
Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

El parto por cesárea como factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades atópicas

Egilea / Autor:

Jaime Bernaola Abraira

Zuzendaria / Director/a:

Dra. Eva Tato Eguren

ABREVIATURAS

CDC: *Centers for Disease Control.*

GEMA: Guía Española para el Manejo del Asma.

HUA: Hospital Universitario Araba.

IFN: Interferón.

IgE: Inmunoglobulina E.

IL: Interleukina.

ISAAC: *International Study of Asthma and Allergies in Childhood.*

KOALA: *Child Parent and Health: Lifestyle and Genetic Constitution.*

NK: *Natural Killer.*

OMS: Organización Mundial de la Salud.

SEAIC: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica.

Th1: Linfocito T helper 1.

Th2: Linfocito T helper 2.

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| 1. RESUMEN..... | 1 |
| 2. INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| 2.1. CONCEPTO DE ATOPIA, SENSIBILIZACIÓN Y ALERGIA..... | 1 |
| 2.2. ENFERMEDADES ALÉRGICAS. DEFINICIÓN Y PREVALENCIA..... | 3 |
| 2.2.1. Asma bronquial..... | 3 |
| 2.2.2. Rinitis alérgica..... | 4 |
| 2.2.3. Dermatitis atópica..... | 4 |
| 2.2.4. Alergia alimentaria..... | 5 |
| 2.3. ETIOPATOGENIA..... | 5 |
| 2.3.1. Hipótesis de la higiene..... | 5 |
| 2.3.2. Cesárea y atopia..... | 6 |
| 3. OBJETIVOS..... | 8 |
| 4. MATERIAL Y MÉTODOS..... | 8 |
| 4.1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA..... | 8 |
| 4.2. ALGORITMO DE BÚSQUEDA..... | 8 |
| 4.3. ESTUDIOS SELECCIONADOS..... | 9 |
| 5. RESULTADOS..... | 10 |
| 5.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS..... | 10 |
| 5.2. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS..... | 18 |
| 6. DISCUSIÓN..... | 18 |
| 7. CONCLUSIONES..... | 19 |
| 8. BIBLIOGRAFÍA..... | 20 |

1. RESUMEN

La prevalencia del asma y otras enfermedades alérgicas está aumentando en las últimas décadas. Las razones de este incremento, así como la variabilidad de su prevalencia a nivel mundial, se desconocen en la actualidad.

Este incremento ha planteado la posible existencia de nuevos factores de riesgo para el desarrollo de las enfermedades alérgicas, cuyo impacto sigue siendo incierto, a pesar de los estudios realizados en este campo hasta la fecha.

La teoría higienista, en la que se postula que la protección excesiva y la higiene favorecen las enfermedades alérgicas, sigue estando en boga. Y como extensión de esta hipótesis se ha sugerido que la vía de nacimiento puede tener un impacto en el riesgo de atopia, puesto que la colonización bacteriana del intestino en los recién nacidos por cesárea es muy diferente a los nacidos por parto vaginal.

Por otro lado, el número de partos finalizados por cesárea ha sufrido un incremento en las últimas décadas, sobre todo en algunos países desarrollados en los que se han llegado a cuadruplicar, lo que hace que sea un factor de riesgo nada desdeñable y que deberíamos investigar.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. CONCEPTO DE ATOPIA, SENSIBILIZACIÓN Y ALERGIA

Los términos alergia y atopia se utilizan con frecuencia indistintamente. Sin embargo, no significan exactamente lo mismo.

El término alergia fue acuñado en 1906 por el Dr. Clemens Von Pirquet, para definir un tipo especial de respuesta inmunológica o defensiva frente a sustancias que normalmente no inducen reacciones en la mayoría de las personas. El origen de una reacción alérgica no está, por tanto, en el agente que lo produce, sino en el propio individuo. Por ello, se considera que la condición de ser alérgico tiene un importante componente constitucional, es decir, depende de una predisposición individual que frecuentemente es hereditaria. Para definir esta predisposición se emplea el término atopia (que literalmente significa “fuera de lugar”) propuesto por el Dr. Arthur

Fernández-Coca en 1922. La atopia se define, por tanto, como la predisposición de base genética para la formación de Inmunoglobulina E (IgE) específica frente a diferentes alérgenos, o dicho de otra forma, la predisposición genética para sensibilizarse y padecer alergia a diferentes sustancias. Si esta sensibilización se expresa clínicamente causando enfermedades tales como asma, rinoconjuntivitis o dermatitis, entonces hablamos de alergia o enfermedad alérgica. La alergia constituye una reacción de hipersensibilidad fundamentalmente mediada por IgE.

Los conceptos de alergia y atopia están muy ligados al de hipersensibilidad, hasta el punto de que en ocasiones se consideran sinónimos. De hecho, al hablar de hipersensibilidad nos referimos al mecanismo de respuesta inmunológica que conduce a la reacción alérgica, por lo que ambos conceptos están muy relacionados, aunque no son lo mismo.

En la primera década de la vida se lleva a cabo el completo desarrollo y maduración del sistema inmunológico. La función principal de la respuesta inmunológica es la protección frente a agentes tóxicos e infecciosos. En determinadas situaciones pueden presentarse respuestas exageradas frente a agentes que no representan ningún riesgo para la mayoría de las personas, causando lesiones de diferente magnitud. Este fenómeno se conoce como hipersensibilidad y los daños que se presentan son causados por los mismos mecanismos de protección, pero de una manera exagerada.

A la secuencia temporal con la que se presentan las enfermedades alérgicas se denomina “marcha atópica” o “marcha alérgica”, y se refiere al proceso por el cual en los primeros años de vida de un sujeto con atopia existe una progresión cronológica en los diferentes órganos diana y aparatos afectados por los síntomas. Generalmente, las primeras manifestaciones clínicas son cutáneas, con la presencia de dermatitis atópica, y posteriormente se desarrolla alergia respiratoria, que se manifiesta inicialmente con asma bronquial y más tarde con rinoconjuntivitis, pudiendo estar presente la alergia alimentaria en cualquier momento (**figura 1**).

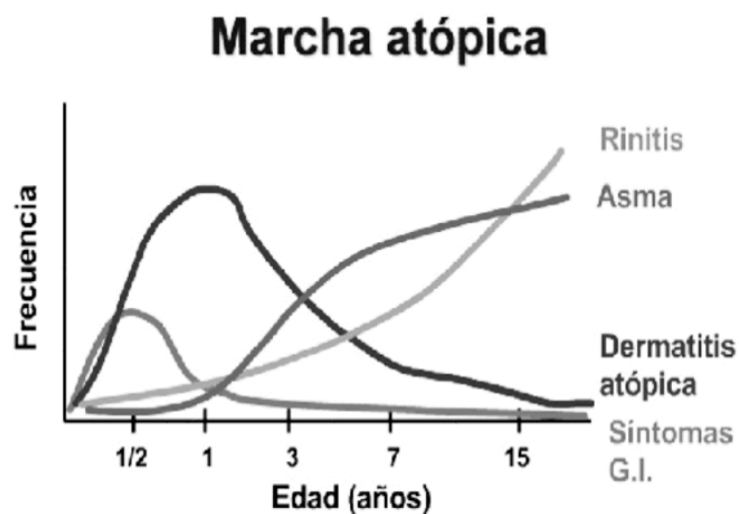


Figura 1. Representación de la marcha atópica. Tomado de Rojas R. *et al* 2013⁽¹⁾.

2.2. ENFERMEDADES ALÉRGICAS. DEFINICIÓN Y PREVALENCIA.

Las enfermedades alérgicas (el asma bronquial, la rinoconjuntivitis alérgica, la dermatitis atópica y la alergia alimentaria) como expresión de la atopia, son frecuentes en la infancia y producen un gran impacto en la calidad de vida de los individuos afectados.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha clasificado las enfermedades alérgicas comunes entre las seis patologías más frecuentes que afectan a la población del mundo. En Europa, estas enfermedades afectan a un 25-30% de la población⁽²⁾.

2.2.1. Asma bronquial

Según la Guía española para el manejo del asma (GEMA)⁽³⁾, el asma es una “enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente.”

En 1995 comenzó el Estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), un estudio transversal multicéntrico internacional con el objetivo de

conocer la prevalencia y la gravedad del asma en niños que viven en distintas ciudades y países, y comparar los resultados entre las diferentes áreas geográficas (**figura 2**), con el fin de elaborar una hipótesis sobre la etiología del asma. En el estudio de España, en la fase I (1994-96) la prevalencia de sibilancias recientes (en los 12 últimos meses) era de entre el 3,5 al 8,4% en niños de 6-7 años, y de entre el 5,5 al 14,6% en adolescentes de 13-14 años en distintas poblaciones de la península. En la fase III de dicho estudio (2001-2002), las prevalencias de sibilancias recientes fueron del 9,9% en los niños de 6-7 años, lo que supone un aumento entre dos y tres puntos porcentuales respecto a los resultados del ISAAC fase I en el año 1994; y del 10,6% en los adolescentes de 13-14 años, un porcentaje similar a los resultados de la primera fase. Además, se observó que existe una mayor prevalencia en áreas costeras respecto a áreas del interior.

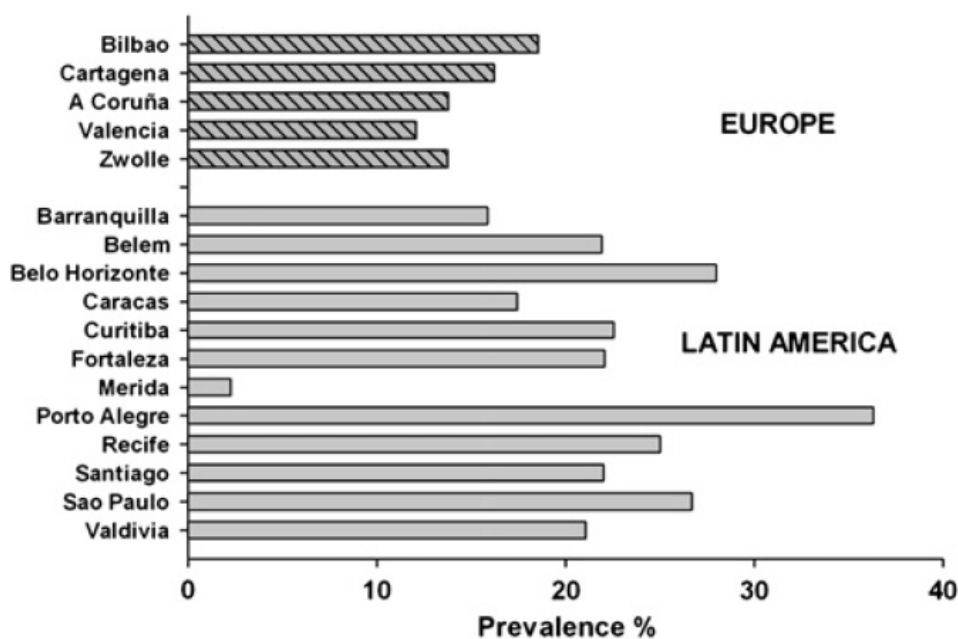


Figura 2. Prevalencia de sibilancias recurrentes durante el primer año de vida según el Estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) en diversas poblaciones de España y Latinoamérica.⁽⁴⁾

2.2.2. Rinitis alérgica

Enfermedad inflamatoria de la mucosa nasal, mediada por anticuerpos IgE y causada por la exposición a diversos alérgenos. Se asocia con gran frecuencia a conjuntivitis

y produce una importante afectación de la calidad de vida, alterando la vida social y el rendimiento escolar y laboral.

Constituye un factor de riesgo para el desarrollo de asma bronquial y es la enfermedad alérgica más prevalente, afectando a un 10-25% de la población en países desarrollados. Más del 40% de los pacientes con rinitis alérgica desarrollarán asma bronquial.⁽⁵⁾

2.2.3. Dermatitis atópica

Enfermedad inflamatoria crónica de la piel, de etiología multifactorial, que combina lesiones eccematosas, con distribución característica, piel seca e intenso prurito, asociadas frecuentemente a sintomatología respiratoria, por lo general, de origen alérgico. La prevalencia de la dermatitis atópica en la población general es difícil de precisar, pero se calcula que en los países desarrollados entre el 15 y el 30% de los niños sufren la enfermedad.⁽⁶⁾

2.2.4. Alergia alimentaria

Efecto adverso de origen inmunológico que se produce tras la exposición a un alimento. La alergia a alimentos mediada por IgE se caracteriza por la aparición de síntomas, generalmente durante las dos horas siguientes a la ingesta o exposición al alimento desencadenante y típicamente afectan a la piel, al aparato gastrointestinal o al aparato respiratorio. Aproximadamente, el 6-8% de los niños menores de tres años y el 2-6% de adultos presenta alergia alimentaria.⁽⁷⁾

2.3. ETIOPATOGENIA

El conjunto de las enfermedades alérgicas constituyen una patología multifactorial, entre las que encontramos, tanto la predisposición endógena (atopia), como una serie de agentes exógenos que constituyen los elementos químicos frente a los que se desencadenan. A ello hay que añadir otros aspectos medioambientales, como los climáticos, que hacen que dichos agentes se hagan presentes en unos u otros momentos.

No podemos olvidar que el aumento de la prevalencia de las enfermedades alérgicas está claramente relacionado con las características del estilo de vida occidental, en el

que se engloban factores como los hábitos dietéticos, el tamaño familiar, el acceso a la salud, la exposición a los alérgenos y otros factores aún desconocidos.⁽⁵⁾

2.3.1. HIPÓTESIS DE LA HIGIENE

Dentro de estos factores desconocidos, el que mayor peso ha cobrado en los últimos años es la hipótesis de la higiene. En 1989, David Strachan, escribió para el *British Medical Journal* un artículo dejando la puerta abierta a una posible relación entre la antiguamente llamada “fiebre del heno” y el número de hermanos. Es decir, defendía que la disminución en el tamaño de las familias, así como las mejoras higiénicas en los hogares, redujo la tasa de infecciones, aumentando la incidencia de las enfermedades atópicas⁽⁸⁾. Esta teoría propone que la exposición bacteriana inadecuada en la vida temprana constituye un riesgo para el desarrollo de enfermedades inmunológicas. Se cree que las primeras bacterias a las que se exponen los recién nacidos pueden alterar su desarrollo inmunológico. Los nacidos por parto vaginal son colonizados por bacterias de la microbiota vaginal y perianal de sus madres (por ejemplo, *Lactobacillus spp.*, *Prevotella spp.*, *Sneathia spp.*), mientras que los nacidos por cesárea son colonizados por la microbiota de la piel materna y por el ecosistema del medio hospitalario (por ejemplo, *Staphylococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Propionibacterium spp.*). Es decir, el nacimiento por cesárea se asocia con un desarrollo alterado de la microbiota intestinal infantil, ya que conlleva una menor exposición a las bacterias maternas, con un potencial desplazamiento de la respuesta inmunológica a un fenotipo alérgico.

2.3.2. CESÁREA Y ATOPIA

En condiciones normales, el aumento de los niveles de los esteroides sexuales durante la gestación, favorece el no rechazo materno-fetal al inhibir la acción de células citotóxicas y aumentar la producción de citoquinas antiinflamatorias, inclinando la balanza hacia una respuesta tolerogénica. Por lo tanto, en el embarazo aumentan la respuesta de citoquinas tipo Th2 y disminuyen la de citoquinas tipo Th1 (**figura 3**).

por parto vaginal. Thavagnanam *et al*⁽¹¹⁾ realizaron un metaanálisis incluyendo 23 estudios, que investigaban la asociación entre cesárea y posterior desarrollo de asma, y concluyeron que había un 20% de aumento en el riesgo de asma a largo plazo en los nacidos por cesárea. En otro metaanálisis, Bagner *et al*⁽¹²⁾ revisaron 26 estudios epidemiológicos señalando que la cesárea se asocia con un moderado aumento del riesgo de asma, hospitalización por asma y rinitis alérgica y alergia alimentaria.

Además, los nacidos por cesárea, cuando se comparan con los que nacen por vía vaginal, tienen estancias hospitalarias más prolongadas y permanecen más tiempo separados de sus madres, lo que resulta en un retraso en el inicio de la lactancia materna, alterando, de nuevo, la colonización y el crecimiento bacteriano en el intestino neonatal. Esta colonización estimula el sistema inmunológico y puede cambiar el equilibrio entre las células Th1 y Th2, lo que prolonga la inmadurez inmunológica postnatal, evita el estímulo inmunológico adecuado, y aumenta el riesgo de padecimientos inmunológicos tardíos.

Todo esto, nos sugiere una relación entre la colonización bacteriana y el riesgo de asma y otras enfermedades atópicas.

3. OBJETIVOS

El objetivo de esta revisión sistemática es evaluar el impacto, si lo hubiere, del modo de parto en la prevalencia de las enfermedades alérgicas, basándonos en artículos de estudios realizados a partir del año 2010.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica sobre la relación entre el parto por cesárea y atopia mediante la revisión de artículos publicados en bases de datos de investigación científica online.

La búsqueda se ha basado en publicaciones obtenidas de PubMed y se añadió información del Tratado de alergología de la SEAIC (Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica)⁽⁵⁾.

4.2. ALGORITMO DE BÚSQUEDA

Los estudios empleados en esta revisión sistemática se obtuvieron de la base de datos de PubMed entre Septiembre de 2018 y Febrero de 2019. Las palabras clave utilizadas fueron: "caesarean section"[All Fields] OR "cesarean section"[MeSH Terms] OR ("cesarean"[All Fields] AND "section"[All Fields]) OR "cesarean section"[All Fields]) AND atopy[All Fields].

4.3. ESTUDIOS SELECCIONADOS

Tras realizar la búsqueda bibliográfica de la manera anteriormente descrita, se excluyeron los artículos no relacionados con nuestro objetivo. De los 40 estudios obtenidos, desechamos 6 por no tratar sobre enfermedades atópicas y/o alérgicas en recién nacidos o niños en edad escolar. También desechamos todos aquellos artículos que no comparara más de un modo de parto. Asimismo, se excluyeron los artículos anteriores al año 2010 con el fin de disponer de la bibliografía más actualizada posible. Además, se añadió un artículo sobre el desarrollo de la microbiota intestinal (Figura 4).

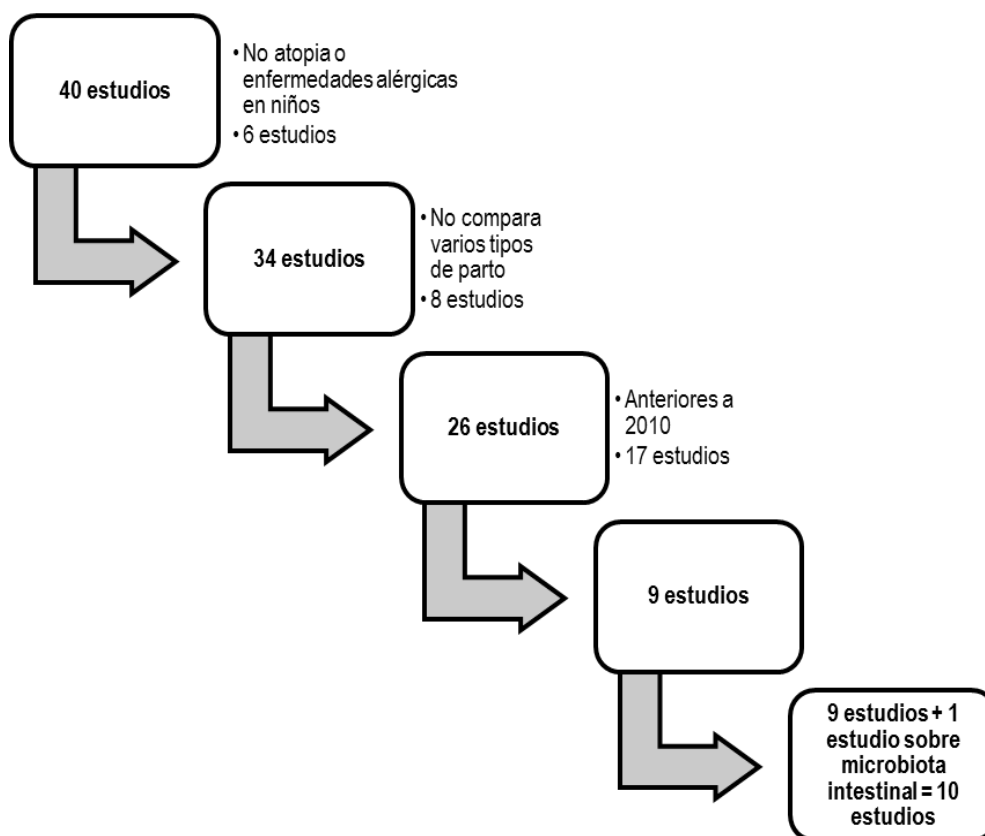


Figura 4. Proceso de selección de estudios.

5. RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

De las 40 publicaciones obtenidas en la búsqueda bibliográfica, se incluyeron 10 estudios de acuerdo con los criterios estipulados en el apartado anterior, centrados en esclarecer si existe una relación entre los distintos partos por cesárea y el nacimiento de niños atópicos, con predisposición a sufrir determinadas enfermedades alérgicas.

La clasificación y las características de los estudios seleccionados se recogen en la **Tabla 1**. A continuación, se describen detalladamente.

Kim H *et al.* 2018⁽¹¹⁾, llevaron a cabo un estudio prospectivo en Corea reclutando un total de 175 madres y recién nacidos entre el 19 de noviembre de 2007 y el 31 de diciembre de 2015 procedentes de las consultas prenatales de 13 centros diferentes. Se diferenciaron 3 grupos: nacidos por parto vaginal, nacidos por cesárea programada y nacidos por cesárea tras trabajo de parto. Se realizó el seguimiento de los recién nacidos al menos hasta los 3 años de vida. La información relacionada con el modo de parto y el diagnóstico de enfermedades alérgicas se obtuvo mediante un cuestionario y la revisión del historial médico. El estudio concluyó afirmando que la prevalencia de enfermedades alérgicas no estaba asociada al modo de parto [OR 0,67 (0,33-1,37)], en el ajuste multivariable [OR 0,54 (0,25-1,117)].

Cuppari C *et al.* 2016⁽⁷⁾, llegaron a una conclusión diferente. Para su estudio retrospectivo llevado a cabo en Messina, Italia, tomaron una muestra de 1516 niños que fueron evaluados mediante prick test, niveles de IgE total y niveles de IgE específica en suero. Los antecedentes familiares también se tuvieron en cuenta. De todos los niños de la muestra, se obtuvieron datos clínicos y de laboratorio de 917. Entre estos, 460 nacieron por cesárea y 457 vía vaginal.

La atopía se definió como la presencia de niveles elevados de IgE total en suero. La sensibilización se definió por prick test positivo y niveles de IgE total e IgE específica en suero elevados frente a diferentes alimentos y aeroalérgenos. La dermatitis atópica, la rinitis y el asma bronquial fueron considerados como enfermedades alérgicas.

Los niveles de IgE total en suero y la incidencia acumulada de atopia fueron más elevados en niños nacidos por cesárea que en los nacidos por vía vaginal. Sin embargo, en la población de este estudio no se encontró una relación entre el modo de parto y la sensibilización a alimentos y aeroalérgenos.

El parto por cesárea influyó en el riesgo de atopia pero no en la prevalencia de enfermedades alérgicas (ANOVA test con $p < 0,05$).

La presencia de atopia fue mayor en niños nacidos por cesárea (241/460) que en aquellos que nacieron por parto vaginal (188/457) con una $p < 0,05$. No se encontró relación entre el modo de parto y la alergia a alimentos ($p = 0,59$). Además la historia familiar de atopia ($p < 0,001$), el hábito tabáquico durante el embarazo ($p < 0,05$) y el tiempo de lactancia materna ($p < 0,001$) se asociaron con un mayor riesgo de atopia en niños nacidos por cesárea que por parto vaginal (Anova test con $p < 0,05$). (**Figura 5**).

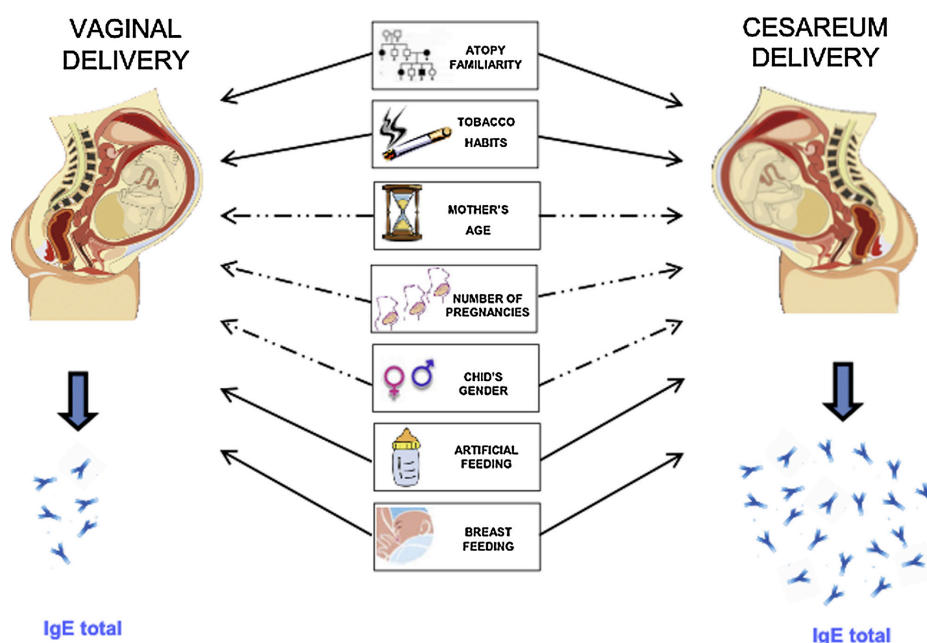


Figura 5. La asociación entre el modo de parto y los parámetros prenatales (atopia familiar, hábito tabáquico durante el embarazo, edad de la madre, número de embarazos) y postnatales (género del niño, tipo de alimentación) los cuales, actuando en la infancia, influyen en fenotipos alérgicos. (---): asociación no significativa; (----): asociación significativa. Tomado de Cuppari *et al* 2016⁽⁷⁾.

Baeza-Bacab MA *et al.* 2015⁽¹⁴⁾, llevaron a cabo un estudio retrospectivo en Yucatán, México, para investigar si el parto por cesárea es un factor de riesgo para el desarrollo de asma. Para ello, analizaron la asociación entre el nacimiento por cesárea y la prevalencia de asma en niños de 6-7 años que participaron en la fase III del estudio ISAAC. De esta manera, en los cuestionarios empleados se incluyó la pregunta: ¿su hijo o hija nació por cesárea?. De ellos, 1.621 nacieron por vía vaginal (56,7%), y 1.240 por cesárea (43,3%). El estudio concluyó que los nacidos por cesárea tienen 1.28 veces más riesgo de presentar asma con respecto a los que nacieron por vía vaginal [OR 1,28 (1,03-1,59)]. Además, se vio que el riesgo de desarrollo de asma en la etapa escolar en los nacidos por cesárea es 1,4 veces mayor en los niños que en las niñas [OR 1,39 (1,2-1,74)].

Nathan AM *et al.* 2012⁽¹⁵⁾, realizaron un estudio retrospectivo en Kuala Lumpur, Malasia, con 156 niños de entre 3 y 15 años. Se tomaron 78 niños diagnosticados de asma y 78 controles (sin historia de asma o sibilancias). Se obtuvo información sobre el modo de parto, exposición a humo de tabaco, duración de lactancia, la edad a la que se introdujo la alimentación semi-sólida, la edad a la que se introdujo la leche de vaca y la historia familiar de enfermedades atópicas. Asimismo, se obtuvieron muestras de sangre para determinar los niveles de IgE total e IgE específica frente a inhalantes. Los resultados revelaron que no había una asociación significativa entre el parto por cesárea y asma [OR 1,4 (0,60-2,41)]. Por otro lado, el asma sí se asoció significativamente con historia familiar de atopia [OR 13,8 (5,96-32,1)].

Van Nimwegen FA *et al.* 2011⁽¹⁶⁾, a partir de una cohorte prospectiva del estudio KOALA (Child, Parent and Health: Lifestyle and Genetic Constitution) en Holanda, se reclutaron 2.343 embarazadas sanas con un estilo de vida convencional. Además, 491 mujeres con estilos de vida alternativa respecto a hábitos dietéticos, uso restringido de medicamentos y vacunación fueron incluidos en la cohorte. Después se enviaron cuestionarios sobre el estilo de vida, factores demográficos y perinatales a los padres a las 34 semanas de gestación y a los 3,7,12 y 24 meses y a los 4-5 y 6-7 años postparto. Por otro lado, se recogieron muestras fecales al primer mes de vida y en el cuestionario de los 3 meses de vida se preguntó por el modo y lugar de parto, diferenciando “parto vaginal en el hogar”, “parto vaginal en el hospital” y “parto por cesárea en el hospital”. La presencia de asma, sibilancias y eczema se recogió

mediante un cuestionario a los 6-7 años. La determinación de sensibilización atópica se realizó midiendo la IgE específica frente a huevo, leche de vaca y cacahuete.

De los 2.834 niños inscritos en la cohorte, 8 fueron excluidos por anomalías congénitas, 91 por prematuridad, y 2 por ambas razones, resultando en 2733 niños incluidos en el estudio. En cuanto a los resultados, se observó que la bacteria *Clostridium difficile* fue la única que se asoció con el riesgo de desarrollar asma [OR 2,06 (1,16-3,64)]. Por otro lado, se observó que entre los niños que tenían al menos un progenitor con antecedentes de atopia, los que nacieron por parto vaginal en el hogar desarrollaron menos eventos asmáticos que los que nacieron por parto vaginal en el hospital [OR 0,52 (0,35-0,77)].

Rusconi F *et al.* 2017⁽¹⁷⁾, realizaron un metaanálisis de 9 cohortes europeas. La información sobre síntomas de asma y sibilancias se obtuvieron mediante cuestionario a los padres cuando los niños tenían entre 5 y 9 años. El estudio incluyó 67.613 participantes. El resultado fue que los niños a término nacidos por cesárea electiva tienen mayor riesgo de tener asma [RR 1,49 (1,13-1,97)].

Brandao HV *et al.* 2016⁽¹⁸⁾, llevaron a cabo un estudio observacional, analítico y retrospectivo de 672 niños seguida desde el nacimiento y evaluados a los 6 años de edad. El objetivo era investigar si los niños nacidos por cesárea tienen mayor riesgo de padecer asma, rinitis alérgica y rinitis crónica y, además, evaluar la influencia de los antecedentes familiares de asma en estas asociaciones. El asma y la rinitis crónica/alérgica fue identificada mediante las respuestas de las madres al cuestionario ISAAC. En cuanto a los resultados, encontraron un riesgo aumentado de rinitis crónica y rinitis alérgica entre los niños con antecedentes familiares de atopia nacidos por cesárea [OR 1,56 (1,04-3,34)] y [OR 1,60 (1,01-2,55)].

Pyrhönen A *et al.* 2013⁽¹⁹⁾, llevaron a cabo un estudio retrospectivo en Finlandia con 4779 niños nacidos entre Abril de 2001 y Marzo de 2005, de entre 1 y 4 años. Se diferenció entre “parto vaginal en hospital”, “parto por cesárea en hospital” y “parto vaginal en casa o en otro sitio que no fuera hospital”. También se incluyó el historial parental de atopia. Los resultados indican que no se halló evidencia suficiente para afirmar que en el parto por cesárea la aparición de alergia alimentaria [OR 1,15 (0,80-1,63)], al polen [OR 0,90 (0,47-1,59)], eczema [OR 1 (0,72-1,31)], asma [OR

0,96 (0,53-1,65)] o cualquier otra manifestación alérgica [OR 1,08 (0,85-1,38)], sea mayor que en los niños nacidos por parto vaginal.

Kolokotroni O *et al.* 2012⁽²⁰⁾, realizaron un estudio observacional, descriptivo y transversal de 4583 niños de entre 7 y 8 años de edad en Chipre. Se diferenció si el parto había sido por cesárea o vía vaginal. La información acerca de síntomas de asma se recogió a través de un cuestionario entregado a los padres. También se recogieron datos sobre sensibilización atópica mediante prick test, exposición a humo de tabaco pre y postnatal, asistencia a guardería o compartir habitación con hermanos mayores durante los primeros 5 años de vida. Además, se tuvo en cuenta el historial familiar de enfermedad alérgica. En cuanto a las conclusiones, se asoció el parto por cesárea con mayor propensión a tener sibilancias [OR 1,37 (1,07-1,71), con asma [OR 1,4 (1,09-1,83)] y sensibilización atópica en la niñez [OR 1,67 (1,08-2,06)]. La asociación entre parto por cesárea y atopia es mayor en niños con historia familiar de atopia [OR 2,62 (1,38-5)].

Otro estudio también llevado a cabo en Corea por Lee E *et al.* 2016⁽²¹⁾, observacional y descriptivo de una serie de casos, investigó los efectos del modo de parto en la microbiota intestinal, ya que como se ha explicado anteriormente, se cree que esta juega un importante papel en el desarrollo del sistema inmunológico. La población del estudio consistió en 6 niños sanos, 3 nacidos por cesárea y 3 vía vaginal. Para controlar posibles factores que pudieran alterar la microbiota, se seleccionaron sujetos que no hubieran recibido tratamiento con antibióticos, probióticos ni hubieran padecido una infección durante los primeros 6 meses de vida, y que las madres no hubieran tomado antibióticos durante la gestación. Se recogieron muestras fecales el primer día, el primer mes y a los 6 meses de nacer. Y se recogieron otros datos como la toma de antibiótico. En cuanto a los resultados, al primer día del nacimiento los niños nacidos por parto vaginal mostraron una mayor riqueza y diversidad de microbiota intestinal comparado con aquellos nacidos por cesárea. Sin embargo, estas diferencias desaparecieron con la edad. El análisis estadístico se realizó mediante la U de Man Whitney.

| Autor | Tipo de estudio | N | Edad | Conclusión |
|--|--|-------|-----------------------|---|
| Kim H et al⁽¹³⁾ | Observacional, analítico y prospectivo | 175 | 3 años | No asociación entre parto por cesárea y enfermedades alérgicas [OR 0,67 (0,33-1,37)], en el ajuste multivariable [OR 0,54 (0,25-1'17)]. |
| Cuppari C et al⁽⁹⁾ | Observacional, analítico y retrospectivo | 1.516 | Edad escolar | <p>1) El parto por cesárea aumenta el riesgo de atopía pero no la prevalencia de enfermedades alérgicas (Anova test con $p < 0,05$).</p> <p>2) La presencia de atopía era mayor en niños nacidos por cesárea (241/460) que en aquellos que nacían por parto vaginal (188/457) con una $p < 0,05$.</p> <p>3) No se encontró relación entre el modo de parto y la sensibilización/ alergia a alimentos ($p = 0,59$).</p> |
| Baeza-Bacab MA et al⁽¹⁴⁾ | Analítico y retrospectivo | 2.861 | 6-7 años y 13-14 años | <p>1) Los nacidos por cesárea tienen 1.28 veces más riesgo de presentar asma con respecto a los que nacieron por vía vaginal [OR 1,28 (1,03-1,59)].</p> <p>2) El riesgo de desarrollo de asma en la etapa escolar en los nacidos por cesárea es 1,4 veces mayor en los niños que en las niñas [OR 1,39 (1,2-1,74)].</p> |
| Nathan AM et al⁽¹⁵⁾ | Observacional, analítico y retrospectivo | 156 | Entre 3 y 15 años | <p>1) No asociación significativa entre el parto por cesárea y asma [OR 1,4 (0,60-2,41)].</p> <p>2) Asma sí se asoció significativamente con historia familiar de atopía [OR 13,8 (5,96-32,1)].</p> |

| | | | | |
|---|--|--------|---|---|
| Van Nimwegen FA et al⁽¹⁶⁾ | Analítico, descriptivo y prospectivo | 2.733 | 34 semanas de gestación, 3,7,12 y 24 meses, 4-5 años y 6-7 años | <p>1) La bacteria <i>Clostridium difficile</i> fue la única que se asoció con el riesgo de desarrollar asma [OR 2,06 (1,16-3,64)].</p> <p>2) Entre los niños que tenían al menos un padre con antecedentes de atopía, los que nacieron por parto vaginal en el hogar desarrollaron menos eventos asmáticos que los que nacieron por parto vaginal en el hospital [OR 0,52 (0,35-0,77)].</p> |
| Rusconi F et al⁽¹⁷⁾ | Metaanálisis de 9 cohortes europeas | 67.613 | Entre 5 y 9 años | Niños a término nacidos por cesárea electiva tienen mayor riesgo de tener asma [RR 1,49 (1,13-1,97)]. |
| Brandao HV et al⁽¹⁸⁾ | Observacional, analítico y retrospectivo | 672 | Desde el nacimiento hasta los 6 años | Riesgo aumentado de rinitis crónica y rinitis alérgica entre los niños con antecedentes familiares de atopía nacidos por cesárea [OR 1,56 (1,04-3,34)] y [OR 1,60 (1,01-2,55)] respectivamente. |
| Pyrhönen A et al⁽¹⁹⁾ | Observacional, analítico y retrospectivo | 4.779 | Entre 1 y 4 años | No se halló evidencia suficiente para afirmar que en el parto por cesárea la aparición de alergia alimentaria [OR 1,15 (0,80-1,63)], al polen [OR 0,90 (0,47-1,59)], eczema [OR 1 (0,72-1,31)], asma [OR 0,96 (0,53-1,65)] o cualquier otra manifestación alérgica [OR 1,08 (0,85-1,38)], sea mayor que en los niños nacidos por parto vaginal. |
| Kolokotroni O et al⁽²⁰⁾ | Observacional, descriptivo y transversal | 4.583 | 7-8 años | <p>1) Se asoció el parto por cesárea con mayor propensión a tener sibilancias [OR 1,37 (1,07-1,71)], con asma [OR 1,4 (1,09-1,83)] y sensibilización atópica en la niñez [OR 1,67 (1,08-2,06)].</p> <p>2) La asociación entre parto por cesárea y atopía es mayor en niños con historia familiar de atopía [OR 2,62 (1,38-5)].</p> |
| Lee E et al⁽²¹⁾ | Observacional | 6 | 1 día, 1 mes, 6 meses | Los nacidos por parto vaginal mostraron una mayor riqueza y diversidad de microbiota intestinal que los nacidos por cesárea. |

Tabla 1. Clasificación de los artículos por autor, tipo de estudio, tamaño de muestra, edad y conclusión.

5.2. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

De los 10 trabajos analizados, uno se trata de un metaanálisis de 9 cohortes europeas, y el resto son estudios poblacionales en los que analizan, de manera retrospectiva o prospectiva, una serie de variables recogidas a través de cuestionarios, exceptuando el trabajo de Lee E *et al*⁽²¹⁾ en el que se analizan las características de la microbiota de los recién nacidos en diferentes momentos a partir del primer día de vida. En varios de los trabajos la recogida de datos se realizó mediante la metodología ISAAC (Brandao *et al*⁽¹⁸⁾, Baeza-Bacab *et al*⁽¹⁴⁾).

La población estudiada en la mayoría de los trabajos es menor de 7-9 años y solamente en el caso de Nathan AM *et al*⁽¹⁵⁾ se incluyen adolescentes (3-15 años). Este último trabajo es el único que divide la población en casos y controles (asmáticos y no asmáticos).

Respecto a los cuestionarios y las variables analizadas la mayoría de los estudios coinciden en recoger variables epidemiológicas como antecedentes familiares de atopia, edad gestacional y peso al nacimiento, tabaquismo materno durante la gestación y/o lactancia materna. Sólo en dos de los trabajos (Cuppari *et al*⁽⁹⁾, Pyrhönen *et al*⁽¹⁹⁾) se tuvieron en cuenta variables analíticas (IgE total, IgE específica, prick test). Además de Lee E *et al*⁽²¹⁾, que centraron su estudio en la microbiota y tuvieron en cuenta la administración de antibiótico a la madre durante la gestación y en el recién nacido durante los primeros 6 meses de vida, sólo Van Nimwegen FA *et al*⁽¹⁶⁾, lo consideraron a la hora de incluir la población a estudiar excluyendo aquellos niños que recibieron antibiótico el primer mes de vida.

En cuanto a la prevalencia de las enfermedades alérgicas referenciadas, merece ser destacado que todos los trabajos valoran la prevalencia del asma como enfermedad atópica por excelencia y solo en algunos casos valoran la prevalencia de alergia/sensibilización alimentaria, eccema y/o rinitis. (Kim *et al*, Cuppari *et al*⁽⁹⁾, pyrhönen *et al*⁽¹⁹⁾).

Finalmente, una vez revisados los trabajos seleccionados, respecto a la hipótesis inicial de si existe relación entre el parto por cesárea y el desarrollo de enfermedades atópicas, nos encontramos con diferentes resultados. Por un lado, autores como Cuppari C *et al*⁽⁹⁾, Baeza-Bacab MA *et al*⁽¹⁴⁾, Van Nimwegen FA *et al*⁽¹⁶⁾, Rusconi F

et al⁽¹⁷⁾, Brandao HV *et al*⁽¹⁸⁾ y Kolokotroni O *et al*⁽²⁰⁾ observaron una relación entre el parto por cesárea y algún tipo de enfermedad atópica (rinitis alérgica, asma alérgica, dermatitis atópica o alergia alimentaria). Por otro lado, Kim H *et al*⁽¹³⁾, Nathan AM *et al*⁽¹⁵⁾ y Pyrhönen A *et al*⁽¹⁹⁾ no encontraron ninguna asociación estadísticamente significativa (**figura 6**).

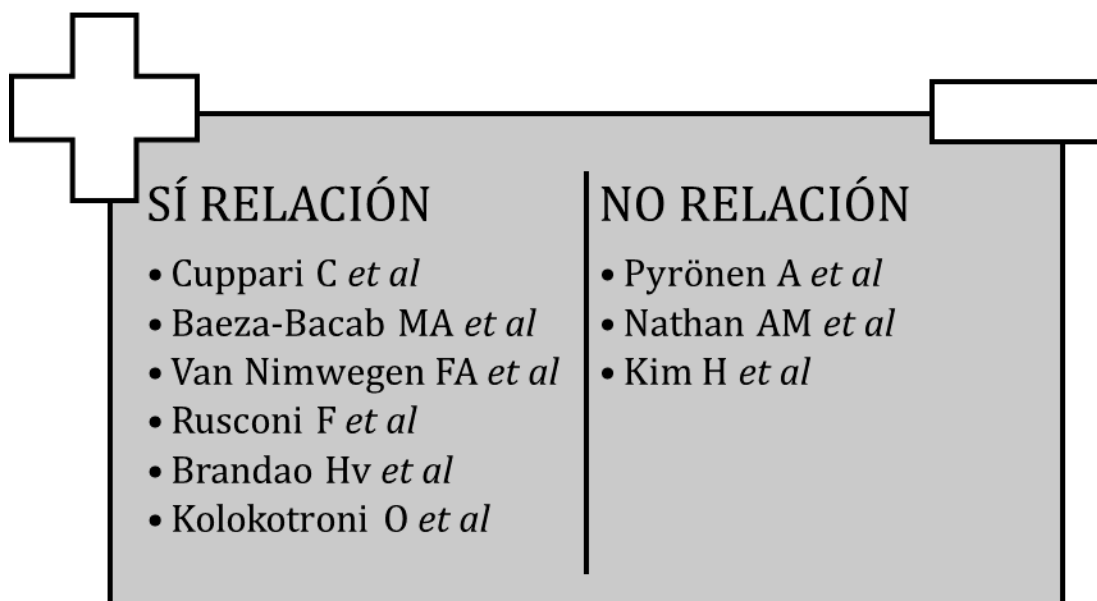


Figura 6. Representación gráfica de los artículos en cuanto a la relación entre algún tipo de enfermedad atópica y el parto por cesárea.

6. DISCUSIÓN

Como se ha mencionado anteriormente, la prevalencia de las enfermedades alérgicas como expresión de la atopia han aumentado en los últimos años en la población pediátrica. Asimismo, las gestaciones finalizadas por cesárea también han experimentado un incremento en las últimas décadas. A pesar de que la OMS recomienda una tasa ideal de cesáreas del 10-15%, la Centers for Disease Control (CDC) estimó en un 32.2% el número de cesáreas practicadas en USA en 2014. De la misma manera en otros países se han publicado cifras similares. Por ello, respaldados por la hipótesis de la higiene, en los últimos años se ha postulado la cesárea como un posible factor de riesgo de atopia. En este sentido, se ha observado que los nacidos por parto vaginal son colonizados por bacterias de la microbiota

vaginal y perianal de sus madres, mientras que los nacidos por cesárea son colonizados por la microbiota de la piel materna y por el ecosistema del medio hospitalario. Es decir, el nacimiento por cesárea se asocia con un desarrollo alterado de la microbiota intestinal infantil, ya que conlleva una menor exposición a las bacterias maternas, con un potencial desplazamiento de la respuesta inmunológica a un fenotipo alérgico. Por lo tanto, habría un predominio de la respuesta inmunológica de los Th2 en niños nacidos por cesárea. Estos, también mostraron niveles elevados de IL-13.⁽²²⁾

Partiendo de la hipótesis de que el parto por cesárea puede incrementar el riesgo de atopia se han llevado a cabo diferentes estudios a lo largo de estas dos últimas décadas. Sin embargo, desde los primeros trabajos publicados por Xu *et al*⁽¹⁰⁾, en 2001 hasta la actualidad, no podemos afirmar que la cesárea por sí misma constituya un factor de riesgo de incremento de atopia.

En nuestra revisión obtuvimos resultados dispares y no siempre concluyentes puesto que nos encontramos con diversas limitaciones como la edad de los pacientes estudiados que, en algunos casos, es insuficiente puesto que las enfermedades alérgicas siguen su “marcha atópica” hasta la adolescencia.

7. CONCLUSIONES

De esta revisión de artículos podemos sacar varias conclusiones. Por un lado, los resultados de los estudios son muy heterogéneos y, por tanto, difícilmente comparables entre sí.

Por otro lado, podemos deducir que la hipótesis de la higiene de la mano del aumento de partos por cesárea no explica, al menos por sí mismo, el aumento de patología alérgica en las últimas décadas.

Por todas estas razones, consideramos que hay que hacer más estudios y mejor diseñados. En este sentido, proponemos realizar un estudio que incluya una cohorte de recién nacidos y hacer un seguimiento prospectivamente a lo largo de los años, recogiendo variables que consideramos imprescindibles (antibióterápia gestante/recién nacido, lactancia materna, administración de probióticos

gestante/recién nacido, estilo de vida, alimentación, hábitat, etc.). Gracias a la implantación de la historia electrónica en el Hospital Universitario Araba (HUA) y teniendo en cuenta que, en la actualidad, la sede Txagorritxu del HUA es el único Centro Sanitario que dispone de Unidad Materno-Infantil en toda la provincia de Álava, se nos ofrece la oportunidad de iniciar un estudio prospectivo con dos grupos de comparación: los niños que nacen por cesárea (diferenciando el tipo de cesárea para posibles comparaciones futuras) y los niños que nacen por parto vaginal.

Desde el punto de vista alergológico, este estudio sería útil para esclarecer si realmente el modo de parto influye en el desarrollo de enfermedades atópicas y así poder recomendar y favorecer el parto vía vaginal, con más fuerza si cabe, para reducir el número de cesáreas en la medida de lo posible y así rallar la excelencia, ya que el HUA siempre ha apostado en este sentido. Como en todo estudio de cohortes y debido al largo seguimiento en el tiempo existe un riesgo de una reducción significativa del tamaño muestral, por lo que sería necesario que tanto el servicio de ginecología, como el de pediatría, se comprometan a hacer una recogida exhaustiva de todos los datos necesarios para el estudio e incentivar a los participantes del estudio a permanecer en el mismo.

8. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Rojas A, Quezada L. Relación entre dermatitis atópica y alergia alimentaria. *Rev Chil Pediatr.* 2013;84(4):438-450.
- (2) Carvajal-Urueña I, García-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Suárez-Varela M, García de Andoin N, Batlles-Garrido J, et al. Variaciones geográficas en la prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes españoles. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase III España.* *Arch Bronconeumol.* 2005 Dec;41(12):659-66.
- (3) GEMA. Nueva guía española para el manejo del asma. GEMA 4.3. 2018.
- (4) Mallol J, García-Marcos L, Solé D, Brand P, EISL Study Group. International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: variability, treatment patterns and use of health resources. *Thorax.* 2010;65:1004-9.

- (5) Dávila IJ, Jáuregui I, Olaguibel JM, Zubeldia JM. Tratado de alergología. SEAIC.Vol2. 2ªed. Madrid; 2015.
- (6) Dávila IJ, Jáuregui I, Olaguibel JM, Zubeldia JM. Tratado de alergología. SEAIC.Vol3. 2ªed. Madrid; 2015.
- (7) Dávila IJ, Jáuregui I, Olaguibel JM, Zubeldia JM. Tratado de alergología. SEAIC.Vol3. 2ªed. Madrid; 2015.
- (8) Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299:1259-60.
- (9) Cuppari C, Manti S, Salpietro S, Alterio T, Arrigo T, Leonardi S, et al. Mode of delivery and atopic phenotypes: Old questions new insights? A retrospective study. *Immunobiology*. 2016;1418-1423.
- (10) Xu B, Pekkanen J, Järvelin MR. Obstetric complications and asthma in childhood. *J asthma*. 2000;37(7):589-594.
- (11) Thavagnaman S, Flemingw J, Bromelyz A, Shields MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(4):629-633.
- (12) Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(4):634-642.
- (13) Kim H, Nam S, Park Y, Jung YJ, Kim HY, Kim KW, et al. Cesarean section does not increase the prevalence of allergic disease within 3 years of age in the offsprings. *Obstetrics and Gynecology Science*. 2019;62(1):11-18.
- (14) Baeza-Bacab MA, Chan-Noh RJ. Nacimiento por cesárea y desarrollo de asma en escolares. *Revista mexicana de pediatría*. 2015;82(4):124-128.
- (15) Nathan AM, de Bruyne J, Khalid F, Arumugam K. Caesarean section and asthma in Malasyan children: a case-control study. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2012;30:204-8.
- (16) Van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh E, Postma DS, Koppelman GH, KerkhofvM et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(5).
- (17) Rusconi F, Zugna D, Annesi-Maesano I, Baiz N, Barros H, Correia S et al. Mode of delivery and asthma at school age in 9 European birth cohorts. *American journal of epidemiology*. 2017;185(6):465-473.

- (18) Brandao HV, Oliveira G, Oliveira T, Camargos PA, Souza CA, Costa A et al. Increased risk of allergic rhinitis among children delivered by cesarean section: a cross-sectional study nested in a birth cohort. *BMC pediatrics*. 2016;16:57.
- (19) Pyrhönen K, Näyhä S, Hiltunen L, Läärä E. Cesarean section and allergic manifestations: insufficient evidence of association found in population-based study of children aged 1 to 4 years. *Foundation acta paediatrica*. 2013;102:982-989.
- (20) Kolokotroni O, Middleton N, Gacatha M, Lamnisis D, Priftis K, Yiallourous P. Asthma and atopy in children born by caesarean section: effect modification by family history of allergies—a population based cross-sectional study. *BMC Pediatrics*. 2012;12:179.
- (21) Lee E, Kim BJ, Kang MJ, Choi KY, Cho JH, Kim Y et al. Dynamics of gut microbiota according to the delivery mode in healthy Korean infants. *AAIR*. 2016;8(5):471-477.
- (22) Ly NP, Ruiz-Perez B, Onderdonk AB. Mode of delivery and cord blood cytokines a birth cohort study. *Clin Mol Allergy*. 2006;4:13-26.