

**Sensibilidad celular a bacterias en pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica**

**Cellular sensibility to bacterias in patient with diagnosis of atopic dermatitis**

**Dr. Edilberto Machado del Risco <sup>I</sup>; Dra. Ana Dahisy Romero González <sup>II</sup>; Lic. Elizabeth Nicolau Pestana <sup>III</sup>**

I Hospital Provincial Amalia Simoni. Camagüey, Cuba.

II Hospital Docente Clínico Militar Octavio de la Concepción y de la Pedraja. Camagüey, Cuba.

III Centro Provincial de Higiene y Epidemiología Mártires de Pino III Camagüey, Cuba.

**RESUMEN**

**Fundamento:** el paciente con dermatitis atópica sufre con frecuencia infección bacteriana en las lesiones cutáneas lo que facilita el proceso de sensibilización.

**Objetivo:** determinar la sensibilización celular in vivo a bacterias en pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica.

**Método:** se realizó un estudio casos control pareado 1:1 en pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica que asistieron a la consulta de alergia del Hospital Clínico Quirúrgico Docente Provincial Amalia Simoni de la ciudad de Camagüey, desde enero de 2006 a julio de 2007. Los pacientes se seleccionaron del universo de enfermos con diagnóstico de dermatitis atópica.

**Resultados:** de los antígenos bacterianos testados la mayor respuesta se obtuvo al *Staphylococcus aureus*. La bacteria de mayor respuesta positiva según el diámetro del nódulo fue el *Staphylococcus aureus*, por lo que fue el germen que produjo mayor sensibilización celular en la dermatitis atópica.

**Conclusiones:** la respuesta positiva a las pruebas demoradas con antígenos bacterianos en la dermatitis atópica resultó alta.

**DeCS:** Sensibilización bacteriana; dermatitis atópica; estafilococo aureo

## ABSTRACT

**Background:** the patient with atopic dermatitis frequently suffers bacterial infection in cutaneous lesions what facilitates the process of sensitization.

**Objective:** to determine the cellular sensitization in vivo to bacteria in patient with diagnosis of atopic dermatitis.

**Method:** a paired 1:1 case control study was carried out in patients with diagnosis of atopic dermatitis attended in the allergy consultation at the Educational Provincial Clinical Surgical Hospital Amalia Simoni of Camagüey city, from January 2006 to July 2007. The patients were selected of the universe of sick people with diagnosis of atopic dermatitis.

**Results:** of the tested bacterial antigens the biggest answer was obtained to the *Staphylococcus aureus*. The bacteria of positive bigger answer according to the diameter of the node was *Staphylococcus aureus*, which was the germ that produced bigger cellular sensitization in the atopic dermatitis.

**Conclusions:** the positive answer to the delayed tests with bacterial antigens in the atopic dermatitis was high.

**DeCS:** Bacterial sensitization; atopic dermatitis; *Staphylococcus aureus*

## INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica es un trastorno inflamatorio crónico de la piel, de causa inmune que aparece en individuos predispuestos genéticamente.<sup>1</sup>

Esta enfermedad de distribución universal, al igual que otras alergias está aumentando sus índices de prevalencia, se reportan cifras que oscilan entre un 10 y un 32 %.<sup>2</sup> Varios estudios han sugerido que el eczema atópico ha aumentado de dos a tres veces en los últimos años con igual distribución para ambos sexos y una repercusión económica, social y psicológica devastadora a consecuencia de una significativa morbilidad.<sup>3</sup>

La inmunopatogenesis de la dermatitis atópica es compleja y abarca diversos campos de la inmunología, desde las alteraciones en la inmunidad humoral, clásica de las enfermedades alérgicas, hasta alteraciones en la inmunidad celular y fagocitosis, así como en la composición bioquímica de la piel y en la regulación nerviosa, y todo ello sobre una base genética que determina la exposición en condiciones favorables.<sup>4</sup> Las alteraciones celulares incluyen la disminución del número de células Th1, un incremento en la susceptibilidad a infecciones superficiales (hongos, virus y bacterias), disminución de la hipersensibilidad tardía, disminución en el número de células TCD8 en número y función y monolitos con actividad incrementada de la fosfodiesterasa y producción aumentada de IL10 y PgE2.<sup>5</sup>

Se plantea que las bacterias tienen la capacidad de secretar toxinas muchas de las cuales pueden desempeñarse como superantígenos y en estas condiciones pueden modular la síntesis de IgE.

Existen diversos ejemplos como es el caso del *Staphylococcus aureus* quien es capaz de estimular los procesos inflamatorios mediante una activación excesiva de células T y macrófagos <sup>6</sup> evidencia de un nuevo mecanismo de estimulación inmunológica en interacción con células presentadoras de antígenos a través del MHC clase II. <sup>7</sup>

Basado en la teoría de los superantígenos bacterianos y por ser la infección más frecuente en estos casos, durante muchos años los alergólogos han utilizado vacunas bacterianas como terapia alternativa en la modulación de la respuesta inmune en los pacientes con dermatitis atópica. Se ha informado que los extractos bacterianos de *Staphylococcus aureus* tienen un efecto inmunomodulador y regulador de la migración de células inflamatorias. <sup>8</sup>

En consecuencia de que todos estos hallazgos enfocan la posibilidad del uso de extractos bacterianos como modulador del proceso inflamatorio en la dermatitis atópica y la necesidad de encontrar evidencias reales del problema se realizó esta investigación con el objetivo de determinar la sensibilización celular a bacterias en pacientes con dermatitis atópica.

## MÉTODO

Se realizó un estudio casos control pareado 1:1 con el objetivo de determinar la sensibilización celular in vivo a bacterias en pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica que asistieron a la consulta de alergia del Hospital Clínico Quirúrgico Docente Provincial Amalia Simoni de la ciudad de Camagüey, desde enero del 2006 a julio de 2007.

Para realizar el diseño de la muestra se empleó el programa estadístico EPIDAT y se tomó como punto de partida la prevalencia de la dermatitis atópica reportada por los estudios ISAAC. <sup>9</sup> La muestra estuvo constituida por 50 pacientes. A los pacientes con dermatitis atópica se le aplicaron criterios diagnósticos de Hanifin y Rajka. <sup>10</sup> Los controles sanos se parearon en edad y sexo.

Se incluyeron en el estudio los pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica, entre cinco y 35 años, de ambos sexos y que dieron su consentimiento para participar en la investigación. Se excluyeron los que tenían enfermedades autoinmunes, inmunodeficiencias, enfermedades tumorales, embarazo, infección bacteriana extracutánea (desde 90 días antes) e infección cutánea bacteriana actual, los que usaron drogas que interfieren con la respuesta cutánea celular con anterioridad a la prueba (corticoides tópicos y sistémicos 60 días antes).

A los pacientes que integraron la muestra (casos y controles) se les realizó prueba cutánea demorada in vivo para determinar sensibilización específica a bacterias.

Las inyecciones fueron aplicadas con un orden preestablecido a concentración de 250 millones de bacterias por ml.

### **Orden de aplicación de los extractos:**

*Staphylococcus aureo.*

*Staphylococcus albus.*

*Streptococcus alfa hemolítico.*

*Streptococcus beta hemolítico.*

*Pseudomona aeruginosa.*

Según características de los datos y los objetivos de este trabajo se usó Test de proporciones y estadística descriptiva a las variables numéricas determinándose la media, la desviación estándar, mínimo y máximo. El nivel de significación se fijó en  $\alpha = 0.05$ .

## RESULTADOS

Predominó el sexo femenino y las edades más frecuentes se encontraron en el grupo de cinco a 9 años con 25 pacientes (media de 5,3 años). Tabla 1

**Tabla 1. Distribución de la muestra según edad y sexo**

Grupos de edades	Sexo					
	Masculino		Femenino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
5-9	10	20	16	32	26	52
10-14	5	10	7	14	12	24
15-19	2	4	3	6	5	10
20-24	2	4	2	4	4	8
25-29	-	-	2	4	2	4
30-35	-	-	1	2	1	2
Total	19	38	31	62	50	100

Fuente: Registro de datos.

Los antecedentes familiares de atopia se observaron en el 76 % de los pacientes con dermatitis atópica y solo en un 8 % en los sanos, presentaron diferencias significativas ( $p = 1.245 \times 10^{-6}$ ). En el grupo de enfermos hubo pacientes con más de un antecedente patológico familiar positivo y la enfermedad atópica que prevaleció fue el asma bronquial en el 54 %.

La asociación de otros estados alérgicos con la dermatitis atópica se observó en el 62 % de los enfermos, la mayor medida se presentó en el asma bronquial con 17 pacientes (34 %), seguido por la rinitis alérgica con 10 (20 %).

La positividad general de la prueba cutánea demorada a bacterias fue del 72 % en los pacientes con dermatitis atópica y un 8 % en los sanos ( $p < 0.05$ ). Tabla 2

**Tabla 2. Positividad general de la prueba cutánea demorada a bacterias**

	Casos		Controles	
Positividad	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Si	36	72	4	8
No	14	28	46	92

**p<0.05**

Fuente: Registro de datos

En la sensibilidad cutáneo celular para los diferentes antígenos bacterianos testados, en el grupo de pacientes con dermatitis atópica se pudo observar que la positividad que operó en mayor medida fue al *Staphylococcus aureus* con el 68 % de reacción nodular positiva. A su vez en el grupo control la respuesta que primó fue la negativa en el 92 % (p< 0.05 en todos los casos). Cifra que se correspondió con la alta especificidad de la técnica diagnóstica aplicada. Tabla 3

**Tabla 3. Sensibilización cutáneo celular in vivo para los diferentes antígenos bacterianos**

Tipo de bacteria	Grupo	Casos	Grupo	Control
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	34	68 %	1	2 %
<i>Staphylococcus albus</i>	16	32 %	-	-
<i>Streptococcus α</i> hemolítico.	12	24 %	-	-
<i>Streptococcus β</i> hemolítico.	15	30 %	3	6 %
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	8	16 %	-	-

**p< 0.05 en todos los casos**

Fuente: Registro de datos

En el grupo de pacientes con dermatitis atópica el orden de medias de las medidas del nódulo fue la siguiente: *Staphylococcus aureus* 5,60mm (mínimo 2,50 máximo 16,50), *Staphylococcus albus* 4,70 (mínimo 1,00 máximo 12,00), *Streptococcus beta* hemolítico 4,20 (mínimo 2,00 máximo 11,50), *Streptococcus alfa* hemolítico 4,10mm (mínimo 0,00 máximo 10,00) y *Pseudomona aeruginosa* 1,60mm (mínimo 0,00 máximo 8,00). Tabla 4

**Tabla 4. Sensibilidad cutánea para los diferentes antígenos bacterianos atendiendo al diámetro del nódulo**

Tipo de bacteria	Diámetro del nódulo mm			
	Media	SD	Mínimo	Máximo
Staphylococcus aureus	5,60	3,31	2,50	16,50
Staphylococcus albus	4,70	2,70	1,00	12,00
Streptococcus $\alpha$ hemolítico	4,10	2,40	0,00	10,00
Streptococcus $\beta$ hemolítico	4,20	2,39	2,00	11,50
Pseudomona aeruginosa	1,60	0,76	0,00	8,00

Fuente: Registro de datos

## DISCUSIÓN

Estudios recientes han demostrado el papel crítico que tienen factores séricos (inmunoglobulinas, complemento), las moléculas de adhesión y los linfocitos T en la respuesta tanto a antígenos polisacáridos como lipopolisacáridos presentes en las bacterias <sup>11</sup> actuando como responsables del proceso inmune de defensa; mecanismo que se altera en la hipersensibilidad, considerada como una respuesta exagerada y no modulada capaz de acarrear efectos deletéreos. <sup>12</sup>

El paciente con dermatitis atópica sufre con frecuencia infección bacteriana en las lesiones cutáneas lo que facilita el proceso de sensibilización.<sup>13</sup> Concomitante a la aparición de una respuesta celular hacia estos antígenos bacterianos, se puede mostrar daño causado por la presencia del antígeno, en la que el daño se debe más a la respuesta del huésped que a la acción misma del microorganismo. <sup>14</sup>

Al igual que en otras alergias, en la dermatitis atópica, las pruebas dérmicas ofrecen una biovaloración sobre la presencia o ausencia de una respuesta inmunitaria a un antígeno específico que activa un mecanismo efector particular de inflamación y origina una lesión transitoria, visible y/o palpable. La piel es un órgano conveniente para probar, ya que está equipada con todos los elementos necesarios para despertar una reacción de hipersensibilidad localizada y controlada. De ellas las pruebas demoradas con antígenos microbianos (prueba de tuberculina) es una prueba intradérmica para hipersensibilidad mediada por células que se utiliza para detectar inmunidad en ciertas infecciones y para evaluar sensibilización celular específica, <sup>15</sup> técnica aplicable en la dermatitis atópica por el alto grado de exposición bacteriana en las lesiones cutáneas. La prueba de tuberculina se utiliza para medir sensibilización celular in vivo, debido a

que las reacciones de hipersensibilidad tardías dependen de la respuesta inmunológica mediadas por el linfocito T. <sup>16</sup>

Del análisis de estos resultados se puede argüir que la alta sensibilización cutáneo celular a *Staphylococcus aureus* en los pacientes con dermatitis atópica, está determinada por la alta exposición a este germen en las lesiones cutáneas propias de la enfermedad, situación descrita en varias investigaciones <sup>17</sup> y en relación con el reporte a nivel internacional de una mayor infección a *Staphylococcus aureus* en las lesiones de piel. <sup>18</sup>

Al realizar el examen estadístico en el estudio, el staphylococcus aureus tuvo un comportamiento que lo ubicó en el primer grado de sensibilidad para los pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica. Resultado que al compararlo con el grupo control fue significativo, donde para este antígeno la media fue de 0,25mm. Aspecto que le otorga a este examen in vivo una alta especificidad si tenemos en cuenta que el grupo control no estaba altamente expuesto a este germen.

El resto de los antígenos muestran diferencias respecto al *Staphylococcus aureus*, pero no difieren mucho entre si, con excepción de la pseudomona aeruginosa en la que la media de los nódulos fue muy baja, de igual manera las medias obtenidas en los controles se comportaron con resultados inferiores sin demostrar sensibilización en este grupo.

Los estudios realizados con *staphylococcus aureus* proporcionan evidencias de un mecanismo de estimulación inmunológica, considerado como el prototipo de los superantígenos, fracciones peptídicas del microorganismo al unirse a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (QH II) de los monocitos y las células dendríticas induce la liberación de un determinado número de moléculas pro inflamatorias (p. Ej.: IL1 y factor alfa de necrosis tumoral). Además algunas células T presentan receptores formados por cadenas alfa y beta, que pueden estimularse, proliferar y secretar citocinas como respuesta a los superantígenos, sistema a través del cual se puede mantener la respuesta eczematosa cutánea. En la práctica médica se sabe que muchos casos de dermatitis atópica pueden mejorar con antibiótico terapia sistémica, lo cual puede relacionarse a la reducción de los superantígenos existentes a nivel de la piel. <sup>19</sup>

Ante los resultados obtenidos y el alto grado de sensibilización celular específica a *staphylococcus aureus* en pacientes con dermatitis atópica se hace objetivo, bajo estas evidencias, diseñar estudios controlados donde se aplique la inmunoterapia como posible terapéutica de la enfermedad.

Sugerencia que se fundamenta, además, en los resultados obtenidos con la inmunoterapia en el tratamiento de las enfermedades alérgicas. <sup>20-3</sup>

La efectividad de la inmunoterapia específica ha sido reconocida ampliamente por organismos internacionales, incluyendo la Organización Mundial de la Salud. <sup>24</sup> Los ensayos clínicos con esta técnica han demostrado eficacia en la desensibilización de los pacientes con enfermedades alérgicas como el asma bronquial y la rinitis alérgica. Se plantea que en particular se logra una reducción en más de 100 veces de la reactividad cutánea al alergeno, una mejoría clínica significativa consistente en la reducción de los síntomas y la medicación, hasta un 25-40 % en comparación con el tratamiento farmacológico habitual. <sup>25, 26</sup>

A diferencia del tratamiento farmacológico, los efectos de la inmunoterapia perduran una vez discontinuado el tratamiento, por varios años.<sup>27, 28</sup>

## CONCLUSIONES

La dermatitis atópica fue más frecuente en las edades comprendidas antes de los diez años y en el sexo femenino.

La herencia mostró una influencia apreciable en la aparición de la dermatitis atópica.

El asma bronquial y la rinitis alérgica fueron los estados alérgicos que con mayor frecuencia se asociaron a la dermatitis atópica.

El debut de la enfermedad ocurrió en el mayor número de los pacientes antes de los tres años de edad.

La respuesta positiva a las pruebas demoradas con antígenos bacterianos en la dermatitis atópica fue alta.

De los antígenos bacterianos testados la mayor respuesta se obtuvo al *Staphylococcus aureus*.

La bacteria de mayor respuesta positiva según el diámetro del nódulo fue el *Staphylococcus aureus*, por lo que lo sitúa como el germen que produce mayor sensibilización celular en la dermatitis atópica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kurz T, Altmueller J, Etrauch K. A genome wide screen on the genetics of atopy in multiethnic european population reveals a mayor atopy locus on cromosoma 3q21. Allergy 2005; 60(2): 192-99.
2. Rojas E, Martínez N, Reyes A. Teoría Th2 en alergia: actualidades y futuras direcciones. Rev Alerg México 2003; 50 (2): 64-70.
3. Schultz H, Bos J, Smith J, Kapsenberg N. Pathogenesis of atopic dermatitis. Lancet 2004; 343: 1338-41.
4. Bos J, Smith J, Kapsenberg N. Pathogenesis of atopic dermatitis. Lancet 2004; 343: 1338-41.
5. Pene J, Rousset F, Briere F. IgE production by normal human lymphocytes is inducible by IL4 and suppressed by interferons. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 85: 6880-4.
6. Campell DE, Kemp AS. Proliferation and production of interferon gamma and IL 4 in response to staphylococcal superantigen and staphylococcus aureus in childhood atopic dermatitis. Clin. Exp Immunol 1997; 107(2): 392-97.
7. Andrew J, Walter N. Circulating Adhesion molecule in disease. Immune today 2003; 14: 504-12.
8. Lud M, Van Kooy k, Fiador C. Insandoutsut LFA-1. Immunology today 1995; 16: 479-83.
9. Comité Internacional de estudios para el asma y la alergia (ISAAC) en Latinoamérica. Dermatitis atópica. Sede ISAAC Internacional 2002; 24-32.

10. Hanifin JM. Atopic dermatitis: new therapeutic considerations. *J Amer Acad Dermatol* 1991; 24 (6): 1097-1101.
11. Ferreira P, Nagao A, Costa B, Sales M. Síndrome de deficiencia de anticuerpo antilipopolisacáridos con niveles séricos normales de inmunoglobulinas. *AAIC* 2001; 33(4): 109-16.
12. Roit JM. Glosario. En: *Inmunología Fundamentos*. Roit JM y col editores. 9ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1998. p. 479.
13. Piedad M, Escalona R, Batista N. Oxigenación hiperbárica en dermatitis atópica del adulto. *Correo científico médico de Holguín* 2005; 9 (1):4.
14. Aguilar T. Manual de curso teórico práctico de inmunología. México. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas; 2005 p.14-15.
15. Abba I, Terr A. Mecanismos de hipersensibilidad. En: *Inmunología básica y clínica*. Stites D, Terr A, Parslow T, editores. 9ed, México: El manual Moderno; 2000. p. 447-86.
16. Avila L, Pérez J, Rosa M, del Rio B, Sierra J. La respuesta al PPD y su relación con enfermedades alérgicas en niños vacunados al nacimiento con BCG. *Rev Alerg México* 2003; 50 (2): 48-53.
17. Hanifin J. Tacrolimus ointment: advancing the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 44: 1.
18. Hernández V, Rodríguez C, Mildesteín S, Garcias P, Cabrera J. Mecanismos inmunológicos y de escape de la infección por bacterias granpositivas: el estafilococo dorado. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2004; 20(1):7.
19. Werfe T, Kapp AD. Atopia. En: *Alergia*. Stephet H. España: Editorial Haicoury 2002.p.138-49.
20. Mailing H. Allergen immunotherapy efficacy in rhinitis and asthma. *Allergy Clin Immunol Int* 2004; 16(3): 92-5.
21. Passa G, Pascuali M, Guerra L, Scordamaglia F, Lananica W. Noninjection immunotherapy . *Allergy Clin Immunol* 2004; 16 (3): 96-102.
22. Umetsu D. Novel Approaches for allergen immunotherapy. *Allergy Clin Immunol Int* 2004; 16(3): 103-06.
23. Mübeccel A, Carsten S, Marek J, Cezm A, Kurt B. Mechanisms of allergen immunotherapy . *Allergy Clin Immunol Int* 2004; 16 (2): 65-69.
24. Castro R, Labrada A, Navarro B. Prevalencia de la sensibilización a tres ácaros domésticos en la población infantil alérgica de un consultorio médico. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2005; 21 (2): 1-2.
25. Castro R, Primo S, González M, Navarro B, Álvarez M. Comparación de dos lancetas en la prueba de punción cutánea. *Rev Alerg México* 2005; 52 (5): 183-193.
26. Cartaya J, Orta S, Rodríguez J, Torres O, Labrada A. Amparo normativo para las vacunas terapéuticas en Cuba. Evaluación del desarrollo clínico farmacológico en los últimos siete años. *Anuario Científico CECMED* 2005; 2.
27. Lastre M, Pérez O, Labrada A, Bidot I, Pérez J, Bracho G, et al. Bacterial derived Proteoliposome as adjuvant for Allergy vaccines. *Vaccine*. 2006; 4 (2): 34-35.
28. González I, Labrada A, González B, Bada A. Repeated doses toxicity assay of *Dermatophagoides siboney* allergen extract in mice. *Acta Pharmacol Sin* 2006; 27 (1): 366.

Recibido: 11 de junio de 2008.

Aceptado: 17 de febrero de 2009.

*Dr. Edilberto Machado del Risco.* Especialista en Alergología Clínica. Master en enfermedades infecciosas. Profesor Asistente. Hospital Provincial Amalia Simoni. Camagüey, Cuba. [amalpica@finlay.cmw.sld](mailto:amalpica@finlay.cmw.sld)