

# ¿Infección o Alergia?

João Ferreira de Mello Júnior

Frecuentemente los pacientes llegan a nuestros consultorios con molestias nasales y debemos diferenciar si son síntomas de rinitis alérgica (RA) o de infecciones de las vías aéreas (IVAS). ¿Cuál es la relación entre RA e IVAS? ¿Será que una predispone a la otra? Para poder entender sus relaciones revisaremos algunos conceptos epidemiológicos y fisiopatológicos.

En Suecia un estudio con 1.200 adultos evaluó el impacto económico de la rinitis alérgica y de las IVAS. El índice de ausentismo, presenteísmo e ausentismo de los cuidadores fue de 5,1 días por persona por año, con un costo individual de € 653 totalizando € 2.7 billones al año.<sup>1</sup>

Por definición la rinitis es una inflamación de la mucosa que reviste las cavidades nasales, caracterizada por la presencia de síntomas como obstrucción nasal, rinorrea anterior o posterior, prurito nasal y estornudos. Estos síntomas deben ocurrir por más de una hora, y por lo menos dos días consecutivos.<sup>2</sup>

Existen diversas formas para clasificar las rinitis. Didacticamente puede ser subdivididas en: infecciosas (virales, bacterianas, otras) y no infecciosas (alérgica, inducida por drogas, hormonales, irritativas, eosinofílica no alérgica, idiopática etc.).<sup>3</sup>

Se estima que entre 30 y 50% de los cuadros de IVAS son causados por rinovirus; los adultos, en general, presentan dos cuadros por año, mientras que los niños de 8 a 12.<sup>4</sup>

Entre la rinitis no infecciosas la rinitis alérgica es sin duda alguna, la más prevalente, con índices que varían de región para región del planeta. En algunos países se estima que sea de hasta 50%, mientras que en Brasil está alrededor del 15%.<sup>2,3,5</sup> Diversos factores están implicados en esta variación como, por ejemplo, los que propugnan la teoría de la higiene, la presencia de contaminación atmosférica etc.<sup>6</sup>

Para determinar la real prevalencia de la patología alérgica nasal, es necesario que su diagnóstico sea preciso, tanto del punto de vista clínico, como laboratorio, inclusive con la medición del alérgeno causante (IgE específica). Infelizmente esto no es posible en grandes poblaciones, por lo que los estudios se basan en cuestionarios, como el ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*), AIA (*Allergies in America*), AILA (*Allergies in Latin America*) etc.<sup>5,7,8</sup>

Basicamente estos estudios investigan los síntomas, trazando su relación clínica con los factores desencadenantes. La precisión de esta metodología es pequeña, pues los síntomas nasales en los pacientes alérgicos son causados por agentes específicos (ácaros, hongos, pólenes, antígenos animales) e inespecíficos (olores fuertes, poluentes atmosféricos, variación de la temperatura y humedad) para los cuales no hay producción de IgE.<sup>9</sup> Tanto en los individuos alérgicos como en los no alérgicos hay un disturbio del sistema autonómico que controla la fisiología

nasal. Se caracteriza por una hiporeactividad simpática y una hiperreactividad parasimpática, localmente, y por consecuencia hay un predominio de la obstrucción nasal y rinorrea.<sup>2</sup> De esta forma la sintomatología en los diferentes cuadros de las rinitis es semejante, por lo que debemos prestar atención redoblada, en la realización de la historia clínica.

Según la teoría de la higiene, habría un aumento de la prevalencia de cuadros alérgicos, mediados por IgE, por un declinio en el número de infecciones durante la infancia. Del punto de vista inmunológico, los linfocitos auxiliares tipo 1 (Th1) liberan citocinas que irán a mediar las respuestas a los virus y bacterias, mientras que los linfocitos del tipo 2 (Th2) producen citocinas para parasitosis y producción de IgE. Durante el inicio de nuestras vidas, las infecciones virales y bacterianas estimulan el sistema inmunológico a las respuestas eminentemente del tipo Th1. Al “proteger” a los niños através de inmunizaciones, utilización de alimentos esterilizados y uso precoz de antibióticos “liberamos” al sistema inmune para respuestas del tipo Th2. Corroborando esta teoría, en los EUA un estudio demostró que ciertas infecciones (hepatitis A, *Toxoplasma gondii* y *Herpes simplex*) están asociadas con una menor prevalencia de rinitis alérgica y asma.<sup>10</sup>

Por otro lado, en la literatura médica, encontramos diversos trabajos que van en contra a esta teoría. En una cohorte de más de 1000 individuos, los autores no observaron aumento del riesgo relativo, cuando relacionaron el número de IVAS antes de los 2 años de edad, entre 2 y 4 años, y entre 4 y 8 años, para el desarrollo de rinitis y asma alérgica.<sup>11</sup> De la misma forma, otro estudio con niños hasta los 4 años de edad, demostró que en aquellos que fueron tempranamente a guarderías, la prevalencia de sibilancias, tos nocturna, asma, rinitis y eczema fue mayor que en las que permanecieron en sus casas, por más tiempo. O sea, los que tuvieron mayor contacto con agentes infecciosos desarrollaron más cuadros alérgicos.<sup>12</sup>

La inmunidad innata en las fosas nasales se compone de la barrera mucociliar, péptidos bacterianos disueltos en el moco, y del complejo juncional entre las células que componen el epitelio (células ciliadas, serosas, globosas y basales).<sup>13</sup>

La inflamación crónica de las vías aéreas en los pacientes alérgicos compromete la función de la barrera ciliar, exponiendo los receptores, y por consecuencia, predisponiendo a enfermedades más graves por rinovirus. Un estudio reciente, realizado en células pulmonares, demostró que la inflamación alérgica expone la CDHD3 (*cadherin related family member 3*), una molécula de adhesión intercelular del complejo juncional. La CDHD3 también se relaciona a la unión del rinovirus C y su replicación. Los autores sugieren que la inflamación alérgica podría favorecer una mayor adherencia y replicación de estos virus, portando una enfermedad más grave.<sup>14</sup>

Para entender otro posible vínculo para una predisposición de los pacientes con RA a IVAS debemos recordar su fisiopatología.<sup>15</sup> Es bastante compleja, y hay dos características muy importantes. Luego de la interacción entre antígenos y las moléculas de IgE, ocurre la liberación de una gran variedad de mediadores químicos como la histamina, leucotrienos y citocinas. Estas sustancias están envueltas en la génesis de los síntomas de la fase inmediata y en el desarrollo de la fase tardía, inclusive con la atracción de células inflamatorias como los eosinófilos. Ade-

más, los pacientes con sensibilización a agentes perennes (ácaros) presentan un fenómeno conocido como inflamación mínima persistente. Uno de los marcadores de este proceso es la expresión de la molécula de adhesión ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular 1, asociada a la atracción de eosinófilos) aunque estén asintomáticos.<sup>2</sup> El ICAM-1 es el principal receptor para rinovirus y hay una predisposición de estos pacientes a las IVAS.<sup>16</sup> Vale resaltar que el rinovirus es el principal agente infeccioso asociado a IVAS en niños, hasta los dos años de edad.<sup>17</sup>

Otro punto importante es que el virus de influenza eleva la expresión del ICAM-1 en las células del epitelio nasal, por lo tanto potencializa el cuadro inflamatorio alérgico.<sup>18</sup> O sea, en el proceso alérgico tenemos la expresión de ICAM-1 que facilita la adhesión del rinovirus, y en virosis por influenza, tenemos la inducción de la expresión de esta molécula de adhesión, potencializando el proceso alérgico.

Sabemos que en las infecciones por rinovirus hay una elevación de la concentración local de leucotrienos.<sup>19, 20</sup> En los procesos alérgicos estos mediadores están asociados a la quimiotaxia de los eosinófilos y a la reducción de su apoptosis, portanto surge una sinergia entre las enfermedades. El proceso viral retroalimenta el cuadro alérgico nasal, el cual a la vez facilita el apareamiento de las IVAS, por expresión del ICAM-1.

Otra relación entre IVAS y proceso alérgico nasal, se encuentra en el hecho de que 80% de las rinosinusitis bacterianas agudas se presentan después de infecciones virales.<sup>21</sup> Los virus influenza y HPIV-3 (parainfluenza -human parainfluenza virus 3) aumentan la adhesión del *Streptococcus pneumoniae* a las células del epitelio nasal.<sup>22</sup>

Debemos sospechar de un proceso bacteriano, cuando los síntomas de IVAS duran por más de 10 días, o si estaban mejorando y hay una regresión del cuadro. La prevalencia de rinosinusitis aguda bacteriana no es mayor en los pacientes alérgicos, pero cuando ocurre, tiende a ser más agresiva. En modelos animales hay mayor presencia de células polimorfonucleares y liberación de mediadores químicos, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), en los grupos alérgicos, en comparación a los no sensibilizados.<sup>23</sup> En estudios de pacientes con IVAS por rinovirus se observa mayor puntaje de alteraciones en la tomografía computarizada en individuos alérgicos, que en aquellos no alérgicos.<sup>24</sup>

Generalmente utilizamos parámetros clínicos para diferenciar el cuadro alérgico nasal de las infecciones virales. En las infecciones, además de los síntomas nasales, hay otros sistémicos como fiebre, mal estar y reducción del apetito. Sin embargo, en niños hasta dos años de edad con síntomas nasales apenas, los rinovirus también son los agentes más prevalentes, en un 40% de los casos. Cabe señalar que, en ambos casos, pueden estar presentes las sibilancias y la tos, sin diferencia en los pacientes alérgicos.<sup>17</sup>

Por lo tanto, el diagnóstico de rinitis alérgica en este grupo de edad es muy difícil. Aunque los niños ya pueden producir IgE, la importancia de este mecanismo en la génesis de los síntomas, solo toma importancia a partir de los dos años de edad. Siendo esto así, cautela en la interpretación de la presencia de IgE específica es muy importante, principalmente para los antígenos inhalatorios (ácaros, hongos, polenes etc.).

En conclusión, la diferenciación entre la rinitis alérgica e IVAS en los niños pequeños no es fácil realizarse, ya que del punto de vista clínico son muy semejantes y, además, hay una relación de favorecimiento entre ambas. Por lo tanto, nuestra sospecha debe basarse en una historia clínica minuciosa y estudios que demuestren ser la causa infecciosa la más importante, en los primeros años de vida.

## Referencias bibliográficas

- Hellgren J, Cervin A, Nordling S, Bergman A, Cardell LO. Allergic rhinitis and the common cold--high cost to society. *Allergy*. 2010 Jun 1;65(6):776-83.
- Bousquet J and the ARIA Workshop Group. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008. *Allergy* 2008;63(86):8-160.
- III Consenso sobre rinitis - 2012. Disponível em: [http://www.aborlccf.org.br/consensos/Consenso\\_sobre\\_Rinite-SP-2014-08.pdf](http://www.aborlccf.org.br/consensos/Consenso_sobre_Rinite-SP-2014-08.pdf). Acessado em 20 de agosto de 2016.
- <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-pathogenesis-of-rhinovirus-infections>. Acessado em 20 de agosto de 2016.
- Neffen H, Mello Junior JF, Sole D, Naspitz CK, Dodero AE, Garza HL, Guerra EN, Baez-Loyola CB, Boyle JM, Wingertzahn MA. Nasal allergies in the Latin American population: Results from the Allergies in Latin America survey. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31:S9-27.
- Stone KD. Atopic diseases of childhood. *Curr Opin Pediatr* 2003;15:495-511.
- Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J, et al. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy* 2009;64:123-48.
- Meltzer EO, Blaiss MS, Derebery MJ, Mahr TA, Gordon BR, Sheth KK, Simmons AL, Wingertzahn MA, Boyle JM. Burden of allergic rhinitis: results from the Pediatric Allergies in America survey. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(3 Suppl):S43-70.
- Baroody FM, Assanasen P, Chung J, Naclerio RM. Hot, humid air partially inhibits the nasal response to allergen provocation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126(6):749-54.
- Matricardi PM, Rosmini F, Panetta V, Ferrigno L, Bonini S. Hay fever and asthma in relation to markers of infection in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:381-7.
- Balemans WA, Rovers MM, Schilder AG, Sanders EA, Kimpen JL, Zielhuis GA, Ent CK. Recurrent childhood upper respiratory tract infections do not reduce the risk of adult atopic disease. *Clin Exp Allergy* 2006;36(2):198-203.
- Hagerhed-Engman L, Bornehag CG, Sundell J, Aberg N. Day-care attendance and increased risk for respiratory and allergic symptoms in preschool age. *Allergy* 2006;61:447-53.
- Ganesan S, Comstock AT, Sajjan US. Barrier function of airway tract epithelium. *Tissue Barriers*. 2013 Oct 1;1(4):e24997.
- Bochkov YA, Gern JE. Rhinoviruses and Their Receptors: Implications for Allergic Disease. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016 Apr;16(4):30.
- Paunio M, Peltola H, Virtanen M, Leinikki P, Makela A, Heinonen OP. Acute infections, infection pressure, and atopy. *Clin Exp Allergy* 2006;36(5):634-9.
- Greve JM, Davis G, Meyer AM, Forte CP, Yost SC, Marlor CW, Kamarck ME, McClelland. The major human rhinovirus receptor is ICAM-1. *Cell* 1989; 56(5):839-47.
- Doyle WJ, Skoner DP, Gentile D. Nasal cytokines as mediators of illness during the common cold. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2005;5(3):173-81.
- Othumpangat S, Noti JD, McMillen CM, Beezhold DH. ICAM-1 regulates the survival of influenza virus in lung epithelial cells during the early stages of infection. *Virology*. 2016 Jan;487:85-94.

19. Gentile DA, Fireman P, Skoner DP. Elevations of local leukotriene C4 levels during viral upper respiratory tract infections. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:270–4.
20. van Benten I, Koopman L, Niesters B, Hop W, van Middelkoop B, de Waal L, van Druenen K, Osterhaus A, Neijens H, Fokkens W. Predominance of rhinovirus in the nose of symptomatic and asymptomatic infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:363-70.
21. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al: EP3OS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology*. 2012;50(1):1-150.
22. Avadhanula V, Rodriguez CA, Devincenzo JP, Wang Y, Webby RJ, Ulett GC et al. Respiratory viruses augment the adhesion of bacterial pathogens to respiratory epithelium in a viral species- and cell type-dependent manner. *J Virol*. 2006 Feb;80(4):1629-36.
23. Yu X, Sperling A, Blair C, Thompson K, Naclerio R. Antigen stimulation of TH2 cells augments acute bacterial sinusitis in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(2):328-34.
24. Alho OP, Karttunen TJ, Karttunen R, Tuokko H, Koskela M, Suramo I, et al. Subjects with allergic rhinitis show signs of more severely impaired paranasal sinus functioning during viral colds than nonallergic subjects. *Allergy*. 2003 Aug;58(8):767-71.