

TRABAJOS ORIGINALES

Relación entre asma e infección por tuberculosis en niños en una comunidad con alta prevalencia para ambos.

Relationship between asthma and tuberculosis infection in children in a community with high prevalence for both.

Mendoza Fox, Carlos José ¹; Piña Pérez, Alindor ²; Morales Acurio, Adolfo ³; Castillo Bazan, Wilfredo ⁴

RESUMEN

Introducción: La información científica disponible sugiere que la exposición a *Mycobacterium tuberculosis* (TBC) podría potencialmente suprimir el desarrollo de asma al estimular TH1 y suprimir la respuesta TH2. Los datos epidemiológicos incluyen la observación de la existencia de una correlación significativa pero inversa entre la prevalencia de asma y la de TBC en varios países. En el Perú tenemos una alta prevalencia para ambos.

Objetivo: Describir la relación entre asma y la infección TBC en niños en una comunidad con alta prevalencia para ambos.

Métodos: Se realizó la prueba de tuberculina (PPD) a todo paciente mayor de 2 años de edad con síntomas de Asma o exposición a TBC que acudió a consultorio externo de neumología pediátrica del Hospital Hipólito Unanue. Se definió paciente con TBC infección a aquel que presentaba un PPD positivo con una induración = o > 10 mm. El diagnóstico de asma se fundamentó en el examen físico y en un cuestionario basado en el empleado en el estudio ISAAC.

Resultados: Se llegaron a incluir a 95 pacientes. De estos 78 con asma (82.1%) y 17 con TBC infección (17.89%). En el grupo con Asma, 73 pacientes tuvieron una prueba negativa de PPD (93.59%) y 5 una positiva (24.4%) ($p < 0.001$). El grupo con TBC infección presentó 5 pacientes con asma (24.4%) y 12 (70.59%) sin signos o síntomas actuales o previos de asma ($p < 0.001$). El riesgo fue de 3.18 veces más de presentar asma en los niños que tuvieron PPD negativo que los que tuvieron PPD positivo. El 68.57 % de los casos de pacientes con asma están relacionadas con resultados de PPD negativo.

Conclusión: La relación entre asma y TBC infección en niños es inversa, aún en una comunidad con alta prevalencia para ambas.

Palabras Clave: Asma, Tuberculosis, niños.

ABSTRACT

Introduction: Epidemiological and experimental data suggests that exposure to *Mycobacterium tuberculosis* could potentially suppress development of asthma and atopy by stimulating TH1 and suppressing TH2 immune response. Epidemiological data includes the observation of an inverse and significant correlation between the prevalence of asthma and tuberculosis (TBC) in several countries. In Peru we have a high prevalence for both.

Objective: Find and establish the relationship between asthma and TBC infection in children in a community with high prevalence for both.

Methods: Tuberculin skin test (PPD) were taken to those above 2 years of age with symptoms of asthma or exposure to TBC evaluated at the outpatient office of Pediatric Pulmonology Unit of Hospital Hipólito Unanue. Diagnosis of TBC infection was based on a positive PPD that showed a diameter of induration = or > 10 mm. Diagnosis of asthma was based on physical examination and questionnaire based on ISAAC study.

Results: We included 95 patients. There were 78 patients with asthma (82.1%) and 17 with TBC infection (17.89%). The asthma group had 73 patients with a negative PPD (93.59%) and 5 with a

¹ Neumólogo Pediatra, Hospital Hipólito Unanue.

² Pediatra, Jefe de Unidad de Control de Infecciones Respiratorias Agudas, Hospital Hipólito Unanue.

³ Pediatra, Hospital Hipólito Unanue.

⁴ Pediatra, Jefe del Servicio de Neonatología, Hospital Hipólito Unanue.

positive test (6.41%) ($p < 0.001$). The TBC infection group had 5 patients with asthma (29.41%) and 12 (70.59%) with no previous or current signs or symptoms of asthma ($p < 0.001$). There was 3.18 times more risk in the PPD negative group to have asthma over the PPD positive group. PPD negative was related to 68.57 % of the patients with asthma.

Conclusion: The relationship between asthma and tuberculosis infection in children is inverse as described in previous data, even in a high prevalence community for both.

Keys Word: Asthma, Tuberculosis, Children.

INTRODUCCIÓN

Existe evidencia epidemiológica y experimental que apoya la hipótesis que la exposición a mycobacterium tuberculosis potencialmente podría suprimir el desarrollo de Asma y atopía⁽¹⁾. El razonamiento fisiopatológico sería que al ser el mycobacterium un inductor potente de la respuesta TH1⁽²⁾, potencialmente disminuiría la respuesta TH2 y por lo tanto la presentación de asma y atopía. La evidencia epidemiológica incluye la observación que existe una correlación inversa y significativa entre la prevalencia de asma y tuberculosis (TBC) a nivel internacional⁽³⁾. Sin embargo, los mencionados estudios han sido realizados en su mayoría en países en los cuales la prevalencia de TBC no es alta. Perú tiene una alta prevalencia para ambas patologías^(4,5,6). Es interesante remarcar un estudio que sugiere que el control a largo plazo de la infección tuberculosa estaría asociada no sólo a una respuesta inmunológica innata caracterizada por un incremento de la respuesta TH1 sino que además debería asociarse simultáneamente a una inhibición de la respuesta TH2⁽⁹⁾. En este sentido se han realizado estudios previos relacionando infección tuberculosa y asma encontrándose una relación inversa entre la respuesta positiva a la tuberculina (PPD) y la respuesta atópica⁽¹⁰⁾. Por lo anteriormente mencionado deberíamos encontrar una prevalencia baja de asma en los pacientes infectados por TBC en comparación con los no infectados; de no ser así deberíamos suponer que el asma y su alta prevalencia en el Perú se deben a un fenómeno totalmente distinto al atópico. Por lo tanto el objetivo del presente trabajo fue el de describir la relación entre asma e infección TBC en niños en una comunidad con alta prevalencia para ambos.

MÉTODOS

Se evaluó en forma prospectiva a todo paciente que acudió al consultorio externo de neumología pediátrica del Hospital Hipólito Unánue entre Junio del 2006 y Junio del 2007. Se evaluó durante el estudio a todo paciente mayor de 2 años de edad con síntomas de asma o exposición a TBC, a los cuales se les realizó la prueba cutánea de tuberculina (PPD). Se incluyeron a pacientes con diagnóstico de asma e infección TBC. Fueron excluidos pacientes con patologías o condiciones que pudieran dar un falso negativo en la prueba de PPD como: desnutridos, enfermedad inmunosupresora (HIV, enfermedad granulomatosa, neoforativa), uso de corticoide sistémico por más de 2 semanas, diabetes, infección viral o inmunización antiviral reciente y aquellos con exposición reciente a paciente con TBC (por ser el periodo de incubación biológica de 3 a 8 semanas). También se excluyeron aquellos con condiciones que pueden presentarse con un cuadro clínico similar al de asma tales como: patología pulmonar crónica (displasia broncopulmonar, enfermedad pulmonar crónica post-viral), cardiopatías, sibilancias post virales. Finalmente se excluyó al paciente con enfermedad TBC, definido como aquel con: contacto TBC, cuadro clínico, radiología compatible y un PPD positivo.

Se definió a paciente con TBC infección, a aquel que presentó un PPD positivo con una induración ≥ 10 mm., pero sin cuadro clínico compatible con TBC y radiografía de tórax no patológica. El diagnóstico de asma se fundamentó en el examen físico y cuestionario basado en el empleado en el estudio ISAAC; además de espirometría en los pacientes mayores de 5 años con capacidad de colaborar con la misma.

Los resultados fueron procesados usando el paquete estadístico para computadora personal EPIDAT 3.0, siendo expresados en tablas de distribución de frecuencias de acuerdo a las variables Asma y PPD. Los datos se analizaron a través de la prueba de X² y se consideró a un valor $p < 0,05$ para la significancia.

RESULTADOS

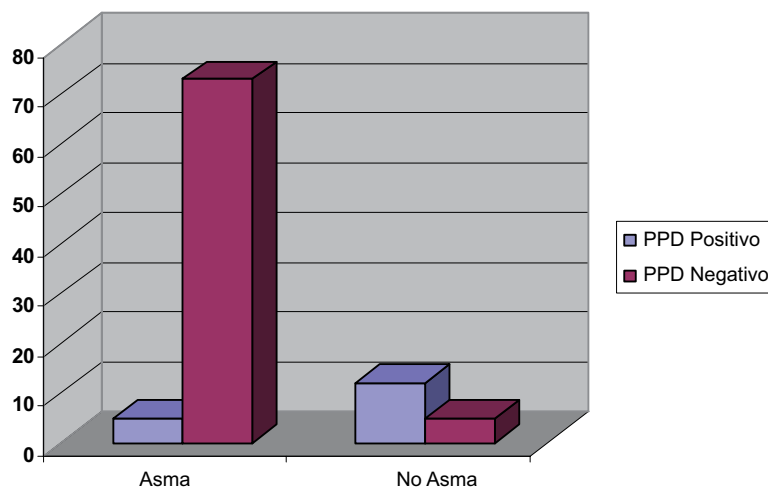
Se llegaron a incluir a 95 pacientes, de los cuales 78 fueron diagnosticados como asma (82.1%) y 17 cumplieron criterios para TBC infección (17.89%). Del total de pacientes, 78 (82.1%) presentaron un PPD negativo y 17 (17.89%) un PPD positivo. (Tabla 1).

Tabla 1. Número de pacientes de acuerdo a grupos de estudio.

	PPD Positivo	PPD Negativo	Total
Asma	5	73	78
No Asma	12	5	17
Total	17	78	95

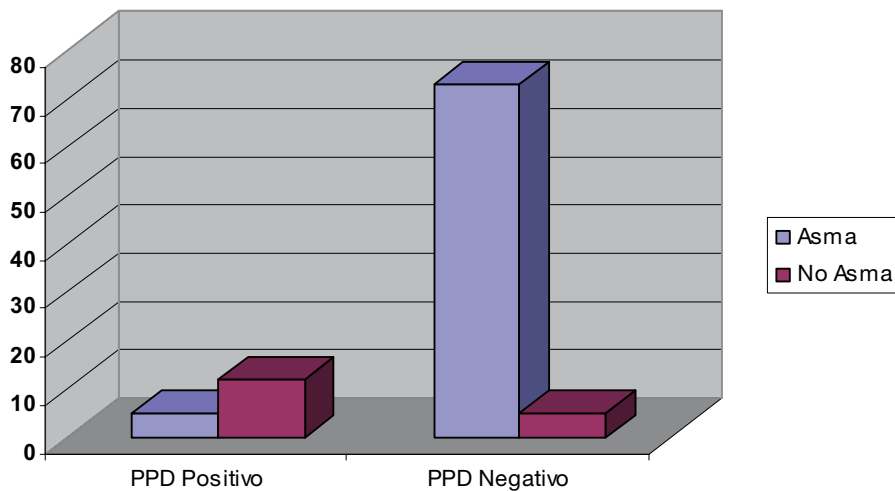
En el grupo con asma, 73 pacientes tuvieron una prueba negativa de PPD (93.59%) y 5 pacientes un PPD positivo (6.41%) ($p < 0.001$). (Gráfico 1).

Gráfico 1. Pacientes con Asma de acuerdo a su PPD.



En el grupo con TBC infección (PPD positivo), 5 pacientes tuvieron criterios de asma (29.4%) y 12 (70.59%) no presentaron signos o síntomas actuales o previos de asma ($p < 0.001$). (Gráfico 2).

Gráfico 2. Pacientes con TBC infección de acuerdo a la presencia o no de Asma.



Análisis de Riesgo: Considerando el PPD (-) como factor de riesgo para desarrollar Asma (enfermedad).

	CON ENFERMEDAD	SIN ENFERMEDAD	
CON FACTOR DE RIESGO	73	5	78
SIN FACTOR DE RIESGO	5	12	17
	78	17	95

INCIDEN DE EXP	0.935897436	RIESGO RELATIVO	RIESGO ATRIBUIBLE	%RA
INCIDEN NO EXP	0.294117647	3.182051282	0.641779789	68.5737309

Existe un riesgo de 3.18 veces más para desarrollar asma en los niños que tuvieron PPD negativo que los que tuvieron PPD positivo. El riesgo de asma aumenta por 0.64 para los niños con PPD negativo comparado con los niños con PPD positivo. El 68.57 % de los casos de pacientes con Asma están relacionadas con resultados de PPD negativo. Existe una relación significativa entre el PPD y el desarrollo del asma ($p < 0.000001$) determinado mediante la prueba de chi cuadrado.

DISCUSIÓN

La prevalencia de asma en Lima se ubica entre el 19.4-33%, de acuerdo al estudio ISAAC^(4,10) y estudios nacionales^(11,12,13,14,15). Estos datos ubican a Lima y al Perú dentro de los valores de prevalencia más altos de la región⁽¹⁰⁾ y del mundo⁽⁴⁾.

El Perú se ubica dentro del grupo de países que tienen la más alta prevalencia de TBC a nivel mundial, es decir más de 100 casos por 100000 habitantes⁽⁵⁾. Es más, la prevalencia de TBC en DISA Lima Este, donde está ubicado el Hospital Hipólito Unanue, es de 263.9-275/100000 entre los años 2001 y 2006⁽⁶⁾. Teniendo en cuenta que existe evidencia experimental que apoya la hipótesis que la exposición al mycobacterium tuberculosis potencialmente podría suprimir el desarrollo de asma y atopía, al ser este un inductor potente de la respuesta TH1^(1,2). Y además de que la evidencia epidemiológica muestra que existe una correlación inversa y significativa entre la prevalencia de asma y de TBC a nivel internacional⁽³⁾. Llama la atención que en Lima tengamos una prevalencia alta para ambas patologías. Es importante señalar que en los estudios en los cuales se han correlacionado la prevalencia de TBC con la de

asma, han sido realizados en países en los cuales la prevalencia de la primera no es alta⁽³⁾ y por lo tanto no se coloca la BCG en forma rutinaria. Lo mencionado no permite extrapolar los resultados a nuestra realidad: prácticamente toda la población recibe BCG al nacimiento, y tenemos una alta prevalencia para asma y TBC. Es interesante remarcar que en cuanto a la BCG existen estudios, sobre todo realizados en Asia, que sugieren que la repetida administración de BCG constituiría un manejo efectivo del asma⁽⁷⁾. Éstas experiencias han sido recientemente reproducidas en nuestro país⁽⁸⁾ mostrando efectos favorables en cuanto a cuadro clínico y respuesta inmunológica ante la administración de BCG. Sin embargo también existen estudios recientes en los cuales no se han llegado a determinar diferencia clínica ni de niveles de marcadores biológicos entre el grupo control y el intervenido⁽¹⁾.

De tal manera que el objetivo del presente trabajo fue el de describir la relación entre asma y la infección TBC en niños en una comunidad con alta prevalencia para ambos. Se decidió incluir a pacientes con TBC infección porque de esta manera podíamos estar seguros de estar evaluando a pacientes con una adecuada respuesta TH1, es decir aquel que fue contagiado con el mycobacterium tuberculosis pero su sistema inmune no permitió el desarrollo de la enfermedad, y por lo tanto simultáneamente debería haber una supresión del sistema TH2. Con el mismo razonamiento se excluyeron a pacientes con enfermedad TBC, en los cuales su sistema inmune (TH1) no fue capaz de controlar efectivamente la infección. La razón por lo cual se excluyeron a pacientes menores de 2 años fue el hecho que en esta población las sibilancias en su gran mayoría

son secundarias a procesos infecciosos virales y no necesariamente asma. Nos interesaba incluir pacientes con asma, en los cuales el sistema TH2 juega un papel preponderante. En este punto es importante precisar que aparte del cuestionario realizado en base al estudio ISAAC y del examen físico (en el cual se constató reversibilidad de sibilancias con el uso de B2 inhalado), se realizó además espirometría en los mayores de 5 años con capacidad de realizar una prueba satisfactoria.

Los resultados obtenidos muestran en forma significativa que hubo mayor riesgo en el grupo con PPD negativo de tener asma en relación al grupo con TBC infección (PPD positivo). Es así que más de los 2/3 partes del riesgo total de padecer asma se relacionan con un PPD negativo; es decir, este último es un contribuyente mayor pero no la causa única de asma entre los pacientes con PPD negativo. Lo cual es consistente con la hipótesis de que la exposición a mycobacterium tuberculosis reduce el riesgo de asma y con los estudios internacionales que demuestran la correlación inversa y significativa entre la prevalencia de ambas patologías, incluso habiéndose llegado a calcular que por cada incremento de 25 /100000 casos de TBC notificados existe una disminución en 4.7% de la prevalencia de sibilancias⁽³⁾.

En este punto es necesario realizar algunas observaciones. En primer lugar se tiene que la relación inversa entre asma y la respuesta al PPD, puede simplemente reflejar el desbalance TH1/TH2 característica del asmático; la cual también

se caracteriza además por expresar un respuesta menor de hipersensibilidad retardada a antígenos en pruebas cutáneas frente al paciente no asmático. Este desbalance puede estar relacionado más a un factor genético u otro constitucional, que a la exposición al mycobacterium tuberculosis. Sin embargo la hipótesis de que la exposición a TBC disminuye el riesgo de asma es igualmente concebible⁽⁴⁾. En segundo lugar no se pudo obtener un número similar de pacientes en los grupos estudiados, lo cual hubiera sido ideal. Esto se debió básicamente a que la mayoría de pacientes que tenían PPD positivo cumplían además algún otro criterio de TBC enfermedad y por lo tanto fueron excluidos. En tercer lugar es importante remarcar que el estudio fue realizado en una población que acudía al hospital por algún motivo: contacto TBC o la presencia de síntomas compatible con enfermedad tuberculosa o asma. Por lo tanto existe un sesgo en cuanto a población incluida, pudiéndose encontrar otro resultado si el estudio fuese realizado en la comunidad.

Por lo tanto podemos concluir que la relación entre asma e infección TBC en niños es inversa, aún en una comunidad con alta prevalencia para ambas patologías. Sin embargo, es necesario realizar un estudio prospectivo a nivel de la comunidad que incluya una mayor población. El resultado del mismo sería importante no solo para confirmar la hipótesis inmunológica descrita sino que además, de repetirse un resultado similar, confirmaría que el asma en nuestro país responde en su mayoría a un fenómeno atópico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Philippa M. Shirtcliffe, Stephanie E. Easthope. The Effect of Delipidated (DDMV) and Heat-killed Mycobacterium vaccae in Asthma. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2001;163:1410-1414.
2. Carol M. Mason, Juzar Ali. Immunity Against Mycobacterium. Pulmonary Host Defenses. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine 2004; 25: 53-59.
3. Von Mutius E., Pearce N., Heasley R. International Patterns of Tuberculosis and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema. Thorax 2000; 55:449-453.
4. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood ISAAC Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and atopic eczema : ISAAC. The Lancet 1998;351: 1225-32.
5. World Health Organization Data Base. Global Tuberculosis Control; 2007.
6. Evaluación de la Estrategia Sanitaria Prevención y Control de Tuberculosis DISA Lima Este Año 2006. MINSA 7.-Loubei Z.,Dihua S. Prophylactic Effect of BCG vaccination on the recurrence of children asthma. Chinese Journal of Paediatrics 1991; 39:165-167.
8. Recabarren A. Efecto de la Administración de BCG sobre la Hiperreactividad Bronquial y Valores de IgE en Niños Asmáticos. VI Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Neumología Pediátrica 2004.
9. Abebech Demissie, Markos Abebe, Abraham Aseffa. Healthy Individuals that Control Latent Infection with Mycobacterium Tuberculosis express High Levels of TH1 Cytokines and the IL-4 Antagonist IL-4gamma2. The Journal of Immunology 2004;172:6938-6943.

10. Shirakawa T., Enomoto T. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997;275:77-79.
11. Mallol, et al. Prevalence of Asthma symptoms in Latin America: The international study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatric Pulmonology* 2000; 439-444.
12. Chiarella P. Prevalencia de síntomas respiratorios con asma en escolares de Santiago de Surco. Comparación entre años 1995 y 2001. Tesis de Dr. en Med. Lima: UPCH 2004.
13. Vega-Briceño LE. Estudio de prevalencia y severidad de asma en niños del Distrito de Santiago de Surco. Tesis de Bach.en Med. Lima: UPCH 1996.
14. Vega-Briceño LE, Vargas R, García A, Shion D, Chiarella P. Prevalencia y severidad de asma en niños de Lima. *Acta Med Perú* 1999; 17(1): 38-42.
15. Guerra JA. Prevalencia de asma en la población escolar de 13 y 14 años de San Martín de Porres 2001. Tesis de Bach.en Med. Lima: UPCH 2001.
16. Piña A. Prevalencia de asma y factores asociados reportado por escolares de educación secundaria estatal de Lima. Tesis de Magíster en Med. Lima: UPCH 2008.

Correspondencia: Dr. Carlos Mendoza Fox
carlosjose.mendozafox@gmail.com

Recibido: 03.03.10

Aceptado: 23.10.10