

Factores etiopatogénicos del asma bronquial en la edad infantil

S. Rovira Amigo¹, C. López Martínez¹, I. Esteban Díez¹, L. Alonso Tomás¹, A. Sebastián Ariño²

¹Servicio de Pediatría. Hospital «San Millán». Logroño. ²Servicio de Neumología. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza

Resumen

Introducción: Hay muchos factores implicados en el desarrollo y la progresión del asma bronquial infantil.

Objetivo: Valorar si estos factores están claramente implicados en la etiopatogenia de esta enfermedad.

Material y métodos: Revisión bibliográfica estructurada de los trabajos sobre factores de riesgo para el asma publicados en la bibliografía biomédica actualizada durante los últimos 5 años.

Resultados: Se han seleccionado 14 artículos que aportan datos a favor y en contra sobre los factores considerados de riesgo para el desarrollo y la progresión del asma bronquial, como la genética o los antecedentes familiares, la atopia, las anomalías de la función pulmonar, el sexo, la lactancia materna y los estilos de alimentación, el tabaco, las infecciones respiratorias virales y otros factores ambientales (hipótesis de la higiene).

Conclusiones: Hay discordancia entre la implicación de los diferentes factores etiopatogénicos del asma con la propia enfermedad.

Abstract

Title: Etiological and pathogenic factors of bronchial asthma in childhood

Introduction: There are many factors implicated in the development and progression of childhood bronchial asthma.

Objective: To determine whether these factors are clearly involved in the etiology and pathogenesis of this disease.

Material and methods: Structured review of the articles dealing with risk factors for asthma published in the biomedical literature updated over the last 5 years.

Results: The authors selected fourteen articles that contribute information in favor of and against the factors considered to indicate risk for the development and progression of bronchial asthma. These include genetics or family history, atopy, abnormal lung function, sex, breastfeeding and eating habits, smoking, viral respiratory infections and environmental factors (the hygiene hypothesis).

Conclusions: There is no consensus as to the involvement of the different etiological and pathogenic factors associated with asthma in the disease itself.

Palabras clave

Asma, niño, factores etiopatogénicos

Keywords

Asthma, children, etiological factors, pathogenic factors

Introducción

El asma es la enfermedad crónica de mayor prevalencia en la infancia. La definición más aceptada actualmente es la que propone la Global Initiative for Asthma (GINA), según la cual «el asma es una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea, en la que intervienen numerosas células inflamatorias, como eosinófilos, mastocitos, macrófagos y linfocitos T. La inflamación crónica produce un aumento de la hiperrespuesta bronquial que provoca episodios recurrentes de sibilancias, opresión torácica, dificultad respiratoria y tos, particularmente por la noche o al amanecer. Estos episodios van asociados generalmente a una obstrucción generalizada, pero variable, al flujo aéreo, que es reversible espontáneamente o con tratamiento»¹.

Es una enfermedad de la que se conocen bastante bien las manifestaciones clínicas, la epidemiología y el curso natural, pero no la causa exacta de su aparición en un paciente concreto ni la secuencia temporal de los fenómenos que intervienen en su aparición.

Algunos de los factores implicados en el desarrollo y la progresión del asma son la genética o los antecedentes familiares, la atopia, las anomalías de la función pulmonar, el sexo, la lactancia materna y los estilos de alimentación, el tabaco, las infecciones respiratorias virales y otros factores ambientales (hipótesis de la higiene).

En este artículo nos planteamos valorar si los citados factores están implicados o no en la etiopatogenia del asma bronquial infantil mediante una revisión bibliográfica estructurada y explícita.

Material y métodos

Con el objetivo de evaluar qué factores etiopatogénicos están relacionados con el asma en la infancia, a través de los estudios realizados hasta el momento y disponibles en la literatura médica, hemos realizado una búsqueda bibliográfica en la base de datos MEDLINE (Pubmed). Se delimitó la búsqueda a la práctica pediátrica y a los 5 últimos años de publicación (2000-2005). De los artículos obtenidos se descartaron aquellos que eran notas clínicas, cartas y comentarios. Asimismo, seleccionamos artículos que fueran a favor y en contra de cada uno de los factores anteriormente citados.

Los criterios de valoración analizados se seleccionaron a partir de las recomendaciones de las guías de la práctica clínica sustentadas sobre un nivel suficiente de evidencia científica.

Resultados

De todos los trabajos revisados se seleccionaron 14 artículos (publicados en Estados Unidos y Europa) y un libro de publicación española.

Discusión

Encontramos datos y explicaciones a favor y en contra de todos los factores etiopatogénicos relacionados con el asma infantil.

Sexo

Las enfermedades alérgicas en la infancia tienen un predominio en los varones que se iguala en la adolescencia y en los adultos².

Genética y antecedentes familiares

Tener antecedentes familiares de asma y/o atopia es un factor de riesgo para presentar la enfermedad². Además, en el estudio de London et al.³ se relacionan dichos antecedentes, concretamente con el asma persistente de inicio temprano.

Los estudios sobre heredabilidad en el asma (entendida ésta como la proporción de la variación o varianza genotípica debida a los genes; el resto es por factores ambientales) obtienen cifras entre el 50 y el 60%, lo que indica que los genes son responsables solamente de la mitad de esa variación o varianza. La correlación para el asma entre gemelos monocigotos es del 65%, mientras que en los dicigotos es del 25%⁴.

Anomalías en la función pulmonar

En los estudios de Debley et al.⁵ y Chatkin et al.⁶ se encontró una relación entre la prematuridad y el desarrollo de asma bronquial. La función pulmonar menor que tienen los prematuros, junto con algún factor de confusión intrauterino, como la nutrición, podrían ser el motivo de esta relación, si bien es un tema que todavía es motivo de discusión.

Infecciones respiratorias virales e hipótesis de la higiene

La hipótesis de la higiene intenta explicar el aumento de la prevalencia de las enfermedades atópicas en las sociedades occidentales. La enérgica esterilización del medio ambiente, así como la reducción de la exposición a las infecciones bacterianas y víricas durante los primeros meses o años de vida, impedirán el paso normal al perfil Th1, produciéndose un desequilibrio a favor del Th2 y la reproducción de fenómenos propios de la atopia. Ésta implica diversos factores, como el nivel socioeconómico, la exposición a enfermedades infecciosas, la vida en medio urbano o rural, la presencia de hermanos mayores o acudir a la guardería⁷. Por este motivo, se indica que la asistencia precoz a la guardería y tener más de dos hermanos protegerían frente al desarrollo de asma⁴. En el estudio de Cabrera et al.⁸, la relación entre el número de hermanos y la hiperreactividad bronquial no parece tan evidente. Algunos estudios confirman la relación inversa entre el número de hermanos y asma, aunque otros estudios no han encontrado resultados parecidos⁹.

Las infecciones respiratorias causadas por virus, *Chlamydia* y *Mycoplasma* parecen estar implicadas en la patogenia del asma. En primer lugar, se acepta que los virus pueden ser potencialmente responsables de desarrollar el fenotipo del asma, sobre todo el virus respiratorio sincitial (VRS). En segundo lugar, se sabe que en los niños asmáticos las infecciones respiratorias virales son causa de exacerbaciones, sobre todo el rinovirus, parainfluenza, VRS, influenza y coronavirus. En tercer lugar, y de forma paradójica, las infecciones virales de las vías altas durante los primeros meses de vida parecen prevenir el desarrollo de enfermedades alérgicas respiratorias, incluida el asma («hipótesis de la higiene») ^{2,4}. En el estudio de García et al.⁹, realizado en pacientes adultos, se constata que una alta proporción de pacientes con sibilancias en el curso de una infección por *C. pneumoniae* desarrollan asma. En cambio, en el estudio de Graham Mills et al.¹⁰, el diagnóstico serológico de infección por *Chlamydia* no implicó un mayor factor de riesgo para el desarrollo de asma en niños y adultos jóvenes. Algunos estudios recientes, como el de Esper et al.¹¹ y el de García et al.¹², asocian el metapneumovirus con las exacerbaciones asmáticas y con un mayor riesgo de desarrollar asma. En cualquier caso, hasta el momento, no existen estudios que demuestren de forma concluyente el papel de estos microorganismos como causantes de asma bronquial.

Lactancia materna

La promoción de la lactancia materna es recomendable por muchos motivos, aunque la protección que confiere frente a la atopia y el asma es controvertida. En el estudio de Cabrera et al.⁸ se demuestra que la lactancia materna hasta los 3 meses de vida se relaciona con unas cifras menores de inmunoglobulina (Ig) E entre los 6 y los 11 años de edad, en comparación con los niños que siguieron lactancia artificial, y que los niños con predisposición familiar para el asma tendrán síntomas más leves si tomaron lactancia materna durante los primeros meses de vida. Pero en otros estudios, como el de Sears et al.¹³, no se

correlaciona la lactancia materna como factor protector frente a la atopía y el asma. Esto puede ser debido a la transmisión de la IgE de la madre con la lactancia materna, el efecto de ésta sobre el equilibrio de las bacterias intestinales con un aumento del riesgo de atopía, o bien por la posibilidad de que la lactancia materna pueda disminuir los efectos de las bacterias y de las endotoxinas sobre el sistema inmunitario, por disminución directa de la exposición o por la transferencia pasiva de inmunidad materna, lo que daría lugar a un desarrollo inmaduro de los mecanismos de respuesta inmune¹³.

Tabaco

El tabaco se considera un factor de exacerbación del asma bronquial, y algunos estudios recientes lo sugieren como posible inductor. Sabemos que aumenta la hiperreactividad bronquial. En varios estudios, como el de London et al.³ y el de Cabrera Navarro et al.⁸, se indica que el tabaquismo materno durante el embarazo favorece el desarrollo de asma durante la infancia y persiste luego hasta casi la adolescencia debido a una peor función pulmonar desde el nacimiento. Además, los niños de madres fumadoras durante su primer año de vida multiplican entre 2,1 y 2,5 la posibilidad de desarrollar asma en comparación con los niños de madres no fumadoras⁸. Pero en el estudio de Fernández-Benítez et al.² la presencia de fumadores en el domicilio no se asoció con haber sufrido alguna vez asma o sibilancias en los últimos 12 meses.

Atopia

Entendemos como atopía el proceso genéticamente determinado que se define como una tendencia personal o familiar a producir anticuerpos IgE en respuesta a alérgenos comunes; como consecuencia de ello, estos sujetos pueden presentar síntomas característicos, como asma, rinoconjuntivitis o eccema⁷. En algunos estudios la atopía se considera el principal factor de riesgo para el asma persistente, aunque no todos los niños con asma persistente sean atópicos y sólo un tercio de los niños en los que se demuestra la respuesta IgE mediada a neuroalérgenos desarrollen asma⁷. En otros estudios se ha encontrado una relación significativa entre padecer rinitis y haber tenido asma alguna vez². En el estudio de Cabrera et al.⁸ se analizan varios estudios que constatan que la sensibilización a alérgenos y la posterior exposición se consideran un factor de riesgo para el asma (incrementa el riesgo de padecer la enfermedad entre 10 y 20 veces), aunque también algunas revisiones recientes ponen en duda esta relación basándose en grandes estudios aleatorizados realizados en población general, concluyendo que el asma y la alergia no son equivalentes ni probablemente estén relacionadas de una forma lineal.

Hay muchos trabajos que han intentado establecer si el tener mascotas en el hogar es un factor de riesgo para el desarrollo de asma. En el estudio de Brussee et al.¹⁴ se observa que la exposición a gatos se relaciona con la aparición de atopía y sibilancias persistentes, y la exposición a perros con sibilancias persistentes. Pero en muchos otros estudios la presencia de animales en el domicilio no se asocia con haber presentado

asma alguna vez^{2,15}, e incluso se ha descrito que la exposición a gatos y perros durante los primeros meses de vida puede proteger frente al desarrollo de asma⁴. Una posible explicación de ello puede ser la hipótesis de que el desarrollo de anticuerpos IgG4 específicos por la exposición a estos alérgenos protege bloqueando los receptores de IgE².

En conclusión, pensamos que son muchos los factores etiológicos relacionados con el asma bronquial infantil y, aunque algunos de ellos están claramente implicados, otros, en cambio, no parecen estarlo de igual forma. Así que todavía queda un largo camino de investigación para poder atribuir la aparición de la sintomatología asmática en los niños a unos factores causales concretos. ■

Bibliografía

1. Navarro M, Pérez G, Romero MM. Asma: etiopatogenia, clasificación y diagnóstico. Anales de Pediatría Continuada. 2005; 3(3): 127-139.
2. Fernández-Benítez M, et al. Factores asociados a la prevalencia del asma bronquial en la infancia y la adolescencia. Acta Pediatr Esp. 2005; 63: 232-240.
3. London SJ, James Gauderman W, Avol E, Rappaport EB, Peters JM. Family history and the risk of early-onset persistent, early-onset transient, and late-onset asthma. Epidemiology. 2001; 12(5): 577-583.
4. González Pérez-Yarza E, et al. Diagnóstico y terapéutica del asma en la infancia. Monografías Anales de Pediatría. 2004; 2(1): 1-77.
5. Debley JS, Smith JM, Redding GJ, Critchlow CW. Childhood asthma hospitalization risk after cesarean delivery in former term and premature infants. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005; 94(2): 211-212.
6. Chatkin MN, Menezes AM. The association between low birth-weight and asthma: a systematic literature review. Rev Panam Salud Publica. 2005; 17(2): 102-109.
7. Cano Garcinuño A, Díaz Vázquez C, Montón Álvarez JL, y Grupo de Vías Respiratorias de la AEPap. Asma en el niño y adolescente, 2.ª ed. Madrid: Ergon, 2004; 19-31.
8. Cabrera Navarro P, Caminero Luna JA. Factores de riesgo en asma. Arch Bronconeumol. 2001; 37(5): 248-256.
9. García BE, Tabar AI, Gómez B. *Chlamydia pneumoniae* y asma bronquial. Alerg Inmunol Clin. 2000; 15(2): 104-108.
10. Mills GD, Lindeman JA, et al. *Chlamydia pneumoniae* serological status is not associated with asthma in children or young adults. Int J Epidemiol. 2000; 29: 280-284.
11. Esper F, et al. Infección por metapneumovirus humano en Estados Unidos: manifestaciones clínicas asociadas con una nueva infección respiratoria pediátrica. Pediatrics (ed. esp.). 2003; 55(3): 353-356.
12. García ML. Virus emergentes: metapneumovirus y virus del síndrome respiratorio agudo. An Pediatr (Barc). 2005; 62(4): 333-338.
13. Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults; a longitudinal study. Lancet. 2002; 360: 901-907.
14. Brussee, et al. Allergen exposure in infancy and the development of sensitization, wheeze at asthma at 4 years. J Allergy Clin Immunol. 2005; 115: 946-952.
15. Almqvist C, Egmar AC, Hedlin G, Lundqvist M, Nordvall SL, Pershagen G, et al. Direct and indirect exposure to pets: risk of sensitization and asthma at 4 years in a birth cohort. Clin Exp Allergy. 2003; 33(9): 1.190-1.197.