

Zoonosis y asma

T. Carrillo Díaz y R. Castillo Sainz

Servicio de Alergología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. España.

La hipersensibilidad tipo I se caracteriza por una respuesta inmunológica mediada por linfocitos Th2, lo que implica síntesis de inmunoglobulinas E y eosinofilia. La respuesta Th2 constituye, además, un hecho patogénico esencial en el desarrollo de la enfermedad alérgica¹. El asma bronquial es una enfermedad más frecuente en los países desarrollados que en aquellos en vías de desarrollo, lo que hace pensar en la existencia de factores ambientales relacionados con las condiciones socioeconómicas y sanitarias que contribuirían a la aparición de atopia y de asma². En las poblaciones menos favorecidas, y en especial en ambientes predominantemente rurales, las tasas de atopia y de asma son sensiblemente inferiores³. El International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC)⁴ puso de manifiesto grandes diferencias en la prevalencia de síntomas de enfermedad alérgica de unos países a otros. Se sabe desde hace años que determinados factores ambientales pueden influir en la manifestación de inflamación pulmonar, clínicamente aparente, asociada a sensibilización alérgica, y se ha intentado explicar este incremento de enfermedades alérgicas a través de la denominada "teoría higiénica"⁵. Según esta teoría, la exposición a agentes infecciosos de forma natural o programada en fases tempranas de la vida favorecería el "viraje" del sistema inmunitario a un perfil productor de linfocinas de tipo predominantemente Th1, lo que redundaría en una disminución de la intensidad de la respuesta Th2 y determinaría una menor posibilidad del desarrollo de enfermedad atópica⁶. Numerosas enfermedades infecciosas tales como la parotiditis o la hepatitis A protegen frente al desarrollo de atopia. También existen evidencias de que la exposición temprana a agentes infecciosos protege frente a la aparición de asma.

Las infecciones por helmintos intestinales (o geohelmintos) son las infecciones más prevalentes en niños de muchas regiones del planeta, de modo que se ha estimado que más de mil millones de personas en todo el mundo se encuentran infestadas por al menos un geo-

helminto o parásito⁷. *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* y *Necator americanus* son las infecciones por geohelmintos más frecuentes. Desde hace años se viene investigando la posible asociación entre las infecciones por geohelmintos y la atopia⁸⁻¹⁰, así como con la presencia de síntomas respiratorios tales como sibilancias¹¹⁻¹³.

En los países industrializados se está produciendo un incremento de la incidencia de atopia, que constituye un factor de riesgo claro para la aparición de asma^{14,15}, hallazgo que no se ha confirmado en países en vías de desarrollo^{9,16-18}. Uno de los factores postulados como posible responsable de la disociación entre sensibilización alérgica y expresión de enfermedad alérgica clínicamente aparente en estas zonas es la infestación parasitaria endémica¹³. Algunos autores sostienen que las infecciones intestinales por helmintos, endémicas en países tropicales, inducirían una estimulación policlonal de la síntesis de inmunoglobulinas E, de modo que podrían modular la cinética de los receptores FCεRI mastocitarios y condicionarían, por tanto, la expresión de la reactividad alérgica en estas poblaciones¹⁸⁻²⁰. Así, la exposición crónica a helmintos, en especial a aquellos que presentan una fase sistémica en su ciclo vital (tal como *A. lumbricoides*), tendría un efecto antiinflamatorio, de modo que suprimiría la inflamación alérgica mediada por inmunoglobulinas E en la vía aérea¹³. Esta hipótesis se aventuró ya a finales de la década de 1960 y comienzos de los años 1970^{21,22}.

A principios de la década de 1990, Lynch et al²³ comunicaron, tras un estudio de intervención de 22 meses de duración llevado a cabo en Venezuela, que el tratamiento antiparasitario mantenido se asociaba a un aumento espectacular de la sensibilización a *Dermatophagoides* –desde un 17 a un 68%– en comparación con el grupo control de pacientes no tratados, en quienes la sensibilización a *Dermatophagoides* descendió desde un 26 a un 16%. Asimismo, en un trabajo realizado en Gabón, se encontró que la infestación por *Schistosoma* en niños se asociaba a una reducción del riesgo de sensibilización cutánea a ácaros del polvo, efecto aparentemente mediado por la interleucina 10 más que por el bloqueo de la inmunoglobulina E²⁴. Igualmente se ha descrito la reducción de la sensibilización alérgica en adultos de Gambia⁹ infestados por helmintos.

Correspondencia: Dra. T. Carrillo Díaz.
Servicio de Alergología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.
Mirlo, 3. 35300 Santa Brígida. Las Palmas. España.
Correo electrónico: tcardia@gobiernodecanarias.org

Recibido: 1-12-2003; aceptado para su publicación: 9-12-2003.

El interés por el papel desempeñado por las infecciones parasitarias en los procesos alérgicos y especialmente en el asma decayó a mediados de la década de 1990, si bien en los últimos años ha renacido. En el estudio de Lynch et al²³ se obtuvo una sustancial mejoría del asma, a pesar del aumento de la tasa de sensibilizaciones a inhalantes habituales entre los pacientes tratados con antiparasitarios, mejoría que desaparecía 2 años después de suspendido dicho tratamiento. Muy recientemente Copper et al²⁵ han encontrado en Ecuador que las parasitosis intestinales protegían frente a la sensibilización alérgica y al broncospasmo inducido por ejercicio, pero no tenían efecto protector alguno frente a otros síntomas alérgicos.

En cuanto a la posible relación entre las infecciones parasitarias y la presencia de sibilancias o de asma, los datos son aún más confusos. En el trabajo ya citado realizado en Gabón²⁴, no se aportaban datos de síntomas, mientras que en otro efectuado en Brasil²⁶ se encontró que el asma se manifestaba con menor intensidad en niños infectados por *Schistosoma*. El asma diagnosticada también era menos frecuente en niños de Taiwan infectados por *Enterobius* (no se comunicaban datos de sensibilización alérgica), lo que hace pensar en un efecto protector de este tipo de infección²⁷. Asimismo, en el estudio de Cooper et al²⁵ se observó que la infestación por parásitos se asociaba de forma significativa a una reducción del riesgo de sibilancias inducidas por ejercicio, aunque no del de otros síntomas alérgicos como asma, rinitis y eccema.

Por otra parte, en el estudio de Gambia⁹ no se demostró asociación alguna entre la infección por helmintos y la presencia de sibilancias, mientras que en otro llevado a cabo en China²⁸ se encontró que la infección por *Ascaris* cursaba con una mayor incidencia de asma y de sensibilización alérgica, si bien en este último estudio los pacientes procedían de una población muy seleccionada. En Venezuela la erradicación de parásitos en niños con asma mejoró la gravedad de la enfermedad²³. En Etiopía¹³ los resultados obtenidos difieren de los encontrados en los trabajos mencionados más arriba, de modo que se ha objetivado una intensa y marcada reducción del riesgo de sibilancias relacionada con la presencia de infección parasitaria tanto en niños como en adultos; al mismo tiempo, y a pesar de haberse encontrado un aumento del riesgo de sensibilización a *Dermatophagoides pteronyssinus* en los adultos de áreas rurales infestados por parásitos, esta población no tiene un riesgo mayor de sibilancias. Entre la población infantil de este estudio, por el contrario, la sensibilización alérgica no guardaba relación con la infección por parásitos o las sibilancias.

Son evidentes las numerosas discordancias entre unos trabajos y otros y hay varias posibles explicaciones. En primer lugar está la posibilidad de los falsos positivos y negativos, aspecto importante, máxime si se tiene en cuenta que los cuestionarios epidemiológicos empleados en algunos de estos estudios no eran instrumentos validados. En segundo lugar, todos los estudios citados han buscado una relación con la parasitosis endémica aparentemente dominante, pero no se ha anali-

zando el papel de posibles parasitosis concomitantes; además, ninguno de ellos ha investigado la carga ambiental de otros factores que puedan modular la respuesta clinicoinmunológica, tales como la exposición a endotoxinas, alérgenos, virus de la hepatitis A o cualquiera de los factores ligados al asma. Una tercera posibilidad es que algunos de estos efectos sean específicos de la especie de parásito y los datos contradictorios existentes en la bibliografía sean el resultado de la presencia de más de una infestación parasitaria simultánea. Esta explicación es, a nuestro juicio, una de las más plausibles; de este modo, el antígeno predominante al que se encuentra expuesta una población modularía el grueso de la respuesta inmunológica de esa población a dicho antígeno.

En los países desarrollados, donde los antígenos predominantes son aeroalérgenos, la presencia de sensibilización alérgica constituye uno de los principales factores de riesgo para padecer asma^{14,15}. Se sabe, además, que esta asociación es tanto más intensa cuanto mayor sea la carga alérgica²⁹. Así, la tasa de asma en nuestra área geográfica, donde los ácaros domésticos constituyen un alérgeno sumamente pertinaz y ubicuo, es casi el doble de la existente en el territorio nacional continental^{30,31}. Nuestro grupo ha estudiado, en una población de Gran Canaria (donde es común la exposición a *Toxocara canis*), la posible asociación entre la presencia de asma y la sensibilización a este parásito. Encontramos que los asmáticos en nuestro medio presentaban títulos de anticuerpos precipitantes de tipo inmunoglobulina G frente a *T. canis* significativamente superiores a los de la población control no asmática^{32,33}. Además, estas diferencias se iban atenuando con la edad. Por tanto, no parece que, al menos en nuestro medio, donde la carga alérgica ambiental es tan intensa, la presencia de este tipo de anticuerpos tenga un papel protector para el desarrollo de atopia o de asma. En esta misma línea, Selassie et al³⁴ encontraron títulos elevados de inmunoglobulina E específica a *Ascaris* y a *Dermatophagoides* entre asmáticos de áreas urbanas de Etiopía.

Dado que la sensibilización alérgica es un factor de riesgo importante de asma en la mayoría de los países desarrollados, la ausencia de esta asociación en muchas poblaciones tropicales merece un análisis en profundidad. Si se confirmara la relación inversa entre ambas referida en varios estudios, tendría importantes implicaciones en la teoría de la polarización inmunitaria de los linfocitos T en la patogenia de la enfermedad alérgica. Puesto que la erradicación de la infestación por parásitos es un problema sanitario universal, es muy importante conocer las consecuencias que dicha erradicación podría acarrear.

BIBLIOGRAFÍA

1. Durham SR. The inflammatory nature of allergic disease. Clin Exp Allergy 1998;28(Suppl 6):20-4.
2. Strannegard O, Strannegard IL. The causes of the increasing prevalence of allergy: is atopy or microbial deprivation disorder? Allergy 2001;56:91-102.
3. Seaton A, Golden DJ, Brown K. Increase in asthma: a more toxic environment or a more susceptible population? Thorax 1994;49:171-4.

4. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998;351:1225-32.
5. Wills-Karp M, Santeliz J, Karp CL. The germless theory of allergic disease: revisiting the hygiene hypothesis. *Nat Rev Immunol* 2001;1:69-75.
6. Von Mutius E. Environmental factors influencing the development and progression of pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:S525-S32.
7. Montresor A, Crompton DWT, Bundy DAP, May A, Savioli L. Guidelines for the evaluation of soil-transmitted helminthiasis and schistosomiasis at community level. WHO/CDT/SIP/98.1 Geneva: World Health Organization, 1998.
8. Hagel I, Lynch NR, Pérez M, Prisco MC, López R, Rojas E. Modulation of allergic reactivity of slum children by helminthic infection. *Parasite Immunol* 1993;15:311-5.
9. Nyan OA, Walraven GEL, Banya WAS, Milligan P, Van der Sande M, Ceesay SM, et al. Atopy, intestinal helminth infection and total serum IgE in rural and urban adult Gambia communities. *Clin Exper Allergy* 2001;31:1672-8.
10. Cooper PJ, Chico ME, Rodríguez LC, Ordóñez M, Strachan D, Griffin GE, et al. Reduced risk of atopy among school-age children infected with geohelminth parasites in a rural area of Ecuador. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:995-1000.
11. Carswell F, Meakins RH, Harland PS. Parasites and asthma in Tanzanian children. *Lancet* 1976;2:706-7.
12. Masters M, Barrett-Connor E. Parasites and asthma: predictive or protective? *Epidemiol Rev* 1985;7:49-58.
13. Scrivener S, Yemanerhan H, Zebenigus M, Tilahun D, Girma S, Ali S, et al. Independent effects of intestinal parasite infection and domestic allergen exposure on the risk of wheeze in Ethiopia: a nested case-control study. *Lancet* 2001;358:1493-9.
14. Burrows B, Martínez FD, Jalonen M, Barbee RA, Cline MG. Association between asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989;320:271-7.
15. Ohman J, Sparrow D, McDonald MR. New onset of wheezing in an older male population: evidence of allergen sensitisation in a longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:752-7.
16. Yamanerhan H, Bekele Z, Venn A, Lewis S, Parry E, Britton J. Prevalence of wheeze and asthma and relation to atopy in urban and rural Ethiopia. *Lancet* 1997;350:85-90.
17. Penny M, Murad S, Madrid SS, Herrera TS, Piñeiro A, Cáceres DE, et al. Respiratory symptoms, asthma, exercise test spirometry and atopy in schoolchildren from a Lima shanty town. *Thorax* 2001;56:607-12.
18. Priftanji A, Strachan D, Burr M, Simanaty J, Shkurti A, Grabocka E, et al. Asthma and allergy in Albania and the UK. *Lancet* 2001;358:1426-7.
19. Perzanowski MS, Ng'ang'a LW, Carter MC, Odhiambo J, Ngari P, Vaughan JW, et al. Atopy, asthma, and antibodies to *Ascaris* among rural and urban children in Kenya. *J Pediatr* 2002;140:582-8.
20. Celedon JC, Palmer LJ, Weiss ST, Wang B, Fang Z, Xu X. Asthma, rhinitis and skin test reactivity to aeroallergens in families of asthmatic subjects in Anqing, China. *Am J Crit Care Med* 2001;163:1108-12.
21. Johansson SGO, Mellbin T, Vahlquist B. Immunoglobulin levels in Ethiopian preschool children with special reference to high concentrations of IgE (IgND). *Lancet* 1968;1:1118-21.
22. Godfrey RC. Asthma and IgE levels in rural and urban communities of Gambia. *Clin Exper Allergy* 1975;5:201-7.
23. Lynch NR, Hagel I, Pérez M, et al. Effect of antihelminthic treatment on the allergic reactivity of children in a tropical slum. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:404-11.
24. Van den Biggelaar AHJ, Van Ree R, Rodríguez LC, Lell B, Deelder AM, Kremsner PG, et al. Decreased atopy in children infected with *Schistosoma haematobium*: a role for parasite-induced interleukin-10. *Lancet* 2000;356:1723-7.
25. Cooper PJ, Chico ME, Bland M, Griffin GE, Nutman TB. Allergic symptoms, atopy and geohelminth infections in a rural area of Ecuador. *Am J Crit Care Med* 2003;111:995-1000.
26. Medeiros M, Figueredo JP, Almeida MC, Matos MA, Araujo MI, Cruz AA, et al. *Schistosoma mansoni* infection is associated with a reduced course of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:947-51.
27. Huang SL, Tsai PF, Yeh YF. Negative association of enterobius infestation with asthma and rhinitis in primary school children in Taipei. *Clin Exper Allergy* 2002;32:1029-32.
28. Palmer LJ, Celedon JC, Weiss ST, Wang BY, Fang ZA, Xu XP. *Ascaris lumbricoides* infection is associated with increased risk of childhood asthma and atopy in rural China. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1489-93.
29. Whan V, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K. Indoor allergen exposure is a risk factor for exposure during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:763-9.
30. Carrillo T, Blanco C, Castillo R, Quiralte J, Cabrera P, Rodríguez de Castro F. Estudio de la relación entre la presión alérgica domiciliar determinada por DEA test y la sensibilización a ácaros parásitos del polvo. *Rev Español Alergol Inmunol Clin* 1994;9:91-6.
31. Cabrera P, Juliá J, Caminero J, Rodríguez de Castro F, Carrillo T. Reduction of house dust mites allergens after dehumidifier use. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:635-7.
32. Castillo R, Ortega N, Almeida L, García A, Navarro L, Carrillo T. Respuesta inmunológica a *Toxocara canis* en pacientes con asma. Estudio en la isla de Gran Canaria. *Rev Español Alergol Inmunol Clin* 2002;2(Supl):299-300.
33. Navarro L, Carrillo T, Mateos C, Muro A, Espinoza E, Figueroa J, et al. ¿Existe asociación entre asma bronquial y *Toxocara canis*? Estudio preliminar en la isla de Gran Canaria. *Arch Bronconeumol* 2002;38(Supl 21):138.
34. Selassie FG, Stevens RH, Cullinan D, Pritchard D, Jones M, Harris J, et al. Total and specific IgE (house dust mite and intestinal helminths) in asthmatics and controls from Gondar, Ethiopia. *Clin Exper Allergy* 2000;30:356-8.