



Staphylococcus aureus y alergias. ¿Mito o realidad?

Jessy Korina Peña¹.
María Eugenia Quintana².
Nicolás Suárez³.
Greissy Vazquez⁴.
Rogelio Velazco⁵.
Marcel Jesús Marciano-Lozada⁶.
Isabella Núñez⁷.

¹Escuela José María Vargas – Universidad Central de Venezuela

²Escuela José María Vargas – Universidad Central de Venezuela

³Escuela José María Vargas – Universidad Central de Venezuela

⁴Escuela José María Vargas – Universidad Central de Venezuela

⁵Escuela José María Vargas – Universidad Central de Venezuela

⁶Médico Microbiólogo - Profesor Asistente de la Cátedra de Microbiología de la Escuela de Medicina "José María Vargas" de la Universidad Central de Venezuela. Adjunto Docente del Postgrado de Microbiología Médica de la UCV.
marcelmarcano@gmail.com

⁷Escuela José María Vargas – Universidad Central de Venezuela

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 08 de Enero del 2008 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

Durante los últimos años se ha estudiado a nivel mundial la relación entre infecciones bacterianas y el desarrollo de cuadros alérgicos. Siguiendo esta línea investigativa, llevamos a cabo una revisión bibliográfica que tuvo como objetivos los siguientes: determinar la posible relación entre ciertos procesos alérgicos y *Staphylococcus aureus*, describir los procesos inmunopatológicos mediante los cuales puede crearse dicha relación, establecer el papel determinante de la condición de portador nasal de *S. aureus* en la exacerbación de alergias en individuos atópicos y por último, construir un modelo teórico que explique la posible relación entre esta bacteria y ciertas alergias. La posible relación entre la presencia de *S. aureus* y patologías comunes en pacientes atópicos, tales como Dermatitis atópica, Rinitis, Sinusitis, Conjuntivitis y Asma se encuentra determinada por múltiples factores, como lo son: la existencia de un genotipo alérgico en el individuo que desvía la respuesta inmunitaria al tipo TH2, de naturaleza crónica; las características microbiológicas propias de esta bacteria, capaces de producir una respuesta inmunitaria significativa una vez que ingresa al organismo y con especial importancia se encuentra el estado de portador nasal de *S. aureus* como denominador común en pacientes que padecen patologías atópicas. De este modo, surge la hipótesis de la influencia que ejerce la presencia de *S. aureus* en la cavidad nasal del paciente sobre la reacción de hipersensibilidad, aún sin que el individuo sea infectado por dicha bacteria. Los resultados obtenidos de la bibliografía demuestran una clara evidencia del rol que juega *S. aureus* en el agravamiento del cuadro alérgico, no obstante, no ha sido posible determinar la existencia de un único antígeno como causante de esta relación, por el contrario, un conjunto de determinantes de patogenicidad de dicha bacteria (superantígenos principalmente), se han encontrado como responsables de la exacerbación de los estados de hipersensibilidad.

PALABRAS CLAVE: *Staphylococcus aureus*, superantígeno, alergia, portador nasal

STAPHYLOCOCCUS AUREUS AND ALLERGIC DISEASE. MITH OR REALITY ?

SUMMARY

During the past few years, there have been several studies regarding the connection between bacterial infections and the development of allergic episodes. *Staphylococcus aureus* has gained a leading role during the process of finding this association. Investigations have been made that relate *S. aureus* with common pathologies in allergic patients, among them Atopic Dermatitis, Rhinitis, Sinusitis, Conjunctivitis and Asthma. Results demonstrate the presence of this bacterium in patients with these pathologies and typical elements of the immune response related to atopic disorders. Other factors that can take part in this association are: allergic genotype, state of nasal carrier of this microorganism, the microbiological and immunological characteristics of the bacterium and the response at the time it enters the organism. The role that *S. aureus* plays in the worsening of the allergic episode is clearly demonstrated in different studies, however, there is not an antigen which by itself causes this connection, because the phenomenon is produced by several determinants of pathogenicity of this bacterium (toxins mainly), that later aggravate hypersensitivity states. In addition, the allergic genotype determines the predominant deviation of the immune answer to the TH2 type, chronic and exaggerated, that contributes to the aggravation of these pathologies. After making an extensive bibliographical revision, there is clearly a link between *S. aureus* like an aggravating factor of allergic pathologies, especially in the case of nasal carriers of this microorganism.

KEY WORDS: *Staphylococcus aureus*, superantigen, allergy, nasal carrier.

STAPHYLOCOCCUS AUREUS Y ALERGIAS. ¿MITO O REALIDAD?

INTRODUCCIÓN

La infección estafilocócica es conocida desde la antigüedad. En la actualidad el género *Staphylococcus* y, en especial, la especie tipo *S. aureus* tiene una alta incidencia como agente de infección, tanto en la comunidad como a nivel hospitalario. Es la primera como agente de infecciones, desde superficiales como el furúnculo, a profundas como osteomielitis, neumonía y endocarditis aguda. A nivel nosocomial se destaca como primer agente de infección de heridas operatorias y de prótesis. Asimismo, *S. aureus* es capaz de causar cuadros tóxicos por producción de potentes exotoxinas tales como intoxicación alimentaria, síndrome de piel escaldada y shock tóxico. Además cabe destacar la gran capacidad de adaptación y supervivencia de esta bacteria, su aumento progresivo de resistencia a los antimicrobianos, en especial en el medio hospitalario, que plantea serios problemas epidemiológicos y terapéuticos. Desde el punto de vista de sus factores de virulencia, tanto bioquímicos como estructurales, se lo puede definir como un "patógeno perfecto", bien equipado para colonizar, invadir, diseminarse y causar enfermedad grave. No obstante, normalmente convive en armonía con el huésped humano o animal, formando parte de su microbiota sin causar daño. Incluso en algunos casos se encuentran personas sanas pesadamente colonizadas, definiéndose como "portadores" y pudiendo en ocasiones ser reservorio y fuente de infección.

El estafilococo constituye un patógeno importante y prevalente en las infecciones hospitalarias y extrahospitalarias. Dentro del gran número de estafilococos que existen, tres son los que mayormente están asociados a infecciones y enfermedades que afectan a humanos: *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* y *S. saprophyticus*. Estos microorganismos habitualmente colonizan piel y mucosas. La mayoría de las personas están colonizadas por *S. epidermidis*, y entre un 10 y un 40% son portadoras permanentes de *S. aureus*, hecho que se observa con mayor frecuencia en diabéticos, pacientes en hemodiálisis y pacientes hospitalizados. En las últimas décadas, se ha estudiado el papel que desempeña el *S. aureus* en las alergias como agente causal o contribuyente, la prevalencia de las enfermedades alérgicas ha aumentado considerablemente en los países desarrollados. El 25 % de la población general presenta algún tipo de enfermedad alérgica. La Dermatitis Atópica (DA) es un gran ejemplo de la relación que guarda el *S. aureus* con respecto a las alergias, el aumento en el número de colonias de *S. aureus* se observa en 90% de los pacientes, sobre todo con DA severa o en fase eczematosas. Esta bacteria es capaz de liberar sustancias con actividad tóxica como el ácido teicoico, peptidoglicanos y proteína A, así como un superantígeno que estimula al complejo mayor de histocompatibilidad clase II y a los receptores de células T; las toxinas del *S. aureus* pueden liberar histamina de los basófilos contribuyendo al empeoramiento y preservación del cuadro clínico. Los superantígenos secretados a la superficie cutánea, penetran en la piel inflamada y estimulan a los macrófagos epidérmicos y a las células de Langerhans para producir IL-1, TNF (factor de necrosis tumoral) e IL-2. Se ha detectado IgE vs *S. aureus* en 57% de los pacientes, las reacciones mediadas por esta inmunoglobulina aumentan el prurito y la clínica en general.¹ Una de las características principales de las infecciones nosocomiales por *S. aureus* es que un alto porcentaje son por cepas meticilino resistentes (SAMR). Estas cepas son resistentes no sólo a Meticilina, sino a la mayoría de los antibióticos habitualmente empleados. Se trata de mutantes que han logrado establecerse como flora en algunos ambientes hospitalarios, favorecidos por la alta presión selectiva creada por el uso intensivo de antibióticos, y por la frecuente transmisión cruzada a huéspedes susceptibles. En 1960 aparece la Meticilina, y en 1961 se aísla la primera cepa SAMR. En 1965 ya es un problema importante en Europa, y desde 1975 también en USA. En 1975 comienzan a aparecer cepas SAMR con resistencia asociada a aminoglucósidos (SAMAR). Actualmente la incidencia de SAMR es de 30% de promedio en los grandes hospitales, y más del 50% en servicios como Cuidados Intensivos y cirugía hematología.²

Antecedentes

Un trabajo realizado por César Martín Bozzola, publicado en los Archivos de Alergia e Inmunología Clínica en el 2003, titulado ¿La colonización nasal por *Staphylococcus aureus* tiene un papel en la permanencia de los síntomas de la rinitis persistente?³, donde se realizó un estudio en tres pacientes pediátricos que presentaban rinitis alérgica siendo una de las enfermedades crónicas más frecuentes de la infancia, quienes no presentaron mejora pese a recibir el tratamiento antiinflamatorio habitual. En vista de esto se tomaron muestras de secreciones nasales de cada uno de estos pacientes y por medio de técnicas microbiológicas habituales se observó que estaban colonizados por *S. aureus*, sin que este hallazgo estuviera relacionado con la presencia de signos clínicos de infección. Se planteó el papel que podían tener los superantígenos en los procesos inflamatorios como las enterotoxinas A y B, y la toxina del shock tóxico estafilocócico 1 (TSST-1) que son capaces de generar una activación policlonal inespecífica de linfocitos T y de macrófagos. Todos los pacientes mejoraron su sintomatología de la rinitis con la administración de antibióticos a los que *S. aureus* es sensible. Los pacientes evaluados no formaban parte de ningún protocolo de investigación, fueron el resultado de observaciones clínicas aisladas. En el Consenso Nacional de Dermatitis Atópica, realizado el 12 de junio de 2004 en Argentina⁴ se describe la epidemiología, inmunología, diagnóstico, tratamiento y acción del *S. aureus* sobre la dermatitis atópica, postulando que la xerosis y el rascado intensifican su adherencia. Esta relación se explica partiendo de que la piel de los pacientes con DA es deficiente en péptidos antimicrobianos necesarios para defenderse de bacterias, hongos y virus, además se afirma que la mayoría de los pacientes con DA tienen anticuerpos específicos dirigidos a superantígenos estafilocócicos los que se correlacionan con la severidad de la enfermedad, concluyendo que el *S. aureus* exacerba o mantiene la inflamación de la DA secretando superantígenos que activan las células T y los macrófagos, debido a que estas células en las lesiones cutáneas tienen receptores V β habituales en la estimulación por superantígenos.

S. AUREUS: CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS

El nombre *Staphylococcus* se deriva del griego *staphylé* que significa racimo de uvas. El *S. aureus* es miembro de la familia *Micrococcaceae*; al examinarlo en un microscopio, se observan cocos grampositivos agrupados en racimos, en parejas o aislados. Se distingue de otras especies de estafilococos por presentar una coloración dorada en sus colonias y ser positivo para las pruebas de coagulasa, catalasa, fermentación del manitol y desoxirribonucleasa. Posee un cromosoma circular con plásmidos en el interior, moléculas de DNA extracromosomales capaces de llevar a cabo replications independientes⁵.

Determinantes de patogenicidad:

Cápsula: esta compuesta de polisacáridos, (11 tipos de polisacáridos diferentes), tipo 5 y 8 producen el 75% de las infecciones en humanos. Su función es inhibir la quimiotaxis y la fagocitosis por parte de los polimorfonucleares, también facilita la adhesión a los catéteres y dispositivos sintéticos⁶.

Pared celular: formada por peptidoglicano (N-acetilglucosamina y N-acetilmurámico), puede tener una actividad parecida a una endotoxina, estimulando la activación del complemento, formación de IL-1 y la agregación de los leucocitos polimorfonucleares.

Proteína A: Proteína de adhesión al receptor Fc de IgG; propiedad antifagocítica.

Toxinas: los estafilococos producen numerosas toxinas de acuerdo a su mecanismo de acción pueden ser:

- a. Alfa-Toxina: su función primordial es la formación de poros, es tóxica para muchos tipos de células (eritrocitos, leucocitos, plaquetas, etc.)
- b. Beta-Toxina: tiene especificidad para la esfingomielina, puede destruir tejidos y formar abscesos.
- c. Leucocidina Pantón-Valentine: es una toxina que lisa los leucocitos, forma poros con aumento de la permeabilidad a cationes y ha sido asociada a infecciones cutáneas.
- d. Toxina-1 del síndrome del Shock-Tóxico (TSST-1): actúa como superantígeno, uniéndose al CMH tipo II, aumentando la proliferación de células-T y secreción de citoquinas. La TSST-1 puede atravesar las barreras mucosas.
- e. Enterotoxinas (A-E, G-I): también actúan como superantígenos, son termoestables a 100°C por 30 min. La enterotoxina A está mayormente asociada con intoxicación alimentaria. C y D se encuentran en productos lácteos contaminados y la B produce colitis pseudomembranosa⁷.

Definiciones de interés

Atopia: predisposición que existe, en determinadas familias, para desarrollar procesos de hipersensibilidad frente a sustancias ambientales, afectándose epitelios como son la piel y las diferentes mucosas y que suele asociarse a un incremento de la producción de la inmunoglobulina (IgE) y/o a una reactividad no específica alterada⁸.

Eczema: trastorno inflamatorio de la piel crónico e intermitente que se caracteriza inicialmente por piel seca y por prurito severo. El inevitable rascado de las lesiones da lugar a la eczematización, a la sobreinfección y a la liquenificación. El eczema se localiza típicamente en los pliegues de flexión, es bilateral y simétrico. Los pacientes suelen presentar una historia personal o familiar de procesos inmunológicos relacionados con la inmunoglobulina E (asma, rinitis alérgica o eczema)⁹.

Hipersensibilidad: Reacción exagerada del sistema inmunitario frente a ciertos factores externos que provocan manifestaciones alérgicas¹⁰. También se origina cuando el cuerpo reacciona con una exagerada respuesta inmunológica a los medicamentos u otras sustancias.

Alergia: hipersensibilidad a una sustancia que, si se inhala, ingiere o se toca produce unos síntomas característicos. La sustancia a la que se es alérgico se denomina alérgeno y los síntomas provocados originan las llamadas reacciones alérgicas. Cuando un alérgeno penetra en el organismo de un sujeto alérgico, el sistema inmunitario de éste responde produciendo una gran cantidad de anticuerpo, específicamente IgE. La sucesiva exposición al mismo alérgeno producirá la liberación de mediadores químicos, en particular la histamina, que producirán los síntomas típicos de la reacción alérgica, como prurito y enrojecimiento de la zona afectada, lagrimeo y secreción nasal^{11, 12}.

Hipersensibilidad como fenómeno inmunológico

Se define como Hipersensibilidad al proceso inmunológico mediante el cual ocurre una reacción inmunitaria adaptativa inadecuada y exacerbada ante uno o varios antígenos o agentes patógenos llamados alérgenos que, en condiciones normales, no generan respuestas exageradas. Las reacciones de hipersensibilidad tienen un origen multifactorial que incluye: predisposición genética del susceptible, grado de exposición al alérgeno, estado nutricional del individuo, presencia de infecciones crónicas bacterianas o virales subyacentes, posibles patologías que favorezcan la inmunosupresión, entre otros¹³. Además, los mecanismos de tolerancia a los alérgenos en el común de los individuos son de gran complejidad.

El fenómeno general de Hipersensibilidad implica la exposición a un alérgeno que produce la sensibilización del sistema inmunitario, es decir, que por medio de la interacción primaria con el conjunto de células propias de la respuesta inmunitaria, este alérgeno da lugar a la aparición de células memoria. A diferencia de las reacciones inmunitarias normales, en el caso de una Hipersensibilidad ocurrirá una respuesta exacerbada ante este mismo alérgeno en el caso de una exposición secundaria, lo cual suele devenir en inflamación grave y daños tisulares ocasionados por la función efectora de las moléculas que participan en el montaje de la respuesta inmunitaria, tales como citocinas, agentes vasoactivos, productos de la desgranulación de células polimorfonucleares y otras moléculas que se analizarán más adelante.

La complejidad de sucesos que ocurren durante este tipo de reacciones permitió que en 1963, Coombs y Gell¹⁴ establecieran la clasificación de Hipersensibilidades utilizada aún en la actualidad. Se clasifican los tipos de reacción según el mecanismo inmunitario observado:

Hipersensibilidad de Tipo I: también llamada alergia o Hipersensibilidad Inmediata, reacción anafiláctica, caracterizada por la activación de mastocitos y polimorfonucleares basófilos principalmente, que por medio de la unión de la porción Fc de Inmunoglobulina E (IgE) a sus receptores de membrana (FcεRI o FcεRII), sufren desgranulación y producen lesión directa a los tejidos. Este tipo de Hipersensibilidad será estudiada a lo largo de la investigación y se profundizará en su etiología y características a continuación.

Hipersensibilidad de tipo II: Hipersensibilidad citotóxica o Dependiente de Anticuerpos, producto de la unión de moléculas de anticuerpo circulantes a antígenos propios o extraños en las membranas celulares con la consiguiente activación de fagocitos y células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés *Natural Killer*) o lisis mediada por sistema del complemento.

Hipersensibilidad de tipo III: Hipersensibilidad mediada por Complejos Inmunitarios; producida por acumulación de complejos antígeno-anticuerpo depositados en los tejidos, generalmente debido a la incapacidad del sistema retículoendotelial para eliminarlos del organismo.

Hipersensibilidad de tipo IV: Hipersensibilidad Retardada, debida a la persistencia de ciertos antígenos en el interior de células fagocíticas dando lugar a la estimulación continua de células T y su secreción de citocinas que producen lesión directa a los tejidos.

PATRÓN DE SECRECIÓN DE CITOCINAS EN LA REACCIÓN INMUNITARIA

Patrón de secreción de citocinas en la reacción inmunitaria: Respuestas de tipo TH1, TH2 o TH3

Ante la aparición de un antígeno, el sistema inmunitario tiende a secretar un conjunto de citocinas que producirán tipos de respuesta muy diferentes, las cuales determinarán el curso de la reacción. El patrón de secreción varía de un individuo a otro y está determinado por variaciones en los genes codificantes de las moléculas responsables de la respuesta inmunitaria, organizados en el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (HLA) y otros cromosomas como el 5 y el 13, entre otros; además intervienen en este aspecto una serie de factores de gran complejidad y aún en proceso de dilucidación, tales como: *naturaleza del antígeno* (antígenos solubles o de pequeño tamaño suelen producir respuestas de tipo humoral TH2, mientras que antígenos insolubles, células y complejos moleculares tienden a generar respuestas celulares de tipo TH1), *factores hereditarios* (los niños nacidos de padres que presentan patologías atópicas tienen menor capacidad de producir citocinas derivadas de la respuesta TH1, mientras que los hijos de padres que no presentan patologías atópicas sí producen dichas citocinas), *factores ambientales* como vía de acceso del antígeno o nivel de exposición al mismo, así como la presencia de infecciones subyacentes¹⁵. Es importante destacar que el microambiente de secreción de citocinas durante la reacción inmunitaria primaria determinará el curso de la diferenciación de células TH. De este modo, las enfermedades atópicas involucran dos fases, una de inducción producida por la interacción TH1/TH2 y una segunda fase derivada hacia TH2 mediadora de la inflamación. Los principales componentes celulares de la respuesta inmunitaria adaptativa son los linfocitos T, linfocitos B y los monocitos capaces de diferenciarse en macrófagos. Las células presentadoras de antígeno (células dendríticas, monocitos o macrófagos) procesan y presentan los antígenos unidos a moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase II (MHC II). Las células T ayudadoras (TH) CD4+ reconocen este antígeno presentado y con las señales co-estimuladoras apropiadas desencadenan entonces la secreción de Interleuquina 2 (IL-2), que produce a su vez la estimulación autocrina y paracrina y células TH y T citotóxicas CD8+ (TC). Posteriormente a la secreción inicial de IL-2 ocurre la secreción de diversas citocinas que promueven la diferenciación de estas células TH, llamadas TH0, hacia tres tipos de linaje: TH1, TH2 o TH3¹⁵.

Regulación de la producción de IgE por las células T: Patrón de secreción de citocinas en células TH1, TH2 y TH3

Las células T juegan un papel fundamental en la producción de IgE y por lo tanto en la aparición de Hipersensibilidad inmediata; este hecho está documentado en estudios que describen la deficiencia de células T relacionada con niveles extremadamente elevados de IgE, los cuales pueden retornar a sus cifras normales después de realizar trasplantes de Médula Ósea⁵. Otro proceso molecular que produce reacciones de Hipersensibilidad de tipo I por elevados niveles de IgE involucra la deficiencia de producción de Interferón γ (IFN- γ), citocina clave de la respuesta TH1¹⁵. Conceptualmente, las células TH1 están asociadas a respuestas citotóxicas o de Hipersensibilidad Retardada, las cuales involucran secreción de IFN- γ e IL-12, mientras que las respuestas TH2 son de tipo inflamatorio e implican la secreción de IgE, así como la producción de IL-4 e IL-5. Las células TH1 generan respuestas inmunitarias que proporcionan una defensa efectiva contra infecciones virales y otros patógenos intracelulares, dependiente de la interacción con células presentadoras de antígeno. Las células TH2 poseen acción efectiva contra parásitos especialmente y producen aumento de la inflamación debida a producción de IgE con infiltración eosinofílica, además del papel fundamental que juegan en ella los mastocitos y basófilos. En un estudio de la regulación de la respuesta inmunitaria de individuos atópicos y no atópicos, se aislaron células T CD4+ específicas para alérgenos derivados del polvo. Las células provenientes de individuos atópicos produjeron secreción de IL-2, IL-4 y TNF- β , pero no IFN- γ y permitieron la producción sostenida de IgE *in vitro*. Los clones de individuos no atópicos secretaron IL-2 e IFN- γ pero muy bajas cantidades de IL-4, lo cual suprimió la producción de IgE¹⁶. Paralelamente, las citocinas secretadas por las células TH3 son TGF- β e IL-10; la evidencia sugiere que las células de tipo TH3 poseen un papel regulador de la respuesta inmunitaria¹⁶. De este modo, las células TH1 estimulan macrófagos con avidez para fagocitosis, linfocitos CD8+ citotóxicos que cumplen funciones líticas y células B productoras de anticuerpos opsonizantes. Constituyen así una respuesta eminentemente celular, cuyo producto general es el de resolución de la respuesta, autolimitación y daños menores. Contrariamente, la reacción de tipo TH2 está caracterizada por la generalización del proceso inflamatorio, debida a la naturaleza humoral y no autolimitada de las funciones efectoras puestas en marcha gracias a la acción de las citocinas secretadas. Una respuesta de tipo TH2 normalmente se traduce en procesos de cronicidad y repetición de la sintomatología, progresión y daño tisular grave sin autolimitación. Es este el tipo de respuesta que se observa en el caso de hipersensibilidades. Como se ha explicado anteriormente, la Hipersensibilidad Inmediata es mediada por secreción de tipo TH2 o por deficiencias en la limitación de la respuesta inmunitaria por bajas secreciones de tipo TH3, que involucra de modo característico niveles séricos elevados de IgE.

PAPEL DE LA SECRECIÓN DE CITOCINAS EN LA HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO I

Varias de las citocinas derivadas de células T (IL-3, IL-4 e IL-5) tienen efectos significativos en la respuesta inmunitaria productora de IgE. La IL-4 juega un papel fundamental en la activación de células B e induce su cambio de síntesis de inmunoglobulinas hacia la producción de IgE. IL-3 estimula la proliferación de basófilos y aunada a la acción del Factor Estimulante de Colonias Granulocítica y Monocítica (GM-CSF) e IL5 promueve el crecimiento de eosinófilos. Además, la IL-6 actúa como estimulador de la producción policlonal de inmunoglobulinas por parte de las células B y se cree que puede incrementar la producción de IL-4⁵. Es notable el hecho de la disminución en la secreción de IL-10 y TGF- β como citocinas reguladoras de tipo TH3, hecho que permite una prolongada y sostenida secreción de IgE¹⁷ (Ver tabla 1 y gráfico 1).

Actividad producida por citocina	IL3	IL4	IL5	IL9	IL13
Estimula proliferación de células B	-	+	-	+	+
Producción de IgE	-	+	-	+	+
Aumenta expresión de moléculas MHC-II		+	-	+	+
Aumenta expresión de receptor Fc ϵ RII	-	+	-	+	+
Produce diferenciación de células B	-	+	-	+	+

Estimula maduración de mastocitos	+	+	-	+	+
Estimula maduración de eosinófilos	+	+	+	+	+
Estimula maduración de basófilos	+	+	+	+	+

Tabla 1: Efecto de citocinas sobre células efectoras de la respuesta de Hipersensibilidad inmediata dependiente de IgE. Nótese el papel predominante de las citocinas producidas por células de tipo TH2. *Fuente: propia*

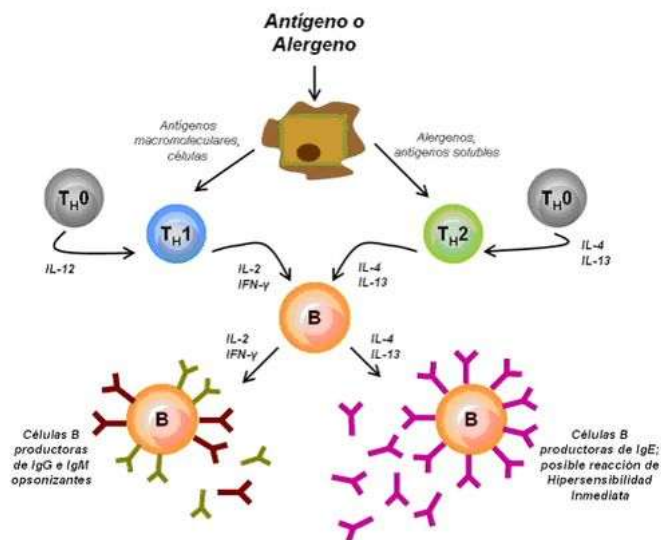


Gráfico 1: Patrón general de citocinas TH1 y TH2. Papel de la respuesta TH2 en la producción de IgE, responsable de las reacciones de Hipersensibilidad de tipo I. Nota: las citocinas secretadas por un tipo de célula inhiben a la derivación contraria: IFN-γ inhibe la respuesta TH2; IL-4, IL-13 e IL-10 inhiben la respuesta TH1

Fuente: propia, modificado de Roitt, D. Features of the immune system. N Engl J Med, 2000. [Citado 30 de abril, 2007] Disponible: <http://content.nejm.org/cgi/reprint/343/1/37>

Secreción de mediadores inflamatorios en la reacción de Hipersensibilidad tipo I

Las lesiones observadas en la hipersensibilidad inmediata son causadas por la liberación masiva de mediadores inflamatorios (histamina, triptasa, prostaglandinas y leucotrienos, entre otros) por leucocitos basófilos y mastocitos en primer lugar y por parte de eosinófilos en una segunda escena, como consecuencia de la unión, por su extremo Fc, de anticuerpos IgE frente a determinados antígenos, en la membrana de dichas células¹⁷. Los alérgenos pueden ser inhalables (aeroalérgenos), alérgenos por ingestión (medicamentos, alimentos, etc.) o alérgenos por inoculación (fármacos y venenos de picaduras de insectos). Los aeroalérgenos son los que provocan, con mayor frecuencia, alergia atópica de las vías respiratorias (asma y rinitis alérgica). (Ver gráfico 2)

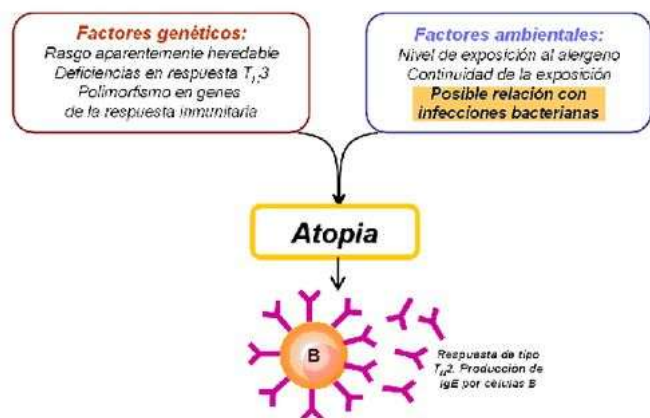


Gráfico 2: Factores determinantes de la atopia. Papel fundamental del ambiente y la herencia; se discutirá más adelante la posible relación entre infección bacteriana y atopia. *Fuente: propia*

Tras el primer contacto sensibilizante con el antígeno, éste es captado por las células presentadoras de antígenos, las cuales lo procesan y exponen en su membrana unido a las moléculas MHC de clase II a los linfocitos TH que ya se han diferenciado a la subpoblación TH2. La liberación de citocinas por parte de estas células actúa desencadenando la reacción alérgica: estimulan la producción de IgE por las células B, la desgranulación de mastocitos y basófilos y la liberación de mediadores por parte de estos dos tipos celulares y de eosinófilos. Existen mediadores preformados en el

citoplasma de dichas células almacenados en gránulos y liberados en el momento de la activación celular, así como mediadores de síntesis activada por desgranulación, entre los cuales se encuentran los listados en la Tabla 2

Mediador	Efectos
Histamina	Aumenta permeabilidad vascular, contracción músculo liso
Serotonina	Aumenta permeabilidad vascular, contracción músculo liso
Triptasa	Aumenta hiperreactividad bronquial y estimula fibroblastos (fibrosis)
Quimasa	Aumenta secreción de moco, aumenta broncoconstricción
Leucotrienos	Aumenta permeabilidad vascular, contracción músculo liso pulmonar
Prostaglandinas	Vasodilatación, broncoconstricción, agregación plaquetaria
Bradicinina	Aumenta permeabilidad vascular, contracción músculo liso
Factor activador de plaquetas	Agregación y desgranulación plaquetaria, contracción músculo liso pulmonar
Factor quimiotáctico de eosinófilos y basófilos	Quimiotaxis de eosinófilos y basófilos respectivamente

Tabla 2: Principales mediadores de la inflamación y síntomas de la Hipersensibilidad tipo I. *Fuente: propia*

EJEMPLOS DE ENFERMEDAD ATÓPICA

Las formas clínicas más frecuentes de enfermedad atópica son: rinitis alérgica, asma bronquial, dermatitis atópica y urticaria. Las manifestaciones varían según la localización anatómica de la reacción de hipersensibilidad y su gravedad depende principalmente de la concentración de mastocitos presentes en las distintas regiones afectadas, razón por la cual la piel, la mucosa respiratoria y el tracto digestivo suelen ser quienes expresan síntomas más acentuados frente a estas reacciones.

Etiología de la Hipersensibilidad tipo I

Son múltiples los agentes que se han descrito como desencadenantes de reacciones de tipo I. Así, entre las causas más frecuentes de este cuadro clínico se encuentran los fármacos, algunos alimentos, el látex, las picaduras de insectos, determinados parásitos, el ejercicio físico, los ácaros del polvo, pelos de algunos animales domésticos, el frío, el sol e incluso el agua. Todavía existe un porcentaje de casos cuya causa se desconoce. Los factores determinantes en el desarrollo de la patología alérgica son, entre otros:

Factores genéticos: el llamado genotipo alérgico radica en la existencia de variaciones en los genes productores de moléculas efectoras de la respuesta inmunitaria. Ha sido descrito el polimorfismo de los genes codificantes de IL-10 e IL-13, lo cual produce elevados niveles de estas citocinas y promueve la diferenciación a células de tipo TH2¹⁸. Entre otros factores, se evidencia la importancia de la sobreproducción de histamina cuando en un estudio se administró una dieta libre de esta amina a un grupo de pacientes alérgicos y se registró mejoría importante¹⁹.

Factores ambientales: este aspecto es aún controversial y se sabe de varios protagonistas ambientales en la alergia; entre ellos se encuentra la lactancia materna, la exposición continua al alérgeno, contaminación ambiental y otros²⁰.

Presencia de infecciones crónicas subyacentes: se conoce actualmente que la infección bacteriana juega un rol confuso en el curso de las alergias. Los estudios realizados al respecto indican que la infección bacteriana puede promover o inhibir las reacciones alérgicas, según las condiciones en que ocurra²⁰. Sobre este punto se profundizará posteriormente.

Colonización e Infección por *S. aureus*

Como se explicó anteriormente, este coco grampositivo arracimado, catalasa y coagulasa positivo es una bacteria de alto nivel de patogenicidad, debido a la gran cantidad de determinantes patogénicos que posee. Una de las principales características del estafilococo es la capacidad de producir toxinas, las cuales provocan la destrucción de leucocitos polimorfonucleares (PMN), inhiben el factor migratorio, aceleran el proceso de coagulación y también alteran su superficie celular con la intención de evitar la fagocitosis o la adherencia de los antibióticos. Todo esto es logrado al cubrirse con una sustancia denominada proteína A que facilita la adhesión a la fracción Fc del anticuerpo en lugar de la fracción Fab; limitando la fagocitosis por macrófagos o PMN²¹.

Hipótesis de la Higiene

La hipótesis de la higiene plantea que el contacto temprano con bacterias puede prevenir el desarrollo de enfermedades atópicas. Esta hipótesis puede ser explicada por un desbalance de la respuesta inmunológica TH1/TH2. La interpretación inicial de la hipótesis higiénica está asociada con

infecciones específicas durante los primeros años de vida, lo que conduce indudablemente a la maduración del sistema inmunológico en TH1 o TH2 (este último tipo de células, como se explicó, es el que se asocia con enfermedades alérgicas). Hoy en día se sabe que no sólo la exposición a microorganismos en el ambiente está involucrada en el desarrollo del sistema inmunitario, sin embargo, el padecimiento de una infección bacteriana a temprana edad suele producir un desvío de la respuesta inmunitaria hacia el tipo TH1, disminuyendo la probabilidad de expresar el fenotipo alérgico en caso de que exista su genotipo. Es necesario destacar la acción reguladora de células TH1 y de las células T supresoras (TH3), las cuales inhiben la función de otras células por contacto célula-célula o por secreción de citocinas como IL-10. Una regulación debilitada o inadecuada de las células T supresoras causada por una disminuida exposición a agentes microbianos, ofrece una alternativa para la explicación del incremento de la frecuencia de alergias, sin embargo los mecanismos inmunológicos plantean que la hipótesis presenta eslabones perdidos, dado que la determinación de la exposición a bacterias específicas durante la infancia suele ser complicada²². La infección bacteriana puede favorecer o perjudicar la historia de un paciente con hipersensibilidad. Estas infecciones bacterianas pueden favorecer o inhibir alternativamente el desarrollo de una inflamación alérgica. Este efecto paradójico entre el refuerzo o mejoramiento de reacciones alérgicas depende de la aparición temprana y continua de infecciones bacterianas o del fenotipo alérgico que presente el individuo afectado. Así, las infecciones bacterianas en la vida temprana pueden prevenir la expresión del fenotipo alérgico de un individuo que se encuentre genéticamente predispuesto, mientras que la aparición de una infección bacteriana en un individuo que ya desarrolló su fenotipo alérgico, agravará o exacerbará la respuesta alérgica. Este es el caso del *S. aureus* cuando origina una infección en un individuo con dermatitis atópica²³. Como se expuso anteriormente, una regulación defectuosa o una falta de regulación de las células TH3 causada por una ausencia de exposición a agentes microbianos, ofrece una alternativa para la explicación del incremento de la frecuencia de alergias²⁴.

Inmunomodulación mediada por antimicrobianos

Además de la interacción que tienen los antimicrobianos con el sistema inmune y los microorganismos patógenos para cumplir sus acciones terapéuticas, se ha encontrado que los mismos también pueden, mediante esta interacción, modificar los mecanismos específicos y no específicos de la inmunidad, produciendo un cambio en el sistema inmunitario de estimulación o supresión del mismo. Un estudio que permite evidenciar la relación del uso de antimicrobianos y el inicio de la respuesta alérgica fue realizado en Nueva Zelanda por David Broide²⁴. En éste se demostró que la prevalencia de asma tanto en adolescentes como en niños se incrementaba hasta 4 veces en aquellos que habían recibido antibióticos, ya que los mismos promueven desórdenes en las respuestas alérgicas. El uso de antibióticos en los primeros años de vida promueve un cambio de la derivación de la respuesta TH1/TH2 hacia TH2 principalmente, afectando paulatinamente a la microbiota gastrointestinal. Este estudio permitió evidenciar tanto la derivación de la respuesta inmunológica hacia TH2, característica de la respuesta alérgica, como el efecto inmunomodulador de los antibióticos. Los fármacos que pertenecen a la categoría de inmunomoduladores, por provocar la disminución de la producción de citocinas y activación de las células T, son ciclosporina, el tacrolimus y ascomicina. La ciclosporina y el tacrolimus tienen un perfil de efectos secundarios significativos como toxicidad renal, hipertensión y una importante inmunosupresión; por todo esto no deben ser usados indiscriminadamente. La ciclosporina actualmente se ha utilizado para tratar determinados trastornos dermatológicos y el tacrolimus y la ascomicina están en estudio para evaluar su beneficio en el uso tópico para indicaciones dermatológicas²⁵. El tacrolimus es un macrólido que inhibe la producción de IL-2 y así contribuye a la disminución de la autoestimulación y estimulación prolongada de las células T del sistema inmunitario. Puede inhibir la desgranulación de los mastocitos y lo más importante, ha mostrado ser activo por vía tópica en la dermatitis atópica²⁶. La ascomicina es otro macrólido inmunosupresor que inhibe la producción de IL-2 y la desgranulación de los mastocitos; se utilizan por vía tópica en dermatosis inflamatorias y está actualmente en estudios²⁷. La principal ventaja de los macrólidos es su eficacia por vía tópica, de modo que se evita la inmunosupresión sistémica y la toxicidad²⁷.

ESTADO DE PORTADOR NASAL DE *S. AUREUS* Y SU RELACIÓN CON ALERGIAS

La asociación entre el estado de portador nasal de *S. aureus* y la patología estafilocócica fue descrita por primera vez en 1931, cuando Danbolt encontró la colonización nasal en un paciente con furunculosis²⁸. El *S. aureus* coloniza la piel, periné y faringe como microbiota habitual del ser humano, sin embargo, las fosas nasales no deben estar pobladas por esta bacteria en condiciones normales. No obstante, se ha descrito y comprobado en pacientes atópicos que el prurito producido por la alergia que padecen da lugar al rascado continuo de la nariz, proceso mediante el cual ocurre la inoculación de la referida bacteria a la cavidad nasal²⁹, estableciéndose la condición de portador nasal, donde no se observa infección por el microorganismo. Aunado a la relación entre prurito nasal e inoculación de *S. aureus*, surge durante los últimos años el estado de portador nasal de MRSA, cepa sumamente resistente de *S. aureus*, cuyas infecciones producidas e incluso este tipo de colonización resultan de difícil resolución por antimicrobianos²⁸. Como se evidencia a continuación, se plantea la posibilidad de que la presencia de *S. aureus* en la cavidad nasal, es decir, el estado de portador, puede exacerbar reacciones preexistentes de Hipersensibilidad de tipo I, tales como asma, rinitis, sinusitis e incluso dermatitis atópica, a pesar de no parecer obvia la relación entre estas patologías y la colonización por *S. aureus* a nivel nasal, ya que la misma no se define como una infección. La respuesta inmunitaria distante que se produce contra esta bacteria ubicada en la mucosa nasal (producción de anticuerpos principalmente, así como de otros mediadores activos) puede resultar en el empeoramiento de los síntomas de la alergia.

Relación entre la evolución de patologías alérgicas y la presencia de *S. aureus* en estado de portador nasal

El incremento de las alergias se ha evidenciado en las últimas 2 décadas debido a las condiciones sanitarias, al sedentarismo, a los estilos de vida y a las múltiples infecciones emergentes, sin embargo no todos los individuos presentan IgE específica para los alérgenos y otra gran cantidad de individuos están sensibilizados con IgE pero no son alérgicos. Se estima que el 40% de la población es alérgica con respuesta positiva a la producción de anticuerpos IgE correspondiendo el 10 al 20% con rinoconjuntivitis, 5 a 7% con asma y 20% con urticaria; por su parte, la dermatitis atópica se evidencia con prurito intenso y se relaciona con infecciones cutáneas con *S. aureus* (mediadas por superantígenos). Como dato relevante, es importante acotar que las anafilaxis son las emergencias alérgicas más importantes debido a que pueden ser fatales³⁰. Las reacciones alérgicas pueden estar relacionadas con ciertas propiedades antigénicas del *S. aureus*. Según datos del Congreso Mundial sobre alergias, llevado a cabo en Munich, Alemania (junio 2005), los superantígenos son la causa de alergias más graves; aproximadamente un tercio de la población está colonizada o infectada por *S. aureus*, proceso dañino en la mayoría de los casos, más no en su totalidad; sin embargo, en personas con enfermedades como sinusitis o asma, el *S. aureus* libera enterotoxinas que activan a células T causando una respuesta inmunológica inflamatoria en masa, que puede llegar a descontrolarse y no responder al tratamiento con corticoesteroides³¹. Además, la bacteria induce la producción de un compuesto que actúa

de forma competitiva sobre el receptor de glucocorticoides, interfiriendo con su efecto terapéutico normal³¹. La adherencia del *S. aureus* a la superficie nasal es mediada por receptores en la pared bacteriana para fibronectina y laminina, presentes en la mucosa de las células epiteliales; el incremento de la presencia de esta bacteria en la nariz en pacientes con rinitis está asociado con el contacto mano-nariz, debido al frote continuo de los mismos a causa del prurito observado en la patología, tal como se expuso en párrafos anteriores³². Se ha demostrado además que la xerosis y el rascado intensifican la adherencia de *S. aureus*³³. Debido a la presencia de *S. aureus* los monocitos, macrófagos, y células dendríticas producen IL-18, citocina inflamatoria que juega un importante papel en la inmunidad innata y adquirida, especialmente en las patologías atópicas, estando en relación con la secreción de IL-4 e IL-13 que estimulan la producción de IgE. Paralelamente, la IL-18 actúa sinérgicamente con IL-12 para inducir la producción de INF- γ en las células TH1, inhibiendo la síntesis de IgE. Sin embargo, estudios indican que el polimorfismo del gen de IL-18 se asocia a diferentes patologías como la dermatitis atópica, debido a que pueden iniciar respuestas TH2 produciendo de esta forma IgE, por la estimulación de IL-4 e IL-13 sintetizadas por los mastocitos y células basófilas. Estas interleuquinas se producen ante infecciones bacterianas, por lo que la estimulación de su producción por parte de enterotoxinas derivadas de *S. aureus* tiene un gran papel en el desarrollo de la dermatitis atópica, donde ocurrirá entonces una amplificación de la respuesta a TH2 después de la estimulación microbiana³⁴. A continuación se presentan las principales patologías alérgicas en que se evidencia la relación con *S. aureus* en estado de portador nasal y la expresión de sus determinantes de patogenidad como agentes agravantes de la atopía:

Dermatitis atópica: La Dermatitis Atópica (DA) es una afección crónica y recurrente que ataca la piel y se caracteriza por lesiones con enrojecimiento, prurito intenso y frecuente resequedad en diversas partes del cuerpo; coexistiendo con antecedentes familiares y personales de manifestaciones alérgicas como asma, rinitis alérgica y eccema. En esta enfermedad existe una mayor susceptibilidad a cierto tipo de infecciones cutáneas que pueden ser provocadas por hongos o estafilococos, especialmente el *S. aureus*³⁵. Se han realizado diversos estudios que evidencian la relación entre la DA y el *S. aureus*. Uno de ellos fue realizado por Rosas y Cols. (1997) ³⁵ en el cual se determinó la IgE contra *S. aureus* en 40 niños con DA, obteniendo como resultado que en el 70% de los pacientes se encontraban los niveles de IgE totales elevados ($P < 0.0001$), en el 21.6% de los pacientes se encontraban los niveles de IgE específica contra *S. aureus* elevados; y, en el 40% de los pacientes se aisló *S. aureus* en las lesiones agudas y subagudas características de esta enfermedad³⁶. Este estudio demuestra que a pesar de que la DA no es producida por *S. aureus* en estos pacientes, el estado de portador nasal da lugar a la producción de IgE específica contra la bacteria. Ambos procesos no tienen relación directa, sin embargo existe indudablemente una conexión entre ellos que se cree puede agravar la DA en este caso. En una publicación sobre DA, Amparo Ochoa B ^{35, 37}, afirma que el *S. aureus* exacerba o mantiene la inflamación de la DA secretando algunos superantígenos como la enterotoxina A y B y la toxina del síndrome de shock tóxico (TSST-1), los cuales estimulan los receptores β habituales de las células T en las lesiones cutáneas. Los anticuerpos específicos contra el *S. aureus* son funcionales debido a que se unen con gran afinidad a sus receptores en las membranas de polimorfonucleares basófilos, induciendo la liberación de histamina, lo cual puede contribuir al prominente prurito asociado a la DA³⁸. Al mismo tiempo, los superantígenos inducen resistencia a los corticosteroides, agravando aun más la enfermedad³³.

Rinitis alérgica:

La Rinitis Alérgica (RA) es una enfermedad que afecta a la mucosa nasal y que está determinada frecuentemente por la predisposición atópica en la familia. Sus principales síntomas son la congestión y el prurito naso-ocular, rinorrea líquida y estornudos. Estos síntomas se desencadenan ante la presencia de un alérgeno, ya sea inhalatorio o aquellos que se encuentran en alimentos o medicamentos, y son consecuencia del estímulo mastocitario y de células basófilas con participación de IgE³⁹. En un estudio realizado por Shiomori y colaboradores (2000), con 65 pacientes que padecían de rinitis alérgica y 45 no alérgicos, se evidenció la relación entre el hecho de ser portador nasal de *S. aureus* y la patogénesis de la rinitis alérgica perenne, obteniendo como resultado que el 44% de los sujetos con rinitis alérgica perenne (PAR, por sus siglas en idioma inglés) eran portadores nasales de *S. aureus*; mientras que solo el 20% de los individuos no alérgicos eran portadores ($P < 0.01$) y el 22% de los *S. aureus* en los portadores nasales eran productores de superantígenos. Asimismo los síntomas nasales fueron mayores en los pacientes *S. aureus* positivos, que en los pacientes *S. aureus* negativos ($P < 0.05$) y los pacientes mostraron aumentos significativos en la producción de citocinas características de la respuesta TH2, tanto en pacientes portadores nasales como aquellos cuyos *S. aureus* producían superantígenos. Todo esto permitió concluir que la PAR facilita que el individuo que la padece sea portador nasal de *S. aureus*, y esto es un factor agravante de dicha enfermedad⁴⁰. La colonización por *S. aureus* de la cavidad nasal, mediante la producción de superantígenos aumenta la formación de INF gamma, IL-4 e IL-5²⁷. Las enterotoxinas derivadas del *S. aureus* (SAEs? según sus siglas en inglés, *Staphylococcus aureus*-derived enterotoxins) actúan como superantígenos y constituyen un potente estimulador de la actividad de los linfocitos T al provocar el enlace cruzado de la cadena V β del receptor de células T con moléculas MHC clase II en células T blanco³³. Estas toxinas son termoestables y resistentes a la acción enzimática del intestino; en cuanto a la TSST-1 también es un superantígeno que se une a la molécula de MHC II, induciendo la estimulación de los linfocitos T. Ambas toxinas están asociadas a la Isla de Patogenicidad, segmento extracromosómico que interactúa con elementos genéticos accesorios, bacteriófagos para producir las toxinas³². Los síntomas de los pacientes con rinitis alérgica se incrementan significativamente con la presencia de *S. aureus* en cavidad nasal. La respuesta inmunológica ante la producción de INF gamma es muy baja, pero la formación de IL-4 e IL-5 es bastante elevada luego de la estimulación con los superantígenos del *S. aureus* TSST-1 y enterotoxina B, en donde los linfocitos TH2 inducen al formación de IgE por las citocinas aumentadas IL-4 e IL-5 que activan a células B y a eosinófilos, promoviendo así la inflamación local y por lo tanto acentuando la rinitis alérgica³².

Asma:

El asma es una de las enfermedades más comunes del aparato respiratorio, que consiste en el estrechamiento de las vías aéreas (fundamentalmente bronquios), debido a espasmo, hipersecreción e inflamación de estas vías. Esta enfermedad se caracteriza por exacerbaciones y remisiones; es decir que existen momentos en que los pacientes pueden hallarse asintomáticos y momentos en que presentan la siguiente sintomatología (exacerbaciones): sensación de falta de aire (disnea), respiración con silbantes, tos, sensación de opresión torácica, entre otras³⁶. El asma es una enfermedad que puede ser causada por múltiples factores; la predisposición genética juega un papel importante como causa de esta enfermedad, en donde existe un cierto factor alérgico que se hereda; otros factores como alérgenos (polen, ácaros, polvillo, hongos), ejercicio físico (hiperventilación y esfuerzo), infecciones (bacterias), fármacos (aspirina) y el reflujo gastroesofágico (acidez), pueden acelerar la aparición de una crisis asmática⁴⁰. Existen diversos trabajos que comprueban que el asma está relacionada con la infección por *S. aureus*; esto puede evidenciarse mediante el estudio de las enterotoxinas, como la TSST-1, que están involucradas en la infección por este microorganismo, en donde la colonización por *S. aureus* incrementa la severidad de la patología al expresar sus determinantes de patogenidad que también están relacionados en la patogénesis del asma alérgica en donde hay un incremento de los niveles de IgE, por enterotoxinas A y B específicos para IgE, que es 4 veces más en relación a un paciente no colonizado con *S. aureus*; también los niveles de eosinófilos, IL-5 y cys-leucotrienos están significativamente aumentados por la presencia de las enterotoxinas. Recientemente se ha sugerido que las enterotoxinas B inhiben a las células T reguladoras TH3, por lo que hay

una deficiencia en el control de los procesos inflamatorios, así como también se sugiere que la sensibilización por enterotoxinas aumenta la severidad ante la inhalación de antígenos aéreos³³.

Sinusitis:

La sinusitis se refiere a la inflamación de los senos paranasales causada generalmente por infección viral, bacteriana o micótica. Se caracteriza por congestión y secreción nasal, garganta irritada y goteo postnasal, dolor de cabeza, tos que generalmente empeora durante la noche, fiebre, mal aliento o pérdida de la capacidad olfativa, fatiga y sensación de malestar general. Al igual que muchas enfermedades del aparato respiratorio, la sinusitis tiene múltiples factores causales, como: asma, embarazo, abuso de descongestionantes nasales, tabique nasal desviado, presencia de un cuerpo extraño en la nariz, nadar o bucear frecuentemente, entre otros. Cuando se desarrolla la enfermedad, los orificios de los senos paranasales se bloquean y se acumula la secreción de moco, esto facilita en gran medida el desarrollo de bacterias y otros microorganismos dentro de la cavidad obstruida⁴⁰. *S. aureus* también ha sido relacionado con la inflamación eosinofílica en la rinosinusitis, en un 50% de los casos se han demostrado niveles altos de anticuerpos IgE específicos contra las enterotoxinas A y B, en estos casos la inflamación es mucho más severa en cuanto a la síntesis de IL-5, eotaxina y cys-leucotrienos³⁰. A su vez, en pacientes con rinosinusitis que presentaban en su historia clínica asma, se observaron incrementos de IL-5 y leucotrienos debido a la producción de enterotoxinas de *S. aureus*, que incluye una respuesta local multiclonal de IgE³⁶. Por otro lado, también se ha demostrado que la proteína A, nombrada anteriormente, y la toxina del síndrome de shock tóxico, poseen porciones de superantígenos que inducen la síntesis de IgE policlonal por células B³⁰.

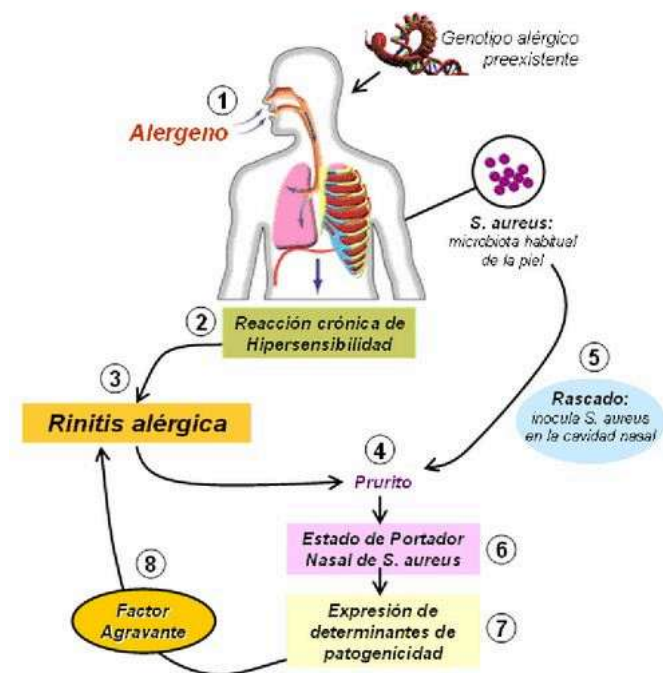
Otros procesos alérgicos

En diversas patologías alérgicas conjuntivales tales como: conjuntivitis alérgica aguda mediada por IgE, queratoconjuntivitis atópica, conjuntivitis alérgica microbiana y queratoconjuntivitis flictenular, se observan fenómenos de Hipersensibilidad tipo I o IV y se evidencian los altos niveles de IgE específica para *S. aureus*, un aumento de la reactividad de los linfocitos T con una respuesta inmunocelular defectuosa y producción anormal de citocinas con producción elevada de IL-4. La conjuntivitis alérgica microbiana está causada por la existencia de una infección crónica y la liberación de exotoxinas de forma continuada, que inducen el desarrollo de hipersensibilidad con la aparición de conjuntivitis crónica, siendo la bacteria que con mayor frecuencia causa esta alergia conjuntival el *S. aureus*³⁷.

Rol del estado de portador nasal de *S. aureus* en los procesos alérgicos del paciente inmunocomprometido

En los individuos inmunocomprometidos por SIDA, la rinitis y la sinusitis son problemas crónicos muy comunes, causadas principalmente por el *S. aureus*, existiendo un aumento significativo de los niveles de IgE. Estudios han demostrado un aumento en la incidencia de conjuntivitis y rinitis alérgica en pacientes HIV positivos sintomáticos, los mismos tenían un mayor porcentaje de pruebas radioalergenoabsorbente positivas (RAST, detecta anticuerpos IgE específicos) que el grupo control de pacientes asintomáticos. La DA también es reportada frecuentemente en estos pacientes, debido a que la producción de IL-12 se encuentra alterada, y estudios *in vitro* han reportado que la secreción de esta interleucina se reduce cuando las células mononucleares de los sujetos infectados se estimulan con *S. aureus*³⁸.

Modelo de portador nasal de *S. aureus* que exacerba la reacción de Hipersensibilidad en Rinitis alérgica



Un individuo con predisposición genética, es decir, que posee un genotipo alérgico, inhala un alérgeno (1) que produce una reacción de Hipersensibilidad tipo I o inmediata. Esta reacción se hace crónica con la repetida inhalación del alérgeno (2), proceso que da lugar a una Rinitis alérgica (3) que produce entre otros síntomas un intenso prurito (4). Paralelamente, se sabe que el *S. aureus* reside en la piel como microbiota habitual y en respuesta al prurito ocurre un rascado (5) que deviene en la inoculación de esta bacteria grampositiva a la cavidad nasal. Se convierte este paciente en un portador nasal de *S. aureus* (6) quien, sin causar enfermedad, expresa sus determinantes de patogenicidad⁷ tales como: producción de enterotoxinas, toxina de shock tóxico, desmogleína-I, competidores del receptor de glucocorticoides y algunos estimuladores de la quimiotaxis, entre otros. Este conjunto de moléculas producen una reacción inmunitaria contra la bacteria, que no logra eliminar al *S. aureus* de la cavidad nasal, sin embargo, exacerba los síntomas producidos por la Rinitis, convirtiéndose así en un factor agravante de la patología alérgica⁸.

En los individuos inmunocomprometidos por SIDA, la rinitis y la sinusitis son problemas crónicos muy comunes, causadas principalmente por el *S. aureus*, existiendo un aumento significativo de los niveles de IgE. Estudios han demostrado un aumento en la incidencia de conjuntivitis y rinitis alérgica en pacientes HIV positivos sintomáticos, los mismos tenían un mayor porcentaje de pruebas radioalergenoabsorbente positivas (RAST, detecta anticuerpos IgE específicos) que el grupo control de pacientes asintomáticos. La DA también es reportada frecuentemente en estos pacientes, debido a que la producción de IL-12 se encuentra alterada, y estudios *in vitro* han reportado que la secreción de esta interleucina se reduce cuando las células mononucleares de los sujetos infectados se estimulan con *S. aureus*³⁸. Un individuo con predisposición genética, es decir, que posee un genotipo alérgico, inhala un alérgeno (1) que produce una reacción de Hipersensibilidad tipo I o inmediata. Esta reacción se hace crónica con la repetida inhalación del alérgeno (2), proceso que da lugar a una Rinitis alérgica (3) que produce entre otros síntomas un intenso prurito (4). Paralelamente, se sabe que el *S. aureus* reside en la piel como microbiota habitual y en respuesta al prurito ocurre un rascado (5) que deviene en la inoculación de esta bacteria grampositiva a la cavidad nasal. Se convierte este paciente en un portador nasal de *S. aureus* (6) quien, sin causar enfermedad, expresa sus determinantes de patogenicidad⁹ tales como: producción de enterotoxinas, toxina de shock tóxico, desmogleína-I, competidores del receptor de glucocorticoides y algunos estimuladores de la quimiotaxis, entre otros. Este conjunto de moléculas producen una reacción inmunitaria contra la bacteria, que no logra eliminar al *S. aureus* de la cavidad nasal, sin embargo, exacerba los síntomas producidos por la Rinitis, convirtiéndose así en un factor agravante de la patología alérgica¹⁰.

A MANERA DE CONCLUSIÓN

Después de una revisión exhaustiva de la bibliografía se ha logrado evidenciar la existencia de una relación clara entre la presencia de *S. aureus* y alergias. Es importante resaltar que son muchos los aspectos que pueden influenciar esta relación por lo tanto es importante tomarlos en cuenta. En primer lugar, el genotipo alérgico constituye un factor predisponente en este tema ya que al poseerlo se estará en presencia de un desbalance en la respuesta inmunitaria normal ante cualquier antígeno, llevando siempre a una reacción exagerada conocida como alergia. Es importante tomar en cuenta como factor implicado en este trabajo la Hipótesis de la Higiene ya que ésta trata de explicar porque puede ocurrir una deficiencia temprana en el sistema inmune que pueda luego llegar a predisponer a un individuo hacia un genotipo alérgico. Aunado a lo anterior, la presencia de *S. aureus* y la expresión de sus determinantes de patogenicidad en diferentes regiones anatómicas pueden entonces desencadenar, en personas atópicas, una reacción exacerbada que posteriormente puede iniciar patologías comunes en personas atópicas. Es importante destacar que el estado de portador nasal está implicado en todas estas patologías, por lo tanto es de suponer que ante la presencia de una de estas enfermedades es bueno siempre realizar un cultivo nasal para conocer el verdadero foco de la enfermedad. Todo esto respaldado por estudios que confirman la presencia de esta bacteria en la cavidad nasal en patologías atópicas comunes como la Rinitis, Dermatitis Atópica, Conjuntivitis y Asma. Consideramos como puente de unión entre la bacteria y la aparición de la patología a los determinantes de patogenicidad del *S. aureus*. La producción por *S. aureus* de toxinas generalmente es la causa de que se desencadene la respuesta inmunológica exagerada, pero se debe considerar el lipopolisacárido y otros componentes bacterianos también, y en respuesta a estos componentes ocurre la liberación de citocinas, que en el individuo alérgico predispone la desviación hacia una respuesta tipo TH2 conocida como crónica. Esta desviación incluye la liberación de IL- 8, el aumento en el microambiente de citocinas como IL-4 e IL-13 y el genotipo alérgico que de por sí no puede regular esta respuesta para desviarla hacia TH1 que es la respuesta normal sino que la lleva hacia una respuesta TH2 por un aumento en la liberación de IL-4 e IL-13. Con todo esto, más la información anteriormente planteada y respaldada, podemos decir que sí existe un relación entre la presencia de *S. aureus* en una persona y la alergia que esta pueda presentar, claro está que no se conoce un antígeno único causante de las patologías alérgicas, pero sí que muchos componentes propios y liberados por la bacteria son capaces de exacerbar un terreno atópico y producir manifestaciones clínicas.

REFERENCIAS

- ¹ Beirana Palencia, Angélica; Ruiz-Maldonado, Ramón. Dermatitis Atópica. [citado 28 de abril, 2007]. Disponible en <http://www.alergovirtual.org.ar/ponencias/15/dermatit.htm>
- ² Chans, Gerardo R. Estafilococos. [Citado 28 de abril, 2007]. Disponible en: <http://www.higiene.edu.uy/cefa/Libro2002/Cap%2017.pdf>
- ³ Bozzola CM. ¿La colonización nasal por Staphylococcus aureus tiene un papel en la permanencia de los síntomas de la rinitis persistente? Archivos d Alergia e Inmunología Clínica 2003; 34; 2: 54-57. [citado 29 de abril, 2007]. Disponible en: <http://www.archivos.alergia.org.ar/22003/lacolnizacion.pdf>
- ⁴ Pueyo ST, Díaz R. Consenso nacional de dermatitis atópica.12 de Junio de 2004 [citado 29 de abril, 2007]. Disponible en <http://www.sad.org.ar/docs/dermatopica.pdf>
- ⁵ Behrman: Nelson Textbook of Pediatrics, 17th ed. [citado 2007] Disponible en: http://www.mdconsult.com/das/book/body/86920802-8/0/1175/110.html#4-u1.0-B0-7216-9556-6.50138-X_3255
- ⁶ The Eczema Factor. National Eczema Week 15th-23rd. London. September 2007. N19 5NA. [citado 4 de junio, 2007] Disponible en <http://www.eczema.org/>
- ⁷ Diccionario Evolución Salud. Términos médicos. Vol. 34. No. 1. México. 1999. [citado 4 de junio, 2007]. Disponible en <http://www1.evolucionsalud.com/diccionarios/glosario/h.htm>
- ⁸ Diccionario Médico Alemán. Hospital Alemán. Deutsches Hospital Copyright ©2004. Buenos Aires, Argentina. [citado 4 de junio, 2007]. Disponible en <http://www.hospitalaleman.com.ar/diccionario/h.htm>
- ⁹ Reacción Contra la Alergia. Pfizer, S.A. ©Copyright 2004. [citado 4 de junio, 2007]. Disponible en: <http://www.laalergia.com/>

- ¹⁰ Keet C, Wood R. Food Allergy and Anaphylaxis. Immunol Allergy Clin N Am. MD consult. Mayo 2007; 27; 2 Copyright © 2007 W. B. Saunders Company [Citado 10 de mayo, 2007]. Disponible en: <http://www.mdconsult.com/das/article/body/71735413-2/15/jorg=journal&source=M&sp=19504888&sid=589342943/N/582064/1.html>
- ¹¹ Volcheck G. Clinical evaluation and management of drug hypersensitivity. Immunol Allergy Clin N Am Agosto 2004. [Citado 8 de mayo, 2007] Disponible en: <http://www.mdconsult.com/das/article/body/71735413-22/jorg=journal&source=M&sp=14875502&sid=589349952/N/426994/1.html>
- ¹² Christodoulou P, Tulic M, Kontolemos M, Hamid Q, Adkinson A, Middleton S. Allergy: Principles and Practice. MD consult. 2003; Capítulo 31 Immunopathology of Allergic Airway Inflammation, 6 [Citado 29 de abril, 2007] Disponible en: http://www.mdconsult.com/das/book/body/71735413-25/0/1183/217.html?tocnode=50745592&fromURL=217.html#4-u1.0-B0-323-01425-9_50038-1_867
- ¹³ Roitt D. Features of the immune system. N Engl J Med, 2000. [Citado 30 de abril, 2007].
- ¹⁴ Verhagen J, Blaser K, Akdis C, Akis M. Mechanisms of Allergen-Specific Immunotherapy: T-Regulatory Cells and More. Immunology and Allergy Clin of North America. 2006; 26; 207-231 [Citado 2 de mayo, 2007]. Disponible en: <http://www.mdconsult.com/das/article/body/71404616-11/jorg=clinics&source=M&sp=16207460&sid=588141484/N/534172/50889856106000221.pdf?SEQNO=1>
- ¹⁵ Bachert C, Zhang N, Patou J, van Zele T, Gevaert P. Role of Staphylococcal Superantigens in Upper Airway Disease. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2008; 8(1):34-38.
- ¹⁶ Steinke J, Borish L. Genetics of Allergic Disease. MD Consult preview. Medical Clinics of North America. Enero 2006; 90; 1. Copyright © 2006 W. B. Saunders Company [Citado 20 de mayo, 2007]. Disponible en: <http://www.mdconsult.com/das/article/body/71742662-10/jorg=clinics&source=M&sp=15892122&sid=588162125/N/506444/1.html>
- ¹⁷ Maintz L, Benfadal S, Allam J, Hagemann T, Fimmers R, Novak N. Evidence for a reduced histamine degradation capacity in a subgroup of patient with atopic eczema. Journal of Allergy and Clinical Immunology. Mayo 2006; 117; 5 [Citado 12 de mayo, 2007]. Disponible en: <http://www.mdconsult.com/das/article/body/71735413-42/jorg=journal&source=M&sp=16180459&sid=589393970/N/532769/1.html>
- ¹⁸ Von Mutius E. Influences in allergy: epidemiology and the environment. Journal of Allergy and Clinical Immunology. Marzo 2004. [Citado 24 de abril, 2007]. Disponible en: http://www.mdconsult.com/das/citation/body/72579550-6/jorg=journal&source=M&sp=14488725&sid=589395103/N/14488725/1.html?issue_id=15196
- ¹⁹ Gallegos A. Inmunología de las infecciones bacteriales de la órbita. Sociedad Mexicana de Oftalmología. [Citado 6 de mayo, 2007]. Disponible en: http://socios.smo.org.mx/modules.php?op=modload&name=temas_smo&file=temas&pageid=48&order
- ²⁰ Lowell A, Goldsmith. Atopic dermatitis-Peeling the onion. Journal Watch. Agosto, 2006 [Citado 2 de mayo, 2007]. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/547170>
- ²¹ Amoudruz P, Holmlund U, Malmstrom V, Trollmo Ch, Bremme K, Scheynius A, et al. Neonatal immune responses to microbial stimuli: Is there an influence of maternal allergy? Respir Res. 2006 [citado 20 abril, 2007]. Disponible en: <http://www.mdconsult.com/das/article/body/70195470>
- ²² Broide DH. The Role of Bacterial Infections in Allergy: A Clinical Paradox. 2001 [citado 30 abril, 2007].
- ²³ Diccionario de Cáncer. Instituto Nacional del Cáncer-España. Inmunoestimulación. [citado 15 abril, 2007]. Disponible en: [http://www.cancer.gov/Templates/db_alpha.aspx?Cdrid=367426\(=spanish](http://www.cancer.gov/Templates/db_alpha.aspx?Cdrid=367426(=spanish)
- ²⁴ Morris HQ, Martínez C, Abdala RT, Campos DO. Adyuvantes Inmunológicos. Rev Cubana Invest Biomed 1999; 18(2):130-7 [citado 3 de mayo de 2007] Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol25_4_06/ibi09406.htm
- ²⁵ Revisiones Clínicas. Inmunomodulación en el Mundo Salud. 5 marzo 2005. [citado 25 mayo, 2007]. Disponible en: http://medscape.elmundo.es/medscape/clinicas/19/seccion_3.html
- ²⁶ Wertheim H, Melles D, Vos M, Van Leeuwen W, Van Belkum A, Verbrugh H, et al. The role of nasal carriage in Staphylococcus aureus infections. [Citado 24 de mayo, 2007]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=16310147&ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_R
- ²⁷ Stephen I, Wasserman. W.B. Saunders Company. Cecil Textbook of Medicine Part XXI: Diseases of allergy and clinical immunology. Chapter 26: Approach to the patient with Allergic or immunologic disease. 22nd ed. 2004. [citado 5 de mayo, 2007]. Disponible en: <http://www.mdconsult.com/das/book/body/70123071-2/582552751/1231/1313.html>
- ²⁸ Congreso Mundial sobre las alergias. News Release. Los superantígenos intensifican el asma. Munich Alemania. 29 de junio de 2005. Distribuido por PR Newswire on behalf of Welt-Allergyc-Kongress 2005. [Citado 12 de mayo, 2007]. Disponible en: <http://www.prnewswire.co.uk/cgi/news/release?id=149387>
- ²⁹ Shiomi T, Yoshida S, Makishima K. Relationship of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* to pathogenesis of perennial allergic rhinitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. Marzo 2000; 105, 3. Copyright © 2000 Mosby, Inc. [Citado 20 de mayo, 2007]. Disponible en: <http://www.mdconsult.com/das/article/body/70554660-8/jorg=journal&source=M&sp=11238716&sid=0/N/171037/1.html>
- ³⁰ Novak N, Kruse S, Potreck J, Maintz L, Jenneck C, Eeindinger S. Food allergy, dermatologic diseases, and anaphylaxis. Single nucleotide polymorphism of the IL18 gene are associated with atopic eczema. Journal of Allergy and Clinical Immunology. Abril 2005; 115; 4. Copyright © 2005 Mosby, Inc. [Citado 2

de mayo, 2007]. Disponible en: <http://www.mdconsult.com/das/article/body/72583572/jorg=journal&source=MI&sp=15448133&sid=584766835/N/465712/1.html>

³¹ Castillo G. Dermatitis Atópica. Entorno Medico. [Citado 26 Mayo, 2007]. Disponible en: <http://www.entornomedico.org/salud/saludyenfermedades/alfomega>

³² Rosas Vargas M, Sienra Monge J, Romero Tapia S, del Río Navarro B, Ibarra Durán G, de la Maza L. Determinación de anticuerpos IgE contra *Staphylococcus aureus* en niños con dermatitis atópica. Pesquisa en bases de datos. Noviembre, 1997. [Citado 22 de Mayo, 2007]. Disponible en [http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislnd.exe/iah/online/?IisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS\(&p&nextAction=lnk&exprSearch=225313&indexSearch=ID](http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislnd.exe/iah/online/?IisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS(&p&nextAction=lnk&exprSearch=225313&indexSearch=ID)

³³ Ochoa A. Dermatitis atópica. Revista de la Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología. Diciembre 2001; 10; 4. [Citado 22 de Mayo, 2007] Disponible en: <http://encolombia.com/medicina/alergia/inmunoaler104-01dermatitis.htm>

³⁴ Shiomori T, Yoshida S, Miyamoto H, Makishima K. Relationship of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* to pathogenesis of perennial allergic rhinitis MD Consult preview. Journal of Allergy and Clinical Immunology. Marzo 2000; 105; 3 [Citado 21 Mayo, 2007]. Disponible en <http://www.mdconsult.com/das/article/body/70554660-8/jorg=journal&source=MI&sp=11238716&sid=0/N/171037/1.html>

³⁵ La guía completa de la salud. [Citado 27 de Mayo, 2007]. Disponible en: <http://www.latinsalud.com/articulos/00083.asp?ap=3>

³⁶ Peral A. Sinusitis. MedLine Plus. 8 de Marzo, 2007. [Citado 27 de Mayo, 2007] Disponible en <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000647.htm>