

Editorial

Disbiosis microbiana en las bronquiectasias y la fibrosis quística



Microbial Dysbiosis in Bronchiectasis and Cystic Fibrosis

Alison J. Dicker y James D. Chalmers*

Scottish Centre for Respiratory Research, University of Dundee, Ninewells Hospital & Medical School, Dundee, Reino Unido

Identificar y tratar las infecciones bacterianas es un punto fundamental del manejo de las bronquiectasias, tanto si están causadas por fibrosis quística (FQ) como por otras enfermedades subyacentes¹. Es conocido que la fisiopatología de estas enfermedades entraña un círculo vicioso de infección, inflamación y daño tisular que intentamos romper con la erradicación o supresión de las bacterias patógenas con antibióticos inhalados, orales o intravenosos^{1,2}.

Sin embargo, los avances en microbiología y genómica molecular están cambiando nuestros conocimientos sobre la fisiopatología de esta enfermedad. Un ámbito de la investigación que se está expandiendo con rapidez son los métodos que permiten identificar bacterias, virus y hongos en los pulmones de pacientes con FQ y bronquiectasias sin necesidad de cultivo. Las plataformas de secuenciación de alto rendimiento dirigidas a regiones conservadas del ADN, como el gen bacteriano ARNr 16S, permiten identificar sin necesidad de cultivo microbianas bacterias presentes en el esputo, el lavado broncoalveolar (LBA) o el frotis de vías aéreas superiores³. Es posible identificar con mayor sensibilidad patógenos potenciales, identificar bacterias no cultivables, conocer los «fenotipos» de la enfermedad basándose en los perfiles de microbiota y comprender mejor los efectos del tratamiento sobre los microorganismos y sobre la respuesta del huésped.

La FQ es quizás la enfermedad en la que el microbioma pulmonar se ha estudiado con mayor intensidad. Los últimos datos han mostrado que el microbioma de las vías aéreas superiores comienza a modificarse durante el primer año de vida con sobrecrecimiento de *Staphylococcus*, incluso en los niños que no reciben tratamiento antibiótico^{4,5}. A medida que la enfermedad avanza, aumenta la abundancia relativa de las proteobacterias al aparecer los patógenos «tradicionales» de la FQ, tales como especies de *Pseudomonas* spp. En estudios longitudinales se ha observado que, con el paso del tiempo, la microbiota pulmonar permanece estable, al menos a corto plazo, y no varía de forma considerable durante las exacerbaciones⁶. Uno de los estudios más extensos efectuados hasta la fecha en pacientes con FQ (n = 269) confirmó los patrones

de diversidad microbiótica observados en otros estudios a pequeña escala, que habían indicado asociaciones entre la disbiosis (reducción de la diversidad de la microbiota con dominancia de uno o unos pocos géneros) y la mayor gravedad de la enfermedad, la edad y el mayor uso de antibióticos⁷. El núcleo de la microbiota de los pacientes con FQ parece estar formado por un subgrupo de géneros, que comprende *Veillonella*, *Burkholderia*, *Prevotella*, *Streptococcus*, *Rothia* y *Actinomyces*, mientras que otros géneros, como las *Pseudomonas* o los *Staphylococcus*, son más dominantes a medida que la enfermedad avanza. En muy pocos estudios se ha realizado un seguimiento longitudinal prolongado de los pacientes o se han recabado datos sobre el impacto de los tratamientos con antibióticos inhalados o con moduladores del CFTR, por lo que será necesario abordar estos aspectos antes de que la utilidad de los datos sobre la microbiota en la práctica clínica esté bien consolidada.

En las bronquiectasias, la microbiota se ha estudiado menos que en la FQ. Estudios a pequeña escala han mostrado su diversidad y relativa estabilidad temporal, y han identificado una disminución de la diversidad durante las exacerbaciones que también se asocia con mayor gravedad de la enfermedad⁸. Algunos géneros frecuentes, como *Veillonella*, *Streptococcus* y *Prevotella*, los comparte con la FQ, con predominio de *Pseudomonas* o *Haemophilus*, que se asocian con mayor gravedad de la enfermedad⁹. Los resultados de un ensayo controlado aleatorizado (ECA) de eritromicina sugirieron que el tratamiento de larga duración con macrólidos, una estrategia terapéutica común, puede asociarse con mayor abundancia relativa de especies de *Pseudomonas* spp⁹. Esto es importante porque es conocido que la infección por *Pseudomonas aeruginosa* se asocia con malos resultados clínicos¹⁰. El predominio de especies de *Pseudomonas* spp. en la secuenciación también se ha relacionado con un mayor número de exacerbaciones y mayor inflamación, con aumento de los niveles de metaloproteinasas de matriz, por ejemplo^{9,11}.

Aunque cada vez se publican más estudios relativos a la microbiota en las bronquiectasias, un porcentaje significativo de publicaciones se refieren a un único ECA que se llevó a cabo en Australia y en el que solo se incluyó a pacientes que hubiesen presentado 2 o más exacerbaciones durante el año anterior, entre otros criterios de exclusión⁹. Se ha observado, que en la vida real, el 52-93% de los pacientes con bronquiectasias no son elegibles para

* Autor para correspondencia.

 Correo electrónico: jchalmers@dundee.ac.uk (J.D. Chalmers).

los ECA¹². Son necesarios estudios más amplios y en poblaciones diversas.

Los estudios han mostrado que los perfiles individuales de microbiota varían notablemente de una persona a otra. Lo que es normal para un paciente con enfermedad estable puede no serlo para otro. La clave para poder utilizar los datos de microbiota en la práctica clínica será un mayor conocimiento de los cambios que ocurren con el paso del tiempo en la microbiota de cada paciente, y de las asociaciones de estos cambios con los perfiles inflamatorios pulmonares alterados y con los fenotipos y los resultados clínicos. Desde el punto de vista clínico, este cambio hacia la disbiosis, junto con los cambios en los perfiles clínicos e inflamatorios, parece importante y útil para estratificar a los pacientes, tanto en la FQ como en las bronquiectasias. Ahora es necesario determinar si es posible añadir los perfiles de microbiota a los métodos de estratificación, como el índice de gravedad de las bronquiectasias, para obtener una predicción adicional de las exacerbaciones o de la respuesta terapéutica^{13,14}.

En la práctica, la implantación efectiva de los datos de microbiota está limitada por la inexistencia de un enfoque técnico consensuado. Las técnicas de extracción de muestras y los métodos de extracción del ADN varían considerablemente. Se han secuenciado diferentes regiones del gen ARNr 16S y existen numerosos análisis de secuencias en fase de desarrollo. Todas estas técnicas pueden dar lugar a ligeras variaciones en las proporciones de los géneros identificados. Si no se identifica y se soluciona, la contaminación de las muestras o de los reactivos de laboratorio puede producir resultados erróneos, en particular en las muestras con poca biomasa. Si se pretende que los datos sobre la microbiota sean útiles en la atención clínica se deben solucionar estos problemas técnicos y bioinformáticos y estandarizar los métodos.

Por sí sola, la microbiota bacteriana no explicará la diversidad fenotípica observada en los pacientes con FQ y con bronquiectasias. Los virus, hongos y micobacterias también forman parte del microbioma del pulmón sano y del pulmón de los pacientes con FQ y con enfermedad bronquiectásica estabilizada o exacerbada. Hasta la fecha no se ha publicado ningún estudio sobre el «viroma» o la «microbiota» en las bronquiectasias, a pesar del reconocimiento del problema creciente que suponen las micosis¹⁵. Los usos terapéutico y profiláctico de antibióticos son pilares básicos del arsenal terapéutico de la FQ y de las bronquiectasias, y aunque los tratamientos pueden mejorar la sintomatología de la enfermedad se desconoce su efecto sobre los hongos, bacterias y virus que residen en la vía aérea. Un mayor conocimiento del posible efecto del uso de antibióticos sobre el desarrollo de un microbioma disbiótico en las bronquiectasias y la FQ podría contribuir a mejorar el uso de antibióticos en la enfermedad inicial con el fin de retrasar la aparición de disbiosis y resistencias a fármacos.

Las tecnologías de secuenciación microbiana son una poderosa herramienta para conocer estas enfermedades como nunca se han conocido antes. Sin embargo, por sí misma, la aplicación de instrumentos novedosos no es una finalidad. La comunidad de investigadores pulmonares se enfrenta ahora al desafío de aplicar esta tecnología para responder a cuestiones clínicamente importantes y permitir que la ciencia del microbioma tenga un efecto importante sobre la atención de los pacientes.

Bibliografía

- Burgel PR, Bellis G, Olesen HV, Viviani L, Zolin A, Blasi F, et al. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. *Eur Respir J*. 2015;46:133–41.
- Chalmers JD, Aliberti S, Blasi F. Management of bronchiectasis in adults. *Eur Respir J*. 2015;45:1446–62.
- Wang Z, Bafadhel M, Haldar K, Spivak A, Mayhew D, Miller BE, et al. Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations. *Eur Respir J*. 2016;47:1082–92.
- Prevaes SM, de Winter-de Groot KM, Janssens HM, de Steenhuijsen Piter WA, Trammer-Stranders GA, Wyllie AL, et al. Development of the nasopharyngeal microbiota in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:504–15.
- Mika M, Korten I, Qi W, Regamey N, Frey U, Casaulta C, et al. The nasal microbiota in infants with cystic fibrosis in the first year of life: A prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2016;4:627–35.
- Fodor AA, Klem ER, Gilpin DF, Elborn JS, Boucher RC, Tunney MM, et al. The adult cystic fibrosis airway microbiota is stable over time and infection type, and highly resilient to antibiotic treatment of exacerbations. *PLoS One*. 2012;7:e45001.
- Coburn B, Wang PW, Diaz Caballero J, Clark ST, Brahma V, Donaldson S, et al. Lung microbiota across age and disease stage in cystic fibrosis. *Sci Rep*. 2015;5:10241.
- Tunney MM, Einarsson GG, Wei L, Drain M, Klem ER, Cardwell C, et al. Lung microbiota and bacterial abundance in patients with bronchiectasis when clinically stable and during exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:1118–26.
- Rogers GB, Bruce KD, Martin ML, Burr LD, Serisier DJ. The effect of long-term macrolide treatment on respiratory microbiota composition in non-cystic fibrosis bronchiectasis: An analysis from the randomised, double-blind, placebo-controlled blessing trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2:988–96.
- Finch S, McDonnell MJ, Abo-Leyah H, Aliberti S, Chalmers JD. A comprehensive analysis of the impact of *Pseudomonas aeruginosa* colonization on prognosis in adult bronchiectasis. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:1602–11.
- Taylor SL, Rogers GB, Chen AC, Burr LD, McGuckin MA, Serisier DJ. Matrix metalloproteinases vary with airway microbiota composition and lung function in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:701–7.
- Chalmers JD, McDonnell MJ, Rutherford R, Davidson J, Finch S, Crichton M, et al. The generalizability of bronchiectasis randomized controlled trials: A multicentre cohort study. *Respir Med*. 2016;112:51–8.
- Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:576–85.
- Rogers GB, Zain NM, Bruce KD, Burr LD, Chen AC, Rivett DW, et al. A novel microbiota stratification system predicts future exacerbations in bronchiectasis. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11:496–503.
- Nguyen LD, Viscogliosi E, Delhaes L. The lung mycobiome: An emerging field of the human respiratory microbiome. *Front Microbiol*. 2015;6:89.