

Infección y asma. ¿Cuál es su relación?

L. García-Marcos Álvarez^a y J.J. Guillén Pérez^b

^aÁrea de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia y Unidad de Investigación.

^bCentro de Salud del Área II. Cartagena.

(An Esp Pediatr 2002; 56 [Supl 2]: 31-35)

LA HIPÓTESIS HIGIÉNICA

La prevalencia de asma ha venido aumentando en los países industrializados a lo largo de los últimos 30 o 40 años. Aunque en España no se dispone de datos al respecto, es presumible que eso mismo ha debido ir ocurriendo. Afortunadamente, nuestros niveles de prevalencia actuales no son nada preocupantes en relación a los países de habla inglesa¹. Quizá por ello puede tener más interés conocer qué causas explican este aumento para prevenirlas en lo posible.

Una de las posibles explicaciones de esta diferencia de prevalencia es el cambio de estilo de vida. Sin embargo, el concepto de estilo de vida es muy amplio y etéreo, y paulatinamente ha ido concretándose en aspectos como vacunación masiva, alimentación poco natural, higiene ambiental, sedentarismo, etc. En 1976, Gerrard et al² especularon con que la práctica ausencia de alergia entre los indios canadienses se debía a un efecto protector del ambiente o a factores infecciosos. Mucho más recientemente, Strachan et al presentaron la hipótesis higiénica como una explicación del efecto protector de las familias con muchos hermanos para el padecimiento de alergia y asma³. Posteriormente, Cookson y Moffat postularon el mecanismo protector de las infecciones: la infección activaría las subpoblaciones de linfocitos *helper 1* (Th1) y crearía un medio rico en interferón γ (IFN- γ) e interleucina 12 (IL-12) y suprimiría la inducción hacia linfocito Th2 (productor de IL-4, mediadora de un gran número de reacciones alérgicas)⁴ (fig. 1).

El efecto "hermanos" ha demostrado su consistencia fundamentalmente para la alergia, aunque la cohorte de Tucson⁵ ofrece datos muy claros respecto al asma: las probabilidades de padecer esta enfermedad durante la época escolar y de adolescencia entre los niños expuestos a hermanos mayores y a guarderías durante los primeros 6 meses de la vida, con sólo un tercio en comparación con los que no fueron expuestos a estos factores aparentemente protectores (*odds ratio* [OR], 0,3; intervalo de confianza [IC] 95 %, 0,2-0,5). Sin embargo, numerosos estudios epidemiológicos ponen de manifiesto que el hecho de asistir

a guardería durante los primeros meses se asocia a un mayor riesgo de padecer sibilancias durante esa época⁶, y que las infecciones respiratorias graves (bronquiolitis, neumonía, bronquitis, crup o tos ferina) en los primeros 2 años de la vida constituyen un riesgo de asma posterior⁷. Esta aparente contradicción lleva a preguntarse si existen gérmenes buenos o malos, y si existen algunos períodos en los que las infecciones tienen un efecto protector y otros en los que estas mismas infecciones representan un factor de riesgo.

Salvo en el caso del virus respiratorio sincitial (VRS), los estudios no parecen haber identificado ningún microorganismo con propiedades únicamente protectoras o agresoras⁸, y lo que las teorías inmunológicas suponen es que lo

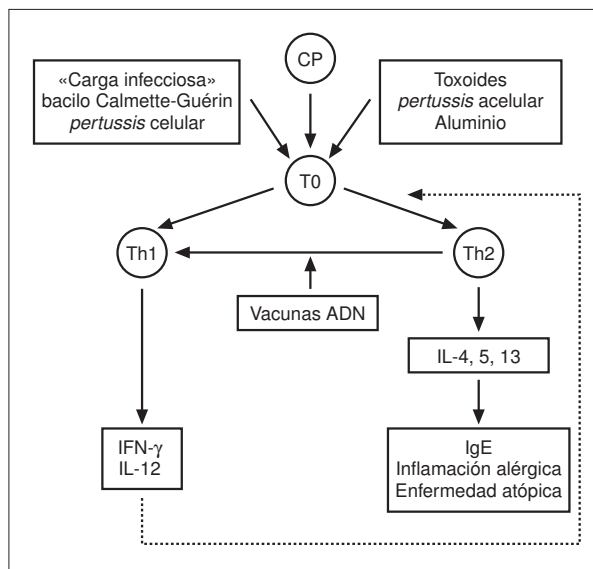


Figura 1. Esquema de la posible influencia de las infecciones y de algunas vacunas sobre la diferenciación del linfocito. En línea continua la influencia positiva; en discontinua, la negativa. CP: célula pluripotencial; TO: linfocito T indiferenciado; Th: linfocito T helper; IFN- γ : interferón gamma; IL: interleucina.

que hace que el sistema inmunológico madure hacia la tolerancia no es un germen en particular, sino una carga infecciosa general (no sólo de agentes completos, también sus componentes en forma de segmentos de pared bacteriana o de ADN por ejemplo, integrados en vacunas) que suprime la respuesta IgE a los estímulos ambientales⁹. Por otro lado, si esta teoría es correcta, el momento del contacto de esta carga infecciosa con el niño es importante, y para que fuera protectora debería producirse antes de la maduración del sistema inmunológico; debería incluso empezar en el período fetal. El medio ambiente uterino es fundamentalmente debido a la madre y, por lo tanto, es posible que ese cambio de medio ambiente hubiera que remontarlo a la madre que da a luz a un niño con asma. La emigración de zonas rurales a zonas urbanas y los cambios sanitarios hacia una mayor higiene, especialmente en las ciudades, que se han producido desde el fin de la Segunda Guerra Mundial, podrían explicar un cambio de ambiente en las madres que han producido una generación de niños asmáticos.

A pesar de lo atractivo de esta teoría higiénica hay algunas cosas que quedan sin una explicación clara. Si tomamos el ejemplo de Estados Unidos, los cambios fundamentales hacia un medio ambiente menos infeccioso se llevaron a cabo antes de 1946¹⁰, mientras que la "epidemia de asma" no comenzó hasta 1960. Una madre nacida en 1940 puede fácilmente tener un hijo en 1960: ¿Es capaz el ambiente higiénico de generar madres "asmatógenas" sin producir madres "asmáticas"? Una respuesta afirmativa a esta pregunta podría explicar que exista un desfase de una generación entre la exposición a un ambiente higiénico y la aparición de asma.

Por otro lado, el incremento de la prevalencia de asma en ciudades del Tercer Mundo (con condiciones de higiene nada deseables) supone un reto para esta teoría; como también lo es el que no exista aún una demostración inmunológica de que los antígenos inhalados sean capaces de provocar una respuesta Th1 específica. Tampoco algunos datos que relacionan las infecciones respiratorias graves durante la infancia con asma posterior, apoyan esta explicación. La relación infección-asma sigue teniendo multitud de interrogantes pendientes de contestación.

EL CASO DE ESPAÑA Y LOS PAÍSES LATINOS

Prevalencia de síntomas relacionados con asma en España, Portugal y Latinoamérica: International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) 1994.

Los resultados obtenidos en la fase I del estudio ISAAC pusieron de manifiesto una ostensible diferencia de prevalencias de síntomas relacionados con el asma entre distintos países y dentro de cada país¹. Desde nuestro punto de vista, uno de los datos de mayor interés fue la elevada prevalencia de algunos países centroamericanos, como Costa Rica, Brasil y Perú, en relación a sus orígenes,

España y Portugal. Es evidente que algunos de los términos utilizados para definir síntomas de asma pueden haber sido interpretados de forma distinta a un lado y a otro del Atlántico, pero el hecho de que un cuestionario dirigido por vídeo en el que no se preguntan los conceptos por medio de palabras, sino por medio de imágenes (menos sujetas a la interpretación) arrojara resultados parecidos; junto con que esas diferencias se dieran para dos lenguas distintas, hacen pensar que dichas diferencias son reales. La situación de nivel de vida y de higiene en los países latinoamericanos aludidos haría pensar que la prevalencia de asma en ellos debería ser, según la teoría higiénica, menor, y ocurre exactamente lo contrario. Desde luego, cabe la posibilidad de que se trate de un artefacto y de que estos resultados no se repitan en la reedición de este estudio (fase III), que ya está en marcha y cuyos resultados estarán disponibles a partir de 2003. Sin embargo, lo más probable es que estas diferencias se mantengan.

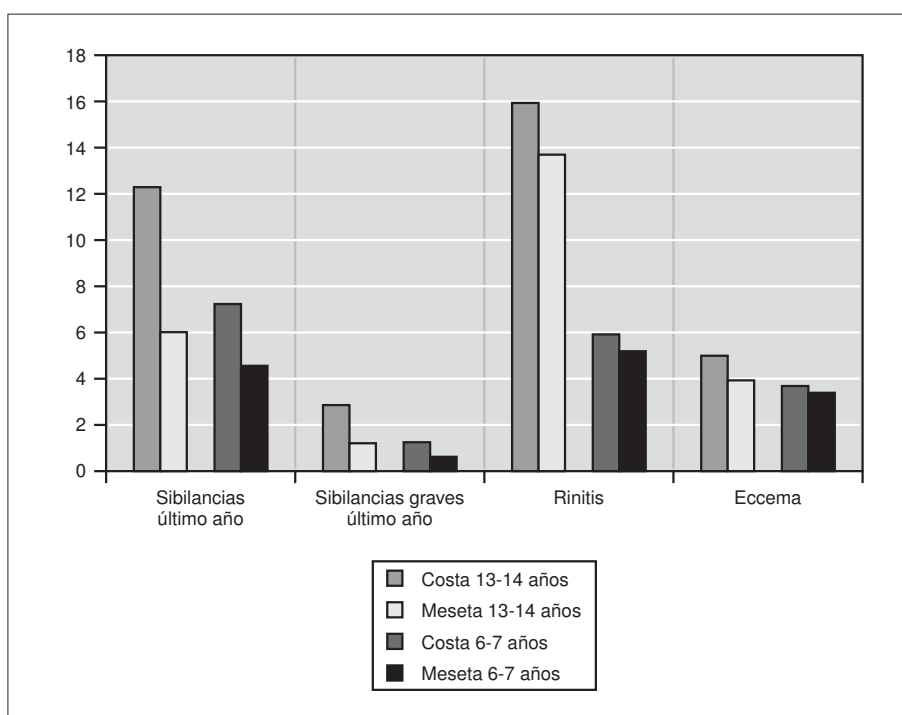
En definitiva, estos datos ponen de manifiesto que, si bien en algunas partes del mundo la teoría higiénica puede explicar parte del problema, en otras está muy lejos de ser así.

Infección respiratoria y asma en España

En España no se tiene ningún dato de la evolución de la prevalencia del asma en la infancia, aunque de ha venido pensando que, al igual que otros países de nuestro entorno, esta prevalencia ha debido ir en aumento en los últimos tiempos. Esto es lo más probable, y mientras los datos españoles de la fase III del ISAAC no estén disponibles, esta premisa debe asumirse como un hecho. Ahora bien, de forma independiente de si en España aumenta o no la prevalencia del asma a medida que se ha occidentalizado más y su población se ha higienizado mejor, tenemos los datos del estudio ISAAC de 1994 que indican que la prevalencia en las costas prácticamente dobla a la de la meseta¹¹. Es poco probable que la exposición a las infecciones, resultado de tener más o menos hermanos, de estar más o menos vacunado, de tener más o menos contacto con animales de granja o de ser enviado a la guardería a más o menos temprana edad, sea muy distinta entre ciudades como Madrid o Barcelona, Valladolid o Cartagena. Sin embargo, en lo que sí hay una gran diferencia es en el clima, y fundamentalmente en dos parámetros: la humedad relativa y las oscilaciones de temperaturas máximas y mínimas. De hecho, un reciente estudio italiano de un centro encuadrado en el Estudio de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea (ECRHS) obtiene diferencias de prevalencia costa-interior en el mismo sentido que en España (aunque menos acusadas), y lo relaciona no con la humedad relativa, sino con la temperatura diferencial.

La humedad relativa y la estabilidad térmica en temperaturas templadas son factores que favorecen el crecimiento de ácaros, y es una experiencia clínica generalizada que las positivities a estos alérgenos son mucho más

Figura 2. Prevalencia de asma y otros síntomas relacionados con la alergia en los centros de la meseta y del interior en la fase I del International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC) en España. Los centros de Almería y Castellón no fueron contabilizados, ya que incluyeron niños del interior de las provincias respectivas¹¹.



frecuentes en la costa que en el interior, donde los pólenes son más prevalentes. La carga alérgica es posiblemente mayor en la costa que en la meseta, por lo que los síntomas de alergia y de asma deberían mantener paralelamente las diferencias. Sin embargo, aunque las diferencias costa-meseta en síntomas nasales son evidentes, no son tan pronunciadas como las que hay en síntomas relacionados con el asma (fig. 2). Por tanto, o bien los ácaros son más asmatógenos que los pólenes, o hay algún otro factor en la costa que favorece la aparición de síntomas de asma en la costa; aunque ambas explicaciones no son excluyentes entre sí. Un dato a favor de que hay algo más que la sensibilización alérgica lo pone de manifiesto el hecho de que en Cartagena, de los niños que refieren síntomas de asma en el año anterior, sólo son demostradamente alérgicos el 55 % (datos de la fase II del ISAAC no publicados).

Según los datos del Instituto Nacional de Estadística sobre los ingresos por causas respiratorias no tumorales en las provincias cuya ciudades se incluyeron en la fase I del estudio ISAAC se pone claramente de manifiesto que existe una relación la prevalencia de asma y los ingresos por causas respiratorias. Probablemente entre esas causas respiratorias el asma es una de las más exiguas en cuanto a número, y son las infecciones respiratorias –bien del forma directa o bien como factores de exacerbación de enfermedad subyacente– las que quedan representadas con mayor peso. Por tanto, podría sugerirse la hipótesis de que la diferencia de prevalencia de síntomas relacionados con el asma entre la costa y el interior de España se debe en parte a una mayor carga alérgica del ambiente de la costa y en parte a un mayor número de infecciones en esta

zona (probablemente también favorecidas por circunstancias meteorológicas) (fig. 3).

Resulta muy tentador atribuir este mayor número de infecciones al VRS. Desafortunadamente, la epidemiología de bronquiolitis por este virus es inexistente, aunque al menos un trabajo pone de manifiesto que las variaciones geográficas y climatológicas¹² pueden influir de forma sustancial. Existen dos hipótesis fundamentales sobre la relación de la infección por este virus y el asma¹³: o bien la infección altera el normal desarrollo del pulmón, o bien provoca una alteración de la regulación inmunitaria. En este segundo caso, la aparición de bronquiolitis franca sería consecuencia de una alteración pulmonar previa. Es decir, el VRS puede ser causa o puede ser simplemente un marcador de un proceso subyacente. Con todo, ambas situaciones no son mutuamente excluyentes y el VRS, que es capaz de provocar respuestas Th2, podría producir cuadros más graves en niños predispuestos.

La mayoría de los niños son infectados por el VRS durante el primer año de vida, mientras que sólo unos pocos padecen bronquiolitis, lo que sugiere que la influencia del huésped es determinante. Sin embargo, a pesar de que los niños con bronquiolitis tienen más síntomas respiratorios compatibles con asma durante los primeros años, un reciente metaanálisis pone de manifiesto que se igualan bastante con los controles más allá de los 5 años¹⁴. Otros estudios tampoco encuentran que la sensibilización atópica sea más frecuente en los niños que padecieron bronquiolitis¹⁵. Por el contrario, un reciente estudio que siguió a niños ingresados por bronquiolitis hasta los 7,5 años sí encontró que el haber padecido esta enfermedad era un

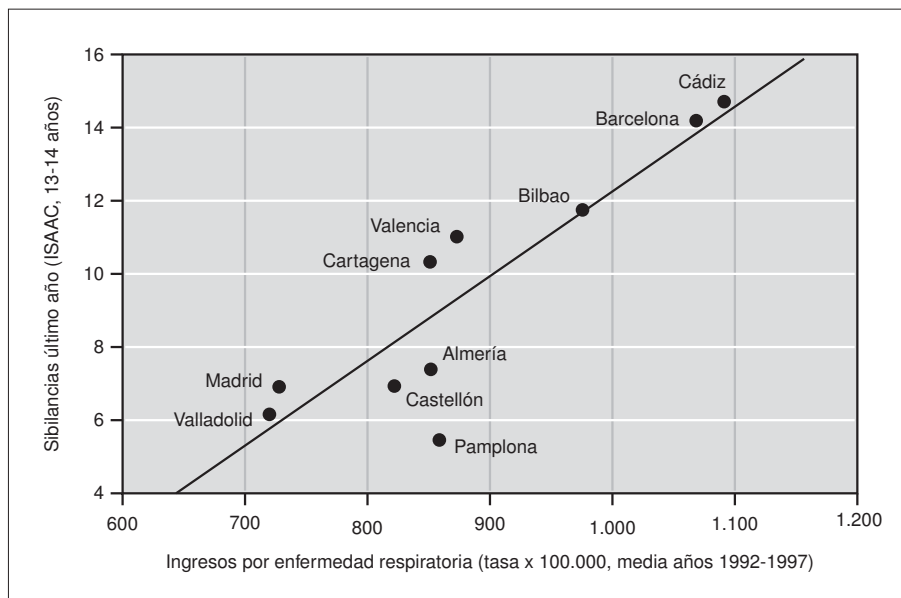


Figura 3. Correlación entre la prevalencia de asma en niños de 13-14 años en los centros españoles de la fase I del *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)* y los ingresos por causas respiratorias no tumorales en las provincias respectivas (datos del Instituto Nacional de Estadística). Rho de Spearman = 0,8; $p = 0,005$.

factor de riesgo independiente de asma y sensibilización alérgica en los años escolares^{16,17}.

Todos estos datos se refieren a niños que han padecido bronquiolitis y han sido ingresados o atendidos en hospitales, lo que podría provocar un sesgo de selección hacia los casos más graves. Hay pocos datos de la relación de la infección por VRS y el asma en la población general. El estudio de la cohorte de Tucson puso de manifiesto que si bien la infección por VRS en la primera infancia suponía un riesgo de un mayor número de episodios de sibilancias a los 6 años (hasta de 4 veces más), este riesgo desaparecía cuando los niños tienen 13 años¹⁸. Sin embargo, en la ciudad de Tucson (en la que se desarrolló el seguimiento) no existen las grandes diferencias climatológicas que existen entre algunas ciudades españolas.

Estas diferencias climatológicas probablemente son las responsables de las distintas formas de bronquiolitis que se dan en Ginebra y Rotterdam. En Ginebra, una ciudad continental, la bronquiolitis es más leve que en Rotterdam, una ciudad portuaria más contaminada y populosa¹².

Parece necesario, por tanto, poner en marcha estudios que aclaren la epidemiología de la infección por VRS y la bronquiolitis en España, cuyos resultados arrojen luz sobre nuestra particular distribución de la prevalencia de asma y sobre la relación que existe entre esta enfermedad y la infección respiratoria.

BIBLIOGRAFÍA

1. ISAAC Study Group. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225-1232.
2. Gerrard J, Geddes C, Reggin P, Gerrard C, Home S. Serum IgE levels in white and Metis communities in Saskatchewan. *Ann Allergy* 1976; 37: 91-100.

3. Strachan DP, Taylor EM, Carpenter RG. Family structure, neonatal infection, and hay fever in adolescence. *Arch Dis Child* 1996; 74: 422-426.
4. Cookson WOCM, Moffat MF. Asthma: An epidemic in the absence of infection? *Science* 1997; 275: 41-42.
5. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000; 343: 538-543.
6. Infante-Rivard C, Amre D, Gautrin D, Malo JL. Family size, day-care attendance, and breastfeeding in relation to the incidence of childhood asthma. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 653-658.
7. Haby MM, Peat JK, Marks GB, Woolcock AJ, Leeder SR. Asthma in preschool children: Prevalence and risk factors. *Thorax* 2001; 56: 589-595.
8. Von Mutius E. Infection: Friend or foe. The epidemiological evidence. *Eur Respir J* 2001; 18: 872-881.
9. Holt P. Mucosal immunity in relation to the development of oral tolerance/sensitization. *Allergy* 1998; 53 (Suppl 46): 16-19.
10. Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. *JAMA* 1999; 281: 61-66.
11. Grupo ISAAC España. Prevalencia de síntomas relacionados con el asma en una población de niños de 13-14 años en nueve ciudades españolas. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 171-175.
12. Brandenburg AH, Jeannot PY, Steensel-Moll HA, Ott A, Rothbarth PH, Wunderli W et al. Local variability in respiratory syncytial virus disease severity. *Arch Dis Child* 1997; 77: 410-414.
13. Price JF. Acute and long term effects of viral bronchiolitis in infancy. *Lung* 1990; 168 (Suppl): 414-421.
14. Kneyber MCJ, Steyerberg EW, De Groot R, Moll HA. Long-term effects of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in infants and young children: A quantitative review. *Acta Paediatr* 2000; 89: 654-660.
15. Pullen CR, Hey EN. Wheezing, asthma and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy. *Br Med J* 1982; 284: 1665-1669.

16. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B, Björsten B. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: A prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics* 1995; 95: 500-505.
17. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1501-1507.
18. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354: 541-545.