

**Moderador: C. Blanco  
Guerra**

M. Boquete,  
F. Carballada

Complejo Hospitalario Xeral-  
Calde. Sección de Alergia.  
Lugo.

## Sesiones plenarias

# ALERGIA E INFECCIÓN

## Asma, moléculas de adhesión e infección vírica: Interacciones y posibilidades terapéuticas

**L**a mayoría de las infecciones respiratorias víricas en niños mayores de dos años (aproximadamente 60% del total) están causadas por Rinovirus y los síntomas que condicionan pueden ser severos y persistentes, si tenemos en cuenta su potencial como fuertes inductores de sibilancias y exacerbaciones de asma<sup>1</sup>.

Estudios recientes muestran que existen importantes interacciones entre la infección por Rinovirus y la inflamación alérgica a nivel del tracto respiratorio de los pacientes atópicos<sup>1,2</sup>. A lo largo de este trabajo trataremos de revisar las posibles interacciones entre la infección por Rinovirus (RV) y la inflamación alérgica (IA).

### EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES VÍRICAS Y SU RELACIÓN CON EL ASMA

Las infecciones víricas influyen la función de la vía aérea y el asma a través de dos caminos diferentes. En el período de lactante las infecciones víricas, particularmente por el virus respiratorio sincitial provocan la aparición de sibilancias, sobre todo en aquellos pacientes en los que se comprueba una disminución de la función pulmonar<sup>3</sup>. Sin embargo, sólo una proporción de estos pacientes va a desarrollar asma. El factor de predicción más importante en la posible aparición de asma es la existencia de atopia en alguno de los progenitores, especialmente la madre.

En niños y adultos con asma preexistente las infecciones respiratorias víricas son una causa frecuente de exacerbaciones. Así se encuentra que aproximadamente el 60% de las exacerbaciones se ve precedida de una infección vírica y los virus más frecuentemente involucrados son los Rinovirus<sup>1</sup> (Fig. 1).

#### **Papel de los Rinovirus en el asma**

Los Rinovirus (RV) son virus RNA de pequeño tamaño pertenecientes a la clase de los picornavirus, de los cuales se han identificado hasta 100 serotipos diferentes. Su papel en la etiología de las infecciones respiratorias de vías altas y en la exacerbación del asma ha adquirido mayor relevancia desde que han me-

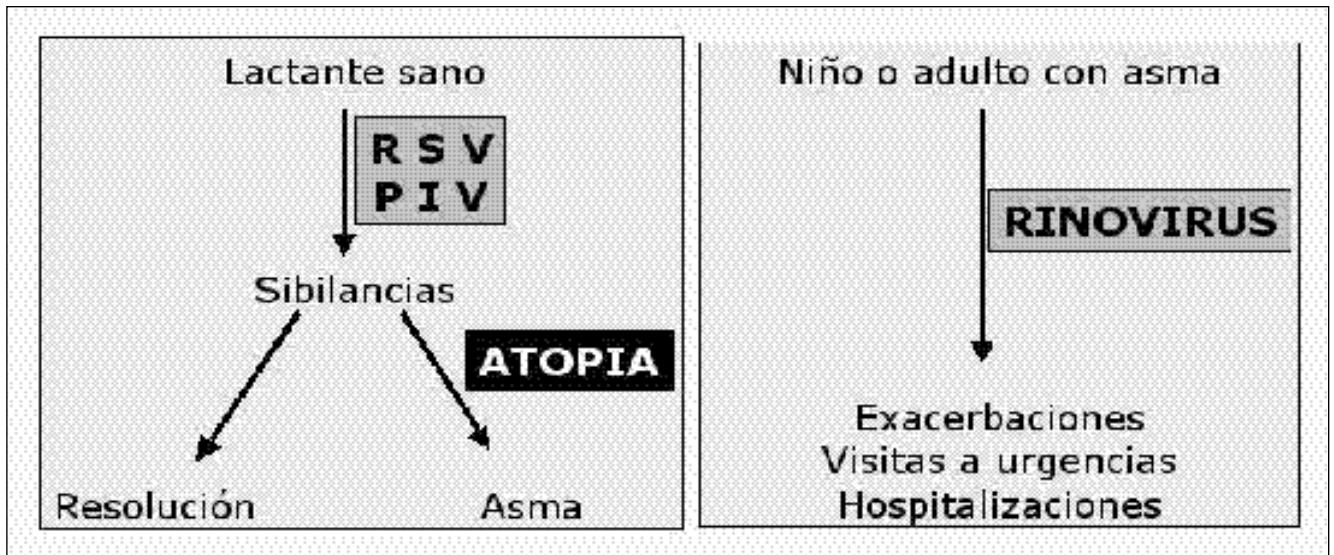


Fig. 1. Infección vírica y asma: Epidemiología.

orado las técnicas de detección. Actualmente se hacen identificando la cadena polimerasa (PCR, *Polymerase Chain Reaction*), con lo cual se mejora hasta tres veces la identificación que se obtenía con cultivos<sup>4</sup>. Usando esta técnica, estudios recientes han demostrado que el 60% de las exacerbaciones del asma en pacientes escolares con infecciones respiratorias estaban asociadas con una infección por RV<sup>5</sup>. La inspección de los cuadernos de síntomas revela que existen disminuciones bruscas en los valores de Pico-Flujo a los 2 días del inicio de los síntomas catarrales, seguidas de una recuperación progresiva que se completa a las 2-3 semanas. En otro estudio, se observa una íntima relación entre la infección por Rinovirus y las exacerbaciones de asma en niños atendidos en urgencias<sup>1</sup>. Se observa que en los cultivos de aspirado nasal, de niños mayores de 2 años, el virus más prevalente es el Rinovirus. La existencia de alergia aumentaba notablemente las posibilidades de que se presentasen sibilancias (odds ratio 10.8). Estos hallazgos se corroboran en otros estudios<sup>2</sup> donde utilizando la técnica de PCR en lavados nasales se confirma que el papel de los Rinovirus como inductores de sibilancias y el papel coadyuvante que tiene la existencia de alergia para la presentación de las mismas (odds ratio 16.4).

Más aún, en estos niños, se detecta una íntima relación entre un test de PCR positivo y la presencia de eosinófilos o proteína catiónica en las secreciones nasales. Estas observaciones implican que la inflamación alérgica eosinofílica está influida por las infecciones respiratorias víricas, el incremento de eosinófilos podría contribuir a la inflamación de las vías aéreas y condicionar un mayor grado de respuesta bronquial y una tendencia a las sibilancias.

Si bien los niños escolares presentan más infecciones respiratorias víricas que los adultos, también en estos, la técnica de PCR ha permitido detectar una infección por Rinovirus en el 38% de las exacerbaciones de asma<sup>6</sup>.

Aunque existen otros virus: coronavirus, influenza y adenovirus, que también se asocian con estas exacerbaciones<sup>7</sup>, la evidencia de los estudios antes reseñados, indican que son los Rinovirus los patógenos más importantes que se asocian a la aparición de crisis asmáticas, tanto en niños como en adultos.

Para explicar la forma en que estos virus inducen asma se han propuesto diferentes mecanismos:

- Daño epitelial.
- Sibilancias reflejas consecuencia de la inflamación.
- Aspiración de mediadores inflamatorios de las vías aéreas altas.
- Generación local de citocinas proinflamatorias.
- Reclutamiento aumentado de células inflamatorias a la vía aérea.
- Liberación aumentada de mediadores inflamatorios.
- Generación de anticuerpos IgE específicos para el virus.

Aunque todos estos factores probablemente desempeñan algún papel en las exacerbaciones de asma ligadas a infecciones respiratorias, revisiones recientes sostienen la hipótesis de que los virus respiratorios generan citocinas que pueden estimular la inflamación existente de las vías aéreas, aumentando así la probabilidad de asma<sup>8</sup>.

Desde el punto de vista clínico las evidencias que se obtienen en diferentes trabajos realizados después de la infección experimental con Rinovirus muestran que tras provocación con alérgeno se intensifican tanto la respuesta temprana

como la tardía. Así mismo se demuestra que se incrementa significativamente la respuesta a metacolina e histamina cuando los pacientes alérgicos se comparan con los controles normales<sup>9,10</sup>. Estas observaciones sugieren que existe una importante correlación entre la infección por Rinovirus y la potenciación de la respuesta inflamatoria alérgica.

### Mecanismos de la inflamación de las vías aéreas inducida por Rinovirus

Se han desarrollado diferentes modelos "in vitro" para valorar las consecuencias de la interacción de los Rinovirus y las células inmunocompetentes. Así se han incubado Rinovirus con macrófagos obtenidos de lavados bronco alveolares y mononucleares de sangre periférica. En conjunto, estos estudios indican que los Rinovirus pueden activar a los linfocitos e inducir la generación de citocinas con efectos proinflamatorios. Además cuando los Rinovirus interactúan con los macrófagos estas células secretan TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ . Estas citocinas incrementan la expresión en la célula epitelial de la molécula de adhesión ICAM-1, y puesto que ésta es el receptor principal de los Rinovirus los Rinovirus pueden tener mayor probabilidad de infectar y de perpetuar el proceso<sup>8,11,15</sup>.

### Interacciones de los Rinovirus y las moléculas de adhesión

Las moléculas de adhesión desempeñan un papel clave en la reacción inflamatoria alérgica, puesto que son absoluta-

mente necesarias para que las células inflamatorias lleguen desde la sangre al lugar de la reacción, por rodamiento, activación y migración, a través de la pared endotelial.

Las moléculas de adhesión más importantes son las selectinas, las integrinas, y la superfamilia de las inmunoglobulinas.

La molécula ICAM1 (*Intercelular Adhesion Molecule 1*), pertenece al grupo de las inmunoglobulinas y se encuentra en la superficie de las células epiteliales y endoteliales. Su ligando natural es LFA1 (*Lymphocyte Function Associated Antigen*) que está ampliamente distribuido en los leucocitos, incluyendo los eosinófilos y que está en relación con el reclutamiento de leucocitos a los sitios donde se produce una inflamación<sup>11</sup>. Así tras la exposición al antígeno se produce una liberación de mediadores por parte del mastocito que conduce al inicio de una reacción inflamatoria en la cual, uno de los pasos tempranos es un aumento de la expresión de ICAM-1 sobre las superficies del epitelio endotelial y bronquial.

El aumento de la expresión de ICAM-1 ocurre simultáneamente a la llegada de las células inflamatorias y se correlaciona también con la intensidad de los síntomas<sup>11-14</sup> (Fig. 2). La lesión del epitelio, consecuencia de la infección vírica, da lugar a la producción de diferentes citoquinas y quimoquinas, metabolitos del Ac. araquidónico, endotelinas y óxido nítrico, al mismo tiempo que se activan las moléculas de adhesión. Como consecuencia de esto se facilita el reclutamiento de células infla-

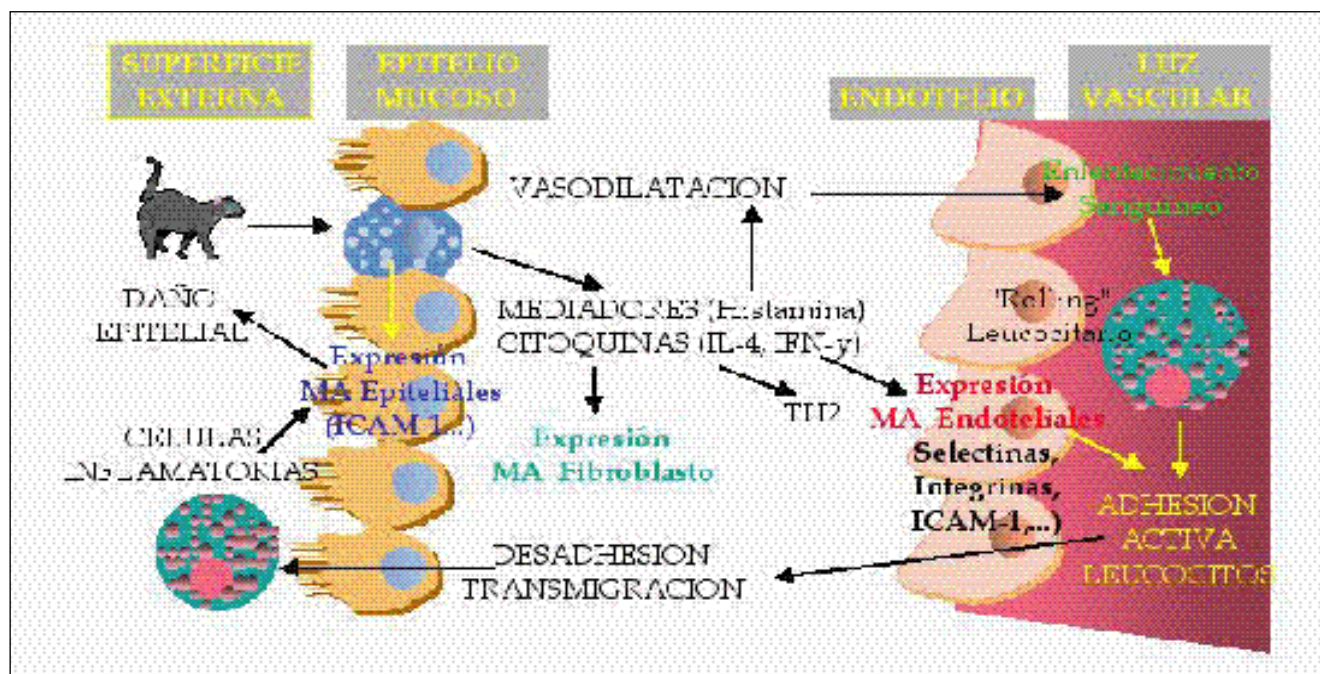


Fig. 2. Moléculas de adhesión e inflamación alérgica.

matorias a la mucosa. Estas células así reclutadas van a producir una variedad de productos que activan a diferentes células migratorias para así perpetuar la respuesta inflamatoria. Esto representa una nueva visión de las células epiteliales que pasan de tener un papel de barrera a un protagonismo más activo.

Estudios realizados en primates, muestran que la expresión de ICAM1, aumenta fuertemente en el epitelio bronquial y en el endotelio, tras la provocación con alérgeno<sup>12</sup>, lo cual puede aumentar la susceptibilidad a la infección por RV y la capacidad de provocar ataques de asma.

Por otra parte la infección por virus respiratorios condiciona una respuesta inflamatoria del epitelio con la producción de varias citoquinas proinflamatorias: IL-6, IL-8, IL-10; GM-CSF, RANTES y otras, lo cual incrementa la expresión de ICAM-1 y la reacción inflamatoria consiguiente.

Se ha estudiado la expresión de ICAM-1 en las células epiteliales nasales en sujetos alérgicos a ácaros y polen de parietaria<sup>13,14</sup> comparados con controles normales.

Los resultados muestran que la expresión de ICAM-1 estaba continuamente aumentada en los pacientes alérgicos a ácaros, incluso si estaban asintomáticos, probablemente debido a una continua exposición al alérgeno que condicionaría un grado de inflamación mínima aunque persistente. Lo mismo ocurría en los pacientes políticos dentro de la temporada de polinización.

Por el contrario fuera de la estación política no existía expresión de ICAM-1 y también faltaba esta expresión en los sujetos normales.

Se comprobó además que 30 minutos después de la provocación específica se detectaba ICAM-1 en todos los pacientes alérgicos, cosa que no sucedía en los controles normales.

Parece entonces que la presencia de ICAM-1 es un buen marcador de la inflamación alérgica.

Por otra parte, la ICAM-1, es el receptor usado por el 90% de los Rinovirus para adherirse a la célula epitelial e infectarla<sup>15</sup>. Su mayor expresión en la inflamación alérgica puede predisponer al individuo a mayores tasas de infección por Rinovirus, lo cual conduce a una mayor expresión de ICAM-1 y a mayor infiltrado inflamatorio<sup>13</sup>.

## INFECCIÓN VÍRICA Y TRATAMIENTO: INTERACCIONES

Hemos visto que el aumento de la expresión de ICAM-1 como consecuencia de la exposición alérgica,

aumenta las posibilidades de infección por Rinovirus en virtud del aumento del número de receptores para ellos.

Además de este mecanismo ligado a los Rinovirus, es posible, que los sujetos alérgicos, sean más susceptibles de presentar una afectación más severa con otras infecciones víricas, puesto que la expresión de moléculas de adhesión y la inducción de citoquinas que siguen a la infección vírica, conducen a una inflamación que, asociada a la inflamación mínima persistente que existe como consecuencia de la exposición al antígeno, tendría un efecto sumatorio sobre la sintomatología.

Esta hipótesis está avalada por estudios epidemiológicos que demuestran que los sujetos asmáticos y atópicos, tienen síntomas más severos asociados a infecciones víricas<sup>7</sup>.

Tenemos, por tanto, estudios diferentes que muestran una relación casual entre la enfermedad respiratoria vírica de vías altas y el subsecuente inicio de alergia respiratoria y/o asma. Podría existir entonces una estrategia de tratamiento dirigida a la prevención de las infecciones respiratorias y la expresión de ICM-1 en orden a prevenir el desarrollo de alergia o a minimizar el impacto de las infecciones sobre el número y severidad de los síntomas.

Los recientes avances en el conocimiento del papel primordial que desempeñan las moléculas de adhesión en la inflamación alérgica han orientado hacia una nueva visión de la terapéutica basada en el bloqueo de estos receptores. En una reciente revisión realizada por Ciprandi<sup>16</sup> se muestra las diferentes posibilidades de este tipo de intervención.

Algunos antihistamínicos de segunda generación se han mostrado útiles en la modulación de la expresión de molécula de adhesión ICAM-1 en el epitelio nasal. Los mecanismos por los cuales se produce este efecto no son bien conocidos, si bien, parecen independientes del efecto antihistamínico (Tabla I).

Así el tratamiento precoz y prolongado, durante la niñez, con estos antihistamínicos podría ser particularmente útil en la prevención del desarrollo de asma o rinitis alérgica e incluso de la prevención de la infección por Rinovirus. Algunos estudios publicados recientemente parecen corroborar esta hipótesis.

En un estudio controlado con placebo, realizado en 20 pacientes de 4 a 13 años alérgicos a ácaros, con rinoconjuntivitis y/o asma leve, el tratamiento prolongado, durante un año, con terfenadina a dosis de 1 mg/kg de peso, redujo de manera notable los síntomas nasojuntivales y bronquiales al mismo tiempo que se demostró una disminución altamente significativa de los niveles de ICAM-1 en el epitelio nasal de los pacientes en el grupo activo<sup>17</sup>.

Por otra parte, el número de visitas no programadas, como consecuencia de la aparición de síntomas respiratorios, fue significativamente menor que en el grupo control.

En el estudio ETAC (*Early Treatment of the Atopic Child*) se incluyeron 817 niños de 1 a 2 años que padecían dermatitis atópica y tenían antecedentes familiares de enfermedad atópica en un progenitor o un hermano, en un intento de prevenir la posible aparición de asma que se ve en los niños con eczema atópico.

El ensayo doble ciego, controlado con placebo, randomizado, se llevó a cabo en varios países. En él los niños fueron tratados durante 18 meses con ceterizina (0,25 mg 2 veces al día) o placebo. A todos ellos se les realizó un control clínico y analítico que incluyó una determinación de anticuerpos IgE totales y específicos. En los resultados, si bien, el número total de pacientes con asma del grupo activo y placebo fue similar, cuando se examinaron aquellos pacientes con IgE específica elevada frente a gramíneas o ácaros del polvo, el riesgo relativo de padecer asma se redujo en un 50%<sup>18</sup>.

Actualmente está en marcha un estudio multinacional, doble ciego controlado con placebo y randomizado que trata de valorar el posible papel de la loratadina como tratamiento preventivo de la aparición de asma y/o infecciones víricas en niños de 2 a 3 años (Estudio PREVENTIA) hasta el momento no se conocen sus resultados.

## OTRAS IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS

Desde el punto de vista epidemiológico podemos apreciar que existe una correlación entre la aparición de infecciones víricas y exacerbaciones de asma, que siguen un patrón estacional que suele coincidir con el período de escolaridad y se hacen menos frecuentes en vacaciones<sup>1, 5, 7</sup>. Estos mismos estudios sugieren que la infección viral del tracto respiratorio inferior en la niñez temprana se asocia a cambios patológicos en la vía aérea que incluyen hiperreactividad y obstrucción crónica de la misma. Si bien, no hay un mecanismo que explique por sí solo por qué los virus condicionan la aparición de asma, existe un hilo conductor que une a todos los mecanismos que pudieran estar implicados y éste es la capacidad que tienen los virus de causar inflamación, bien directamente a través de efectos citopáticos, o indirectamente incrementando la inflamación de las células respiratorias como consecuencia de la producción de citoquinas proinflamatorias.

La posibilidad de prevención estaría basada en una estrategia de evitación de la infección teniendo en cuenta

**Tabla I.** Antihistamínicos y expresión de ICAM-1

Provocación antigénica	Nasal	Ocular
Cetirizina		D
Loratadina*	D	D
Terfenadina		D
Oxotamida		D
Mizolastina		S.C.
Levocabastina		D
Azelastina	D	D

\*También comprobado en exposición natural.

D = disminuye. S.C. = sin cambios

Ciprandi G. et al Asthma and Allergic Diseases Academic Press 1998 (modificado).

la vía de inoculación. En una reciente revisión realizada por Mygind et al.<sup>19</sup> se enfatiza la importancia de evitar la autoinoculación derivada de tocarse la nariz y los ojos en aquellos pacientes que habían contactado con los virus. Al mismo tiempo que se aconseja la evitación de guarderías en pacientes que tengan una afectación importante.

## INFECCIÓN VÍRICA Y TRATAMIENTO CON ESTEROIDES

La evidencia de que los Rinovirus aumentan la reacción inflamatoria tardía en los asmáticos aporta argumentos para el uso de esteroides tratando de minimizar la severidad y persistencia de la sintomatología. Si bien es comúnmente aceptado el uso de esteroides en las exacerbaciones de asma no existen muchos estudios controlados con placebo que traten de esta situación específica. Un estudio abierto demuestra que una dosis de prednisona de 1 mg/kg dada al inicio del proceso reduce las exacerbaciones, las visitas a urgencias y las hospitalizaciones<sup>20</sup>.

Algunos estudios<sup>21, 22</sup> realizados en pacientes preescolares con altas dosis de beclometasona inhalada, del rango de 1500 a 3200 microgramos día administrados al inicio de la infección respiratoria, muestran una modesta aunque significativa, reducción en la severidad de los ataques cuando se les compara con placebo.

Otro estudio realizado con Budesonida a dosis de 1.600 microgramos durante los primeros tres días y 800 mcg los 7 días siguientes muestra una significativa reducción de los síntomas, particularmente tos y jadeo, cuando se compara con el grupo placebo. Sin embargo no existían diferencias entre los dos grupos en lo que se refiere a atención hospitalaria<sup>23</sup>.

**Tabla II.** Tratamiento antialérgico y supresión de ICAM-1

Provocación antigénica	Nasal	Ocular
Deflazacort	D	D
Fluticasona	D	
I.T. nasal	D	

D = disminuye.

En niños escolares de 7 a 9 años, que habían tenido episodios de broncoespasmo ligado a infecciones víricas durante el año anterior, se ha estudiado el posible efecto preventivo de la administración de beclometasona a dosis de 400 mcg/día durante 6 meses, comparándola con placebo. Si bien la función respiratoria mejoraba significativamente en el grupo activo, no había diferencias en el porcentaje de días con síntomas o en la frecuencia, severidad o duración de los episodios de broncoespasmo cuando se comparaban los dos grupos<sup>24</sup>.

Como puede observarse existen resultados contradictorios que pueden explicarse tanto por la variabilidad de los fármacos y dosis empleadas como por la diferencia de edad de los pacientes. Así mismo, hay que tener en cuenta la propia heterogeneidad del asma y las diferentes respuestas que pueden orquestarse después de la infección vírica.

## INFECCIÓN VÍRICA Y TRATAMIENTO CON ANTILEUCOTRIENOS

Se ha descrito un aumento en la producción de cisténil leucotrienos en los preescolares con broncoespasmo ligado a infecciones víricas.

En un grupo de 82 pacientes con broncoespasmo se determinó la concentración de LTs en las secreciones y se compararon con pacientes normales y con pacientes afectados de infección vírica, pero sin broncoespasmo; y se encontraron significativamente aumentadas<sup>25</sup>. Ello abre la ilusionante posibilidad de tratar a estos pacientes con antileucotrienos, lo cual facilitaría sobremanera el tratamiento dadas las dificultades para el buen cumplimiento de tratamiento inhalado en este tipo de pacientes.

## RESUMEN

Las infecciones por Rinovirus son las causas principales de sibilancias. La ausencia de cambios citopáticos

en el epitelio respiratorio y la falta de evidencia en cuanto a la comprobación de replicación viral en las células del tracto respiratorio inferior, sugieren mecanismos de actuación directamente ligados a la producción de citoquinas pro inflamatorias. Existen evidencias tanto *in vivo* como *in vitro* que muestran que los Rinovirus pueden estimular a las células epiteliales bronquiales para que produzcan citoquinas y quimocinas pro inflamatorias. Al mismo tiempo pueden estimular el sistema nervioso colinérgico y no colinérgico, incrementan la producción de ICAM-1, y pueden dar lugar a respuestas de los linfocitos T inespecíficas o a replicación de los mismos en directa relación con la infección vírica. Por otra parte se ha comprobado una mayor producción de cisténil leucotrienos en las secreciones de los pacientes afectados de broncoespasmo.

La infección experimental con Rinovirus conduce a un aumento de la sintomatología clínica y de la hiperreactividad bronquial, esta última asociada a un aumento de eosinófilos y de proteína catiónica en esputo. Todos estos hallazgos sugieren que son múltiples las vías celulares en la inducción de exacerbaciones de asma inducida por virus, si a ello unimos el posible papel potenciador que tendría la exposición a alérgeno en pacientes sensibilizados, tendríamos que la inflamación alérgica se vería así potenciada.

Teniendo en cuenta las limitaciones que tienen los esteroides en cuanto a su eficacia terapéutica en las exacerbaciones, se necesita desarrollar nuevas estrategias de tratamiento basadas en los nuevos conocimientos fisiopatológicos sobre los virus en el asma.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE, Price GW, Farris H, Hayden FG, Platts-Mills TAE, Heymann PW. Risk factors for acute wheezing in infants and children: Viruses, pasive smoke, and IgE antibodies to inhalant allergens. *Pediatrics* 1993; 92: 535-540.
2. Rakes GP, De Arruda E, Ingram JM, Hoover GE, Hayden FG, Platts-Mills TAE, Heymann PW. Human rhinovirus in wheezing children relationship to serum IgE and nasal eosinophil cationic protein. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 260.
3. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med* 1988 319: 1112-1117.
4. Jhonston SL, Sanderson G, Pattermore PK, Smith S, Bardin, Bruce CB, Lambden PR, Tyrell DA, Holgate ST. Use of polymerase chain reaction for diagnosis of picornavirus infection in subjects with and without respiratory symptoms. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 111-117.
5. Jhonston SL, Pattermore PK, Sanderson G, Smith S, Lampke F, Josephs L, Symington P, et al. Community study of role of viral infec-

- tions in exacerbations of Asthma in 9-11 year old children. *Brit Med J* 1995; 310: 1225-1228.
6. Nicholson KG, Kent J, Ireland D. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *Brit Med J* 1993; 307: 982-986.
7. Pattermore PK, Johnston SL, Bardin PG. Viruses as precipitants of asthma symptoms. I epidemiology. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 325-336.
8. Busse WW. El papel de los virus en el asma. En *Nuevos horizontes en asma. Simposium 206 CIBA Foundation 1997 Ed española: Medical Trends S. L Barcelona.*
9. Fraenkel DJ, Bardin PG, Sanderson G, Lampe F, Johnston SL, Holgate ST. Lower airway inflammation during rhinovirus colds in normal and asthmatic subjects. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 151: 879-886.
10. Gern JE, Calhou WJ, Swenson C, Shen G, Busse W. Rhinovirus infection preferentially increases lower airway responsiveness in allergic subjects. *Am J Resp Crit Care Med* 1997; 155: 1872-1876.
11. Canonica GW, Pronzato C, Fiorino N, Ciprandi G, Bagnasco M. Adhesion molecules a review of their clinical roles in allergic inflammation. *A. C. I. News* 1993; 5: 80-84.
12. Wegner CD, Gundell RH, Reilly P, Haynes N, Letts LG, Rothlein R. Inter-cellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the pathogenesis of asthma. *Science* 1990; 247: 456-459.
13. Ciprandi G, Pronzato C, Ricca V, Passalacqua G, Bagnasco M, Canonica GW. Allergen specific challenge induces Intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1 or CD54) on nasal epithelial cells in allergic subjects. *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 150: 1653-1659.
14. Canonica GW, Ciprandi G, Pesce GP, Buscaglia S, Paolieri F, Bagnasco M. ICAM-1 on epithelial cells in allergic subjects: hallmark of allergic inflammation. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107: 99-102.
15. Stauton DE, Merluzzi UI, Rothlein R, Barton R, Marlin SD, Springer TA. A cell adhesion molecule, ICAM-1, is the major surface receptor for rhinoviruses. *Cell* 1989; 56: 849-853.
16. Ciprandi G, Passalacqua G, Azzarone B, Banasco M, Canonica GW. Molecular events in allergic inflammation: expression of adhesion molecules and their modulation. In: *Asthma and Allergic Diseases: Physiology, Immunopharmacology and Treatment.* Academic Press 1998.
17. Ciprandi G, Ricca V, Tosca M, Landi M, Passalacqua G, Canonica GW. Continuous antihistamine treatment controls allergic inflammation and reduces respiratory morbidity in children with mite allergy. *Allergy* 1999; 54: 358-365.
18. Grupo de estudio del ETAC. Factores alérgicos asociados con el desarrollo de asma y la influencia de la cetirizina en un ensayo doble ciego controlado con placebo y randomizado: primeros resultados del ETAC. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9: 116-124.
19. Mygind N, Gwaltney Jr JM, Winther B, Owen Hendley J. The common cold and asthma. *Allergy* 1999, 54(Suppl 57): 146-159.
20. Brunette MG, Lands L, Thibodeau LP. Childhood asthma: prevention of attacks with short term corticosteroid treatment of upper respiratory tract infection. *Pediatrics* 1988; 81: 624-629.
21. Wilson NM, Silverman M. Treatment of acute episodic asthma in preschool children using intermittent high dose inhaled steroids at home. *Arch Dis Child* 1990; 65: 407-410.
22. Connet G, Lenney W. Prevention of viral induced asthma attacks using inhaled budesonide. *Arch Dis Child* 1993; 68: 85-87.
23. Svedmyr J, Nyberg E, Thunqvist P, Asbrink-Nilsson E, Hedlin G. Prophylactic intermittent treatment with inhaled corticosteroids of asthma exacerbations due to airway infections in toddlers. *Acta Paediatr* 1999; 88: 42-47.
24. Doull IJ, Lampe FC, Smith S, Schreiber J, Freezer NJ, Holgate ST. Effect of inhaled corticosteroids on episodes of wheezing associated with viral infection in school age children: randomised double blind placebo controlled trial. *Brit Med J* 1997; 315: 858-862.
25. Van Schaik SM, Tristram DA, Nagpal IS, Hintz KM, Welliver RC 2nd, Welliver RC. Increased production of IFN-gamma and cystenyl leukotrienes in virus induced wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 630-636.

B. E. García,  
A. I. Tabar,  
B. Gómez,  
P. Carretero,  
M. T. Aldunate,  
N. Labarta,  
S. Echechipía

Sección de Alergología.  
Hospital Virgen del Camino.  
Pamplona.

## *Chlamydia pneumoniae* y asma bronquial

**L**as Clamidas son bacterias intracelulares obligadas gramnegativas. Del género *Chlamydia* las especies que potencialmente infectan al hombre son *C. tracomatis*, *C. psittaci* y *C. pneumoniae* que no fue identificada como tal hasta 1989<sup>1</sup>.

*Chlamydia pneumoniae* es el patógeno respiratorio más frecuente del género y uno de los patógenos humanos más ampliamente extendidos. Las enfermedades más frecuentemente reconocidas asociadas a *C. pneumoniae* son la neumonía y la bronquitis, aunque las infecciones asintomáticas o levemente sintomáticas no reconocidas (faringitis, laringitis, sinusitis, otitis) son el resultado más común de las infecciones por *C. pneumoniae*<sup>2</sup>. En los últimos años se ha puesto en relación con diversas enfermedades como son la cardiopatía isquémica, la sarcoidosis y el asma bronquial.

## EPIDEMIOLOGÍA

*C. pneumoniae* se considera un patógeno humano primario. Se cree que la transmisión se produce de persona a persona por aerosoles<sup>3</sup>, tanto de individuos con enfermedad respiratoria evidente como de portadores sanos. Se ha aislado el germen de la vía aérea superior del 4,7% de individuos sanos en una serie<sup>4</sup>.

Los datos serológicos sugieren que la infección por *Chlamydia pneumoniae* es infrecuente en edad preescolar, aunque en un estudio se observó que a esta edad un 12% de los niños españoles ya habían sido infectados<sup>5</sup>. La seroconversión se dispara a partir de la edad escolar con tasas anuales del 6-9%, de modo que en la tercera década de la vida más de la mitad de la población tiene IgG frente a *C. pneumoniae*<sup>2</sup>. Considerando la alta prevalencia de IgG a *C. pneumoniae* en la población y el declinar esperable de los títulos tras la infección (3-5 años), se asume que virtualmente todas las personas son infectadas en algún momento y que la reinfección es frecuente<sup>2</sup>.

La infección puede producirse de forma tanto endémica como epidémica. Se observan fases de duración variable, de unos meses a 2 ó 3 años, de incidencia incrementada (epidemias) alternando con períodos de baja incidencia (endemia) de unos 3-4 años<sup>2</sup>.

## C. PNEUMONIAE E INFECCIÓN RESPIRATORIA

La forma más frecuente de infección por *C. pneumoniae*, hasta un 90% de los casos, es asintomática<sup>6</sup>. Manifestaciones clínicas de infección incluyen faringitis, sinusitis, otitis, bronquitis aguda y neumonía<sup>2</sup>, siendo la tercera o cuarta causa más frecuente de neumonía adquirida en la comunidad (6-20% de los casos)<sup>7</sup>. La forma más frecuente de neumonía es leve y de características atípicas, similar a la producida por *Mycoplasma pneumoniae*, aunque más frecuentemente asociado o precedido por síntomas de vías aéreas superiores<sup>8</sup>.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico específico de infección por *Chlamydia pneumoniae* es dificultoso. La técnica serológica más sensible y específica es la microinmunofluorescencia

(MIF) que se considera como la técnica diagnóstica más sensible, permitiendo distinguir infección actual de previa y primoinfección de reinfección mediante el uso de conjugados anti-IgG y anti-IgM. Los criterios serodiagnósticos para infección aguda son<sup>2,9,10</sup>: 1- incremento del título de anticuerpos de 4 veces de la fase aguda a convalecencia (al menos 4 semanas), o 2- IgM  $\geq$  1:16, o 3- IgG  $\geq$  1:512. La presencia de IgM indica infección aguda primaria, ya que está ausente en la reinfección. Se define seronegatividad como títulos de IgG e IgM " 1:16. Se definen como anticuerpos preexistentes, indicativos de infección previa los títulos de IgG entre 1:16 y 1:256 en ausencia de IgM<sup>2,9,10</sup>. No hay patrones unánimemente aceptados para infección crónica o persistente, aunque se ha sugerido que la persistencia de IgA específica por su corta vida media (1 semana) sería indicativa de infección persistente. Los títulos de IgG " 1:256 aunque se consideran indicativos de infección pasada también se han detectado en pacientes con infección persistente probada<sup>10</sup> por lo que la serología aislada no permite distinguir entre ambas situaciones.

Sólo en el 50-75% de los casos con evidencia serológica de infección se puede aislar *C. pneumoniae* en cultivo<sup>2</sup>. Esta discrepancia puede explicarse por la dificultad que entraña su cultivo en líneas celulares. Generalmente el primer paso de las muestras obtenidas por frotis faríngeo (el esputo es tóxico para cultivos celulares) tiene pocas inclusiones, siendo preciso con frecuencia un segundo paso. Estos inconvenientes junto con la dificultad de almacenamiento y transporte de muestras en condiciones de viabilidad reducen la sensibilidad de este método diagnóstico que, por otra parte, no permite distinguir entre portador asintomático y paciente con infección sintomática.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite detectar ADN de *C. pneumoniae* en pacientes con infección clínica y portadores sanos, con un 25% más de sensibilidad que el cultivo<sup>11</sup>, aunque la detección de ADN no significa necesariamente presencia de gérmenes vivos y viables.

## POTENCIAL PAPEL DE CHLAMYDIA PNEUMONIAE EN EL ASMA

Algunos mecanismos patogénicos que han sido postulados como operantes en el asma inducido por virus<sup>12</sup> podrían también aplicarse a la relación entre

*C. pneumoniae* y asma. *C. pneumoniae* al infectar células epiteliales bronquiales puede producir disfunción ciliar<sup>13</sup>. Monocitos infectados por *C. pneumoniae* producen citocinas con actividad pro-inflamatoria (TNF- $\alpha$ , IL-1  $\beta$  e IL-6) y aumentan la expresión de CD14 que es receptor para el lipopolisacárido<sup>14</sup>. La presencia de IgE específica anti-*C. pneumoniae* en niños se ha asociado a crisis de asma con cultivo positivo<sup>15</sup>, aunque en otro trabajo<sup>16</sup> se encontró que la prevalencia de IgE anti-*C. pneumoniae* en adultos con asma fue similar a la observada en controles (próxima a 69%) y *C. pneumoniae* no pudo ni incrementar ni inducir la liberación de histamina de basófilos de pacientes ni controles. En infecciones por *C. tracomatis* la respuesta inmune contra proteínas "heat-shock" parece relacionada con la inflamación crónica que causa la ceguera y la infertilidad por enfermedad inflamatoria pélvica y en las que *C. tracomatis* no suele ser cultivable. Este mismo mecanismo ha sido propuesto para *C. pneumoniae* en el asma<sup>17</sup>. Además *C. pneumoniae* contiene lipopolisacárido (LPS). El LPS de otras bacterias gram negativas produce obstrucción e hiperreactividad bronquial en individuos susceptibles<sup>18</sup>.

La relevancia que estos mecanismos podrían tener en el asma está aún por determinar, de la misma forma que las actuales evidencias asociando *C. pneumoniae* con el asma son insuficientes para probar causalidad<sup>10</sup>.

## C. PNEUMONIAE Y DESCOMPENSACIÓN DE ASMA

Desde las primeras descripciones de las manifestaciones clínicas que la infección respiratoria aguda por *Chlamydia pneumoniae* ocasiona<sup>19</sup> se observó que, más frecuentemente que las infecciones virales, cursa con disfonía y ruidos respiratorios anormales, incluyendo ruidos espásticos. Esto junto con algunas descripciones de casos clínicos y series de casos de infección que cursaron con sibilancias<sup>20</sup> ha llevado a pensar que al igual que las infecciones virales son causa frecuente de descompensación aguda en pacientes con asma, especialmente en niños, *Chlamydia pneumoniae* podría tener importancia como precipitante de descompensación aguda en pacientes con asma previa.

En tres trabajos publicados se valora la posibili-

dad de que la infección por *C. pneumoniae* pueda originar descompensación bronquial en niños asmáticos. Cunningham<sup>21</sup> estudió 96 niños asmáticos (9-11 años) mediante PCR en 294 descompensaciones y 65 períodos asintomáticos, detectando alta tasa de portadores de bajo número de *C. pneumoniae* en niños asmáticos (24% de las descompensaciones y 27,7% de los períodos de estabilidad), sin que la colonización por este germen esté relacionada con las descompensaciones de asma. Tampoco Emre<sup>22</sup> encontró diferencias significativas en la frecuencia de aislamiento de *C. pneumoniae* por cultivo entre 118 niños asmáticos en crisis (11%) y 41 controles sanos (4,5%) de 5-16 años ( $p > 0,05$ ). En este estudio los patrones serológicos (de infección aguda, infección previa y seronegatividad) se distribuyeron de forma homogénea entre casos con cultivo positivo, casos con cultivo negativo y controles. Por último, Freymuth<sup>23</sup> en un estudio no controlado en el que buscó diversos patógenos respiratorios (Rhinovirus, VRS, Influenza, Parainfluenza, Enterovirus, Adenovirus, Coronavirus, *C. pneumoniae* y *M. pneumoniae*) mediante inmunofluorescencia, aislamiento y/o PCR, en 132 crisis asmáticas observadas en 75 niños, los patógenos más frecuentemente identificados fueron Rhinovirus (46,9%) y VRS (21,2%). *C. pneumoniae* fue identificada en 7 ocasiones (4,5%), de las cuales en 5 fue identificado simultáneamente otro patógeno.

La alta prevalencia de serorreactividad en población adulta, junto con la existencia de portadores asintomáticos<sup>4</sup> hace imprescindible la presencia de grupo control en cualquier estudio referido a población adulta. Han sido publicados dos estudios serológicos en los que se evalúan pacientes asmáticos en descompensación aguda con relación a controles no asmáticos. En uno de ellos<sup>24</sup> se encuentra con mayor frecuencia un patrón serológico de infección aguda en el grupo de asmáticos (8,9%) que en el de controles (2,8%), mientras que en el otro<sup>25</sup> no se encontraron diferencias en la distribución de patrones serológicos (de infección aguda, previa o seronegatividad) entre el grupo de asma aguda y de controles.

Por lo tanto parece que la frecuencia con que *Chlamydia pneumoniae* sería responsable de la descompensación de un asma preexistente es posible pero baja, lo cual no justifica el tratamiento de estas situaciones con antibióticos macrólidos de forma empírica.

### C. PNEUMONIAE Y DEBUT DE ASMA

La primera publicación en la que se propuso una relación causal entre infección por *C. pneumoniae* y asma<sup>20</sup> adolecía de falta de rigor en la definición de asma, tal y como ha sido reconocido por el propio autor<sup>10</sup>, por lo que no permite concluir la relación de causalidad. Los mismos autores posteriormente publicaron<sup>26</sup> la existencia de asociación entre exposición a *C. pneumoniae* (títulos de MIF polivalente  $\geq 1:16$ ) y diagnóstico de asma (criterios de la ATS), aunque este estudio no permite asociar infección e inicio de asma, ni por serología (patrón de infección aguda) ni por cultivo. Probablemente la evidencia más sugestiva de que pueda existir esta relación causal se encuentre en otra publicación de Hahn<sup>27</sup> en la que describen 10 pacientes adultos que son reclutados durante una infección respiratoria aguda que cursa con sibilancias (7 bronquitis y 3 neumonías) y en los que se demuestra patrón serológico de infección aguda por *C. pneumoniae*. En su evolución (9 años de seguimiento) 5 de estos pacientes fueron diagnosticados de asma crónica (criterios de ATS). Aunque en la publicación no se describen aspectos importantes como atopia, o tabaquismo que pueden actuar como factores de confusión, este estudio pone en evidencia que una alta proporción de pacientes con sibilancias en el curso de una infección por *C. pneumoniae*, desarrollan asma. Qué porcentaje de la población de asmáticos tendrían este antecedente es un dato que desconocemos.

Otro argumento utilizado para asociar *C. pneumoniae* y asma es la observación de mayor prevalencia de serorreactividad (que puede ser interpretada como infección crónica) en algún subtipo de asma como el "brittle" asma crónico severo<sup>25</sup> o en el asma en general<sup>26</sup> que en población control, aunque no hay unanimidad en este punto<sup>16,28</sup>.

En general, las evidencias aportadas son indirectas. Faltan estudios en los que se identifique el germen y más aún en los que se aísle, de forma que podamos interpretar los hallazgos serológicos de los que faltan criterios unánimemente aceptados para infección crónica. En caso de que se llegara a confirmar que la infección crónica por *Chlamydia pneumoniae* es un fenómeno frecuente en los pacientes asmáticos o en algún subgrupo de ellos, quedaría por establecer mediante estudios prospectivos, si el asma es consecuencia de la infección o si el asma predispone a padecer infección crónica o recidivante por este germen, ya sea por la propia enfermedad

o por alguno de sus tratamientos. Por otra parte se observa una carencia casi sistemática de descripción de los tratamientos recibidos por los pacientes asmáticos en los estudios serológicos descritos.

### CHLAMYDIA PNEUMONIAE Y ASMA CRÓNICO SEVERO

Ya que se ha documentado la existencia de infección crónica por *Chlamydia pneumoniae*<sup>29</sup> y que las infecciones respiratorias agudas clamidiales cursan frecuentemente con sibilancias<sup>19,20</sup>, algunos autores han propuesto una relación entre infección crónica por *Chlamydia pneumoniae* y asma crónico severo. En 1998 Cook comunicó una asociación entre serología compatible con infección previa o crónica (IgG 64-256 o IgA  $\geq 8$ , con IgM indetectable) y asma crónica (46 casos) con odds ratio (OR) de 3,99 (95% IC: 1,6-9,97) respecto a controles sin enfermedad cardiovascular ni respiratoria y tras ajustar por distintas variables incluyendo raza, sexo, tabaquismo, edad, corticoterapia y marginación. En este trabajo no se encontró interacción del uso de corticoides en el modelo de regresión logística, mientras que en un trabajo previo de los mismos autores<sup>30</sup> se documentaba que el tratamiento corticoideo aumenta el riesgo de serología compatible con infección crónica tanto en pacientes con enfermedad respiratoria (asma y EPOC) descompensada (OR 2,18; IC95%:1,14-4,15), como en controles sin enfermedad cardiovascular ni respiratoria (OR 2,11; IC95%:1,18-3,78). En otro estudio<sup>31</sup> en el que se evalúa la asociación entre patrón serológico de infección crónica definido como IgG  $\geq 1:64$  e IgA  $\geq 1:16$  y severidad del asma, se encontró que la serorreactividad está asociada a parámetros de mayor severidad clínica (puntuación de síntomas, FEV<sub>1</sub>) y uso de altas dosis de corticoides. Estos hallazgos serológicos son compatibles con la hipótesis de que una infección crónica por *C. pneumoniae* pueda incrementar la severidad del asma, pero no la prueban. Por una parte no existen criterios serológicos unánimemente aceptados de infección crónica y en estos estudios ni se aísla ni se identifica la presencia de *C. pneumoniae* en el tracto respiratorio de estos pacientes. Por otra parte no se puede excluir la posibilidad de que altas dosis de esteroides inhalados puedan predisponer a la infección por *C. pneumoniae*.

Dadas las dificultades que entraña el aislamiento de este germen y las limitaciones en la interpretación de los

resultados serológicos y de identificación mediante PCR, la resolución de las dudas que restan por despejar tendrá que pasar por los resultados de ensayos randomizados, doble ciego, controlados con placebo de tratamiento prolongado con macrólidos y su repercusión en los parámetros clínicos y funcionales de los pacientes asmáticos así tratados. Dos estudios multicéntricos de estas características se están desarrollando actualmente, ambos con roxitromicina durante 6 semanas en asmáticos con IgG  $\geq$  1:64 y/o IgA  $\geq$  1:16 a *C. pneumoniae*: los estudios CARM y CHARO, a cuyos resultados deberemos esperar.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Grayston JT, Kuo CC, Campbell LA, Wang SP. *Chlamydia pneumoniae* sp. Nov. for *Chlamydia* sp. strain TWAR. Int J Syst Bacteriol 1989; 39: 88-90.
- Grayston JT. Infections caused by *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR. Clin Infect Dis 1992; 15: 757-763.
- Yamazaki T, Nakada H, Sakurai N, Kuo CC, Wang SP, Grayston JT. Transmission of *Chlamydia pneumoniae* in young children in a Japanese family. J Infect Dis 1990; 162: 1390-1392.
- Gnarpe J, Gnarpe H, Sundelof B. Endemic prevalence of *Chlamydia pneumoniae* in healthy persons. Scand J Infect Dis 1991; 23: 387-388.
- Montes M, Cilla G, Alcorta M, Pérez Trallero E. High prevalence of *Chlamydia pneumoniae* infection in children and young adults in Spain. Pediatr Infect Dis J 1992; 11: 972-973.
- Hyman CL, Roblin PM, Gaydos CA, Quinn TC, Schachter J, Hammerschlag MR. Prevalence of asymptomatic nasopharyngeal carriage of *Chlamydia pneumoniae* in subjectively healthy adults: assessment by polymerase chain reaction-enzyme immunoassay and culture. Clin Infect Dis 1995; 20: 1174-1178.
- Almirall J, Morató I, Riera F, Verdager A, Priu R, Coll P, Vidal J, Murgui L, Vallas F, Catalán F, Balanzo X. Incidence of community-acquired pneumonia and *Chlamydia pneumoniae* infection: A prospective multicenter study. Eur Respir J 1993; 6: 14-18.
- Bello S. Clamidas y patología respiratoria. Arch Bronconeumol 1997; 33: 527-540.
- Grayston JT. *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR. Chest 1989; 95: 664-669.
- Hahn DL. *Chlamydia pneumoniae*, asthma, and COPD: what is the evidence? Ann Allergy Asthma Immunol 1999; 83: 271-292.
- Grayston JT. *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) infections in children. Pediatr Infect Dis J 1994; 13: 675-685.
- Busse WW. Virus-induced asthma. In: Neffén HE, Baena-Cagnani CE, Fabbri L, Holgate S, O'Byrne P, eds. Asthma- A link between environment, immunology and airways. Proceedings of the XVIIth World Congress of Asthma. Buenos Aires. Hogrefe & Huber Publishers, 1999: 227-230.
- Shemer-Avni Y, Lieberman D. *Chlamydia pneumoniae*-induced ciliostasis in ciliated bronchial epithelial cells. J Infect Dis 1995; 171: 1274-1278.
- Heinemann M, Susa M, Simmacher U, Marre R, Essig A. Groth of *Chlamydia pneumoniae* induces cytokine production and expression of CD14 in a human monocytic cell line. Infect Immun 1996; 64: 4872-4875.
- Emre U, Sokolovskaya N, Roblin PM, Schachter J, Hammerschlag MR. Detection of anti-*Chlamydia pneumoniae* IgE in children with reactive airway disease. J Infect Dis 1995; 172: 265-267.
- Larsen FO, Norn S, Mordhorst CH, Skov PS, Milman N, Clementsen P. *Chlamydia pneumoniae* and possible relationship to asthma. Serum immunoglobulins and histamine release in patients and controls. APMIS 1998; 106: 928-934.
- Peeling RW, Hahn D, Dillon E. *Chlamydia pneumoniae* infection and adult-onset asthma. Proceeding of the Third Meeting of the European Society for *Chlamydia* Research, Vienna, Austria, Società Editrice Esculapio, Bologna, 1996; 228 (abstract).
- Michel O, Ginnani R, Sergysels R. Relation between bronchial obstructive response to inhaled lipopolysaccharide and histamine bronchial responsiveness. Thorax 1998; 53: 563-571.
- Grayston JT, Campbell LA, Kuo CC, Mordhorst CH, Saikku P, Thom DH, Wang SP. A new respiratory tract pathogen: *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR. J Infect Dis 1990; 161: 618-625.
- Hahn DL, Dodge RW, Golubjatnikov R. Association of *Chlamydia pneumoniae* (strain TWAR) infection with wheezing, asthmatic bronchitis, and adult onset-asthma. JAMA 1991; 266: 225-230.
- Cunningham A, Johnston S, Julious S, Sillis M, Ward ME. The role of *Chlamydia pneumoniae* and other pathogens in acute episodes of asthma in children. In: Orfila J, Byrne GI eds. Proceeding of the Eighth International Symposium on Human Chlamydia Infections, Chantilly, France, Società Editrice Esculapio, Bologna, 1994: 480-483.
- Emre U, Roblin PM, Gelling M, Dumornay W, Rao M, Hammerschlag MR, Schachter J. The association of *Chlamydia pneumoniae* infection and reactive airway disease in children. Arch Pediatr Adolesc Med 1994; 148: 727-732.
- Freythuth F, Vabret A, Brouard J, Toutain F, Verdon R, Petitjean J, Gouarin S, Duhamel JF, Guillois B. Detection of viral, *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* infections in exacerbations of asthma in children. J Clin Virol 1999; 13: 131-139.
- Miyashita N, Kubota Y, Nakajima N, Niki Y, Kawane H, Matsushima T. *Chlamydia pneumoniae* and exacerbations of asthma in adults. Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 80: 405-409.
- Cook PJ, Davis P, Tunnicliffe W, Ayres JG, Honeybourne D, Wise R. *Chlamydia pneumoniae* and asthma. Thorax 1998; 53: 254-259.
- Hahn DL, Golubjatnikov R. Asthma and Chlamydial infection: A case series. J Fam Pract 1994; 38: 589-595.
- Hahn DL, McDonald R. Can acute *Chlamydia pneumoniae* respiratory tract infection initiate chronic asthma? Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 81: 339-344.
- Routes JM, Nelson HS, Noda JA, Simon FT. Lack of correlation between *Chlamydia pneumoniae* antibody titers and adult-onset asthma. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 391-392.
- Hammerschlag MR, Chirgwin K, Roblin PM, Gelling M, Dumornay W, Mandel L, Smith P, Schachter J. Persistent infection with *Chlamydia pneumoniae* following acute respiratory illness. Clin Infect Dis 1992; 14: 178-182.
- Cook PJ, Honeybourne D, Wise R, Davis P. *Chlamydia pneumoniae* antibody titers are significantly associated with the use of steroid medication in respiratory disease. Eur Respir J 1996; 9 (supl 23): 5s.

A. Nieto García

Hospital Infantil La Fe. Valencia.

## Alergia e infección

**E**l aumento galopante de las enfermedades alérgicas en los países industrializados a lo largo de las últimas décadas ofrece datos alarmantes. Las razones de este incremento podrían tener dos posibles explicaciones:

- Factores de tipo genético: sin embargo, un incremento de la intensidad del citado en tan corto espacio de tiempo, no puede ser explicado por mutaciones genéticas, cuya expresión fenotípica tardaría probablemente milenios en manifestarse<sup>1</sup>.

- Factores de tipo ambiental: ésta sería la causa más probable, desde el momento que poblaciones con una determinada carga genética, viviendo en un país en vías de desarrollo, manifiestan problemas alérgicos cuando se trasladan a un país industrializado<sup>2</sup>.

Así pues, la Alergia constituye la expresión fenotípica de individuos genotípicamente predispuestos tras el contacto con cantidades críticas de alérgenos, todo lo cual está condicionado a su vez por otros factores ambientales inespecíficos<sup>3</sup>.

Hoy conocemos que, de forma fisiológica, durante la vida fetal existe una notable polarización Th2, con una elevada expresión de citoquinas anti-Th1 (IL-4, IL-10, PGE<sub>2</sub>, etc.), cuya finalidad es tamponar las respuestas Th1, que son tóxicas para la placenta<sup>4</sup>. De hecho, es probable que madres atópicas tengan menos riesgo de abortos, en tanto un reciente estudio epidemiológico prueba que madres atópicas tenían mayor probabilidad de tener varios niños que madres no atópicas<sup>5</sup>. En el mismo sentido, un estudio realizado en casi 150.000 reclutas en Suecia comprobaba que, a esa edad, la prevalencia de alergia era significativamente menor cuando dichos reclutas habían nacido con menos de 36 semanas de gestación y un peso al nacimiento de menos de 2.500 g; lo cual podría constituir una evidencia indirecta de que madres atópicas (y por tanto, con más posibilidades de tener hijos atópicos) tendrían respuestas Th2 más potentes durante la gestación y, por tanto, más posibilidades de llegar a un embarazo a término y sin complicaciones<sup>6</sup>. Tras el nacimiento, y durante un período variable y en gran medida como consecuencia del estímulo microbiano ambiental (patógeno o saprofito), se produce un cambio de las respuestas Th2 hacia respuestas Th1 frente a alérgenos alimentarios e inhalantes<sup>7-10</sup>. La liberación de citoquinas Th1 protegerá entonces al organismo frente a la reactividad Th2 potencialmente patógena, y sucesivas exposiciones al alérgeno consolidarán la memoria protectora Th1<sup>11,12</sup> (Figura 1). De hecho, se ha comprobado que pacientes con Esclerosis Múltiple (una enfermedad Th1-mediada) tienen menos prevalencia de asma y alergia<sup>13</sup>. Así pues, parece ser que el hecho diferencial que subyacería en los pacientes atópicos sería una deficiente respuesta Th1, que sería incapaz de frenar y revertir las respuestas Th2, en gran medida fisiológicas durante el período fetal/neonatal<sup>4, 14-20</sup>. Pero además, existen numerosas evidencias que documentan algunos otros importantes aspectos en este sentido:



de la relativa "desocupación" de la parte del sistema inmune, que a lo largo de milenios habría venido desarrollándose con el fin de hacer frente a una serie de procesos infecciosos, en la actualidad prácticamente erradicados. Así, esta parte del sistema inmune habría encontrado "trabajo" en la identificación y "defensa" del organismo frente a sustancias ambientales no patógenas (ácaros, pólenes, epitelios animales, etc) (Figura 2). Otra hipótesis no menos atractiva, y posiblemente concurrente y complementaria con la anterior, ha sido apuntada: así, una carta publicada en *Lancet* a propósito de un artículo que apuntaba el posible efecto protector del sarampión sobre el desarrollo de alergia a raíz de una epidemia muy virulenta causante de una mortalidad del 25% en Guinea-Bissau<sup>29</sup>, sugería que puesto que en los pacientes atópicos existiría una deficiencia relativa en la producción de IFN $\gamma$ , que podría implicar una cierta incapacidad para hacer frente a las infecciones, una hipótesis verosímil sería que los pacientes fallecidos durante esa epidemia de sarampión podrían ser mayoritariamente pacientes atópicos, lo que podría suponer que los supervivientes fueran mayoritariamente no atópicos por un proceso de selección natural. Ello explicaría la menor incidencia de alergia entre los adultos que sobrevivieron a la citada epidemia, más que al efecto protector del sarampión en sí mismo sobre el desarrollo de alergia. En el mismo sentido, se apunta por ciertos autores en los que la relación inversa entre prevalencia de alergia y positividad de la prueba de Tuberculina<sup>30</sup> sería debida, no tanto a un efecto protector del bacilo *Tbc* contra el desarrollo de alergia, como a deficientes respuestas Th1 frente a dicho bacilo en personas atópicas, lo que originaría que dichas personas tuvieran pruebas de Tuberculina menos positivas<sup>41</sup>. Esta hipótesis es asimismo sugerida en otros trabajos recientes, y en ese sentido, el advenimiento de la terapéutica antibiótica a partir de la segunda mitad del siglo pasado habría hecho que la gran mayoría de pacientes atópicos en la actualidad sobrevivan a las infecciones (antaño fatales) y que esa sería más bien la explicación del por qué de la correlación negativa entre ausencia de infecciones y aumento de la incidencia de alergia<sup>42, 43</sup>.

Esto, en todo caso, es un ejemplo de las numerosas incógnitas que quedan por resolver. Por ejemplo:

- ¿Existe diferencia en cuanto a la capacidad facilitadora o protectora del desarrollo de alergia entre virus, bacterias y parásitos, y a su vez, entre diferentes especies dentro de cada uno de estos microorganismos?

- ¿Constituyen estos microorganismos en sí mismos una entidad etiológica en el desarrollo de alergia, o son más bien facilitadores de la sensibilización alérgica?

- ¿Sería aconsejable el establecimiento desde el nacimiento de algún tipo de inmuoestimulación Th1 con el fin de prevenir el desarrollo de alergia?

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Von Mutius E. The environmental predictors of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:9-19.
2. Hjern A, Haglund B, Hedlin G. Ethnicity, childhood environment and atopic disorder. *Clin Exper Allergy* 2000;30:521-528.
3. Björkstén B. Alergia y contaminación. *Essentialia* 1994;20:1-5.
4. Holt PG, Macaubas C, Sly PD. Strategic targets for primary prevention of allergic disease in childhood. *Allergy* 1998; 53(suppl):72-76.
5. Nilsson L, Kjellman N-I M, Löfman O, Björkstén B. Parity among atopic and non-atopic mothers. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:134-137.
6. Bråbäck L, Hedberg A. Perinatal risk factors for atopic disease in conscripts. *Clin Exp Allergy* 1998;28:936-942.
7. Yabuhara A, Macaubas C, Prescott SL, Venaille TJ, Holt BJ, Habre W, et al. Th2-polarized immunological memory to inhalant allergens in atopics is established during infancy and early childhood. *Clin Exp Allergy* 1997;27:1261-1269.
8. Renzi PM, Turgeon JP, Yang JP, Drblik SP, Marcotte JE, Pedneault L, et al. Cellular immunity is activated and a Th-2 response is associated with early wheezing in infants after bronchiolitis. *J Pediatr* 1997;130:584-593.
9. O'Garra A, Murphy K. Role of cytokines in development of Th1 and Th2 cells. Basel: Karger; 1996.
10. Björkstén B. The intrauterine and postnatal environments. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1119-1127.
11. Holt PG. A potential vaccine strategy for asthma and allied atopic diseases during early childhood. *Lancet* 1994;344:456-458.
12. Holt PG, Sly PD, Björkstén B. Atopic versus infectious diseases in childhood: a question of balance? *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:53-58.
13. Tang L, Benjaponpitak S, DeKruyff RH, Umetsu DT. Reduced prevalence of allergic diseases in patients with multiple sclerosis is associated with enhanced IL-12 production. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:428-435.
14. Holt PG, Clough JB, Holt BJ, Baron-Hay MJ, Rose AH, Robinson BWS, et al. Genetic "risk" for atopy is associated with delayed postnatal maturation of T-cell competence. *Clin Exp Allergy* 1992;22:1093-1099.
15. Burr ML, Merrett TG, Dunstan FDJ, Maguire MJ. The development of allergy in high-risk children. *Clin Exp Allergy* 1997;27:1247-1253.
16. Warner JA, Miles EA, Jones AC, Quint DJ, Colwell BM, Warner JO. Is deficiency of interferon gamma production by allergen trigge-

red cord blood cells a predictor of atopic eczema? *Clin Exp Allergy* 1994;24:423-430.

17. Liao SY, Liao TN, Chiang BL, Huang MS, Chen CC, Chou CC, et al. Decreased production of IFN $\gamma$  and increased production of IL-6 by cord blood mononuclear cells of newborns with a high risk of allergy. *Clin Exp Allergy* 1996;26:397-405.

18. Tang MLK, Kemp AS, Thorburn J, Hill DJ. Reduced interferon- $\gamma$  secretion in neonates and subsequent atopy. *Lancet* 1994;344:983-985.

19. Taylor S, Bryson YJ. Impaired production of interferon- $\gamma$  by newborn cells in vitro is due to functionally immature macrophage. *J Immunol* 1985;134:1493-1497.

20. Romagnani S. The role of lymphocytes in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:399-408.

21. Björkstén B, Holt BJ, Baron-Hay MJ, Munir AKM, Holt PG. Low-level exposure to house dust mites stimulates T-cell responses during early childhood independent of atopy. *Clin Exp Allergy* 1996;26:775-779.

22. Bråbäck L, Breborowicz A, Dreborg S, Knutsson A, Pieklik H, Björkstén B. Atopic sensitization and respiratory symptoms among Polish and Swedish children. *Clin Exp Allergy* 1994;24:826-835.

23. Julge K, Vasar M, Björkstén B. The development of atopic sensitization in Estonian infants. *Acta Paediatr* 1997;86:1188-1194.

24. Von Mutius E, Weiland SK, Fritzschn C, Duhme H, Keil U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet* 1998;351:862-866.

25. Martínez FD. Maturation of immune responses at the beginning of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:355-361.

26. Matricardi PM, Franzinelli F, Franco A, Caprio G, Murru F, Cioffi D, et al. Sibship size, birth order, and atopy in 11,371 Italian young men. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:439-444.

27. Von Mutius E, Martínez FD, Fritzschn C, Nicolai T, Reitmer P, Thiemann HH. Skin test reactivity and number of siblings. *Br Med J* 1994;308:692-695.

28. Lynch NR, Hagel I, Perez M, Di Prisco MC, Lopez R, Alvarez N. Effect of anthelmintic treatment on the allergic reactivity of children in a tropical slum. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:404-411.

29. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, Barker DJP, Heyes CB, Shiell AW, et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996;347:1792-1796.

30. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997;275:77-79.

31. Von Mutius E, Pearce N, Beasley R, Cheng S, Von Ehrenstein O,

Björkstén B, et al. International patterns of tuberculosis and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema. *Thorax* 2000;55:449-453.

32. Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L, Nisini R, Rapicetta M, Chionne O, et al. Cross-sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *BMJ* 1997;314:999-1003.

33. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, Ferrigno L, Rapicetta M, Bonini S. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *Br Med J* 2000;320:412-417.

34. Adlerberth I, Carlsson B, De Man P, Jalil F, Kahn SR, Larsson P, et al. Intestinal colonization with enterobacteriaceae in Pakistani and Swedish hospital-delivered infants. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:602-610.

35. Björkstén B, Naaber P, Sepp E, Mikelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin Exp Allergy* 1999;29:342-346.

36. Alm JS, Swartz J, Lilja G, Scheynius A, Pershagen G. Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle. *Lancet* 1999;353:1485-1488.

37. Braun-Fahrlander CH, Gassner M, Grize L, Neu U, Sennhauser FH, Varonier HS, et al. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmers' children and their parents living in the same rural community. *Clin Exp Allergy* 1999;29:28-34.

38. Riedler J, Eder W, Oberfeld G, Schreuer M. Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma, and allergic sensitization. *Clin Exp Allergy* 1999;30:194-200.

39. Von Ehrenstein OS, Von Mutius E, Illi S, Baumann L, Bohm O, Von Kries R. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy* 2000;30:187-193.

40. Prescott SL, Sly PD, Holt PG. Raised serum IgE associated with reduced responsiveness to DTP vaccination during infancy. *Lancet* 1998;351:1489.

41. Strannegård I-L, Larsson L-O, Wennergren G, Strannegård O. Prevalence of allergy in children in relation to prior BCG vaccination and infection with atypical mycobacteria. *Allergy* 1998;53:249-254.

42. Erb KJ. Atopic disorders: a default pathway in the absence of infection? *Immunol Today* 1999;20:317-322.

43. Brehler R, Luger TA. Atopy: immunodeficiency and environment. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1128-1130.