

## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

## Hipótesis de la higiene

Garlín MA<sup>1</sup>, Frontado L<sup>1</sup>, Esteves MD<sup>1</sup> y Bonilla D<sup>1</sup>.

## RESUMEN

En los países desarrollados ha habido, en las últimas décadas, un incremento en las enfermedades mediadas por el sistema inmunitario, como alergias, neoplasias, y enfermedades autoinmunes. La “Hipótesis de la Higiene” pretende darles una explicación, postulando que su incremento tiene una relación directa con el modo de vida actual, de excesiva limpieza y poca exposición antigénica. La “Hipótesis de la Higiene” se basa en conceptos de inmunidad innata y adaptativa, cooperación celular, diferenciación Th1/Th2, citocinas e hipersensibilidad.

A nivel mundial se han desencadenado respuestas en relación a esta hipótesis, fundamentadas en los mismos conceptos, encontrándose estudios a favor y en contra de la misma. En cuanto a los estudios que la apoyan se han considerado factores como el tamaño de las familias, el contacto con animales, la prevención de las infecciones virales, las inmunizaciones, el consumo de probióticos, prebióticos y antibióticos, y otros estudios realizados en la Universidad de Maryland, el estudio ISAAC y estudios en relación a la Unificación de las Alemanias; mientras que los estudios que la contradicen consisten en investigaciones relacionadas con diferentes helmintiasis y los realizados en la isla de Wight.

Luego de recopilar y analizar estas investigaciones se encontraron variables que no son tomadas en cuenta en la hipótesis, tales como factores prenatales, genéticos y cronicidad en parasitosis, por lo que la contundencia de su argumento se ve cuestionada. Se requiere de más estudios relacionados con la hipótesis que incluyan más variables, para poder en un futuro lograr desarrollar mejoras en los tratamientos de los pacientes con enfermedades de etiología inmunitaria.

**Palabras clave:** hipótesis de la higiene, higiene, inmunidad, balance Th1-Th2, enfermedades autoinmune.

<sup>1</sup>Escuela de Medicina “José María Vargas”, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

4ta Ave con 3ra Transv, Res Tipy, Ap 701, Los Palos Grandes, Caracas, Venezuela. CP:1060. E-mail: michigarlin93@gmail.com

Recibido: 04/08/14.  
Aceptado: 31/10/14.  
Publicado: 01/12/14.

**E**s una creencia común y hasta cierto punto lógica, que muchas culturas consideren que la higiene equivale a salud. Si bien es cierto que gran cantidad de patógenos se encuentran en la naturaleza y que el aseo además de ser saludable tiene un componente social, las diversas investigaciones que han logrado componer la llamada “Hipótesis de la Higiene” arrojan resultados interesantes con respecto a la limpieza excesiva [1].

David Strachan propuso la “Hipótesis de la Higiene” en 1989. Sugirió que la exposición limitada a diferentes antígenos ambientales inhibe el desarrollo adecuado del sistema inmune del individuo, haciéndolo más propenso a padecer enfermedades inmunitarias [1], y que la incidencia creciente de enfermedades alérgicas, tales como el asma, en realidad se relacionaba con la exposición disminuida a gérmenes durante las primeras etapas de la vida, debido a factores como los tamaños en declive de las familias, una exposición más limitada a los animales y estándares generales más altos de limpieza [1].

Strachan concluyó que la exposición repetida a los microbios a una edad temprana, que se ve influenciada por factores como tener hermanos, ser dueño de una mascota, vivir en una granja o asistir a guarderías, en efecto ayudaban al sistema inmune a adaptarse apropiadamente, de modo que no reaccionara en forma desmedida frente al estímulo ambiental, como sucede con los alérgenos potenciales [1]. Ésta sería una posible explicación al hecho de que las enfermedades por hipersensibilidad y autoinmunes tengan una incidencia mucho mayor en países desarrollados que en los subdesarrollados. En efecto, al haber una higiene mayor en los primeros, se produce un mayor número de casos, ya que en ausencia de esta exposición repetida, las sustancias no dañinas como el polen estimularían excesivamente nuestro sistema inmune en desarrollo, y aún poco expuesto, trayendo como resultado la

aparición de enfermedades alérgicas.

Esta hipótesis incluye únicamente a las enfermedades producidas por reacciones de hipersensibilidad y enfermedades autoinmunes, y por lo tanto queda abierta la incógnita sobre la validez de sus postulados [1].

Luego de la aparición de estos estudios, en el mundo se desencadenó una respuesta hacia esta hipótesis, tanto a favor como en contra. Es aquí en donde nos encontramos con estudios como el de la Isla de Wight (1989) [2] o ISAAC (desde 1991 hasta la actualidad), que serán discutidos más adelante [3].

La importancia de analizar esta hipótesis radica en que ella juega un papel importante en la explicación de enfermedades que en las últimas décadas han tenido una mayor incidencia, inmunopatologías dentro de las cuales se incluyen las alergias, enfermedades autoinmunes y hasta el cáncer, como se verá más adelante [1].

El presente trabajo tiene por objetivo recopilar y evaluar las evidencias tanto a favor como en contra de la “Hipótesis de la Higiene”, determinando así sus beneficios y fallas, con la finalidad de recomendar nuevas líneas de investigación que permitan en el futuro determinar su veracidad. Para ello, será necesario explicar conceptos básicos de inmunología que incluyen inmunidad innata y adaptativa, cooperación celular, diferenciación Th1/Th2, citocinas e hipersensibilidad.

## **Bases de la hipótesis**

### ***Conceptos***

La atopia consiste en una predisposición hereditaria al desarrollo de reacciones de hipersensibilidad inmediata contra antígenos ambientales ordinarios. Los individuos atópicos tienen concentraciones de IgE y eosinófilos circulantes aumentados. La hipersensibilidad tipo 1 o alergia es una respuesta inmunitaria inadecuada mediada por la IgE, frente a un

antígeno inocuo, que en las mayorías de las personas no causa ninguna respuesta. Una respuesta alérgica es el conjunto de reacciones que desencadena el sistema inmune en contra de un antígeno reconocido como nocivo para el organismo.

Luego del reconocimiento del antígeno o alérgeno, el linfocito T comienza a diferenciarse y a proliferar hacia un fenotipo Th2, para posteriormente producir IL-4, una citocina que promueve la activación del linfocito B y el cambio de isotipo a IgE [5, 6]. La IgE se une a receptores de alta afinidad en la membrana de basófilos y mastocitos, a este punto se considera al individuo sensibilizado contra el antígeno. Ante exposiciones repetidas al mismo alérgeno, éste va a hacer un enlace cruzado con la IgE unida a sus respectivos receptores en la superficie de mastocitos y basófilos y los va a activar, promoviendo su degranulación. Este proceso de liberación de los gránulos, que contienen mediadores farmacológicos (e.g. histamina, heparina, leucotrienos), se traduce en una serie de efectos como aumento de la permeabilidad vascular, estimulación de la contracción del músculo liso bronquial, producción de moco por las células caliciformes, e incluso dolor, dando origen a las manifestaciones clínicas de la enfermedad alérgica [4,5].

### ***Paradigma Th1 - Th2***

Los linfocitos son las células del sistema inmune que median respuestas adaptativas contra infecciones y tumores, así como procesos inadecuados de dicho sistema, entre los cuales se incluyen las reacciones de hipersensibilidad. Cuando un linfocito T es activado por una célula presentadora de antígeno (CPA), este va a diferenciarse y proliferar con predominio de la población Th1, con la consecuente producción de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) y activación de macrófagos, o de la población Th2, con predominio de una respuesta de tipo humoral (i.e. producción de anticuerpos) [6].

El balance de la respuesta de linfocitos Th1 o Th2 es la base inmunitaria de la “Hipótesis de la Higiene”, en la cual se considera que la exposición a infecciones en la infancia disminuye el riesgo de enfermedades alérgicas por un balance en la diferenciación de linfocitos T CD4+ hacia Th1 o Th2. La explicación para esto radica en que al estimular los linfocitos Th1 (encargados de la respuesta celular en contra de patógenos) se activa un mecanismo de inhibición de los linfocitos Th2 (encargados de estimular células del sistema inmune, como eosinófilos y mastocitos, los cuales están directamente relacionadas con la respuesta alérgica) y de esta manera se limita el desarrollo de enfermedades alérgicas [6].

Es bien conocido que al desarrollar una respuesta de linfocitos Th1, se producen citocinas, como el IFN- $\gamma$  que inhiben la diferenciación de linfocitos TCD4+ hacia la subpoblación Th2 [8]; mientras menos estimulación exista hacia la respuesta Th1, por la disminución de la exposición a gérmenes (e.g. antibióticos, aplicación de vacunas a niños o acciones de alto nivel de limpieza) no se encontrará inhibida la vía de diferenciación hacia linfocitos Th2 y por ende la persona poseerá mayor riesgo de desarrollar enfermedades alérgicas [6].

Se cree que el estilo de vida occidental con excesivo urbanismo, uso abundante de antibióticos y vacunación, así como otros factores como una dieta pobre en antioxidantes y rica en ácidos grasos omega-6, son factores que estimulan la desviación hacia la respuesta Th2 [6,7]. Una consecuencia importante en el predominio de una respuesta Th2 es la probabilidad del individuo de desarrollar reacciones de hipersensibilidad tipo 1, mencionadas anteriormente [6].

La “Hipótesis de la Higiene” afirma que al limitar la exposición a ciertos antígenos desde tempranas edades se reduce el desarrollo del sistema inmune y lo predispone a desarrollar

procesos alérgicos. Sin embargo, recientemente se están manejando nuevos conceptos como la “Hipótesis de la Microflora”, la cual expone que más que alterar la correcta maduración del sistema inmune, se inhibe la colonización adecuada de la microbiota en el individuo, generando procesos como el síndrome del intestino inflamado, con alta incidencia en niños [9].

La exposición a mascotas y hermanos durante las primeras etapas de la vida juega un papel importante en el equilibrio de la vía de diferenciación que van a mostrar los linfocitos ante un antígeno específico. Diversos estudios referentes al tema convergen en la premisa de que esta exposición logra equilibrar los mecanismos de regulación como la tolerancia y la disminución de las respuestas Th2, cuyo desbalance más adelante podría explicar enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple [9].

Otro punto importante para considerar es la relación entre la actividad linfocítica y el desarrollo del cáncer. Se han realizado estudios que respaldan que infecciones persistentes e inflamación, con la consecuente respuesta Th1, puede favorecer la carcinogénesis. Incluso se ha dicho que varios agentes infecciosos con sus respectivas moléculas pueden modular positiva o negativamente un desarrollo neoplásico; sin embargo, aún no se entiende muy bien cómo ocurre este proceso [10].

### **Evidencias a favor**

A lo largo de los años se ha detectado un aumento exponencial de las enfermedades alérgicas y autoinmunitarias en jóvenes y adultos, sobre todo en países desarrollados. Esto ha llevado a que se realicen diversos estudios que confirman lo que se ha observado en las últimas décadas. Uno de estos estudios fue llevado a cabo en la Universidad de Maryland, el cual comprobó que en los últimos años, con el aumento de nacimientos por cesárea y

la disminución de la exposición de los niños a bacterias y virus se ha producido un aumento significativo en el número de individuos que padecen de asma alérgica [11].

### ***Unificación de las Alemanias***

Un argumento para respaldar la hipótesis de la higiene, es el caso de la “unificación de las Alemanias”. A pesar de que las personas que habitaban en la Alemania del Este y del Oeste poseían similitud en sus genes, tenían estilos de vida sumamente distintos: en la Alemania del Este había una mayor cantidad de niños viviendo en granjas y las familias eran más numerosas, a diferencia de la Alemania del Oeste, que había sido urbanizada. Es por esto que cuando se unificaron ambas Alemanias y la Alemania del Este se occidentalizó, se observó un aumento de los casos de asma en dicha población, datos que hablan a favor de la hipótesis [12].

### ***Tamaño de las familias***

Un argumento para respaldar la hipótesis de la higiene, es el caso de la “unificación de las Alemanias”. A pesar de que las personas que habitaban en la Alemania del Este y del Oeste poseían similitud en sus genes, tenían estilos de vida sumamente distintos: en la Alemania del Este había una mayor cantidad de niños viviendo en granjas y las familias eran más numerosas, a diferencia de la Alemania del Oeste, que había sido urbanizada. Es por esto que cuando se unificaron ambas Alemanias y la Alemania del Este se occidentalizó, se observó un aumento de los casos de asma en dicha población, datos que hablan a favor de la hipótesis [12].

### ***Contacto con animales***

Se ha comprobado que las personas que poseen contacto con animales durante la infancia, desarrollan menos alergias que aquellas que viven en ambientes urbanos o rurales sin contacto con animales; esto se observó en un estudio donde las personas que

habían estado expuestas a animales en edades tempranas tenían mayores concentraciones de endotoxina en el organismo [12]. La endotoxina se encuentra en la capa externa de las bacterias Gram negativas, las cuales están presentes en el sistema digestivo de animales y humanos, siendo estos grandes inmunomoduladores que influyen sobre la diferenciación de los linfocitos TCD4+ hacia la subpoblación Th1. Este fenómeno está favorecido por la acción de la IL-12 producida por macrófagos; los macrófagos del tejido lesionado tienen diversos receptores como los Receptores Semejantes a Toll (TLR, por sus siglas en inglés), los cuales inician señales que estimulan la actividad fagocítica y la producción de agentes pro-inflamatorios, como las citocinas IL-6, IL-1 y FNT- $\alpha$ . Esto demuestra que los animales se comportan como factores que determinan la posibilidad de desarrollar alergias a lo largo de la vida [9,12,16].

### ***Prevención de las infecciones víricas***

Las infecciones víricas son la principal causa de reagudización de asma en los niños. Sin embargo, éstas tendrían un efecto beneficioso al disminuir el riesgo de enfermedades alérgicas, ya que inducen la diferenciación de linfocitos TCD4+ hacia la subpoblación Th1 [12].

Hay muchas enfermedades víricas como el sarampión y la hepatitis A, inductoras de IFN- $\gamma$ , generando un desequilibrio en el sistema inmune y favoreciendo la producción de linfocitos Th1. Sin embargo, otras como la infección por el virus de Epstein Barr, estimulan el desarrollo de asma alérgica. En conjunto, podríamos concluir que aunque algunos virus estimulan el desarrollo de asma, la mayoría de las infecciones víricas pueden ejercer funciones “protectoras” contra el asma [12,17].

### ***Inmunizaciones***

Se han llevado a cabo numerosos estudios en distintas partes del mundo acerca del efecto de las inmunizaciones en niños y el desarrollo

o la prevención de alergias. En la mayoría de ellos se evidencia que promueven la activación temprana del sistema inmune, evitando respuestas exacerbadas ante alérgenos [12].

### ***Consumo de probióticos, prebióticos y antibióticos***

Los probióticos son preparados que contienen bacterias, que ayudan a reforzar el sistema inmune ya que estas pueden sobrevivir a la digestión y llegar al colon para restituir la flora intestinal. Los probióticos se diferencian de los prebióticos porque los últimos son sustancias que estimulan el crecimiento de bacterias beneficiosas en el colon. Estos sirven como complemento energético para aquellas bacterias de la microbiota habitual del colon. Por otra parte, los antibióticos son medicamentos que atacan a las bacterias patógenas que entran a nuestro organismo [18].

Los cambios en la composición de las bacterias en la microbiota habitual del intestino de los recién nacidos pueden favorecer el desarrollo de enfermedades alérgicas. En la microbiota habitual prevalece la estimulación microbiana y es donde hay mayor colonización. Los niños con alta tasa de colonización intestinal por bacterias tienen menor incidencia de enfermedades alérgicas que los menos colonizados [12].

Los niños que utilizan antibióticos con frecuencia ven disminuida su microbiota habitual y están más propensos a presentar enfermedades, reaccionar contra alérgenos no patógenos y desarrollar enfermedades alérgicas como el asma [12].

Por este motivo algunos estudios han intentado demostrar si la adición de suplementos de yogures con probióticos (i.e. *Lactobacillus bifidus*) en la embarazada o en la leche de vaca podría disminuir las enfermedades alérgicas en los recién nacidos. Sólo se ha conseguido demostrar que estos alimentos probióticos reducen el riesgo de padecer dermatitis atópica. Sin embargo, no se han encontrado diferencias

respecto al desarrollo de asma en los lactantes que reciben probióticos [12].

La administración de suplementos con prebióticos aumenta los niveles de IL-12, que estimula a los linfocitos Th1 para producir IFN- $\gamma$  [12].

### Estudio ISAAC

El Estudio internacional de Asma y Alergias en la Infancia (ISAAC por sus siglas en inglés: “International Study of Asthma and Allergies in Childhood”) es un estudio epidemiológico multicéntrico que se lleva a cabo desde 1991 para la investigación de la prevalencia de enfermedades como el asma, rinitis y eccema en niños de países desarrollados alrededor del mundo. Su objetivo es desarrollar un monitoreo de enfermedades, creando la base de un conocimiento suficiente para poder realizar futuras intervenciones que puedan reducir la cantidad de enfermedades alérgicas (y no alérgicas) en niños [3].

Las conclusiones del estudio ISAAC han sido muy extensas, por lo que mostramos un resumen de ellas que toma en cuenta los

factores de protección y de susceptibilidad para el desarrollo de las alergias (Figura 1). Dentro de los factores de riesgo se encuentran la higiene excesiva y dentro de los factores protectores están, por ejemplo, la exposición continua a gatos y perros, vivir en granjas, la presencia de infecciones orofecales y convivir con una familia numerosa. Se puede evidenciar que estos son congruentes con la hipótesis de la higiene; por lo tanto, el estudio de ISAAC es un estudio a favor de la hipótesis [3].

### Evidencias en contra

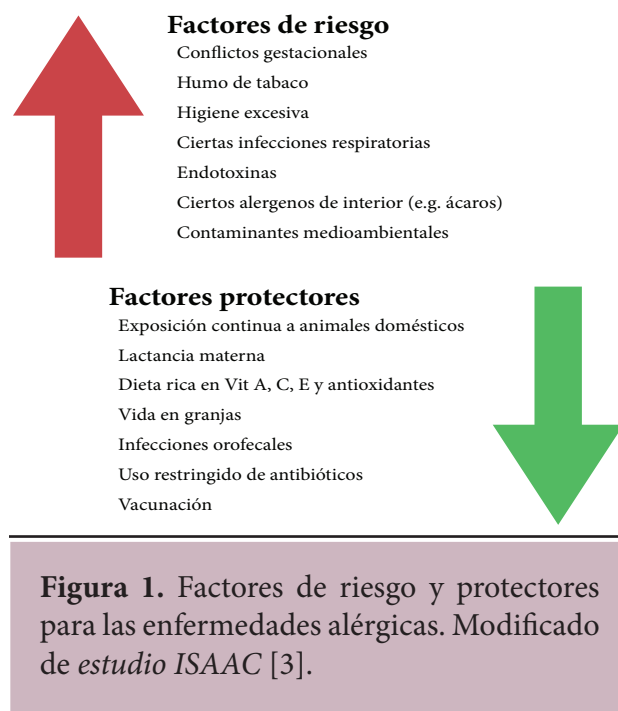
Uno de los hechos que más ha permitido cuestionar la hipótesis de la higiene es la alta prevalencia de asma y alergias en algunos países subdesarrollados, tanto en áreas urbanas como rurales y tanto en grupos poblacionales de bajo y alto estrato social [12].

Por otra parte, con respecto a los parásitos y su relación con la hipótesis de la higiene podemos evidenciar que en casi todas las zonas tropicales vive un gran número de personas y una importante cantidad de ellas viven en condiciones sanitarias bajas y con poco acceso a una alimentación adecuada, lo cual hace que este porcentaje de la población sufra de enfermedades infecciosas, ya sea producidas por virus, bacterias o parásitos. Sin embargo, en los últimos años se ha evidenciado que existe un aumento en la incidencia de las enfermedades alérgicas y que este aumento de atopia en los países subdesarrollados se debe a otros factores (e.g. control de las enfermedades infecciosas en la infancia, factores nutricionales, etc) [12].

### *Parásitos e hipótesis de higiene*

Existen varias evidencias de cómo los helmintos participan en la respuesta alérgica; esto depende del tipo de parasitosis, sea una aguda o crónica en cualquier individuo, o infecciones en individuos atópicos.

Se ha podido concluir que una parasitosis aguda leve esporádica induce la producción



de IgE específica contra alérgenos ambientales, se estimula la respuesta inflamatoria frente a antígenos parasitarios y de esta manera aumenta la reactividad alérgica y hay manifestaciones clínicas frente a alérgenos ambientales. Esto se explica porque cuando los helmintos penetran al organismo y elevan la concentración de IgE, necesaria para la eliminación del parásito, esta es capaz de unirse a sus receptores en los eosinófilos y esta unión IgE-eosinófilo promueve la liberación de la proteína catiónica y de óxido nítrico, lo cual conlleva a una respuesta inflamatoria en las vías respiratorias, desencadenando síntomas muy similares a los del asma alérgica [19].

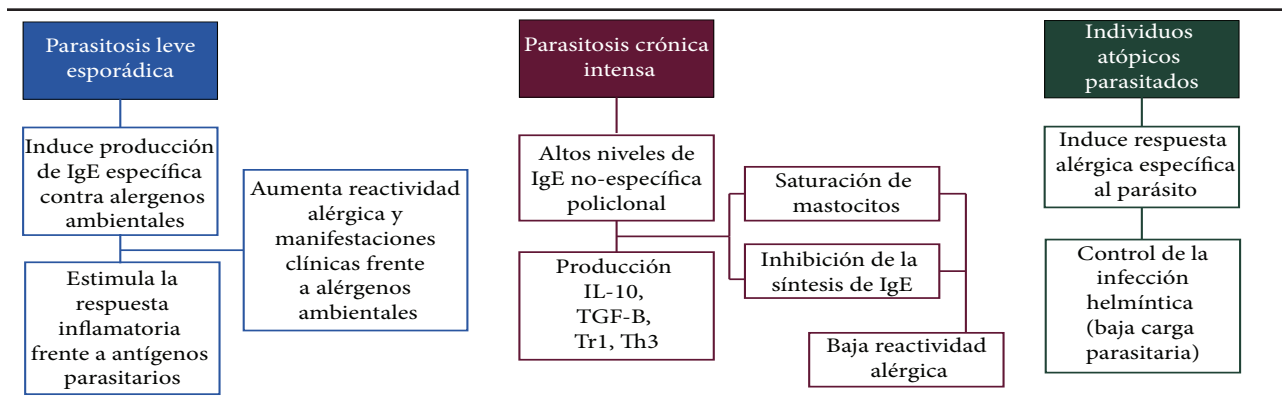
En Venezuela se hicieron ciertos estudios donde se evaluaron pacientes asmáticos crónicos provenientes de regiones en donde las parasitosis son endémicas; se realizaron pruebas con extracto de *A. lumbricoides* y se comprobó que con dosis muy bajas de este antígeno se disminuye significativamente el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) en un promedio de 15% de los pacientes [19,20].

Se demostró así la participación de los antígenos parasitarios en la etiología del asma, además de la capacidad de ellos para producir broncoconstricción (sin poder producir el síndrome de Löeffler con tan baja carga). Por ende, se puede concluir que los parásitos, en

este caso *A. Lumbricoides*, producen síntomas similares a los del asma. En poblaciones donde la parasitosis no es endémica, podemos ver que hay un incremento en la reactividad alérgica. Esta hipótesis se puede explicar gracias a estudios in vitro, donde se evidenció que algunos parásitos son capaces de estimular la proliferación de células B y por ende la producción de IgE específica para otros alérgenos durante la infección [19].

Una parasitosis crónica intensa puede desarrollarse por mecanismos de evasión del parásito en el organismo del individuo, que hagan que su sistema inmunitario no reaccione de manera adecuada, y que con la baja reactividad inmunitaria el individuo tenga baja reactividad alérgica (Figura 2). Se ha encontrado que los helmintos al entrar al organismo estimulan las células T CD4+ y CD25+, macrófagos y mecanismos que incluyen la producción de citoquinas moduladoras como IL-10, Tr1 y Th3, TGF-β, las cuales inhiben la respuesta inflamatoria protectora, lo que favorece la persistencia de la infección. También se ha encontrado altos niveles de IgE no-específica policlonal, con lo que se denota la saturación de mastocitos y la inhibición de la síntesis de IgE. Todo esto en conjunto, lleva a una baja reactividad alérgica [19,21,22].

En individuos atópicos con alta respuesta tipo Th2 que están parasitados hay una respuesta



**Figura 2.** Modulación de los mecanismos inmunitarios de la alergia por los parásitos helmintos.

alérgica específica contra el parásito, por lo que hay un control de la infección helmíntica, manteniéndose una baja carga parasitaria [19].

Finalmente, otro aspecto importante es el estado inmunitario de ciertos individuos, que al encontrarse con distintos antígenos del helminto, forman una reacción cruzada con epítopes celulares de otros antígenos inocuos del ambiente, pudiendo transformar una respuesta protectora del hospedero contra el parásito en una respuesta de hipersensibilidad frente a alérgenos inocuos del medio ambiente (i.e. reacción de hipersensibilidad tipo I) [19].

Con respecto a las infecciones parasitarias, podemos ver que influyen muchos factores sobre el asma alérgica y la hipersensibilidad tipo I: la cronicidad de la infección, los mecanismos evasores de respuesta inmunitaria por parte del parásito, la condición atópica del individuo y su estado inmunitario. Al tener tantos factores que influyen sobre la respuesta alérgica del individuo infectado con parásitos y existiendo unos que apoyan y otros que contradicen la “Hipótesis de la Higiene”, es claro se requieren otros estudios para dilucidar estos aspectos con mayor detalle.

#### *Estudio de la isla Wight*

Otro estudio que se llevó a cabo fue el de la Isla de Wight en Reino Unido, en la cual se demostró que los niños primogénitos tienen un mayor riesgo de desarrollar asma y alergias que los hijos menores y que esto es debido a que los primeros tienen mayor cantidad de IgE en la sangre del cordón umbilical [2]. Los investigadores explican este hallazgo debido a que en el primer embarazo existe una mayor expresión del gen para la IgE en comparación con los demás embarazos. Existe un locus en el cromosoma 5 donde se encuentran distintos genes que codifican para la producción de diferentes citocinas de la respuesta alérgica: IL-3, IL-4 e IL-5; también existe un locus en el cromosoma 11 que codifica para la cadena beta del receptor FcεRI. Este estudio se realizó

en 1456 niños y se oponía a la hipótesis de la higiene ya que consideraba a los factores prenatales como las principales causas de la presencia de las alergias y asma y no a factores externos como la higiene o exposición a infecciones [2].

## CONCLUSIONES

---

Luego de haber revisado las evidencias a favor y en contra de la “Hipótesis de la Higiene”, pudimos ver que existen ideas que la apoyan, como el estudio en la Universidad de Maryland [11], la Unificación de las Alemanias [12], el estudio ISAAC [3], estudios que explican cómo los siguientes factores influyen en la aparición de las alergias: el tamaño de las familias [13-15], el contacto con animales [9,12,16], la prevención de las infecciones virales [12,17], las inmunizaciones [12], el consumo de probióticos, prebióticos y antibióticos [12,18]; y otros estudios que la contradicen, como los estudios de helmintiasis [19-22] y el realizado en la isla de Wight [2]. Todas estas investigaciones efectuadas se apoyan en el mismo paradigma Th1/Th2 usado en la “Hipótesis de la Higiene” para su explicación, teniendo como premisa que si se estimula la respuesta Th1 el individuo tendrá menos predisposición a desarrollar hipersensibilidad tipo I. A pesar de que haya una mayor cantidad de estudios que apoyan la hipótesis, los que la contradicen sólo llevan consigo pruebas que determinan que esta hipótesis es muy simple. Dentro de las investigaciones realizadas con parásitos, encontramos que hay muchos factores que influyen sobre el individuo para que este desarrolle o no alergias, como la cronicidad de la infección, los mecanismos evasores de respuesta inmunitaria por parte del parásito, la condición atópica del individuo y su estado inmunitario. Por otra parte, dentro de los estudios realizados en la isla de Wight, se observó que factores prenatales y genéticos influyen en la condición alérgica del individuo. Todos estos elementos no son toma-



dos en cuenta en la “Hipótesis de la Higiene” por lo que su contundencia se ve cuestionada al aparecer otras variables que parecen requerir la consideración para su total determinación. En conclusión, la “Hipótesis de la Higiene” requiere de estudios más avanzados para estar acorde con otras investigaciones sobre los factores externos que influyen sobre el desarrollo del sistema inmunitario, y así poder demostrar su veracidad. Se sugiere la realización de estudios prospectivos en una cohorte grande de niños (e.g. estudio ISAAC) en los cuales se evalúen los parámetros propuestos dentro de la “Hipótesis de la Higiene” para demostrar si esta es efectivamente cierta. Así mismo, es necesario llevar a cabo investigaciones más avanzadas en bacteriología y virología, que aumenten el conocimiento sobre qué infección puede condicionar el desarrollo de enfermedades alérgicas, autoinmunes o neoplásicas en individuos. Por otro lado, resulta importante la realización

de estudios en nutrición, para entender mejor la influencia de los prebióticos, probióticos y antibióticos en el neonato en el desarrollo de enfermedades alérgicas a lo largo de su vida; y finalmente, investigaciones en genética que determinen si alguno de estos factores externos como infecciones, alimentos, animales, mayor número de personas en una familia o inmunizaciones pueden alterar de alguna manera el ADN, así como también estudios sobre la predisposición genética de un individuo para desarrollar alergias, enfermedades autoinmunes o neoplasias. De esta manera, si la hipótesis lleva a nuevas líneas de investigación para aceptarla como cierta, en el futuro se podrá llegar a desarrollar tratamientos y/o estrategias preventivas en pacientes alérgicos, con enfermedades inmunes o neoplasias, y así buscar una solución a estas enfermedades que afectan de forma crónica a un gran número de individuos en las últimas décadas.

## Referencias bibliográficas

- Peterson E. The Hygiene Hypothesis: How Valid Is It? [Internet]. New York (USA): NYU Langone Medical Center; 2008 [actualizado el 2 de julio de; citado el 13 de mayo de 2013]. Disponible en: <http://www.med.nyu.edu/content?ChunkIID=82150>
- Arshad SH, Bateman B, Sadeghnejad A, Gant C, Matthews SM. Prevention of allergic disease during childhood by allergen avoidance: the Isle of Wight prevention study. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119(2):307-13.
- ISAAC Steering Committee: International Study of Asthma and Allergy in Childhood [Internet]. New Zealand: University of Auckland; 2012 [actualizado el 15 de mayo de 2013; consultado el 17 de mayo de 2013]. Disponible en: <http://isaac.auckland.ac.nz/story/index.html>
- Kindt T, Goldsby R, Osborne B. *Inmunología de Kuby*. 6a ed. W.H. Freeman and Company, translator. México: McGraw-Hill; 2007. 574 p.
- Méndez-Inocencio JI, Huerta JG, Bellanti JA, Ovilla R, Escobar A. *Alergia, Enfermedad multisistémica: Fundamentos básicos y clínicos*. 1a ed. México: Médica Panamericana; 2008. 485 p.
- Maggi E. The TH1/TH2 paradigm in allergy. *Immunotechnology*. 1998; 3(4):233-44.
- De Gennaro M. Las alergias ya son una epidemia del siglo XXI [Internet]. México: Investigación y Desarrollo; 2012 [consultado el 15 de Mayo de 2013]. Disponible en: <http://www.invdes.com.mx/mundo/2159-las-alergias-ya-son-una-epidemia-del-siglo-xxi>
- Murphy K, Travers P, Mark Walport. *Inmunobiología de Janeway*. 7ma ed. Capítulo 10, Dinámica de la inmunidad adaptativa. Mexico: McGrawHill; 2009. p430.
- Meghan BA, Theodore K, Heather M et al. Infant gut microbiota and the hygiene hypothesis of allergic disease: impact of household pets and siblings on microbiota composition and diversity. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. Abr 2013; 9(1):15
- Otero-Regino W, Gómez-Martín A, Castro D. Carcinogénesis gástrica. *Rev Col Gastroenterol*. 2009; 24(3): 314-29.
- Henochowicz SI. Allergic rhinitis [Internet]. Maryland, (USA): National Center for Biotechnology Information; 2012 [actualizado el 10 de mayo de 2012; citado el 2 de junio de 2013]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0001816/>
- Zubeldia JM, Baeza M, Jáuregui I, Senent CJ et al. El libro de las enfermedades alérgicas de la fundación BBVA [Internet]. Bilbao (España): Fundación BBVA; 2012 [citado el 15 Mayo 2013]. Disponible en: <http://www.alergiafbbva.es/alergia-respiratoria/16-vivir-con-asma-la-influencia-del-entorno/#>
- Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA et al. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med*. 2000; 343(8):538-43
- Karmaus W. First-born asthma starts in the womb: study [Internet]. The Canadian Press; 2008 [citado el 10 de mayo 2013]. Disponible en: <http://www.cbc.ca/news/health/story/2008/05/21/firstborn-asthma.html>.
- El-Tawil AM, Nightingale P, Cox MA. Does living in crowded houses offer protection against the development of

inflammatory bowel disease?. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013; 17(5):632-5.

16. Gehle K. Desencadenantes ambientales del asma [Internet]. Atlanta (USA): Centers for Disease Control and Prevention; 2007 [citado el 15 de Mayo de 2013]. Disponible en: <http://www.atsdr.cdc.gov/es/csem/asma/docs/asma.pdf>.

17. Lemanske RF. Viruses and asthma: Inception, exacerbation, and possible prevention. *J Pediatr.* 2003; 142(2):3-7.

18. Cabana MD, McKean M, Wong AR, et

al: Examining the hygiene hypothesis: the Trial of Infant Probiotic Supplementation. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2007; 21(3):23-28.

19. Di Prisco MC. Efectos moduladores de las parasitosis helmínticas en el desarrollo del asma y las enfermedades alérgicas. *VITAE.* 2006; 26.

20. Lynch NR, Istúriz G, Sánchez Y, Pérez M, Martínez A, et al. : Bronchial challenge of tropical asthmatics with *Ascaris lumbricoides*. *J Investig Allergol*

*Clin Immunol.* 1992; (2):97-105.

21. Pang W, Wang H, Shi L, et al. Immunomodulatory Effects of *Escherichia coli* ATCC 25922 on Allergic Airway Inflammation in a Mouse Model. *PLoS One.* 2013; 8(3): e59174.

22. 22. Hayes K, Bancroft A, Grensis R. Immune-mediated regulation of chronic intestinal nematode infection. *Immunol Rev.* 2004; (201):75-88.