostró una disminución de la inflamación bronquiolar, con mejora de la función pulmonar, del control de la enfermedad y de la disminución de exacerbaciones [16, 32]. Además, se están realizando investigaciones donde se combina la administración de probióticos con especies miembros de los géneros previamente citados junto con prebióticos en niños y adultos, con el objetivo de aumentar la carga de AGCC a nivel intestinal, cuyo papel en la prevención de la aparición del asma es de verdadera importancia. Las evidencias alcanzadas en este tipo de estudios no han sido las suficientes, sin embargo, sí que se han logrado algunos resultados esperanzadores dado que dicha intervención mejoraba los síntomas del asma y prevenía su aparición, por lo que se abre un campo de investigación prometedor en esta área [33, 32].

Sin embargo, y si bien los resultados de administración de probióticos en la primera infancia y la edad adulta parecen prometedores, la toma de los mismos por mujeres embarazadas o durante la lactancia no ha demostrado disminuir las cifras de aparición de asma en esos niños respecto a grupos control, por lo que esta vía de prevención del asma no sería, en la actualidad, recomendable [34, 35].

Por otro lado, atendiendo a la administración de probióticos enfocados a la microbiota pulmonar, se han realizado estudios principalmente con *Acinetobacter iwofii*. Dicha bacteria, propia del medio ganadero, administrada de forma intranasal en modelos de ratón disminuyó la infiltración eosinofílica y la inflamación de las vías aéreas, dos circunstancias propias del asma, por lo que se postula como un posible tratamiento alternativo para la enfermedad [22].

Finalmente, también se ha probado la administración de antibióticos a pacientes asmáticos, con el fin de reducir la carga, e incluso eliminar, *H. influenzae* y *M. catharralis* de pulmón, las bacterias que parecen estar más implicadas en la aparición de asma grave y refractario a tratamientos [22]. Sin embargo, la mayoría de autores coinciden en que dicho tratamiento antibiótico no es suficiente, y podría ser interesante acompañarlo posteriormente con un trasplante de microbiota pulmonar sana, si bien los trasplantes de microbiota a este nivel todavía no están desarrollados [14].

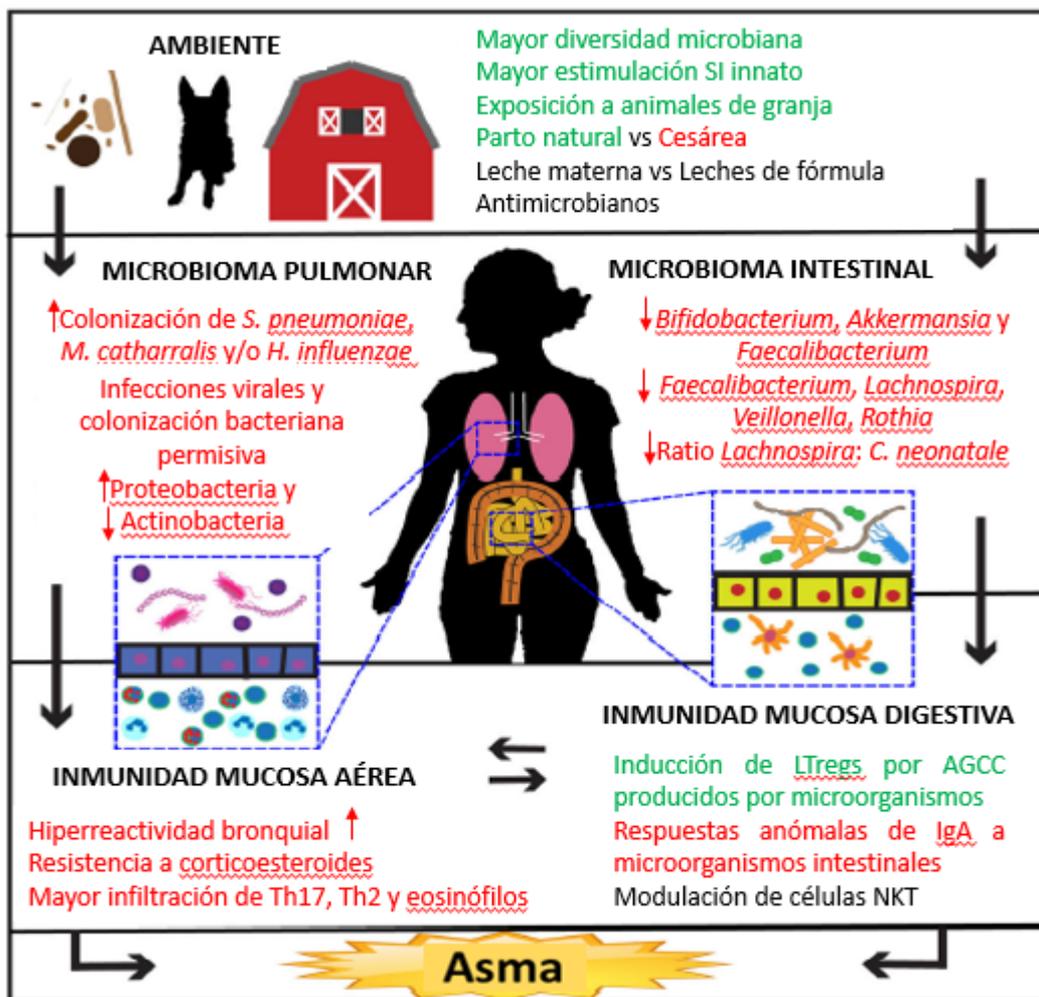
Además, conocer cómo se implanta la microbiota en humanos y qué factores influyen en esta circunstancia pueden llevar a nuevas líneas de investigación, donde se controlen estas situaciones durante la “ventana crítica de colonización”, favoreciendo así, en la medida de lo posible el establecimiento de una microbiota sana que no favorezca la aparición de enfermedades como el asma, lo cual sería un buen modo de prevenirla.

Por todo ello, se concluye que el microbioma humano juega un papel esencial en el mantenimiento de una buena salud, así como en la aparición de diferentes enfermedades, entre ellas el asma, que si bien es una patología de etiología compleja, y cuyo debut no se debe en exclusiva a una sola causa, las investigaciones más recientes sugieren que la intervención en la microbiota de estos pacientes, modificándola hacia aquellos géneros que han demostrado ser protectores, podría ser un buen mecanismo para su tratamiento e, incluso, para prevenir su aparición.

## 6 CONCLUSIONES

Si bien el asma es una enfermedad multifactorial de la que aún no se conocen todos los mecanismos que llevan a su aparición, que existe una relación entre el microbioma de los individuos y la aparición de la misma ha quedado demostrada a través de las circunstancias expuestas en apartados anteriores.

Tal y como queda plasmado en la **Figura 6** a modo de resumen, ciertos factores perinatales, así como la interacción con el ambiente, especialmente durante los primeros meses de vida, sientan las bases para el desarrollo de la microbiota de cada individuo, cuya interacción con el organismo afectará especialmente al sistema inmune. La modulación de este parece ser clave en la aparición del asma y de sus endotipos asociados, siendo de especial importancia los refractarios a los tratamientos más comunes.



**Figura 6.** Esquema resumen de las influencias sobre el microbioma que terminan por causar un mayor riesgo de padecer asma [Traducido y adaptado de 13].

Los factores “protectores” frente al asma vienen representados en verde, mientras que los que propician su aparición se muestran en rojo, todo ello relacionado con flechas en el sentido de las relaciones que se establecen entre todos los hechos representados.

Conocer y estudiar el microbioma de los individuos es por ello una actividad importante que podrá ayudar a prevenir e implementar nuevos tratamientos para esta enfermedad a largo plazo, siendo esto de especial interés para aquellos pacientes que sufren una sintomatología más grave o que son refractarios a los tratamientos más comunes. Es por tanto necesario realizar nuevos estudios que verifiquen la efectividad de ya los tratamientos propuestos en otras investigaciones (administración de probióticos solos o en asociación con prebióticos, uso de antibióticos), así como de otras nuevas alternativas que puedan ser más eficaces.

El avance en el conocimiento del microbioma humano en su relación con el asma, por tanto, se postula como un hecho esperanzador para la implementación de nuevas alternativas terapéuticas que puedan lograr, en el futuro, llegar a frenar la sintomatología de la enfermedad e incluso evitar su aparición.

## 7 BIBLIOGRAFÍA

1. NIH Human Microbiome Project (2020) URL (<https://www.hmpdacc.org/hmp/>)
2. Marchesi, J.R., Ravel, J. (2015) The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome* 3, 31. <https://doi.org/10.1186/s40168-015-0094-510.1186/s40168-015-0094-5>
3. Koopman, J.P. (1998) Germ-Free animals. In: Encyclopedia of immunology (2<sup>nd</sup> Edition). Delves, P.J. (ed). Elsevier, pp. 990-992
4. WHO (2020) Asthma. Q&A in detail. URL (<https://www.who.int/news-room/q-a-detail/asthma#:~:text=Asthma%20is%20the%20most%20common,and%20lower%2Dmiddle%20income%20countries.>)
5. The Global Asthma Report 2018 (2018). URL (<http://www.globalasthmareport.org/burden/mortality.php>)
6. GEMA 4.4 Guía Española para el manejo del asma (2019)
7. MedlinePlus (2020) Asma. URL (<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000141.htm>)
8. Abbas, A.K., Lichtman, A.H., Pillai, S. (2018) Inmunología celular y molecular (9<sup>th</sup> Edition) Barcelona: Elsevier
9. Locksley, R.M. (2010) Asthma and allergic inflammation. *Cell* 140: 777-783
10. Agache, I., Akdis, C.A. (2016) Endotypes of allergic diseases and asthma: An important step in building blocks for the future of precision medicine. *Allergy International* 65: 243-252
11. GINA. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2020). URL (<https://ginasthma.org/gina-reports/>)
12. Katzung, B.G. (2007) Basic and clinical pharmacology (10<sup>th</sup> edition). USA: McGraw Hill Lange
13. Ver Heul, A., Planer, J., Kau, A.L. (2018) The Human Microbiota and Asthma. *Clin Rev Allergy Immunol.* <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8719-7>
14. Carr, T.F., Alkatib, R., Kraft, M. (2019) Microbiome in Mechanisms of Asthma. *Clin Chest Med* 40: 87-96
15. Stein, M.M., Hrusch, C.L., Gozdz, J., et al. (2016) Innate Immunity and Asthma Risk in Amish and Hutterite Farm Children. *N Engl J Med* 375: 411-421
16. Hufnagl, K., Pali-Schöll, I., Roth-Walter, F., et al. (2020) Dysbiosis of the gut and lung microbiome has a role in asthma. *Semin Immunopathol* 42: 75-93

17. Schuijs, M.J., Willart, M.A., Vergote, K., *et al.* (2015) Farm dust and endotoxin protect against allergy through A20 induction in lung epithelial cells. *Science* 349:1106–1110
18. Frei, R., Ferstl, R., Roduit, C., *et al.* (2019) Exposure of Children to Rural Lifestyle Factors Associated With Protection Against Allergies Induces an Anti-Neu5Gc Antibody Response. *Front Immunol.* <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01628>
19. Fujimura, K.E., Lynch, S.V. (2015) Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome. *Cell Host Microbe* 17: 592-602
20. Sullivan, A., Hunt, E., MacSharry, J., *et al.* (2016) The Microbiome and the Pathophysiology of Asthma. *Respir Res* 17: 163
21. Barcik, W., Boutin, R.C.T., Sokolowska, M., *et al.* (2020) The Role of Lung and Gut Microbiota in the Pathology of Asthma. *Immunity* 52: 241-255
22. Loverdos, K., Bellos, G., Kokolatou, L., *et al.* (2019) Lung Microbiome in Asthma: Current Perspectives. *J Clin Med* 8: 1967
23. Charlson, E.S., Bittinger, K., Haas, A.R., *et al.* (2011). Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 184: 957–963.
24. Bair, K.L., Campagnari, A.A. (2020) *Moraxella catarrhalis* Promotes Stable Polymicrobial Biofilms With the Major Otopathogens. *Front. Microbiol.* <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.03006>
25. Hilty, M., Burke, C., Pedro, H., *et al.* (2010) Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One* 5:e8578
26. Eckburg, P.B, Bik, E.L., Bernstein, C.N., *et al.* (2005) Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. *Science* 308: 1635-1368
27. WGO Handbook on Gut Microbes (2014) URL ([www.worldgastroenterology.org](http://www.worldgastroenterology.org))
28. Huang, Y.J., Boushey, H.A. (2015) The microbiome in asthma. *JACI* 135;25-30
29. Saldana, J.I. (2020) Interleucina 10 (IL-10) British Society for Immunology URL (<http://inmunologia.eu/receptores-y-moleculas/interleucina-10-il-10>)
30. Stiemsma, L.T., Arrieta, MC., Dimitriu, P.A., *et al.* (2016) Shifts in *Lachnospira* and *Clostridium* Sp. In the 3-month Stool Microbiome Are Associated With Preschool Age Asthma. *Clin Sci (Lond)* 130: 2199-2207
31. Marsland, B.J., Trompette, A., Gollwitzer, E.S. (2015) The Gut-Lung Axis in Respiratory Disease. *Ann Am Thorac Soc* 12 Suppl2: S150-156
32. Huang, C.F., Chie, W.C., Wang, I.J. (2018) Efficacy of *Lactobacillus* administration in school-age children with asthma: a randomized, placebo-controlled trial. *Nutrients* 10:1678
33. Van de Pol, M.A., Lutter, R., Smids, B.S., *et al.* (2011) Synbiotics reduce allergen-induced T-helper 2 response and improve peak expiratory flow in allergic asthmatics. *Allergy* 66:39–47
34. Fiocchi, A., Pawankar, R., Cuello-García, C., *et al* (2015) World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): probiotics. *World Allergy Organ J* 8:4. <https://doi.org/10.1186/s40413-015-0055-2>
35. West, C.E., Dzidic, M., Prescott, S.L., *et al.* (2017) Bugging allergy; role of pre-, pro- and synbiotics in allergy prevention. *Allergol Int* 66:529–538