

¿La hipótesis de la higiene o de alteración de la biota explican el COVID-19?

Do the hygiene and the biota alteration hypotheses explain the COVID-19?

Ana María Calderón de la Barca¹
María Esther Mejía-León²

RESUMEN

Según la hipótesis de la higiene, su carencia causaba rinitis alérgica y otras patologías, por infección en la niñez. Cambió a la hipótesis de la microbiota, que afecta el desarrollo de inmunidad en la infancia y se generalizó a enfermedades inflamatorias crónicas. Ahora, se convirtió en la teoría de la alteración de la biota basada en cambios del estilo de vida que desestabilizan el sistema inmune, con sobre-reacción a diversos antígenos incluso los propios.

Palabras clave: hipótesis de la higiene, microbiota, inmunidad, niñez.

ABSTRACT

According to the hygiene hypothesis, allergic rhinitis and other disorders were due to poor hygiene and infant infections. It changed to the microbiota hypothesis related to the development of infant immunity and it was expanded to chronic inflammatory diseases. Today, it evolved to the theory of the biota alteration, since destabilization of the immune system by the current life style, can result in an overreaction to diverse antigens including the auto-antigens.

Keywords: hypothesis of hygiene, microbiota, immunity, childhood.

Fecha de recepción: 01 septiembre 2020

Fecha de aceptación: 04 septiembre 2020

1 Departamento de Nutrición y Metabolismo, Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo (CIAD), A. C. Hermosillo, Sonora.

2 Facultad de Medicina Mexicali, Universidad Autónoma de Baja California (UABC). Mexicali, BC.

Correspondencia: esther.mejia86@uabc.edu.mx, amc@ciad.mx

La hipótesis de la higiene inició hace más de 30 años como una razón para explicar el incremento en la prevalencia de algunas enfermedades. Desde entonces, se le ha relacionado con diversos problemas de salud, en especial con enfermedades inflamatorias, cuyos mecanismos a veces tienen explicaciones controversiales. Tal es el caso de la asociación de esta hipótesis con el COVID-19, basado en su menor prevalencia en países con menos desarrollo e higiene.¹ Sin embargo, la explicación no se puede sustentar solamente en los registros de prevalencia al inicio de la infección en algunas regiones, ya que la pandemia no se dio al mismo tiempo en todas partes.

Entre los primeros estudios que asocian higiene y enfermedad están los de Barker² y Barker y Morris,³ quienes encontraron asociación entre la apendicitis con higiene y la dieta, en Inglaterra e Irlanda. En sus estudios con pacientes en recuperación de apendicitis aguda, encontraron que la falta de comodidades en el hogar, como baño y agua caliente, se asociaban con menor prevalencia de esta enfermedad. Barker² postuló que la menor incidencia de infecciones en los niños, modificó su perfil de inmunidad de forma tal que respondían a las infecciones entéricas o respiratorias, con hiperplasia linfoide, la que incluía el tejido linfoide del apéndice.

Otro de los estudios, quizá más reconocido que los de Barker antes citados, es el que involucró la higiene en el desarrollo de rinitis alérgica, realizado por un epidemiólogo británico, el Dr. Strachan.⁴ El investigador dio seguimiento durante 23 años, a miles de niños nacidos con menos de una semana de diferencia entre sí, considerando 16 factores perinatales, sociales y ambientales. Encontró que solo el número de hijos y la posición del niño entre éstos, se asociaron al desarrollo de rinitis. En los niños, a los 11 años de edad, la prevalencia de rinitis era 10% en los que no tenían hermanos mayores, y disminuía a 2.6% en aquellos que tenían al menos 4 hermanos. Cuando los sujetos cumplieron 23 años de edad, la prevalencia de rinitis, fue aún mayor.

La inferencia de Strachan⁴ fue que se prevenía la rinitis alérgica por infección en la niñez temprana, por contacto no higiénico con los hermanos mayores. Empero, en su trabajo, sustentó que no solo se trataba de infecciones retardadas, sino que el problema era la ausencia de infecciones específicas durante un periodo crítico del desarrollo de la inmunidad. Así, cambió el paradigma en la hipótesis de la higiene.

De acuerdo a Bae y colaboradores,⁵ desde el punto de vista epidemiológico, la hipótesis de la higiene está sustentada en dos tipos de evidencia. La primera es que las infecciones de cualquier tipo, incluidos parásitos, y la prevalencia de alergias o enfermedades autoinmunes, se relacionan inversamente. La segunda es que la prevalencia de enfermedades autoinmunes, incrementa en la segunda generación de migrantes que llegan a un país con alta prevalencia de esas enfermedades. En ambos casos, entra el concepto “localidad geográfica”, con su entorno específico, es decir, la biota o conjunto de seres vivos (plantas, animales, microorganismos) en una región dada.

En lo que respecta a los microorganismos, no se encuentran solamente en el ambiente, también forman parte del propio cuerpo. En su mayoría, viven alojados en el intestino, pero también se distribuyen en menor cantidad en la piel y en todas las mucosas a lo largo del tracto gastrointestinal, desde la boca, la nasofaríngea, la conjuntiva y la vaginal. El total de bacterias en una persona adulta de 70 kg se estima en 3.8×10^{13} , que equivale a 0.2 kg de ese peso corporal; mientras que sus células humanas son 3.0×10^{13} .⁶ Esto es igual a una relación de células microbianas humanas entre 1 y 1.3, lo que sugiere su importancia fisiológica para mantener la homeostasis.

En la última década, el rápido avance científico ha permitido empezar a conocer las múltiples relaciones de estos microorganismos con el funcionamiento y el mantenimiento de la salud. Esto ha conducido al surgimiento de nuevos conceptos y a cambios en la manera de interpretar su importancia para la especie humana. Así,

el término flora intestinal, actualmente se denomina microbiota y está conformada por microorganismos de todo tipo, no solo bacterias, sino también algunos hongos y virus.⁷ Al conjunto de microorganismos y sus genomas, se le llama microbioma. Este último concepto, alude a una visión ecológica de la microbiota, en la que los microorganismos simbióticos y las células humanas forman una gran unidad metabólica benéfica; en un sentido práctico, estos microorganismos protegen el cuerpo humano.⁸

La microbiota se conforma desde el nacimiento; por esto, es el tipo de parto el que define las bacterias de la primer microbiota del recién nacido. De esta forma, se adquieren bacterias benéficas como *Lactobacillus* y *Prevotella* cuando el parto es vaginal. Cuando los niños nacen por cesárea son colonizados por otras bacterias como *Staphylococcus* o *Corynebacterium*, presentes en la piel o en el quirófano.⁹ Posteriormente, la dieta es un factor determinante para la estabilidad del ecosistema microbiano intestinal. En este sentido, la lactancia materna ayuda a aumentar la diversidad bacteriana al aportar otros géneros favorables como *Bifidobacterium*, cuya proporción en la leche depende de la dieta materna.¹⁰ Además, la leche materna contiene diferentes oligosacáridos que actúan como prebióticos en el recién nacido. Es decir, son sustratos que favorecen el establecimiento y la dinámica de la primera microbiota recién adquirida;¹¹ beneficio que no obtienen los bebés alimentados por fórmula.

Más adelante, la manera de iniciar al niño en los alimentos sólidos también influye; a saber, es mejor hacerlo con las papillas recién preparadas en casa o alimentos naturales en pequeños trozos, que las papillas industrializadas. Con respecto a los líquidos, es importante favorecer la ingesta suficiente de agua natural y evitar el consumo de jugos procesados y bebidas endulzadas, para mantener el equilibrio microbiano, también conocido como eubiosis. Es hasta después de los 3 años de edad, que la microbiota comienza a estabilizarse y empieza a parecerse a la microbiota del adulto.¹² Si el niño aprende a incluir todos los grupos de alimentos en su dieta, espe-

cialmente alimentos frescos, preparados en casa, tendrá más probabilidades de una microbiota en eubiosis.

La microbiota ejerce distintas funciones en el organismo: está involucrada en el proceso de digestión, de metabolismo y en la maduración y modulación del sistema inmune. Favorece la maduración del tejido linfático asociado a intestino y estimula el desarrollo de la tolerancia inmunológica, a través de la interacción con las células dendríticas que se encuentran entre y por debajo de las células epiteliales del intestino. Así también, favorece la secreción de IgAs en intestino y promueve el desarrollo de células Th17 reguladoras. Se trata de una relación bidireccional, donde la microbiota no solo favorece el desarrollo del sistema de defensa en la infancia, sino que influye, asimismo, en respuesta, sobre el adecuado establecimiento y desarrollo de la microbiota intestinal.¹³ De esta forma, la hipótesis de la higiene ha sido reemplazada por la hipótesis de la microbiota. De acuerdo a Bae,⁵ no como una nueva hipótesis, sino como una nueva interpretación de la hipótesis de la higiene.

El medio ambiente influye sobre la composición y estructura de la microbiota en el cuerpo humano; sin embargo, se puede influir en su mantenimiento adecuado y así preservar mejor la salud. En el intestino conviven microorganismos patobiontes y simbiotes. Los primeros son los que tienen potencial patógeno, cuando están en desequilibrio o disbiosis, y los segundos, son microorganismos que ayudan, entre otras cosas, a modular favorablemente el sistema inmune.⁸ Con la dieta occidentalizada y el estilo de vida moderno, poco se hace por mantener el equilibrio de la microbiota, sino que se favorece el desarrollo y mantenimiento de disbiosis desde la infancia.

Ante tales revelaciones, diversos autores citados por Villeneuve y colaboradores,¹⁴ afirman que no es tanto la falta de infecciones, sino los cambios tan fuertes en los comensales asociados al cuerpo humano, los que se relacionan con enfermedad. Ya no solo se trata de alergias y enfermedades autoinmunes, sino que se generaliza

a enfermedades inflamatorias crónicas, como la inflamación intestinal o la neuroinflamatoria. Hay infecciones que promueven la enfermedad, mientras que otras la previenen. Los estudios que consideran los diversos componentes de la biota, sugieren una conexión completa entre cultura, biota y salud humana.

Hace pocos años, realizamos un estudio en niños sonorenses, incluyendo pacientes del HIES. Encontramos que los niños que desarrollan diabetes tipo 1, tienen una microbiota en disbiosis, dominada por *Bacteroides*, a diferencia de sus hermanos sanos, cuyo enterotipo es *Prevotella*.¹⁵ Este desequilibrio inicia desde la aparición de autoanticuerpos, antes del desarrollo de la enfermedad, y su presencia es evidente también en niños que desarrollan enfermedad celiaca. Además, hemos visto que la infección por parásitos patógenos, en específico la coinfección por *Cryptosporidium* y *Cyclospora*, se asocia a cambios en la microbiota que pudieran aumentar el riesgo de progresión a enfermedad en niños sonorenses con riesgo genético y presencia de autoanticuerpos.¹⁶ Esta situación no aparece si la colonización está dada por parásitos intestinales comensales o no patógenos. Así podríamos hablar de un microbioma asociado a autoinmunidad en niños sonorenses, cuya bacteria principal, *Bacteroides*, se asocia a dietas bajas en fibra y altas en grasas y proteína de origen animal, común en nuestro medio.

La relación de la microbiota con el desarrollo de enfermedades autoinmunes, pero también con otras como la obesidad, diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular, depende de los metabolitos generados por el metabolismo bacteriano en el intestino. Entre los distintos productos, están los ácidos grasos de cadena corta, los cuales tienen efectos locales y sistémicos. Localmente, proveen de energía a las células del epitelio colónico. Además, algunos como el butirato, producido por *Prevotella*, ayudan a mantener la capa de moco y con ello la integridad del epitelio, mientras que otros como el succinato, acetato y propionato, producidos por *Bacteroides*, adelgazan esta capa y favorecen la alteración de la permeabilidad intestinal. Así, se favorece

el desarrollo de inflamación y activación del sistema inmune en la lámina propia, sentando el precedente para la aparición de enfermedades.¹² A nivel sistémico, una vez que son absorbidos, los ácidos grasos llegan al hígado u órganos periféricos y actúan como sustrato para la gluconeogénesis y lipogénesis, por lo que, contribuyen al desarrollo de síndrome metabólico.¹⁷

Lo anterior pudiera explicar, en parte, el aumento en la incidencia de algunas enfermedades en los últimos años, pero la hipótesis de la microbiota no es suficiente para explicar las prevalencias actuales de enfermedades inflamatorias. Aunque el genotipo queda predeterminado por la fertilización, el riesgo de padecer la enfermedad está determinado por la exposición al ambiente al inicio de la vida.

Aquí es determinante la epigenética, que considera la adaptación estructural a ciertas regiones del cromosoma, como metilación, modificación de histonas y microRNAs. Estos cambios epigenéticos están dados principalmente por exposiciones ambientales, pero también son propiciados por la microbiota propia. Por ejemplo, los ácidos grasos de cadena corta producidos en el intestino, son capaces de controlar la expresión de genes en el colon al inhibir las enzimas deacetilasas de histonas, y favorecer la expresión de genes de manera diferencial, de acuerdo con el tipo de productos microbianos en el intestino.¹⁷ Así, las enfermedades de tipo alérgico, o incluso metabólicas, pueden originarse por alteraciones epigenéticas debidas a la exposición a diversos factores ambientales.⁵

En este contexto, la hipótesis de la higiene se ha quedado corta y es inapropiada. Por eso, ha evolucionado en la actualidad a la “teoría de la alteración de la biota” o también llamada “teoría de depleción del bioma”, que está ganando consenso científico (figura 1). Dicha teoría afirma que la alteración de la biota debido a los grandes cambios, desde la revolución industrial, desestabiliza al sistema inmune, que reacciona muy fuerte contra antígenos no peligrosos, incluso hasta los propios. Esto da lugar a enfermedades que involucran inflamación como au-

toinmunidad, alergias, enfermedades digestivas, cáncer y enfermedades del corazón.¹⁴ En sí, los grandes cambios en el estilo de vida, en cuanto alimentación, poca actividad física y casi nula convivencia al aire libre, evitan la exposición a algunos microorganismos importantes, necesarios para que los mecanismos que regulan el sistema inmune funcionen adecuadamente.



Figura 1. Esquemización de la “teoría de la alteración de la biota”. Los grandes cambios desde la revolución industrial, desestabilizan al sistema inmune, que sobre-reacciona contra antígenos no peligrosos, lo que da lugar a enfermedades que involucran inflamación.

El cambio en la interpretación de la hipótesis de la higiene se ha debido, en parte, al avance de la metagenómica, que ha permitido entender un poco más sobre la dinámica microbiana. Así también, ha contribuido al desarrollo de la idea de coevolución del ser humano con el microbioma, en lugar de la asunción clásica de la lucha entre patógeno y huésped. De acuerdo a Ege,¹⁸ el humano es producto de esa adaptación evolutiva, y las enfermedades bien pueden ser resultado de una alteración en ese equilibrio, por los cambios ambientales tan acelerados de las últimas décadas. De acuerdo con este planteamiento, comprender mejor las interrelaciones entre humanos,

la microbiota propia y el ambiente, permitiría asumir un papel más activo y elegir aquellas exposiciones que resulten más benéficas para el perfil microbiano.

Villeneuve y colaboradores¹⁴ afirman que el conocimiento necesario para la evolución de la hipótesis de la higiene hacia la teoría de la alteración de la biota, no ha sido aprovechado. Esto, porque en el mundo, las prioridades de las instituciones de salud modernas y las políticas reguladoras, no se han modificado de acuerdo con dicho conocimiento.

En momentos como el que se vive ahora, donde la pandemia por COVID-19 ha cobrado más de 1,200,000 vidas a nivel global, se destacan algunos factores de mal pronóstico. Estos incluyen un pobre estado nutricional, la presencia de enfermedades crónicas, como obesidad y diabetes, además de problemas del sistema inmune. Estos últimos con una incidencia grave de salud pública en países como México, donde 75.2% de los adultos tiene sobrepeso u obesidad y 10.3% padece diabetes.¹⁹ El factor común es una mala alimentación crónica y/o un funcionamiento aberrante del sistema inmune.

Está en nuestras manos modular la composición de la microbiota desde el nacimiento; son estos microorganismos los que dictarán el buen funcionamiento del sistema inmune. Tienen una función crucial durante los primeros mil días de vida, para mitigar la progresión de enfermedades como el COVID-19 en un futuro, al aprovechar los efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores de una dieta correcta y balanceada.²⁰

Al final, este replanteamiento significaría alejarse del concepto de higiene como equivalente de aseo y eliminación de microbios. Como sugieren Vandergrift y colaboradores,²¹ hay que apropiarse de una definición más explícita, de aquellas acciones y prácticas encaminadas a reducir la diseminación o transmisión de microorganismos patógenos y, en consecuencia, reducir la incidencia de enfermedades infecciosas. Además, se deben favorecer las exposiciones a microbios específicos, comensales y de virulencia baja, con los que hemos convivido histó-

ricamente y que, en las últimas décadas, por los cambios en el estilo de vida, se han ido perdiendo. Esta interpretación es mucho más afín a la teoría de la biota con su visión ecológica y muestra que este nuevo enfoque no está peleado con las prácticas sanitarias.

Hay acciones concretas convenientes, como la promoción del parto vaginal y del amamantamiento, así como el proporcionar alimentos sólidos adecuados durante el primer año de vida. Esto, unido a cuidar una dieta variada y equilibrada en los siguientes años del niño, podría reducir riesgos futuros en la salud al favorecer una microbiota dominada por microorganismos benéficos. No obstante, lo anterior no quiere decir que las evidencias acerca de la suficiencia de la dieta o microbiota adecuadas para evitar una infección por COVID-19 sean definitivas. Lo que sí es importante, es puntualizar que dichas acciones pueden contribuir a cursar con un mejor pronóstico cuando se adquiere la enfermedad. Al mismo tiempo, con tales acciones se previene la aparición de enfermedades crónicas no transmisibles.

REFERENCIAS

- 1.- Sehrawat S, Rouse BT. Does the hygiene hypothesis apply to COVID-19 susceptibility? [published online ahead of print, 2020 Jul 9]. *Microbes Infect.* 2020; S1286-4579(20): 30127-1.
- 2.- Barker DJ. Acute appendicitis and dietary fibre: an alternative hypothesis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985; 290(6475): 1125-1127.
- 3.- Barker DJ, Morris J. Acute appendicitis, bathrooms, and diet in Britain and Ireland. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988; 296(6627): 953-955.
- 4.- Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989; 299(6710): 1259-1260.
- 5.- Bae JM. Interpretation of the hygiene and microflora hypothesis for allergic diseases through epidemiological epidemiology. *Epidemiol Health*. 2018; 40: e2018006.
- 6.- Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol.* 2016; 14(8): e1002533.
- 7.- Dicks LMT, Geldenhuys J, Mikkelsen LS, Brandsborg E, Marcotte H. Our gut microbiota: a long walk to homeostasis. *Benef Microbes*. 2018; 9(1): 3-20.
- 8.- Sebastián-Domingo JJ, Sánchez-Sánchez C. From the intestinal flora to the microbiome. *Rev Esp Enferm Dig.* 2018; 110(1): 51-56.
- 9.- Domínguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107(26): 11971-11975.
- 10.- Padilha M, Danneskiold-Samsøe NB, Brejnrod A, et al. The Human Milk Microbiota is Modulated by Maternal Diet. *Microorganisms*. 2019; 7(11): 502.
- 11.- Lawson MAE, O'Neill IJ, Kujawska M, et al. Breast milk-derived human milk oligosaccharides promote *Bifidobacterium* interactions within a single ecosystem. *ISME J*. 2020; 14(2): 635-648.
- 12.- Mejía-León ME, Calderón de la Barca AM. Diet, Microbiota and Immune System in Type 1 Diabetes Development and Evolution. *Nutrients*. 2015; 7(11): 9171-9184.
- 13.- Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol Int*. 2017; 66(4): 515-522.
- 14.- Villeneuve C, Kou HH, Eckermann H, et al. Evolution of the hygiene hypothesis into biota alteration theory: what are the paradigms and where are the clinical applications? *Microbes Infect.* 2018; 20(3): 147-155.
- 15.- Mejía-León ME, Petrosino JF, Ajami NJ, Domínguez-Bello MG, Calderón de la Barca AM. Fecal microbiota imbalance in Mexican children with type 1 diabetes. *Sci Rep*. 2014;4:3814.

- 16.- Calderón de la Barca AM, Castillo-Fimbres RS, Mejía-León ME, Quihui-Cota L, Ochoa-Leyva A, Aguayo-Patrón SV. Enteric parasitic infection disturbs bacterial structure in Mexican children with autoantibodies for type 1 diabetes and/or celiac disease. *Gut Pathog.* 2020;12:37.
- 17.- Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature.* 2012;489(7415):242-249.
- 18.- Ege MJ. The Hygiene Hypothesis in the Age of the Microbiome. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(Supplement_5):S348-S353.
- 19.- Instituto Nacional de Salud Pública. ENSANUT. 2018. Consultado 30 Agosto 2020, en: https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf
- 20.- Zabetakis I, Lordan R, Norton C, Tsoupras A. COVID-19: The Inflammation Link and the Role of Nutrition in Potential Mitigation. *Nutrients.* 2020;12(5):1466.
- 21.- Vandegrift R, Bateman AC, Siemens KN, et al. Cleanliness in context: reconciling hygiene with a modern microbial perspective. *Microbiome.* 2017;5(1):76.