

Papel de la microbiota en la progresión de la EPOC: características moleculares y alternativa terapéutica

Role of microbiota in COPD progression: molecular characteristics and therapeutic alternatives

Carlos Silva Paredes^{1a*}, Guillency Briceño^{2b}, Emily López^{3b}, Daniel Rodríguez^{4b}, Pablo Duran^{5b}, Néstor Galban^{6b}, Valmore Bermúdez^{7c}

RESUMEN

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) representa una de las principales causas de morbimortalidad global. Pese a los avances terapéuticos, los tratamientos actuales se limitan al control sintomático sin frenar la progresión de la enfermedad. Esta revisión pretende sintetizar la evidencia científica sobre el papel del eje intestino-pulmón en la fisiopatología de la EPOC y su viabilidad como diana terapéutica. La literatura actual sugiere que la disbiosis intestinal incrementa la permeabilidad de la barrera entérica, lo que permite que la respuesta inmune sistémica afecte de forma remota la actividad de los macrófagos alveolares y el equilibrio del microbioma pulmonar. Esta alteración pulmonar modula vías inflamatorias críticas, como $\text{NF-}\kappa\text{B}$ y NLRP3 , lo que exacerba el daño estructural y la frecuencia de las crisis respiratorias. Asimismo, la revisión destaca cómo la

alteración de metabolitos bacterianos clave influye en la función mitocondrial y en el estado inflamatorio. Los hallazgos en modelos preclínicos demuestran que las intervenciones orientadas a restaurar la eubiosis mediante el uso de probióticos, prebióticos, simbióticos o el trasplante de microbiota fecal logran reducir la inflamación pulmonar. Se concluye que la modulación del eje intestino-pulmón no solo se posiciona como un biomarcador pronóstico relevante, sino también como una estrategia prometedora para mejorar la calidad de vida y reducir la carga clínica de la enfermedad en el futuro cercano.

Palabras clave: AEPOC; Microbiota Pulmonar; Eje Intestino-Pulmón; Disbiosis; Inflamación Crónica

SUMMARY

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the leading causes of global morbidity and mortality. Despite therapeutic advances, current treatments are limited to symptom control, without slowing disease progression. This review aims to synthesize scientific evidence on the role of the gut-lung axis in the pathophysiology of COPD and its viability as a therapeutic target. Current literature suggests that intestinal dysbiosis increases the permeability of the enteric barrier, allowing the systemic immune response to remotely affect alveolar macrophage activity and the balance of the pulmonary microbiome. This pulmonary alteration modulates critical inflammatory pathways,

ORCID:

¹ [0000-0002-8483-0276](https://orcid.org/0000-0002-8483-0276)

² [0009-0006-0034-4147](https://orcid.org/0009-0006-0034-4147)

³ [0009-0000-0988-3805](https://orcid.org/0009-0000-0988-3805)

⁴ [0009-0009-4100-5717](https://orcid.org/0009-0009-4100-5717)

⁵ [0000-0002-8030-1780](https://orcid.org/0000-0002-8030-1780)

⁶ [0000-0003-0765-2290](https://orcid.org/0000-0003-0765-2290)

⁷ [0000-0003-1880-8887](https://orcid.org/0000-0003-1880-8887)

***Autor de correspondencia:** Carlos Silva Paredes. Médico Internista-Neumólogo Doctor en Ciencias Médicas. Postdoctorado en Gerencia de la Educación Superior. Profesor Asociado de LUZ- Facultad de Medicina- Cátedra de Fisiología. Miembro Titular de la Academia de Medicina del Estado Zulia (N°2). E-mail: csilva_paredes@hotmail.com

Recibido: 20 de febrero 2026

Aceptado: 28 de abril 2026

a Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Cátedra de Fisiología Humana, Maracaibo, Venezuela.

b Centro de Investigaciones Endócrino-Metabólicas. Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

c Universidad Simón Bolívar, Facultad de Ciencias de la Salud. Centro de Investigaciones de Ciencias de la Vida. Barranquilla, Colombia.

including NF- κ B and NLRP3, thereby exacerbating structural damage and increasing the frequency of respiratory crises. Likewise, the review highlights how alterations in key bacterial metabolites influence mitochondrial function and inflammatory status. Findings from preclinical models indicate that interventions aimed at restoring eubiosis, such as probiotics, prebiotics, synbiotics, or fecal microbiota transplantation, reduce pulmonary inflammation. It is concluded that modulation of the gut-lung axis is not only a relevant prognostic biomarker but also a promising strategy to improve quality of life and reduce the clinical burden of the disease in the near future.

Keywords: COPD; Lung Microbiota; Gut-Lung Axis; Dysbiosis; Chronic Inflammation

INTRODUCCION

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad pulmonar cuya principal característica es la obstrucción progresiva, persistente e irreversible del flujo aéreo, además de destrucción tisular e inflamación crónica, a causa de diferentes noxas, principalmente la inhalación de gases o partículas tóxicas, siendo el humo del cigarrillo la más común. Teniendo como síntomas principales la tos crónica, que puede ser productiva o no, y la disnea (1).

Si bien en la actualidad se sabe que la EPOC es una enfermedad prevenible, esta aún presenta una alta prevalencia, estimándose para el año 2019 unos 212,3 millones de individuos afectados a nivel mundial, así como 3,3 millones de muertes atribuibles a dicha enfermedad y 74,4 millones de años de vida ajustados por discapacidad (2). Siendo factores de riesgo importantes el hábito tabáquico, la exposición al humo de segunda mano, la contaminación del aire doméstico y ambiental y la exposición ocupacional a agentes tóxicos, entre otros (3). Es por esto que la EPOC es un problema de salud pública a nivel global, especialmente en países con un índice sociodemográfico bajo, donde su prevención y tratamiento representan un reto para los sistemas de salud (2).

Asimismo, a pesar de que los tratamientos actuales con broncodilatadores y glucocorticoides inhalados están dirigidos a controlar los síntomas y

las exacerbaciones, estos no revierten la progresión de la enfermedad ni reducen significativamente la mortalidad (4,5). Además, estos pueden generar algunos efectos no deseados, como son la neumonía, tuberculosis, predisposición a fracturas, diabetes y cataratas (6). Por otra parte, existe una gran variabilidad en la respuesta al tratamiento, probablemente debido a la heterogeneidad de la enfermedad (7).

En cuanto a la patogenia de la EPOC, además de la exposición a tóxicos por vía inhalatoria, que produce estrés oxidativo y una respuesta inflamatoria, en conjunto con daño tisular, está implicada cierta susceptibilidad genética y/o epigenética; entre las alteraciones más conocidas se encuentra la deficiencia de alfa-antitripsina (8). No obstante, y pese a esto, aún existen muchas incógnitas con respecto a los procesos implicados en la fisiopatología de la EPOC, es por ello por lo que, recientemente, se ha investigado el posible papel de la microbiota en esta enfermedad.

La microbiota consiste en un conjunto de microorganismos (bacterias, virus, hongos y eucariotas), ubicados en las diferentes superficies corporales, que interactúan de forma continua con el ser humano y entre sí. Participa en múltiples procesos biológicos de gran importancia, por lo que su alteración se ha relacionado con el desarrollo de diversas enfermedades. Razón por la cual su papel en la salud se ha estudiado cada vez más (9).

En este sentido, en los últimos años existe una creciente evidencia de una posible relación entre la microbiota, tanto intestinal, como pulmonar y la EPOC. Se observan diferencias en la composición de las microbiotas de individuos sanos y de personas con esta enfermedad, que pueden estar implicadas en la génesis, progresión o exacerbación de la misma (10,11). Por tal razón, el objetivo de esta revisión narrativa es resumir la evidencia existente acerca del papel que juega la microbiota, pulmonar e intestinal, en la progresión de la EPOC y evaluar su potencial como diana terapéutica que contribuya a mejorar los esquemas de tratamiento actuales.

MICROBIOTA PULMONAR: UNA VISIÓN GENERAL

Si bien en el pasado existió una arraigada creencia de que las vías respiratorias inferiores eran áreas completamente estériles en individuos sanos, hoy en día, gracias a grandes avances en los métodos de análisis basados en la secuenciación de alto rendimiento del gen del ARN ribosomal (ARNr) 16S (locus altamente conservado del genoma bacteriano) y una mayor independencia de los métodos tradicionales como el cultivo de esputo, el cual tiene un mayor margen de error; ha sido posible determinar que, en los pulmones sanos existe, al igual que en otros espacios corporales, una microbiota propia, con características muy particulares (12).

En cuanto a la microbiota pulmonar, se ha determinado una serie de mecanismos que contribuyen a su composición, entre ellos: la inmigración, la eliminación microbiana y las tasas de reproducción relativas de sus miembros (13). La colonización bacteriana de las vías respiratorias inferiores ocurre durante las primeras 24 horas de vida; a partir de la séptima semana de vida, la microbiota de los infantes madura y adquiere una composición similar a la de los individuos adultos sanos (14). No existe una gran diferencia entre la microbiota de las distintas áreas topográficas pulmonares; sin embargo, el lóbulo superior derecho presenta algunas características más parecidas a las del espacio supraglótico que a las de las zonas más distales del pulmón, lo que puede apoyar la hipótesis de la inmigración bacteriana desde las vías respiratorias altas (15). La inmigración se debe principalmente a la microaspiración subclínica de secreciones de las vías respiratorias superiores, en especial de la cavidad oral, siendo muy baja la contribución de la cavidad nasal al aporte bacteriano en individuos sanos; otro mecanismo puede ser la inhalación de bacterias presentes en el aire (16).

No obstante, la microbiota pulmonar tiene una densidad baja, de aproximadamente $2,2 \times 10^3$ genomas bacterianos por cm^2 (17), en comparación con el intestino grueso, cuya densidad bacteriana es mayor, de aproximadamente 1011-1012 bacterias por gramo de contenido colónico (18). Esto se debe principalmente a la eliminación

bacteriana constante a través de los pulmones y al ambiente relativamente inhóspito que las cavidades pulmonares ofrecen para la reproducción y el crecimiento de las colonias bacterianas.

El proceso de eliminación bacteriana se debe a múltiples mecanismos propios de las vías respiratorias bajas, como el aclaramiento mucociliar, la tos, la producción de péptidos antimicrobianos por el epitelio pulmonar y la fagocitosis por macrófagos alveolares, entre otros mecanismos de la inmunidad tanto innata como adquirida (19). Por su parte, las tasas de reproducción relativas de los microorganismos de la microbiota se ven afectadas por las propiedades del pulmón, como su pH, temperatura, abundante oxigenación, baja disponibilidad de nutrientes y competencia bacteriana (20).

Por todo lo anterior, la microbiota pulmonar se considera dinámica, eliminándose y reemplazándose constantemente, y sujeta a cambios dependientes de los mecanismos descritos previamente. Asimismo, la composición bacteriana presenta variaciones interindividuales, incluso entre individuos sanos; sin embargo, las bacterias que la conforman en su mayoría se agrupan en los filos Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria y Actinobacteria, siendo los géneros más abundantes en individuos sanos *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Haemophilus* y *Veillonella* (21–24).

MICROBIOTA INTESTINAL: EJE INTESTINO-PULMÓN

El intestino humano está densamente poblado por un sinnúmero de microorganismos, con los que convivimos en una relación simbiótica. La microbiota intestinal, debido a su relevancia y múltiples funciones, ha sido ampliamente estudiada y ha sido el foco de las investigaciones sobre el microbioma durante décadas. En individuos sanos, la microbiota intestinal se compone, según King y col., de más de 155 organismos bacterianos y 2 arqueas, que se dividen en 8 filos, 18 familias, 23 clases, 38 órdenes, 59 géneros y 109 especies. La mayoría de estas bacterias se agruparon en

los filos Firmicutes (40%), Actinobacteria (20%) y Bacteroidetes (19,7%). Entre los Firmicutes se encontraron las clases Clostridia (20,3%), Bacteroidia (18,5%), Bifidobacteriales (16,6%), Enterobacterales (14%) y Lactobacillales (14%) (25).

Sin embargo, la composición de la microbiota intestinal puede variar entre individuos sanos y ser modificada por la dieta y los hábitos; además, se observan diferencias en su composición entre distintas culturas, grupos étnicos y regiones. Esto añade una capa de complejidad a su estudio y permite plantear la posibilidad de generar cambios en la misma mediante modificaciones en el estilo de vida (26–28). Asimismo, se han relacionado diversas enfermedades, tanto gastrointestinales como extraintestinales, con alteraciones en la composición de la flora bacteriana intestinal, lo que abre la posibilidad de incluir en sus tratamientos medidas que actúen sobre esta (29).

Esto ha llevado recientemente al descubrimiento de un eje intestino-pulmón, basado en una interacción bidireccional entre los microorganismos que colonizan ambos sistemas. La disbiosis intestinal genera un aumento de la permeabilidad intestinal, con alteraciones en: 1) la producción de metabolitos bacterianos, como los lipopolisacáridos (LPS); 2) la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), como el butírico, el propiónico y el acético; y 3) la desregulación de la IL-17. Tales alteraciones pueden afectar de manera remota la actividad de los macrófagos alveolares y perturbar el equilibrio de la microbiota pulmonar. Asimismo, por ejemplo, una migración de linfocitos procedente de un pulmón con patología respiratoria puede afectar la mucosa intestinal (30).

El papel de la microbiota intestinal en la salud pulmonar es tan determinante que, en estudios murinos, se ha observado que al eliminarla mediante antibióticos se deteriora la respuesta inmunológica innata y adaptativa frente a infecciones respiratorias, con una producción pulmonar de interferones tipo I (IFN) alterada (31,32). Además, se ha establecido que diversos metabolitos microbianos de la microbiota intestinal son cruciales para la inmunidad, como los AGCC

y la desaminotirosina, un metabolito derivado de los flavonoides producido por la bacteria comensal *Clostridium orbiscindens*, que, tras su producción, se difunde sistémicamente y alcanza el tejido pulmonar, potenciando el sistema inmune innato (33).

DISBIOSIS PULMONAR EN EL EPOC Y MECANISMOS MOLECULARES

La microbiota de las vías respiratorias en condiciones fisiológicas se distribuye ampliamente a lo largo del tracto respiratorio superior e inferior y está constituida principalmente por los filos Bacteroidetes y Firmicutes, siendo *Prevotella*, *Streptococcus* y *Veillonella* los géneros más comunes (34, 35), y participa activamente en la regulación y defensa del sistema inmune del huésped (36). Sin embargo, en el contexto de la EPOC, la microbiota de las vías aéreas inferiores presenta alteraciones significativas respecto a la del tracto superior, caracterizadas por un incremento de proteobacterias, en especial del género *Haemophilus*, acompañado de una reducción de la abundancia de Bacteroidetes y Firmicutes, siendo *Prevotella* y *Veillonella* las especies más afectadas (37). En fases avanzadas de la enfermedad, estas modificaciones pueden incluso evolucionar hacia una marcada predominancia del género *Pseudomonas*, lo que refleja una disbiosis asociada a la evolución clínica de la EPOC (38).

De forma sinérgica, la disbiosis influye en procesos patológicos característicos de la EPOC, así como en sus exacerbaciones (39). En este contexto, se ha descrito que las Proteobacterias y Actinobacterias participan en la infiltración de neutrófilos, eosinófilos y células B en el tejido pulmonar, así como en la inflamación pulmonar mediada por Th17 (40). Los neutrófilos actúan liberando enzimas y péptidos capaces de escindir el colágeno en fragmentos, activar células inflamatorias y perpetuar la inflamación crónica. Dichas células pueden ingresar al parénquima pulmonar dañado en respuesta a quimioatrayentes como la interleucina (IL)-8, la quimioquina con motivo CXC (CXCL2), el leucotrieno B4 (LTB4) y la N-formilmetionil-leucil-fenilalanina (fMLP).

Paralelamente, los macrófagos son atraídos hacia los pulmones, lo que contribuye a la propagación de la inflamación mediante la liberación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), IL-8, quimioquinas CXC, péptido quimiotáctico de monocitos (MCP-1) y LTB₄, así como la producción de enzimas elastolíticas como MMP-2, MMP-9, MMP-12 y catepsinas K, L y S (41). Por otro lado, el sistema inmune, que constituye la primera línea de defensa del individuo, también puede verse afectado de múltiples maneras en la EPOC, entre ellas, errores en la producción de IL-22 e IL-17, activación de receptores tipo Toll (TLRs), alteraciones del moco y de la liberación de especies reactivas de oxígeno (EROS).

En este sentido, la producción de IL-22 e IL-17 conlleva la captación de neutrófilos, la síntesis de péptidos antimicrobianos y la expresión de moléculas de unión estrecha (42), mientras que los TLRs activados bajo estas circunstancias ocasionan la liberación de IL-5, IL-6, IL-3 e interferón gamma (IFN- γ), exacerbando la inflamación (43). Aunado a esto, el moco acumulado en las vías respiratorias ocasiona la proliferación de macrófagos y neutrófilos, limitando aún más la función pulmonar (44), asociado a su vez a la síntesis de EROS, las cuales provocan la depleción de oxígeno en la mucosa, desarrollando un ambiente anaeróbico propicio para el incremento de bacterias anaeróbicas como *Pseudomona aeruginosa*, asociada a fases avanzadas de la enfermedad y a altas tasas de mortalidad (45), además de afectar la función de fagocitosis de los macrófagos debido al incremento alterado de dichas especies (46).

En concordancia, Wang y col. (47) comprobaron que la abundancia de *Haemophilus* y *Moraxella* se correlacionaba con la activación de rutas inmunes específicas, incluyendo respuestas Th17 y la producción de citoquinas proinflamatorias, lo que contribuye a un estado de inflamación persistente y a un mayor riesgo de exacerbaciones. Similarmente, Leitao Filho y col. (48) llevaron a cabo un estudio en 102 pacientes ingresados por exacerbación aguda de EPOC, en el que descubrieron que la abundancia de *Staphylococcus* en las muestras de esputo se asociaba con una

mayor mortalidad a un año de la hospitalización, mientras que la abundancia de *Veillonella* se relacionaba con una mejor supervivencia, lo que indica un factor protector.

Así pues, este estado de disbiosis no solo desencadena las alteraciones observadas en la EPOC, sino que además se asocia a las exacerbaciones de la misma, principalmente a través de la depleción de las funciones inmunológicas de los macrófagos, el incremento en la colonización bacteriana vinculada a la señalización de los TLR, además de la acción de EROS y la inflamación crónica mediada por la infiltración de neutrófilos (49). En el contexto de estas exacerbaciones, Ghebre y col. (50) demostraron en un estudio prospectivo observacional con 105 individuos (32 pacientes asmáticos y 73 con EPOC) cómo diferentes entidades microbianas se correlacionan con respuestas inflamatorias específicas durante las exacerbaciones de la EPOC. Así, las Proteobacterias se asociaban principalmente con una inflamación de tipo neutrofilico y con niveles elevados de mediadores como IL-1 β , IL-6, IL-6R, TNF- α , TNF-R1, TNF-R2 y VEGF, mientras que la abundancia de Bacteroidetes favorece una inflamación eosinofílica junto con mediadores del tipo Th2, como IL-5, IL-13, CCL13, CCL17 y CCL26. En cambio, las Actinobacterias y Firmicutes se asociaban con una respuesta Th1, caracterizada por la producción de mediadores como CXCL10, CXCL11 e IFN- γ .

De esta manera, la evidencia indica que la disbiosis pulmonar desempeña un papel central en la fisiopatología y las exacerbaciones del EPOC, modulando respuestas inflamatorias específicas. Esto permite posicionar a la microbiota como marcador pronóstico y como blanco terapéutico potencial en el manejo de esta enfermedad.

DISBIOSIS INTESTINAL EN EL EPOC Y MECANISMOS MOLECULARES

Actualmente, la disbiosis intestinal se considera un componente importante de la fisiopatología de la EPOC (51, 52). Esta se relaciona con un estado fisiológico alterado, en el que destacan

la inflamación o el aumento de la permeabilidad intestinal transepitelial, que participan en la patogénesis de diversas patologías, incluidas las pulmonares (53).

Un punto común entre la disbiosis intestinal y la EPOC es el hábito tabáquico, ya que el humo del cigarrillo no solo exacerba la respuesta inflamatoria pulmonar, sino que también puede inducir disbiosis intestinal. De hecho, en un estudio realizado en ratones se analizaron los cambios en el microbioma intestinal tras la exposición al cigarrillo, y se observó un patrón de disbiosis intestinal similar al observado en muestras intestinales de pacientes con EPOC estadio GOLD 4, donde, en particular, se registró una disminución de Actinobacteria, Alphaproteobacteria, Clostridia, Gammaproteobacteria y Verrucomicrobiae, y un aumento de Bacteroidia y Bacilli en el microbioma intestinal humano (54). En otro estudio realizado en ratones que fueron expuestos al humo del cigarrillo una vez al día durante 72 días consecutivos, se evidenció que los metabolitos propios de las bacterias intestinales tales como iso-AGCC, ácido valérico y ácido isovalérico, que permiten mantener la homeostasis intestinal y regular la función de las células inmunes, se encontraban disminuidos significativamente, lo que se acompañó de una disminución en la población *Bifidobacterium* y además de un aumento del pH del ciego (55).

Ahora bien, la disbiosis intestinal puede provocar un aumento de la permeabilidad intestinal, lo que incrementa el riesgo de translocación bacteriana intestinal y la consecuente transferencia de LPS. Estos, al encontrarse en la circulación sistémica, son capaces de interactuar con TLRs en órganos distantes del intestino, entre ellos el pulmón. Una vez que se unen a los TLR, se desencadena una cascada de señalización que culmina en la activación del inflamasoma NLRP3, una proteína de la familia de los receptores de dominio de unión a nucleótidos de oligomerización (NOD). Este inflamasoma promueve el reclutamiento de células inflamatorias y regula la respuesta inmunitaria tanto en el tracto gastrointestinal como en el pulmón (51,56). Dicho ensamblaje y la activación

del complejo inflamasoma NLRP3 dan como resultado la escisión proteolítica y maduración de la procaspasa-1 a caspasa-1, la cual escinde y genera las formas activas de IL-1 β e IL-18. Estas son mediadores proinflamatorios que conllevan daño y muerte celular; este proceso está ampliamente relacionado con el desarrollo de la inflamación de las vías respiratorias en pacientes con EPOC (57).

Por otro lado, en la disbiosis intestinal en pacientes con EPOC es característico que se reduzca la producción de AGCC tales como el butirato, el acetato y el propionato, los cuales normalmente regulan la función inmunológica y la inflamación a través de la modulación de células inmunes innatas y adaptativas, mediante la activación de receptores acoplados a proteínas G (GPCR) y la inhibición de histonas desacetiladas (HDAC) (58,59). A su vez, la disminución de los AGCC favorece la permeabilidad intestinal, lo que también permite el paso de productos bacterianos, como LPS, al torrente sanguíneo, activando los TLRs y la vía de señalización del factor nuclear kappa B (NF- κ B), partícipe fundamental de la inflamación y de la respuesta inmune innata, lo que promueve la inflamación sistémica y pulmonar (60).

Particularmente, la vía de señalización NF- κ B es un complejo de transcripción que, en condiciones basales, permanece inactivo en el citoplasma, unido a proteínas inhibitoras, pero puede activarse por productos biológicos, como TNF α e IL-1 β , o por productos microbianos, como los LPS. Estos estímulos promueven la vía mediante fosforilación por las quinasas IKK, que promueven la translocación nuclear de NF- κ B, y una vez en el núcleo, inducen la transcripción de genes proinflamatorios, como citocinas IL-6, TNF α , quimiocinas, moléculas de adhesión y enzimas como ciclooxigenasa-2 (COX-2) y óxido nítrico sintasa inducible (INOS), que perpetúan un ambiente inflamatorio, lo que contribuye a la persistencia del infiltrado inflamatorio, daño tisular y remodelado patológico (61).

Como consecuencia de este estado inflamatorio crónico, se observa un deterioro de la función

mitocondrial en biopsias bronquiales de pacientes con EPOC, en particular en macrófagos alveolares y células epiteliales de las vías respiratorias, lo que se extiende al compromiso de la función respiratoria mitocondrial y conduce a una ineficiencia en la producción energética celular. Dichas alteraciones ocasionan un potencial de membrana mitocondrial más bajo, cambios en las actividades del complejo mitocondrial, síntesis disminuida de ATP, amortiguamiento ineficiente de Ca^{2+} , producción aumentada de EROS, dinámica mitocondrial alterada o liberación de factores proapoptóticos (62,63). En los pacientes con EPOC se han observado de manera alarmante daños y mutaciones en el ADN mitocondrial, que comprometen la síntesis de proteínas mitocondriales y la función respiratoria y, además, se relacionan con manifestaciones sistémicas de la EPOC, como la disfunción del músculo esquelético y las comorbilidades cardiovasculares, lo que aumenta el impacto de la enfermedad (64).

Así pues, la disfunción mitocondrial actúa como un catalizador que promueve la senescencia celular y la remodelación tisular, características importantes de la EPOC, ya que la acumulación excesiva de mitocondrias dañadas inhibe los mecanismos de crecimiento y reparación celulares. Estas células senescentes, dotadas de citocinas proinflamatorias y metaloproteinasas de matriz, contribuyen a la remodelación de las vías respiratorias, lo que podría agravar el deterioro de la función pulmonar y, así, aumentar la susceptibilidad a las exacerbaciones de la EPOC (65). Aunado a esto, las mitocondrias disfuncionales exhiben fragmentación y despolarización de la membrana, producen una mayor cantidad de EROS y liberan proteínas proapoptóticas, lo que, finalmente, activa la vía de muerte celular mitocondrial (66). De esta forma, la inflamación sistémica y local pulmonar mediada por la disbiosis intestinal puede contribuir a la disfunción mitocondrial de las células del parénquima pulmonar y, por lo tanto, agravar los procesos etiopatogénicos propios de la EPOC.

MICROBIOTA COMO DIANA TERAPÉUTICA EN EL EPOC

El tratamiento del EPOC tiene como objetivo evitar el deterioro de la función pulmonar, a la vez que permite mejorar los síntomas y las complicaciones, optimizando el pronóstico del paciente (67). Con base en ello, se han diseñado algoritmos que contribuyen a alcanzar dicho objetivo, teniendo en cuenta el estado del paciente. Como terapia establecida, se incluye el uso de fármacos inhalados, como agonistas beta-2 adrenérgicos de acción prolongada (LABA), antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA) y corticosteroides, así como de fármacos de acción sistémica, como antibióticos, especialmente macrólidos, en casos específicos, y de terapia biológica. Estos se utilizan en conjunto o en monoterapia, según las necesidades del paciente, en función de los síntomas presentes, las comorbilidades o las posibles complicaciones (68). De forma complementaria, la intervención no farmacológica incluye la abstinencia tabáquica, la vacunación y la rehabilitación pulmonar personalizada, con el fin de lograr un manejo integral de la enfermedad (69).

Sin embargo, el manejo convencional no detiene la progresión de la enfermedad; por ello, resultan necesarios la investigación y el desarrollo de dianas terapéuticas innovadoras. En este contexto, el reciente entendimiento de la interacción entre el eje intestino-pulmón y la disbiosis en la EPOC representa una estrategia terapéutica alentadora basada en la modulación de la microbiota (70; Figura 1). El propósito de esta nueva vía terapéutica no se limita a controlar la sintomatología y a disminuir la inflamación pulmonar, sino que también busca restaurar la eubiosis y la integridad de la barrera intestinal para modificar el curso de la enfermedad. Para tal efecto, se han explorado diversas intervenciones, como el uso de probióticos, prebióticos y simbióticos; el trasplante de microbiota fecal (TMF); y las intervenciones dietéticas (71–73).

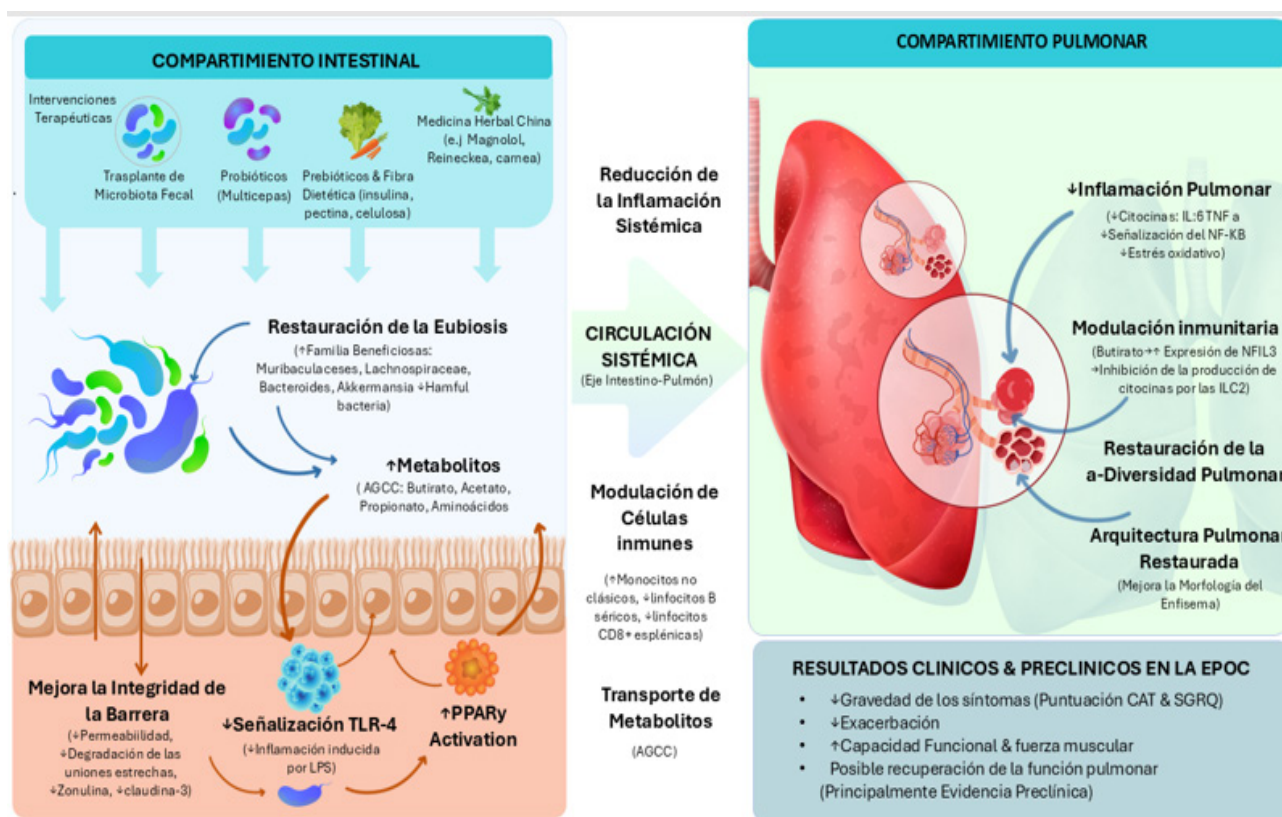


Figura 1. Modulación del eje intestino-pulmón en la EPOC. Las terapias emergentes dirigidas a la microbiota (probióticos, prebióticos, dieta, fitoterapia y trasplante de microbiota Fecal) buscan modificar el curso de la enfermedad. Al restaurar la eubiosis e incrementar los metabolitos beneficiosos, estas intervenciones modulan la respuesta inmune sistémica, atenúan la inflamación pulmonar y mejoran la sintomatología clínica, ofreciendo una diana terapéutica innovadora a la espera de mayor validación clínica. **Abreviaturas:** TLR: receptores tipo Toll; PPAR: receptores activados por proliferadores de peroxisomas; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CAT y SGRQ: escalas de evaluación clínica; AGCC: ácidos grasos de cadena corta; NFIL3: factor nuclear regulado por interleucina 3; ILC2: células linfoides innatas tipo 2; LPS: lipopolisacáridos; IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral; NF-kB: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas

Recientemente, el TMF ha surgido como una vía de tratamiento emergente que abarca enfermedades neurológicas (71), neoplasias malignas (72), condiciones crónicas (73,74), afecciones metabólicas (75) y trastornos respiratorios (76), pero actualmente solo está autorizado para prevenir la infección recurrente por *Clostridium difficile* (77). Los hallazgos iniciales se realizaron en modelos murinos con EPOC inducida por humo de cigarrillo, un primer estudio reveló que, mediante el TMF que *P. goldsteinii* optimiza las funciones mitocondriales y ribosomales de los enterocitos, restituye la actividad de los aminoácidos séricos,

disminuye la inflamación intestinal y detiene la inflamación pulmonar, a causa del LPS producto de dicha bacteria, a través de la inhibición de la vía de señalización del TLR- 4 (78).

De manera similar, en otra investigación, el TMF redujo el enfisema y el compromiso de la función respiratoria. Asimismo, moduló la inmunidad sistémica al incrementar los monocitos no clásicos sanguíneos y atenuar las células B séricas y las células dendríticas CD8+ esplénicas. Además, el TMF logró la transferencia exitosa de bacterias de las familias *Muribaculaceae*,

Desulfovibrionaceae y *Lachnospiraceae*, lo que corrigió la disbiosis intestinal y atenuó los síntomas de la EPOC (79). La evidencia anterior sugiere que el TMF es una vía terapéutica potencial para la EPOC; no obstante, se requieren más investigaciones para comprobar si estas bacterias o sus metabolitos tendrían una respuesta similar en la fase clínica.

Por otra parte, según un estudio epidemiológico que analizó los datos de la NHANES del 2007 al 2012, la ingesta de probióticos, prebióticos o yogur disminuye la incidencia de EPOC en un 25%, lo que indica que la variación de la microbiota intestinal reduce el riesgo de desarrollar EPOC (80). En este sentido, se han realizado múltiples ensayos preclínicos en modelos murinos con EPOC y en células humanas *in vitro*, que han demostrado la eficacia de los probióticos para restaurar la función pulmonar. Se ha demostrado que la ingesta de probióticos puede disminuir la inflamación pulmonar (81), mitigar los niveles de citocinas inflamatorias (81–85), reducir el estrés oxidativo (86), restaurar la α -diversidad pulmonar (87), recuperar la eubiosis intestinal (84), aumentar los niveles de ácidos grasos intestinales (85) y aliviar el enfisema pulmonar (87).

Con base en la evidencia experimental, un estudio evaluó la suplementación con probióticos en veteranos con EPOC a largo plazo desencadenada por gas mostaza; si bien no tuvo un impacto notable en los marcadores inflamatorios ni en los indicadores de la función respiratoria, el tratamiento redujo de forma significativa la severidad de los síntomas, cuantificada mediante la prueba de valoración de la EPOC (CAT) (88). De igual modo, la administración de un suplemento probiótico multicepa aumentó la fuerza muscular y restableció la capacidad funcional en hombres de la tercera edad con EPOC. Asimismo, disminuyó significativamente los marcadores zonulina, claudina-3 y la proteína C reactiva, optimizando la permeabilidad intestinal y atenuando la inflamación sistémica (88). En contraste, otro estudio mostró que un probiótico de múltiples cepas no modificó la composición de la microbiota fecal en personas con EPOC que recibían terapia antibiótica (90).

En cuanto a los prebióticos, un estudio piloto de 4 semanas en individuos con EPOC evidenció que la suplementación con inulina tiene el potencial de minimizar las exacerbaciones y mejorar el cuadro clínico, evaluado mediante el Cuestionario respiratorio de St Georges (SGRQ) y la CAT, siendo esta última significativamente distinta respecto al grupo placebo. En cuanto a la composición de la microbiota intestinal, no se observaron variaciones en la diversidad α tras el consumo de inulina, pero sí una mayor abundancia del género *Bacteroides* (79). Por el contrario, en otro ensayo exploratorio en el que se administró fibra prebiótica durante 3 meses a pacientes con EPOC, no se observaron efectos significativos sobre la heterogeneidad de la microbiota intestinal ni sobre los marcadores inflamatorios en comparación con el grupo de control (91). Al comparar la evidencia, se destaca la urgencia de realizar investigaciones más rigurosas para identificar con mayor eficacia las cepas, decodificar los mecanismos específicos que interactúan con el eje instinto-pulmón en la EPOC y comprobar la robustez de los hallazgos en cohortes multicéntricas y heterogéneas.

La comprensión del impacto de la alimentación en la salud pulmonar ha impulsado el desarrollo de nuevas intervenciones preventivas y terapéuticas para la EPOC (92). Así pues, se ha observado una asociación inversa entre el consumo de fibra y la EPOC (93–96). De igual modo, la evidencia epidemiológica respalda el efecto positivo de la ingesta de fibra sobre la función respiratoria y la EPOC (97,98). Vinculado al concepto, en modelos animales de enfisema, la administración de fibras fermentables (pectina) y no fermentables (celulosa) disminuyó la infiltración de células inmunes y citocinas inflamatorias, contrarrestando la inflamación y las alteraciones morfológicas pulmonares. Estos efectos se vincularon con la supresión de *Lactobacillaceae*, *Deffluvitaleaceae* y *Oscillospiraceae*; la proliferación de *Bacteroidetes*, *Akkermansia* y *Alphaproteobacteria*; y una mayor proporción de acetato, propionato y butirato, metabolitos asociados a efectos antiinflamatorios (99). Entre ellos, el butirato ha demostrado potenciar la expresión del factor nuclear regulado por interleucina 3 (NFIL3) e inhibir la producción de

citocinas en células linfoides innatas tipo 2 (ILC2), encargadas de regular la remodelación fibrótica de la vía aérea y las respuestas inflamatorias en la EPOC (100). Aunque se ha evidenciado que los diversos tipos de fibra dietética podrían modificar la progresión de la degeneración de la función pulmonar, la falta de ensayos clínicos que confirmen estos efectos subraya la necesidad de considerar con mayor detenimiento la dieta como estrategia complementaria en pacientes con EPOC.

Desde otra perspectiva, los principios activos de la fitoterapia china presentan propiedades inmunomoduladoras y antioxidantes potencialmente significativas para la prevención y el tratamiento de enfermedades respiratorias (101). Diversas estrategias de intervención con compuestos herbales han demostrado ser capaces de restaurar tanto la función pulmonar como la eubiosis intestinal. Al respecto, un estudio preclínico evaluó el efecto de la decocción de *Sangju Qingjie* (SJQJD), un remedio herbal chino, en modelos murinos con EPOC y reveló que el SJQJD restauró la arquitectura pulmonar y atenuó la respuesta inflamatoria al inhibir la liberación de factores proinflamatorios, como la IL-6 y el TNF α . Asimismo, restauró el equilibrio de la microbiota al reducir la población de bacterias nocivas, como las de la familia Mycoplasmataceae, y al fomentar el crecimiento de bacterias beneficiosas, como las de las familias Bacillaceae, Microbacteriaceae, Enterobacteriaceae y Streptomycetaceae (102). Análogamente, el extracto de *Reineckea carnea* restauró la eubiosis intestinal y suprimió la vía de señalización del NF- κ B, lo que redujo la inflamación pulmonar y restauró la morfología pulmonar en ratones con EPOC (103). Asimismo, el magnolol optimizó significativamente la función respiratoria en modelos murinos con EPOC, al disminuir la permeabilidad entérica y la degradación de las proteínas de unión estrecha, mediante la activación del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR γ) (104). Por otra parte, un ensayo clínico evaluó el efecto de los gránulos compuestos a base de gusano de seda Caoshi en pacientes con EPOC estable. Si bien el tratamiento no demostró un efecto favorable sobre la función pulmonar medida por FEV1 y

FVC, se evidenció una disminución significativa de los síntomas en comparación con el grupo de control, determinada mediante el cuestionario SGRQ, lo que sugiere una conexión indirecta con la microbiota intestinal (105). No obstante, no se identificó el mecanismo preciso mediante el cual los gránulos de gusano de seda influyen en las bacterias, ni cómo dichas modificaciones se manifestaron en el alivio clínico. Sin embargo, la evidencia anterior confirma que la modulación del eje intestino-pulmón es una diana terapéutica con resultados preclínicos prometedores, con la expectativa de lograr la transición del laboratorio a la aplicación clínica, para proporcionar a las personas con EPOC opciones terapéuticas que mejoren su calidad de vida y reduzcan la carga de la enfermedad.

CONCLUSIONES

La evidencia actual posiciona a la microbiota tanto pulmonar como intestinal como un componente central en la fisiopatología de la EPOC, con implicaciones directas en la progresión de la enfermedad, la frecuencia de exacerbaciones y el desarrollo de manifestaciones sistémicas. La disbiosis observada en pacientes con EPOC altera profundamente la homeostasis inmunológica, favoreciendo un estado inflamatorio crónico que compromete la función mitocondrial, acelera la senescencia celular y contribuye al deterioro estructural del parénquima pulmonar. Estos hallazgos permiten entender la EPOC no solo como una enfermedad respiratoria, sino también como una condición multisistémica influida por el equilibrio microbiano del huésped. La interacción entre el eje intestino-pulmón, la activación de vías inflamatorias como NF- κ B y NLRP3, y la alteración de metabolitos bacterianos clave refuerza la necesidad de abordar la enfermedad desde una perspectiva más integradora y molecular.

En este contexto, la modulación de la microbiota emerge como una estrategia terapéutica prometedora, capaz de complementar los tratamientos convencionales y de modificar potencialmente el curso clínico de la EPOC. Intervenciones como el uso de probióticos,

prebióticos y simbióticos, así como el trasplante de microbiota fecal, han mostrado efectos beneficiosos en modelos preclínicos, que incluyen la restauración de la eubiosis, la reducción de la inflamación pulmonar y la mejora de la función mitocondrial. Sin embargo, su aplicación clínica aún se encuentra en fase exploratoria. Es imperativo desarrollar estudios clínicos multicéntricos, con diseños robustos y seguimiento longitudinal, que permitan validar la eficacia, la seguridad y la aplicabilidad de estas estrategias en poblaciones diversas. Solo a través de esta evidencia podremos establecer con claridad el papel de la microbiota como diana terapéutica en el manejo integral de la EPOC.

LISTA DE ABREVIATURAS

ADN: ácido desoxirribonucleico
 AGCC: Ácidos Grasos de Cadena Corta
 ARNr: ácido ribonucleico ribosomal
 ATP: adenosina trifosfato
 Ca: Calcio
 CAT: Prueba de valoración de la EPOC
 CCL13: Ligando 13 de quimiocina con motivo CC
 CCL17: Ligando 17 de quimiocina con motivo CC
 CCL26: Ligando 26 de quimiocina con motivo CC
 CD8: linfocitor T citotóxicos
 COX-2: ciclooxigenasa-2
 CXC: Quimiocinas con motivo CXC
 CXCL2: Ligando 2 de quimiocina con motivo CXC
 CXCL10: Ligando 10 de quimiocina con motivo CXC
 CXCL11: Ligando 11 de quimiocina con motivo CXC
 EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 EROS: Especies reactivas de oxígeno
 FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo

fMLP: N-formilmetionil-leucil-fenilalanina
 FVC: Capacidad Vital Forzada
 GPCRS: receptores acoplados a proteína G
 HDACS: histona desacetilasas
 IFN: interferones tipo 1
 IFN- γ : interferón gamma
 IKK: I kappa B quinasa
 IL-1 β : interleucina-1 beta
 IL-3: interleucina 3
 IL-5: interleucina 5
 IL-6: interleucina 6
 IL-6R: receptor de la interleucina 6
 IL-8: interleucina 8
 IL-13: interleucina 13
 IL-17: interleucina 17
 IL-22: interleucina 22
 ILC2: citocinas en células linfoides innatas tipo 2
 INOS: óxido nítrico sintasa inducible
 Iso-AGCC: Isoácidos grasos de cadena corta
 LABA: agonistas beta-2 adrenérgicos de acción prolongada
 LAMA: antagonistas muscarínicos de acción prolongada
 LPS: lipopolisacáridos
 LTB4: Leucotrieno B4
 MCP-1: Péptido Quimiotáctico de Monocitos 1
 MMP-2: Metaloproteinasas de matriz-2
 MMP-9: Metaloproteinasas de matriz-9
 MMP-12: Metaloproteinasas de matriz-12
 NF-K β : factor nuclear kappa beta
 NFIL3: factor nuclear regulado por interleucina 3
 NHANES: Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición
 NLRP3: receptor tipo NOD familia 3
 NOD: Receptores tipo dominio de oligomerización de unión a nucleótidos
 PPAR γ : receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas
 SGRQ: Cuestionario respiratorio de St Georges
 SJQJD: decocción de Sangju Qingjie
 Th1: Linfocitos T Helper 1

Th2: Linfocitos T Helper 2
 Th17: linfocitos T helper 17
 TLRs: receptores tipo Toll
 TMF: Trasplante de microbiota fecal
 TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral Alfa
 TNF-R1: Receptor 1 del factor de necrosis tumoral
 TNF-R2: Receptor 2 del factor de necrosis tumoral
 VEGF: Factor de Crecimiento Endotelial Vascular

REFERENCIAS

- O'Reilly S. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Lifestyle Med.* 2017;11(4):296-302.
- Safiri S, Carson-Chahhoud K, Noori M, Nejadghaderi SA, Sullman MJM, Ahmadian Heris J, et al. Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ.* 2022;378:e069679.
- Ruvuna L, Sood A. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med.* 2020;41(3):315-27.
- Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *The Lancet.* 2003;361(9356):449-56.
- Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2007;356(8):775-89.
- Singh D, Roche N, Halpin D, Agusti A, Wedzicha JA, Martinez FJ. Current Controversies in the Pharmacological Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(5):541-9.
- Singh D. Pharmacological treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 2021;26(7):643-51.
- Agustí A, Hogg JC. Update on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Drazen JM, editor. *N Engl J Med.* 26 de septiembre de 2019;381(13):1248-56.
- Ogunrinola GA, Oyewale JO, Oshamika OO, Olasehinde GI. The Human Microbiome and Its Impacts on Health. *Int J Microbiol.* 2020;2020:1-7.
- Bowerman KL, Rehman SF, Vaughan A, Lachner N, Budden KF, Kim RY, et al. Disease-associated gut microbiome and metabolome changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Commun.* 18 de noviembre de 2020;11(1):5886.
- Sin D, Sze M, Hogg J. Bacterial microbiome of lungs in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;229.
- Yi X, Gao J, Wang Z. The human lung microbiome—A hidden link between microbes and human health and diseases. *iMeta.* 2022;1(3):e33.
- Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, Huffnagle GB. The Microbiome and the Respiratory Tract. *Annu Rev Physiol.* 2016;78(1):481-504.
- Pattaroni C, Watzenboeck ML, Schneidegger S, Kieser S, Wong NC, Bernasconi E, et al. Early-Life Formation of the Microbial and Immunological Environment of the Human Airways. *Cell Host Microbe.* 2018;24(6):857-865.e4.
- Dickson RP, Erb-Downward JR, Freeman CM, McCloskey L, Beck JM, Huffnagle GB, et al. Spatial Variation in the Healthy Human Lung Microbiome and the Adapted Island Model of Lung Biogeography. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(6):821-30.
- Huffnagle GB, Dickson RP, Lukacs NW. The respiratory tract microbiome and lung inflammation: a two-way street. *Mucosal Immunol.* 2017;10(2):299-306.
- Mathieu E, Escribano-Vázquez U, Descamps D, Cherbuy C, Langella P, Riffault S, et al. Paradigms of Lung Microbiota Functions in Health and Disease, Particularly in Asthma. *Front Physiol.* 2018;9:1168.
- O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep.* 2006;7(7):688-93.
- Borchers MT, Lau GW, Dela Cruz CS. Editorial: Outsmarting the Host: How Bacterial Pathogens Modulate Immune Responses in the Lung. *Front Immunol.* 2021;11:629491.
- Yagi K, Huffnagle GB, Lukacs NW, Asai N. The Lung Microbiome during Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10872.
- Sommariva M, Le Noci V, Bianchi F, Camelliti S, Balsari A, Tagliabue E, et al. The lung microbiota: role in maintaining pulmonary immune homeostasis and its implications in cancer development and therapy. *Cell Mol Life Sci.* 2020;77(14):2739-49.
- Charlson ES, Bittinger K, Haas AR, Fitzgerald AS, Frank I, Yadav A, et al. Topographical Continuity

- of Bacterial Populations in the Healthy Human Respiratory Tract. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(8):957-63.
23. 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 Healthy Individuals. *Ravel J*, editor. *mBio*. 2015;6(2):e00037-15.
 24. Morris A, Beck JM, Schloss PD, Campbell TB, Crothers K, Curtis JL, et al. Comparison of the Respiratory Microbiome in Healthy Nonsmokers and Smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(10):1067-75.
 25. King CH, Desai H, Sylvestsky AC, LoTempio J, Ayanyan S, Carrie J, et al. Baseline human gut microbiota profile in healthy people and standard reporting template. *Goel A*, editor. *PloS One*. 2019;14(9):e0206484.
 26. Gibiino G, De Siena M, Sbrancia M, Binda C, Sambri V, Gasbarrini A, et al. Dietary Habits and Gut Microbiota in Healthy Adults: Focusing on the Right Diet. A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13):6728.
 27. Zhao G, Xie L, Wu Y, Wang B, Teng W, Sun Z, et al. Effects of urbanization and lifestyle habits on the intestinal microbiota of adolescents in eastern China—*Front Microbiol*. 2023;14:989303.
 28. Senghor B, Sokhna C, Ruimy R, Lagier JC. Gut microbiota diversity according to dietary habits and geographical provenance. *Hum Microbiome J*. 2018;7-8:1-9.
 29. Kho ZY, Lal SK. The Human Gut Microbiome – A Potential Controller of Wellness and Disease. *Front Microbiol*. 2018;9:1835.
 30. Guillot CC. Microbiota pulmonar y el eje intestino-pulmón. *Rev Cuba Pediatría [Internet]*. 1 de octubre de 2021;93(4).
 31. Antunes KH, Fachi JL, de Paula R, da Silva EF, Pral LP, dos Santos AA, et al. Microbiota-derived acetate protects against respiratory syncytial virus infection through a GPR43-type I interferon response. *Nat Immunol*. 2019;20(5):698–708.
 32. Bradley KC, Finsterbusch K, Schnepf D, Crotta S, Llorian M, Davidson S, et al. Microbiota-driven tonic interferon signals in lung stromal cells protect from influenza virus infection. *Cell Rep*. 2019;28(1):245–256.e4.
 33. Sencio V, Machado MG, Trottein F. The lung–gut axis during viral respiratory infections: the impact of gut dysbiosis on secondary disease outcomes. *Mucosal Immunol*. 2021;14(2):296-304.
 34. Whiteside SA, McGinniss JE, Collman RG. The lung microbiome: progress and promise. *J Clin Invest*. 2021;131(15):e150473.
 35. Costa AN, Costa FMD, Campos SV, Salles RK, Athanazio RA. The pulmonary microbiome: challenges of a new paradigm. *J Bras Pneumol*. 2018;44(5):424-32.
 36. Belkaid Y, Hand TW. Role of the Microbiota in Immunity and Inflammation. *Cell*. 2014;157(1):121-41.
 37. Millares L, Monso E. The Microbiome in COPD: Emerging Potential for Microbiome-Targeted Interventions. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:1835-45.
 38. Garcia-Nuñez M, Millares L, Pomares X, Ferrari R, Pérez-Brocal V, Gallego M, et al. Severity-Related Changes of Bronchial Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Munson E*, editor. *J Clin Microbiol*. 2014;52(12):4217-23.
 39. Wang Z, Bafadhel M, Haldar K, Spivak A, Mayhew D, Miller BE, et al. Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations. *Eur Respir J*. abril de 2016;47(4):1082-92.
 40. Dima E, Kyriakoudi A, Kaponi M, Vasileiadis I, Stamou P, Koutsoukou A, et al. The lung microbiome dynamics between stability and exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Current perspectives. *Respir Med*. 2019;157:1-6.
 41. Aldonyte R, Bagdonas E, Raudoniute J, Bruzauskaite I. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;995.
 42. Sharan R, Perez-Cruz M, Kervoaze G, Gosset P, Weynants V, Godfroid F, et al. Interleukin-22 protects against non-typeable *Haemophilus influenzae* infection: alteration during chronic obstructive pulmonary disease. *Mucosal Immunol*. 2017;10(1):139-49.
 43. Zeng Q, Jewell CM. Directing toll-like receptor signaling in macrophages to enhance tumor immunotherapy. *Curr Opin Biotechnol*. 2019;60:138-45.
 44. Pritchard MF, Powell LC, Menzies GE, Lewis PD, Hawkins K, Wright C, et al. A New Class of Safe Oligosaccharide Polymer Therapy To Modify the Mucus Barrier of Chronic Respiratory Disease. *Mol Pharm*. 2016;13(3):863-72.
 45. Deshpande R, Zou C. *Pseudomonas aeruginosa*-induced cell death in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):5356.
 46. Hall CJ, Sanderson LE, Crosier KE, Crosier PS. Mitochondrial metabolism, reactive oxygen species,

- and macrophage function-fishing for insights. *J Mol Med*. 2014;92(11):1119-28.
47. Wang Z, Maschera B, Lea S, Kolsum U, Michalovich D, Van Horn S, et al. Airway host-microbiome interactions in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2019;20(1):113.
 48. Leitao Filho FS, Alotaibi NM, Ngan D, Tam S, Yang J, Hollander Z, et al. Sputum Microbiome Is Associated with 1-Year Mortality after Chronic Obstructive Pulmonary Disease Hospitalizations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(10):1205-13.
 49. Aldonyte R, Bagdonas E, Raudoniute J, Bruzauskaite I. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;995.
 50. Ghebre MA, Pang PH, Diver S, Desai D, Bafadhel M, Haldar K, et al. Biological exacerbation clusters demonstrate asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap with distinct mediator and microbiome profiles. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(6):2027-2036.e12.
 51. Qu L, Cheng Q, Wang Y, Mu H, Zhang Y. COPD and Gut-Lung Axis: How Microbiota and Host Inflammasome Influence COPD and Related Therapeutics. *Front Microbiol*. 2022;13:868086.
 52. De Nuccio F, Piscitelli P, Toraldo DM. Gut-lung Microbiota Interactions in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Potential Mechanisms Driving Progression to COPD and Epidemiological Data. *Lung*. 2022;200(6):773-81.
 53. Lee SH, Kim J, Kim NH, Kim OH, Shon CH, Kim SJ, et al. Gut microbiota composition and metabolite profiling in smokers: a comparative study between emphysema and asymptomatic individuals with therapeutic implications. *Thorax*. 2023;78(11):1080-9.
 54. Laiman V, Chuang HC, Lo YC, Yuan TH, Chen YY, Heriyanto DS, et al. Cigarette smoke-induced dysbiosis: comparative analysis of lung and intestinal microbiomes in COPD mice and patients. *Respir Res*. 2024;25(1):204.
 55. Wang L, Pelgrim CE, Peralta Marzal LN, Korver S, Van Ark I, Leusink-Muis T, et al. Changes in intestinal homeostasis and immunity in a cigarette smoke- and LPS-induced murine model for COPD: the lung-gut axis. *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol*. 2022;323(3):L266-80.
 56. Song X, Dou X, Chang J, Zeng X, Xu Q, Xu C. The role and mechanism of gut-lung axis mediated bidirectional communication in the occurrence and development of chronic obstructive pulmonary disease. *Gut Microbes*. 2024;16(1):2414805.
 57. Donovan C, Liu G, Shen S, Marshall JE, Kim RY, Alemao CA, et al. The role of the microbiome and the NLRP3 inflammasome in the gut and lung. *J Leukoc Biol*. 2020;108(3):925-35.
 58. Zhang D, Jian YP, Zhang YN, Li Y, Gu LT, Sun HH, et al. Short-chain fatty acids in diseases. *Cell Commun Signal*. 2023;21(1):212.
 59. Yao Y, Cai X, Fei W, Ye Y, Zhao M, Zheng C. The role of short-chain fatty acids in immunity, inflammation and metabolism. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(1):1-12.
 60. Song W, Yue Y, Zhang Q. Imbalance of gut microbiota is involved in the development of chronic obstructive pulmonary disease: A review. *Biomed Pharmacother*. 2023;165:115150.
 61. Mao H, Zhao X, Sun S cong. NF-κB in inflammation and cancer. *Cell Mol Immunol*. 2025;22(8):811-39.
 62. Mumby S, Adcock IM. Recent evidence from omic analysis for redox signalling and mitochondrial oxidative stress in COPD. *J Inflamm*. 2022;19(1):10.
 63. Aghapour M, Remels AHV, Pouwels SD, Bruder D, Hiemstra PS, Cloonan SM, et al. Mitochondria: at the crossroads of regulating lung epithelial cell function in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol*. 2020;318(1):L149-64.
 64. Li CL, Liu SF. Cellular and Molecular Biology of Mitochondria in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Mol Sci*. 2024;25(14):7780.
 65. Li CL, Liu SF. Cellular and Molecular Biology of Mitochondria in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Mol Sci*. 2024;25(14):7780.
 66. Fan X, Dong T, Yan K, Ci X, Peng L. PM2.5 increases susceptibility to acute exacerbation of COPD via NOX4/Nrf2 redox imbalance-mediated mitophagy. *Redox Biol*. 2023;59:102587.
 67. 2025 GOLD Report [Internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. Disponible en: <https://goldcopd.org/2025-gold-report/>
 68. Kahnert K, A. Jörres R, Behr J, Welte T. The Diagnosis and Treatment of COPD and Its Comorbidities. *Dtsch Arztebl Int*. 2023;120(25):434-44.
 69. Troosters T, Janssens W, Demeyer H, Rabinovich RA. Pulmonary rehabilitation and physical interventions. *Eur Respir Rev*. 2023;32(168):220222.
 70. Alswat AS. The Influence of the Gut Microbiota on Host Health: A Focus on the Gut-Lung Axis and Therapeutic Approaches. *Life*. 2024;14(10):1279.
 71. Ahmadi S, Hasani A, Khabbaz A, Poortahmasbe V, Hosseini S, Yasdchi M, et al. Dysbiosis and fecal microbiota transplant: Contemplating progress

- in health, neurodegeneration and longevity. *Biogerontology*. 2024;25(6):957-83.
72. Davar D, Dzutsev AK, McCulloch JA, Rodrigues RR, Chauvin JM, Morrison RM, et al. Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients. *Science*. 2021;371(6529):595-602.
 73. Fang H, Hou Q, Zhang W, Su Z, Zhang J, Li J, et al. Fecal Microbiota Transplantation Improves Clinical Symptoms of Fibromyalgia: An Open-Label, Randomized, Nonplacebo-Controlled Study. *J Pain*. 2024;25(9):104535.
 74. Gopalarathinam R, Sankar R, Zhao SS. Role of Anti-Inflammatory Diet and Fecal Microbiota Transplant in Psoriatic Arthritis. *Clin Ther*. 2024;46(7):588-96.
 75. Zecheng L, Donghai L, Runchuan G, Yuan Q, Qi J, Yijia Z, et al. Fecal microbiota transplantation in obesity metabolism: A meta analysis and systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;202:110803.
 76. Zhang D, Zhang Z, Liao L, Dong B, Xiong X, Qin X, et al. Impact of fecal microbiota transplantation on lung function and gut microbiome in an ARDS rat model: A multi-omics analysis including 16S rRNA sequencing, metabolomics, and transcriptomics. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2025;39:03946320251333982.
 77. Cymbal M, Chatterjee A, Baggott B, Auron M. Management of *Clostridioides difficile* Infection: Diagnosis, Treatment, and Future Perspectives. *Am J Med*. 2024;137(7):571-6.
 78. Lai HC, Lin TL, Chen TW, Kuo YL, Chang CJ, Wu TR, et al. Gut microbiota modulates COPD pathogenesis: role of anti-inflammatory *ParaBacteroides goldsteinii* lipopolysaccharide. *Gut*. 2022;71(2):309-21.
 79. Budden KF, Shukla SD, Bowerman KL, Vaughan A, Gellatly SL, Wood DLA, et al. Faecal microbial transfer and complex carbohydrates mediate protection against COPD. *Gut*. 2024;73(5):751-69.
 80. Hong Y, Luo T. The potential protective effects of probiotics, prebiotics, or yogurt on chronic obstructive pulmonary disease: Results from NHANES 2007–2012. *Food Sci Nutr*. 2024;12(10):7233-41.
 81. Carvalho JL, Miranda M, Fialho AK, Castro-Faria-Neto H, Anatriello E, Keller AC, et al. Oral feeding with probiotic *Lactobacillus rhamnosus* attenuates cigarette smoke-induced COPD in C57Bl/6 mice: Relevance to inflammatory markers in human bronchial epithelial cells. Chu HW, editor. *PLoS One*. 2020;15(4):e0225560.
 82. Mortaz E, Adcock IM, Ricciardolo FLM, Varahram M, Jamaati H, Velayati AA, et al. Anti-Inflammatory Effects of *Lactobacillus Rahnosus* and *Bifidobacterium Breve* on Cigarette Smoke Activated Human Macrophages. Thatcher TH, editor. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136455.
 83. Olímpio F, Andreato-Santos R, Rosa PC, Santos W, Oliveira C, Aimbire F. *Lactobacillus rhamnosus* Restores Antiviral Signaling and Attenuates Cytokines Secretion from Human Bronchial Epithelial Cells Exposed to Cigarette Smoke and Infected with SARS-CoV-2. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2023;15(6):1513-28.
 84. Vasconcelos JA, Mota AS, Olímpio F, Rosa PC, Damasceno-Rodrigues N, De Paula Vieira R, et al. *Lactobacillus rhamnosus* Modulates Lung Inflammation and Mitigates Gut Dysbiosis in a Murine Model of Asthma-COPD Overlap Syndrome. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2025;17(2):588-605.
 85. Shen HT, Fang YT, Tsai WH, Chou CH, Huang MS, Yeh YT, et al. A *Lactobacillus* Combination Ameliorates Lung Inflammation in an Elastase/LPS—induced Mouse Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2025;17(5):3416-28.
 86. Liu Y, Li L, Feng J, Wan B, Tu Q, Cai W, et al. Modulation of chronic obstructive pulmonary disease progression by antioxidant metabolites from *Pediococcus pentosaceus* : enhancing gut probiotics abundance and the tryptophan-melatonin pathway. *Gut Microbes*. 2024;16(1):2320283.
 87. Shen HT, Fang YT, Tsai WH, Chou CH, Huang MS, Yeh YT, et al. A *Lactobacillus* Combination Ameliorates Lung Inflammation in an Elastase/LPS—induced Mouse Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2025;17(5):3416-28.
 88. Panahi Y, Ghanei M, Vahedi E, Mousavi SH, Imani S, Sahebkar A. Efficacy of probiotic supplementation on quality of life and pulmonary symptoms due to sulfur mustard exposure: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Drug Chem Toxicol*. 2017;40(1):24-9.
 89. Karim A, Muhammad T, Shahid Iqbal M, Qaisar R. A multistrain probiotic improves handgrip strength and functional capacity in patients with COPD: A randomized controlled trial. *Arch Gerontol Geriatr*. 2022;102:104721.
 90. Koning CJM, Jonkers D, Smidt H, Rombouts F, Pennings HJ, Wouters E, et al. The effect of a multispecies probiotic on the composition of the faecal microbiota and bowel habits in chronic

- obstructive pulmonary disease patients treated with antibiotics. *Br J Nutr.* 2010;103(10):1452-60.
91. Van Iersel LEJ, Beijers RJHCG, Simons SO, Schuurman LT, Shetty SA, Roeselers G, et al. Characterizing gut microbial dysbiosis and exploring the effect of prebiotic fiber supplementation in patients with COPD. *Eur J Nutr.* 2025;64(5):210.
 92. Liu D, Ma J, Cui XL, Zhang Y, Liu T, Chen LH. Dietary Habits, Residential Air Pollution, and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Nutrients.* 2025;17(12):2029.
 93. Sdoná E, Georgakou AV, Ekström S, Bergström A. Dietary Fibre Intake in Relation to Asthma, Rhinitis and Lung Function Impairment—A Systematic Review of Observational Studies. *Nutrients.* 2021;13(10):3594.
 94. Jin J, Bian Y, Gu Z, Lin M. Association Between Dietary Fiber Intake and Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Middle-Aged and Elderly Population: A Study Based on the National Health and Nutrition Examination Survey Database. *Chronic Obstr Pulm Dis J COPD Found.* 2024;11(2):216-28.
 95. Szmídt MK, Kaluza J, Harris HR, Linden A, Wolk A. Long-term dietary fiber intake and risk of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study of women. *Eur J Nutr.* 2020;59(5):1869-79.
 96. Kaluza J, Harris H, Wallin A, Linden A, Wolk A. Dietary Fiber Intake and Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Prospective Cohort Study of Men. *Epidemiology.* 2018;29(2):254-60.
 97. Varraso R, Willett WC, Camargo CA. Prospective Study of Dietary Fiber and Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Among US Women and Men. *Am J Epidemiol.* 2010;171(7):776-84.
 98. Kan H, Stevens J, Heiss G, Rose KM, London SJ. Dietary Fiber, Lung Function, and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol.* 2007;167(5):570-8.
 99. Jang YO, Kim OH, Kim SJ, Lee SH, Yun S, Lim SE, et al. High-fiber diets attenuate emphysema development via modulation of gut microbiota and metabolism. *Sci Rep.* 2021;11(1):7008.
 100. Jiang M, Wang J, Li Z, Xu D, Jing J, Li F, et al. Dietary Fiber-Derived Microbial Butyrate Suppresses ILC2-Dependent Airway Inflammation in COPD. Fröde TS, editor. *Mediators Inflamm.* 2024;2024(1):6263447.
 101. Chen T, Ding L, Zhao M, Song S, Hou J, Li X, et al. Recent advances in the potential effects of natural products from traditional Chinese medicine against respiratory diseases targeting ferroptosis. *Chin Med.* 2024;19(1):49.
 102. Liu Z, Huang Y, Hu C, Liu X. The impact of *Sangju Qingjie* Decoction on the pulmonary microbiota in the prevention and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024;14:1379831.
 103. Chen JQ, Wu XJ, Wu XX, Geng BD, Zhou D, Wen J, et al. Protective effect of aqueous extract of *Reineckea carnea* (Andrews) Kunth against cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease in mice and its impact on gut microbiota. *Fitoterapia.* 2025;184:106600.
 104. Tao L, Zhang Q, Liu L, Wang K, Liu X, Li J, et al. Magnolol preserves the integrity of the intestinal epithelial barrier and mitigates intestinal injury through activation of PPAR γ in COPD rat. *J Ethnopharmacol.* 2025;338:119068.
 105. Hu Y, Shi Q, Ying S, Zhu D, Chen H, Yang X, et al. Effects of compound Caoshi silkworm granules on stable COPD patients and their relationship with gut microbiota: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(22):e20511.