



Prevalencia de alergia en niños con infección recurrente

Laura Barzuna,* Arturo Abdelnour MD, PhD,**
Wilbert Alfaro-Bourrouet MSc,*** Óscar Porras MD, PhD****

RESUMEN

La relación entre infección recurrente y alergia es difícil de establecer. Los pacientes alérgicos empeoran su condición clínica cuando tienen infecciones virales, y al mismo tiempo, las infecciones propician el desarrollo posterior del padecimiento alérgico. Este estudio determinó la presencia de marcadores tempranos de alergia en niños con infección recurrente de las vías respiratorias. Se reclutaron 21 niños con infección recurrente y 21 con asma; todos tenían antecedentes de infección respiratoria recurrente. Se midieron niveles de IgE total, interleukina 10, IgE específica contra ácaros, caseína, epitelio de perro y gato, huevo, cucaracha y mohos. Se realizó una entrevista epidemiológica de riesgo para el desarrollo de alergia. A los pacientes con infección recurrente se les realizó la medición de inmunoglobulinas séricas, serología por VIH y un hemograma; todos resultaron normales. Se encontró sensibilización en 33% de los niños con infección recurrente contra *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, huevo y *Blatella germanica*. Un 67% de los asmáticos estaban sensibilizados contra *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, huevo, *Blatella germanica*, *Blomia tropicalis*, epitelio de gato y caseína. Para todos los pacientes la IgE total fue elevada y la concentración de IL-10 baja. Se encontró asociación entre la sensibilización y los antecedentes familiares y la infección respiratoria superior. Otros factores epidemiológicos no fueron uniformemente significativos para los dos grupos estudiados. Se concluye que los pacientes con infección recurrente presentan marcadores tempranos de alergia que pueden predisponer el desarrollo posterior de padecimientos alérgicos.

Palabras clave: Alergia, alergenitos, atopía, asma, infección recurrente, IgE, interleukina 10, marcha atópica.

ABSTRACT

It is difficult to establish a relationship between allergy and recurrent infection. Allergic patients make worse their clinic condition when they undergo viral respiratory infections, and, at the same time, infections promote the future development of allergic conditions. This study determined the presence of early allergic markers in children with recurrent respiratory infections of the airways. Twenty-one children with respiratory infection and 21 asthmatic patients were recruited; all the patients recorded recurrent respiratory infections. Total IgE, interleukin 10 levels and allergen specific IgE were determined against dust mites, casein, dog and cat dander, egg, molds and cockroach. An interview concerning epidemiological aspects about allergy risk was made. HIV serology, immunoglobulin

* Microbióloga. Laboratorio de Inmunología, Hospital Nacional de Niños, San José, Costa Rica.

** Servicio de Inmunología y Reumatología, Hospital Nacional de Niños, Instituto de Atención Pediátrica, San José, Costa Rica.

*** Microbiólogo. Laboratorio de Inmunología y Diagnóstico Viral, Hospital Nacional de Niños, San José, Costa Rica.

**** Servicio de Inmunología y Reumatología, Hospital Nacional de Niños, San José, Costa Rica.

levels and blood counting were performed for the recurrent infection children. All the test mentioned above were normal. Sensitization was found in 33% of children with recurrent infection, the allergens involved were *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, egg and *Blatella germanica* antigens. In the asthmatic group sensitization was found in 67% of the patients against *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, egg, *Blatella germanica*, *Blomia tropicalis*, cat dander and casein allergens. Total IgE concentration was high and IL-10 low in every patient studied. It was found an association with sensitization and familiar antecedents of allergy and upper respiratory infection. Other epidemiological factors did not show uniform associations for the patients studied. It was concluded that children with recurrent respiratory infection had early allergic markers which can predispose the future development of allergic diseases.

Key words: Allergy, allergens, atopy, asthma, recurrent infection, IgE, interleukin 10, atopic march.

INTRODUCCIÓN

La relación entre infección recurrente y alergia es difícil de establecer: se ha relacionado la infección con el desarrollo posterior del padecimiento alérgico; a la vez, el paciente alérgico complica su clínica cuando padece infecciones virales.¹

Se considera que un paciente tiene infecciones a repetición cuando la frecuencia de éstas supera lo esperado para la edad del paciente.² En Italia se determinó una incidencia de infección respiratoria recurrente de 6% en niños menores de 6 años.³ Los niños que padecen de infección recurrente acuden frecuentemente a los servicios médicos, y son objeto de estudio por parte de varias especialidades médicas en las cuales se solicitan pruebas de laboratorio clínico, radiológicas y de otros servicios de apoyo en la búsqueda de la etiología de la enfermedad. Los pacientes requieren numerosas intervenciones médicas y tratamientos, lo cual genera un alto costo para los servicios de salud.

No hay consenso respecto a los criterios médicos para establecer el diagnóstico de infección recurrente del tracto respiratorio, con excepción de la otitis media aguda, la cual se considera recurrente cuando se presenta en tres ocasiones durante seis meses o cuatro episodios en un año.^{1,4} Generalmente se acepta que la infección recurrente puede diagnosticarse cuando hay dos episodios de sinusitis en seis meses o tres episodios en un año;^{1,4} rinoфарингитis con cuatro episodios en un periodo de seis meses u ocho episodios en un año,⁴ o bien seis episodios febriles de rinoфарингитis en niños mayores de tres años.¹ La neumonía recurrente se diagnostica cuando se presentan más de dos episodios en un año.¹ En el caso de la laringitis y la bronquitis no se cuenta con criterios internacionales bien definidos para su clasificación dentro del grupo de padecimientos respiratorios recurrentes.¹

La definición clínica de infección respiratoria recurrente es la ausencia de cualquier condición patoló-

gica (inmunodeficiencia primaria o secundaria, fibrosis quística, malformaciones de las vías aéreas, síndrome de cilios inmóviles y otros) que justifique la recurrencia de la infección.⁴

En los últimos años se ha reportado un incremento importante en la prevalencia de la enfermedad alérgica a nivel mundial.^{5,6} La enfermedad alérgica puede favorecer procesos crónicos como el asma bronquial y la dermatitis atópica, puede producir daños corporales irreversibles como en el caso del asma bronquial crónica, o bien, poner en peligro la vida de los pacientes ante la posibilidad de desarrollar un cuadro anafiláctico.⁷

La alergia se considera un factor predisponente para padecer de infecciones recurrentes dada la inflamación crónica de las membranas mucosas, sin embargo, en muchos casos, los procesos alérgicos se confunden con los síntomas infecciosos, de ahí que la historia clínica se vuelve vital en el abordaje de estos pacientes.^{2,6} La historia natural de las manifestaciones alérgicas en un paciente se define como la marcha atópica.^{8,9} En un individuo sensibilizado, genéticamente predispuesto, los síntomas clínicos aparecen en cierto orden y edad, persisten por varios años y en la mayoría de los casos, desaparecen espontáneamente.^{8,9} La dermatitis atópica es normalmente la primera manifestación alérgica, con la mayor incidencia alrededor de los tres meses de edad. La gastroenteritis alérgica suele ser la segunda manifestación alérgica; se ha propuesto que la sensibilización por IgE hacia las proteínas de los alimentos funciona como un indicador de reactividad atópica y se considera un factor predictor de la sensibilización posterior a los aeroalergenos. La rinoconjuntivitis se desarrolla, por lo general, después de los dos años de vida. La nariz actúa como un filtro que protege las vías respiratorias inferiores, de modo que al haber alteraciones de la mucosa nasal se pierde la función protectora y aumenta la probabilidad de exposición de los pulmones a los alergenicos, lo cual puede favo-

recer procesos inflamatorios que aumenten la reactividad bronquial y favorezcan el asma.⁶ La sibilancia asmática se manifiesta en la infancia temprana y suele persistir hasta las etapas escolares e inclusive, hasta la adolescencia.^{8,9}

Hay estudios que han demostrado que los individuos alérgicos tienen infecciones respiratorias más frecuentes y más severas que los individuos no alérgicos.¹⁰ En un estudio de cohortes desarrollado en Oslo la atopía resultó ser un factor significativo para el desarrollo de otitis media, infecciones del tracto respiratorio inferior y adenofaringitis.¹¹ Se ha demostrado que las células epiteliales de los pacientes atópicos expresan ICAM-1 durante el proceso inflamatorio;¹⁰ esta molécula de adhesión es utilizada como receptor por los rinovirus a nivel de la mucosa nasal. El virus unido al ICAM-1 hace que la célula epitelial se estimule y produzca IL-8, RANTES, VCAM y más ICAM-1. Este ciclo de expresión del ICAM-1 parece ser el responsable de las exacerbaciones del cuadro clínico de los pacientes atópicos en presencia de infecciones respiratorias.⁸ Existe un claro vínculo entre la exposición a los alérgenos, la expresión del ICAM-1, la inflamación alérgica y la infección respiratoria.⁸

Se sabe que las causas de la infección recurrente son multifactoriales: se ha asociado con malformaciones, obstrucciones y deficiencias primarias o secundarias del sistema inmune;² factores ambientales y del entorno social en que se desarrolla el individuo afectado.¹ En caso de que pueda establecerse una relación entre la sensibilización alérgica y la infección recurrente se amplía el espectro diagnóstico para los niños que presenten este padecimiento identificando los principales alérgenos que provocan esa sensibilización. El diagnóstico temprano de la alergia disminuye la probabilidad de que la enfermedad progrese hasta llevar a los pacientes a sufrir complicaciones clínicas que puedan comprometer su integridad física.

JUSTIFICACIÓN

En la literatura no se encuentran estudios clínicos que asocien la condición de infección recurrente como una parte de la historia natural de la enfermedad alérgica. El presente trabajo pretende determinar la presencia de marcadores tempranos de alergia en niños con infección recurrente de las vías respiratorias, a fin de determinar si la infección recurrente puede formar parte de la marcha atópica.

OBJETIVO

Determinar la prevalencia de marcadores tempranos de sensibilización alérgica en niños con infección re-

currente de las vías respiratorias y compararlos contra pacientes con diagnóstico de asma como representantes de la manifestación tardía de alergia, con el fin de investigar si la infección recurrente puede asociarse con el proceso de la marcha atópica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de tipo transversal, observacional basado en dos poblaciones hospitalarias ambulatorias con diagnóstico de infección recurrente (a) y en control por asma (b).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Niños con edades entre los 6 meses y 5 años de edad, quienes fueron referidos por infección recurrente de las vías respiratorias a la consulta de Inmunología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, durante el periodo comprendido entre abril de 2006 y abril de 2007. La definición de infección recurrente utilizada en este protocolo es la que se emplea en el Servicio de Inmunología del nosocomio, la cual incluye el padecer de otitis media aguda en 3 ocasiones durante 6 meses ó 4 en un año; neumonía en más de dos ocasiones por año y sinusitis que se presente con 3 episodios en 6 meses ó 4 en un año. La infección de las vías respiratorias superiores se considera recurrente cuando supera 8 episodios en un año.
- Niños con edades entre los 6 meses y 5 años de edad quienes fueron atendidos en la Consulta de Neumología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, con diagnóstico de asma.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron todos los casos con enfermedad alérgica diagnosticada (dermatitis alérgica, asma, rinitis alérgica), pacientes en tratamiento con inmunosupresores o con inmunodeficiencia primaria. Estos criterios se aplicaron sólo para los pacientes referidos por infección recurrente.

METODOLOGÍA

El estudio fue aprobado por la Unidad de Investigación y Bioética del Hospital Nacional de Niños y por el Comité de Ética de la Universidad de Costa Rica. Todos los padres de los participantes firmaron un consentimiento informado. Se confeccionó un cuestionario para la recolección de los datos epidemiológicos para establecer los antecedentes y la historia

clínica de cada paciente. Se obtuvo una muestra de sangre para realizar el hemograma completo, serología por VIH, concentración de inmunoglobulinas IgA, IgM, IgG séricas e IgE total, cuantificación de IL-10 y la determinación de la IgE específica contra los siguientes alérgenos: *Blatella germanica*, *Blomia tropicalis*, epitelio de perro, clara de huevo, panel de mohos, *Dermatophagoides pteronyssinus*, epitelio de gato, caseína y *Dermatophagoides farinae*. Los sueros se congelaron a -20 °C hasta su procesamiento. La IgE total y la IL-10 se cuantificaron por medio de un ensayo inmunoenzimático quimioluminiscente automatizado (IMMULITE 1000 DPC Medlab®). La determinación de IgE específica se realizó por medio del método Unicap de Pharmacia®. Los métodos se aplicaron de acuerdo a las especificaciones de cada fabricante.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para determinar el porcentaje de sensibilización en las poblaciones estudiadas se usó como criterio la prueba de la IgE específica contra los alérgenos. Todo resultado mayor a 0.35 IU/mL clasificó al paciente como sensibilizado. Se calculó el porcentaje de sensibilización en la población de pacientes referidos por infección recurrente de las vías respiratorias y en el grupo de pacientes asmáticos. De acuerdo al criterio anterior se dividió a la población de pacientes en dos grupos para el análisis estadístico: pacientes con infección recurrente sensibilizados y asma sensibilizados.

Se aplicó la prueba de Chi cuadrada para la comparación de las variables cualitativas correspondientes al estudio epidemiológico. Las variables a considerar son: tenencia de mascotas, lactancia materna, alimentación con fórmula, asistencia a la guardería, antecedentes familiares de alergia y tipo de infección de las vías respiratorias (otitis media aguda, infección del tracto respiratorio superior e infección del tracto respiratorio inferior). Se hizo una U de Mann-Whitney para la comparación de las variables cuantitativas continuas correspondientes a la concentración de IgE total, la concentración de IL-10, y la concentración de la IgE específica contra los alérgenos. Se hizo una t de Student para la comparación de las variables cuantitativas continuas correspondientes al número de leucocitos, plaquetas y valor de hemoglobina en los pacientes con infección recurrente. Se relacionó la concentración de IgE total y la concentración de IL-10 por medio de una correlación de Spearman. Este estudio de correlación se aplica para las dos poblaciones seleccionadas, infección recurrente y asma. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS 11.5 para Windows.

RESULTADOS

Del total de pacientes referidos con el diagnóstico de infección recurrente, aproximadamente el 50% no cumplió con los criterios clínicos para la inclusión en el estudio. En un año de muestreo se reclutaron 21 pacientes con una edad promedio de 18 ± 7.2 meses, siendo 67% de género masculino y 33% femenino. Los antecedentes de infección recurrente incluyen otitis en 48% de los casos e infección de vías respiratorias superior e inferior reportada en 70% de los pacientes; los síntomas comenzaron antes de un año de edad con una frecuencia promedio de 15 días de intervalo entre la presentación de cada nuevo episodio.

La serología por el VIH resultó negativa en todos los casos. Los niveles de inmunoglobulinas IgA, IgM e IgG fueron normales para su edad. No se encontró anemia, neutropenia o linfopenia en ninguno de los casos. Al comparar con la prueba t de Student los valores hematimétricos obtenidos para los pacientes con infección recurrente, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los valores de leucocitos totales ($p = 0.887$), plaquetas ($p = 0.133$) o hemoglobina ($p = 0.578$).

Con el fin de establecer una comparación con un grupo de pacientes que han desarrollado alergia, se reclutaron 21 pacientes con diagnóstico de asma en control. La edad promedio de estos niños fue de 3.5 años. Un 48% de estos pacientes fueron mujeres y 52% varones. Todos los pacientes con asma tienen antecedentes de infección recurrente: 62% han sufrido otitis, 95% cuadros de infección respiratoria superior y 61% de los pacientes tienen historia de infección de las vías respiratorias inferiores; la edad de presentación fue en general antes de un año de edad y con una frecuencia de aproximadamente 15 días a un mes entre cada uno de los episodios.

Todos los pacientes con infección recurrente y con asma presentaron niveles de IgE total elevados para su edad y la concentración de IL-10 mostró una tendencia a los valores bajos. Los valores promedio se ilustran en el *cuadro I*.

En las *figuras 1 y 2* se muestra la distribución de la concentración de la IL-10 para el grupo de pacientes asmáticos y con infección recurrente:

Se realizó un coeficiente de correlación de Spearman, a fin de determinar si hay relación entre los valores de IL-10 y la concentración de IgE total obtenidos para las poblaciones. En el caso de la infección recurrente, la correlación fue de 0.079 ($p = 0.735$). Para el asma, se encontró una correlación de -0.159 ($p = 0.491$).

Un 33% de los pacientes con infección recurrente estaba sensibilizado contra *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, clara de hue-

vo y antígenos de *Blatella germanica*. Un 67% de los pacientes asmáticos estaban sensibilizados contra *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*, clara de huevo, epitelio de gato, caseína y antígenos de *Blatella germanica*. En el cuadro II se ilustran los porcentajes de sensibilización de los pacientes para cada uno de los alérgenos.

A fin de establecer una comparación de los parámetros entre los pacientes sensibilizados con asma y los sensibilizados que tienen infección recurrente, se hace una U de Mann-Whitney para las variables IL-10 y concentración de IgE total. No se encuentra diferencia significativa en las concentraciones de IL-10 al comparar los dos grupos de pacientes ($U = 30$, $p = 0.172$). Con respecto a la IgE total, el valor de U es de 11 y la significancia de 0.003.

Analizando la IgE específica se encuentra diferencia significativa en los dos grupos cuando las variables que se analizan son la sensibilización contra *D. pteronyssinus* ($U = 123.5$, $p = 0.005$) y *D. farinae* ($U = 117$, $p = 0.002$), no así en el caso de los antígenos de la cucaracha ($U = 209$, $p = 0.607$) o la clara de

huevo ($U = 211$, $p = 0.671$). No se realiza comparación con el resto de los alérgenos, pues no hay sensibilización en el grupo de infección recurrente contra epitelio de gato, caseína o *Blomia tropicalis*.

En los pacientes con infección recurrente se encontró una relación estadísticamente significativa entre la sensibilización y la infección respiratoria superior (Chi cuadrada 11.952, $p = 0.008$); no se encontró asociación con la otitis recurrente (Chi cuadrada = 5.095, $p = 0.165$) o la infección respiratoria inferior (Chi cuadrada = 4.714, $p = 0.194$). Se mantiene la misma asociación para los pacientes con asma sensibilizados y la infección respiratoria superior (Chi cuadrada = 12.28, $p = 0.002$). No se encontró asociación entre la otitis (Chi cuadrada 0.905, $p = 0.824$) ni la infección respiratoria inferior (Chi cuadrada = 3.12, $p = 0.312$).

Con respecto a los factores de riesgo asociados con la sensibilización de los pacientes, se extrajeron los siguientes datos de las entrevistas a los padres de familia.

DISCUSIÓN

Previo al desarrollo de las enfermedades alérgicas un individuo predeterminado genéticamente para el desarrollo de atopia, debe haber experimentado exposición a distintos alérgenos y sensibilizarse contra alguno de ellos produciendo una IgE específica dirigida contra el alérgeno involucrado.^{3,9,12} Mediante exposiciones posteriores a dichas proteínas, el individuo desarrolla los síntomas clínicos que caracterizan la evolución de la marcha alérgica. En este estudio se seleccionaron

Cuadro I. Valores de IgE total e IL-10 asociados a cada diagnóstico (Promedio $\pm$ desviación estándar).

Diagnóstico	IgE total (IU/mL)	IL-10 (pg/mL)
Infección recurrente	104.11 $\pm$ 93.85	9.982 $\pm$ 10.29
Asma	409.4 $\pm$ 374.63	6.8 $\pm$ 6.56

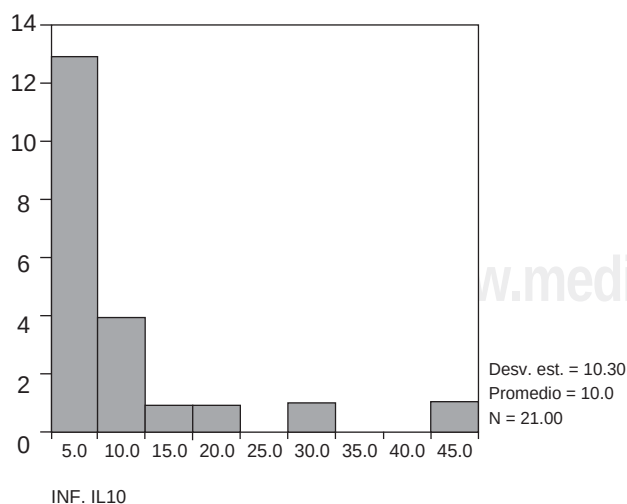


Figura 1. Distribución de los niveles de IL-10 en pacientes con infección recurrente.

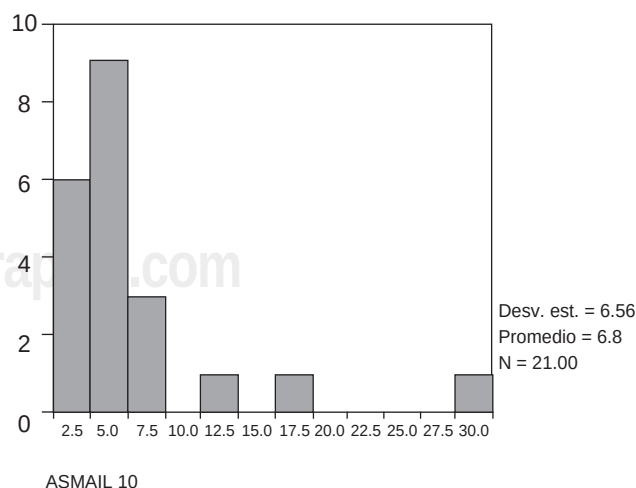


Figura 2. Distribución de los niveles de IL-10 en pacientes asmáticos.

pacientes con infección recurrente con la idea de determinar si en esta población podría demostrarse sensibilización contra los alérgenos domiciliarios como un preámbulo de la marcha atópica, dado que se ha sugerido que la infección recurrente puede ser un indicador de las primeras manifestaciones de la atopia.¹³ Los pacientes asmáticos se incluyen como pacientes que han experimentado un recorrido a lo largo de la cadena alérgica, con el fin de establecer comparaciones entre los dos puntos extremos de la marcha atópica.

Se encontró un 33% de los pacientes con infección recurrente sensibilizados contra alérgenos alimentarios o aeroalérgenos. Ninguno de estos niños presenta sintomatología alérgica, sin embargo en el grupo total se registra una concentración de IgE total mayor a la esperada para su edad. En el caso de los niños asmáticos, un 67% de ellos presentó sensibilización contra los alérgenos, pero todos tienen altas concentraciones de IgE total con respecto a lo que se considera normal para el grupo etario. Se consideran factores predictores de la persistencia y la severidad del asma en niños, la historia familiar de asma y alergia, la concentración de IgE total sérica

elevada, la sensibilización temprana y la frecuencia de las infecciones respiratorias.¹⁴ De lo anterior se desprende que los niños con infección recurrente analizados en este estudio podrían considerarse individuos vulnerables para desarrollar padecimientos alérgicos. Es probable que se encuentren sensibilizados contra alérgenos diferentes de los que se han probado en el estudio, o bien, que por tratarse de niños muy pequeños, con una edad promedio de 18 meses, no tengan niveles de IgE específica que puedan demostrarse dada la sensibilidad del método. La técnica empleada para medir la IgE específica detecta niveles de la inmunoglobulina cuando son mayores que 0.35 KU/L, de modo que se pueden reportar como negativas sensibilizaciones por debajo de este valor de corte.

En el caso de los asmáticos, ya la enfermedad alérgica está claramente manifiesta, son niños que tienen una edad mayor con más tiempo de exposición a los mismos alérgenos intradomiciliarios, de modo que es más probable encontrar sensibilización en este grupo. Dado que los pacientes con infección recurrente están sensibilizados, pero asintomáticos en el campo de la alergia, podrían implementarse medidas de control y eliminación de alérgenos intradomiciliarios para evitar que el proceso alérgico evolucione.⁹

Los mayores factores de riesgo para el desarrollo posterior del padecimiento alérgico son los antecedentes familiares de asma y los antecedentes personales de atopia o eccema infantil.^{9,12,15} En el caso de las dos poblaciones de pacientes analizados en este estudio, se encuentra un antecedente importante de alergia en familiares. Los alérgenos involucrados en la sensibilización de los pacientes con infección recurrente son los ácaros del polvo, el epitelio del gato, la clara de huevo y los antígenos de la cucaracha, todos considerados alérgenos intradomiciliarios. Este mismo patrón de sensibilización repite en los pacientes asmáticos, pero se ven nuevos agentes involucrados en el proceso tales como *Blomia tropicalis*

Cuadro II. Porcentajes de sensibilización a los alérgenos según el diagnóstico.

Alergeno	% Sensibilización en infección recurrente	% Sensibilización en asma
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	19	57
<i>Dermatophagoides farinae</i>	14	57
<i>Blomia tropicalis</i>	0	43
Clara de huevo	14	9
Epitelio de perro	0	0
Epitelio de gato	0	19
Caseína	0	5
Mohos	0	0
<i>Blatella germanica</i>	9	14

Cuadro III. Factores de riesgo asociados con la sensibilización alérgica.

Factor de riesgo	Infección recurrente (IR) %	Chi cuadrada (IR)	Asma %	Chi cuadrada (asma)
Lactancia materna	95	14.857 (p = 0.001)	86	4.571 (p = 0.102)
Alimentación con leche de fórmula	39	10.810 (p = 0.194)	71	8.520 (p = 0.036)
Ablactación antes de 6 meses de vida	52	3.052 (p = 0.267)	33	5.095 (p = 0.165)
Antecedentes familiares de alergia	67	3.571 (p = 0.036)	75	9.286 (p = 0.026)
Asistencia a la guardería	5	12.286 (p = 0.002)	38	0.351 (p = 0.312)
Mascotas (perro o gato)	53	5.095 (p = 0.165)	47	5.095 (p = 0.165)
Hermanos (Más de 1)	67	6.610 (p = 0.085)	80	10.810 (p = 0.013)

lis, el epitelio del gato y la caseína. Se ha señalado que una sensibilización precoz y persistente a los alérgenos aéreos y en menor medida, a los alimentarios constituye un factor primordial de riesgo para el desarrollo posterior de asma;^{12,13,16} sin embargo, la sensibilización alérgica no implica necesariamente que se desarrolle la enfermedad.^{3,16} Hay otros factores que pueden afectar su evolución, tales como el estilo de vida, la contaminación ambiental, la lactancia materna, el fumado intradomiciliario,¹¹ el contacto con otros niños¹¹ o con animales, la edad de introducción de alimentación sólida, la higiene y el tipo de infecciones en las primeras etapas de la vida.^{1,12} Cuando se analiza el ambiente como factor de riesgo para la sensibilización por IgE específica no se encuentran resultados uniformes entre los niños asmáticos y con infección recurrente para la alimentación con fórmula, la asistencia a la guardería, el hecho de tener hermanos y la lactancia materna. La alimentación sólida antes de los seis meses de vida no tiene relación estadística con la sensibilización. En general, en los estudios epidemiológicos hay discrepancias entre los efectos protectores o no de estas variables.¹⁷

La Teoría de la Higiene propone que las infecciones en edad temprana protegen contra la alergia y el asma,^{9,18,19} y que esto se logra porque los microorganismos son capaces de direccionar la respuesta inmune hacia citoquinas de tipo Th1 que prevalecen sobre la respuesta alérgica de tipo Th2.^{18,20,21} En el periodo neonatal y la primera infancia la respuesta inmune predominante es de tipo Th2, pero alrededor de los dos años de edad los individuos sanos tienen una respuesta inmune de tipo Th1.^{18,21,22} Se ha demostrado que en pacientes alérgicos, la respuesta que predomina es de tipo Th2 y que los niveles de citoquinas que la caracterizan se incrementan con el paso del tiempo.^{18,22} Sin embargo, hay autores que sugieren que un desequilibrio entre la respuesta inmune Th1 y la Th2 no es suficiente para explicar los alcances de la Teoría de la Higiene.¹⁴ Se ha demostrado que la respuesta Th1 contribuye a la cronicidad y a la fase efectora de la respuesta alérgica.²³ Se propone que hay una inducción defectuosa de las células T reguladoras naturales en los primeros años de vida que no permite el control de las citoquinas de tipo Th2 y que lleva a una incidencia incrementada en los problemas alérgicos.¹³ Algunos estudios han demostrado que los niños con infección respiratoria recurrente no presentan alteraciones significativas en su sistema inmune pero tienen un patrón de respuesta inmune polarizado de tipo Th2. Este microambiente inflamatorio de las vías aéreas puede persistir para favorecer la reactividad pulmonar aumentada y contribuir a la recurrencia de la infección respiratoria.³ Dado que los pacientes con in-

fección respiratoria recurrente tienen niveles elevados de IgE para su edad, se puede deducir que hay una tendencia a que su sistema inmune produzca una respuesta polarizada hacia citoquinas de tipo Th2, esto confirmaría su susceptibilidad a sufrir procesos alérgicos a edades posteriores. Ya está demostrado que la recurrencia de las infecciones no disminuye el riesgo de ser afectado por enfermedades alérgicas.^{3,20,24}

Los pacientes con asma y con infección recurrente estudiados han sufrido numerosas infecciones de las vías respiratorias superior, inferior y otitis; sin embargo, encontramos una concentración de IgE total elevada en el grupo y una subpoblación sensibilizada contra alimentos y aeroalérgenos. Tanto para los pacientes con infección recurrente como para los asmáticos, hay una relación estadísticamente significativa entre la sensibilización y la infección respiratoria de las vías superiores. Esto lleva a concluir que en este caso particular, el contacto con los microorganismos no ha jugado un papel importante en la protección contra la sensibilización. Los niños con infección recurrente reclutados en este estudio no tienen sintomatología alérgica, pero sí concentraciones de IgE específica dirigida contra los alérgenos que se han involucrado con la predisposición al asma.^{12,16} Hay estudios de cohortes que demuestran que entre mayor sea el número de infecciones respiratorias experimentadas por un niño es mayor su probabilidad de desarrollar asma.¹⁵ Los agentes ambientales y los patógenos pueden producir daño en las células epiteliales de las vías respiratorias, dado que promueven una inflamación local con arribo de eosinófilos, liberación local de citoquinas, aumento de secreciones, edema de las mucosas y disminución de los movimientos ciliares, lo cual finalmente crea un ciclo que favorece el surgimiento de nuevas infecciones.¹² Los procesos anteriores pueden producir daños en el endotelio del sistema respiratorio y desembocar en una sensibilización alérgica local.¹²

La IL-10 es una molécula homeostática del sistema inmunológico que es producida por numerosas células del sistema innato y adaptativo.^{14,18} Su concentración normal en el plasma es de 0 a 12.6 pg/mL.²⁵ Se ha demostrado que los pacientes que sufren de asma alérgica tienen concentraciones circulantes de IL-10 inferiores que los individuos normales;^{18,22,23,26} se ha encontrado un polimorfismo en el promotor de la IL-10 en pacientes asmáticos que podría explicar la disminución en los niveles plasmáticos de esta proteína.¹⁸ Hay evidencia que señala que la función de las células T reguladoras puede estar alterada en pacientes con enfermedad alérgica y que la concentración de IL-10 disminuida se asocia con la severidad aumentada de la enferme-

dad alérgica y asmática.¹³ Un estudio reciente sugiere que la aparición de la enfermedad alérgica refleja un desbalance entre las células secretoras de IL-10 y las células con perfil de citoquinas de tipo Th2.¹³ El sujeto no alérgico tiene mayor cantidad de células T que responden al alérgeno produciendo IL-10, mientras que el individuo alérgico responde con células T tipo Th2 al mismo alérgeno.^{13,23} De igual manera, los individuos sanos tienen mayores niveles de IgG4 alérgeno específico, mientras que en los alérgicos el isotipo de esa inmunoglobulina es IgE.²³ En nuestros pacientes con infección recurrente hay una tendencia a tener valores de IL-10 bajos, lo cual aunado a sus antecedentes familiares de alergia y a la sensibilización a alérgenos alimentarios e intradomiciliarios, podría favorecer la aparición de problemas alérgicos como ha sido demostrado en los pacientes asmáticos. Dado que la muestra de pacientes reclutados es pequeña, no puede demostrarse una clara correlación entre los valores disminuidos de IL-10 y la concentración elevada de IgE total en el plasma. Se sugiere entonces, como complemento de este estudio, realizar una cohorte con pacientes con infección recurrente que pueda demostrar si efectivamente, los niveles de IL-10 disminuidos y la concentración de IgE total elevada, desembocarían en una enfermedad alérgica demostrable.

CONCLUSIONES

Los criterios clínicos para diagnosticar al paciente con infección recurrente deben aplicarse estrictamente para no sobreestimar la población que sufre este padecimiento. Se demostró que hay una sensibilización temprana hacia los alimentos y los alérgenos intradomiciliarios en este grupo de pacientes y que la infección de las vías respiratorias superiores está relacionada con esa sensibilización. Dado que los pacientes asmáticos registran numerosas infecciones en su infancia temprana, se puede suponer que los que sufren infección recurrente son vulnerables de desarrollar enfermedades alérgicas, sobre todo cuando tienen antecedentes familiares de alergia. Se sugiere realizar mediciones de IgE total y específica cuando hay sospecha clínica de infección recurrente, ante la posibilidad de sensibilización de modo que puedan identificarse tempranamente los alérgenos responsables y proponer medidas de control nutricional o ambiental que impidan que el proceso de marcha atópica desemboque en una enfermedad alérgica establecida. Se requieren estudios adicionales para interpretar adecuadamente el análisis de IL-10 y relacionarlo o no con el riesgo de enfermedad alérgica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cohen R, Just J, Koskas M, Bingen E, Boucherat M, Bourrillon A et al. Infections respiratoires récidivantes: quels bilans, quels traitements? *Archiv Ped* 2005; 12: 183-190.
2. Talesnik E. Diagnóstico diferencial y estudio de niños con infecciones recurrentes [libro en línea] (accesado el 30 de septiembre del 2004); disponible: <http://escuela.med.puc.cl/publicaciones/ManualPed/InfeccionesRecurrentes.html>
3. De Martino M, Balloti S. The child with recurrent respiratory infections: normal or not. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18(Suppl. 18): 13-18.
4. López A, Abdelnour A, Lomonte B, Porras O. Serum antibody response to polysaccharides in children with recurrent respiratory tract infections. *Clin Diag Lab Immunol* 2001; 8: 1012-1014.
5. Soto-Martínez M, Soto-Quirós M. Epidemiología del asma en Costa Rica. *Revista Médica del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Sáenz Herrera* 2004; 39: 42-53.
6. Braunstahl G-J, Fokkens W. Nasal involvement in allergic asthma. *Allergy* 2003; 58: 1235-1243.
7. Madero-Izaguirre M, Madero-Ardito M. IgE: estructura, aplicación y utilidad en el diagnóstico de la enfermedad alérgica. *Revista Científica de la Sociedad Ecuatoriana de Dermatología* 2003; 1: 1.
8. Wahn U, Nickel R, Illi S, Lau S, Gruber C, Hamelmann E. Strategies for early prevention of allergic disorders. *Clin Exp All Rev* 2004; 4: 194-199.
9. Aviña J, Castañeda D. Marcha alérgica: el camino de la atopia. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas* 2006; 15(2): 50.
10. Ciprandi G, Tosca M, Fasce L. Allergic children have more numerous and severe respiratory infections than non-allergic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 389-91.
11. Karevold G, Kvestad E, Nafstad P, Kvaerner KJ. Respiratory infections in schoolchildren: co-morbidity and risk factors. *Arch Dis Child* 2006; 91: 391-395.
12. Scheinmann P. La marche de l'allergie: que reste-t-il de l'histoire naturelle de l'allergie? *Revue Française d'allergologie et d'immunologie clinique*. 2006; 46: 402.
13. Hawrylowicz CM, O'Garra A. Potential role of interleukin-10-secreting regulatory T cells in allergy and asthma. *Nature Rev Immunol* 2005; 5: 271-283.
14. Schaub B, Lauener R, von Mutius E. The many faces of the hygiene hypothesis. *Curr Rev All Clin Immunol* 2006; 117: 969.
15. Bloomfield S, Stanwell-Smith R, Crevel R, Pickup J. To clean or not to clean: the hygiene hypothesis and home hygiene. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 402-425.
16. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Defining childhood atopic phenotypes to investigate the association of atopic sensitization with allergic disease. *Allergy* 2005; 60: 1280-1286.
17. Hagerhed L, Bornehag C-G, Sundell J, Aberg N. Day-care attendance and increased risk for respiratory and allergic symptoms in preschool age. *Allergy* 2006; 61: 447-453.
18. Wills-Karp M, Santeliz J, Karp C. The germless theory of allergic disease: revisiting the hygiene hypothesis. *Nat Rev Immunol* 2001; 1: 69.
19. Zutavern A, von Klot S, Gehring U, Krauss-Estchmann S, Heinrich J. Pre-natal and post-natal exposure to respiratory infection and atopic diseases development: a historical cohort study. *Resp Res* 2006; 7: 81.
20. Nafstad P, Brunekreef B, Skrandal A, Nystad W. Early respiratory infections, asthma, and allergy: 10-year follow-up of the Oslo birth cohort. *Pediatrics* 2005; 116: 255-262.



21. Levi O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 379.
22. Prescott S, Macaubas C, Smallacombe T et al. *Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children*. 1999; 353: 196.
23. Taylor A, Verhagen J, Blazer K, Akdis M, Akdis C. Mechanisms of immune suppression by interleukin-10 and transforming growth factor-beta: the role of t regulatory cells. *Immunol* 2006; 117: 433-442.
24. Shan-Ze W, Harrod K. The immunobiology of respiratory syncytial virus infection. *Clin Appl Immunol Rev* 2006; 6: 37.
25. Klabusay M, Kohutova V, Coupek P, Nenickova M, Tesarova E. Simultaneous analysis of cytokines and coestimulatory molecules concentrations by ELISA technique and of probabilities of measurable concentrations of interleukins IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, CXCL8 (IL-8), IL-10, IL-13 occurring in plasma of healthy blood donors. *Mediators of Inflammation* 2006: 1.
26. Van den Biggelaar A, van Ree R, Rodrigues L, Leli N et al. Decreased atopy in children infected with *Schistosoma haematobium*: a role for parasite-induced interleukin-10. *The Lancet* 2000; 356: 1723.

Dirección para correspondencia:

Laura Barzuna.

Apartado postal 2242-3000 Heredia, Costa Rica. Teléfonos: (506)829-23-36 (teléfono móvil), (506)222-01-22 extensión 3216. Fax (506)233-54-90 ó (506)222-95-19.