

Efectividad de la inmunoterapia bacteriana con extracto de Staphylococcus aureus en la dermatitis atópica

Edilberto Machado del Risco¹, Álvaro González Marín², Elisabet Nicolau Pestana³, Carmen Monde Enrique⁴, Niurka García Cruz⁵

1. Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de 2do Grado en Alergia. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Amalia Simoni, Camagüey. edilberto.cmw@infomed.sld.cu.
2. Máster en Atención Integral al Niño. Especialista de 2do Grado en Alergia. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Pediátrico José Martí, Sancti Spíritus. atomas@infomed.sld.cu
3. Máster en Bacteriología. Profesor Asistente. Centro de Inmunología y Productos Biológicos. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. enicolau.cmw@infomed.sld.cu.
4. Licenciada en Enfermería. Hospital Provincial "Amalia Simoni", Camagüey. cmonde.cmw@infomed.sld.cu.
5. Técnico en Microbiología. Hospital Provincial "Amalia Simoni", Camagüey.

Resumen

Introducción: Los pacientes con dermatitis atópica tienen susceptibilidad para sufrir infecciones cutáneas por Staphylococcus aureus, causa frecuente de sensibilización específica. **Objetivo:** determinar la efectividad de la inmunoterapia bacteriana específica con extracto de Staphylococcus aureus en pacientes con dermatitis atópica. **Material y métodos:** Se realizó un estudio cuasi experimental en el Hospital Provincial Clínico Quirúrgico docente "Amalia Simoni" de Camagüey entre enero de 2014 y enero de 2017. El universo estuvo constituido por 84 enfermos y la muestra se confeccionó de forma intencionada por 68. Al total de los seleccionados se les aplicó inmunoterapia bacteriana específica con extracto de Staphylococcus aureus, estandarizado en el Centro de Inmunología y Productos Biológicos de la Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey, con pauta de administración con duración de un año. **Resultados:** Existió media de edad de 17,6 años y predominio en las edades inferior a veinte años con 47 para el 69,1%. Respecto al sexo existió mayoría en el femenino con 41 (60,3%).

Un 41,2% presentaba 10 y más años de evolución de la enfermedad. La dermatitis atópica coexistió de forma mayoritaria con la rinitis alérgica en un 35,3%. Una vez aplicada la IT un 39,7% pasó a la clasificación de ligeros y un 33,8% a la de sin severidad. Las reacciones adversas estuvieron presentes en un 22% de los casos.

Conclusiones: La inmunoterapia bacteriana específica con extracto de *Staphylococcus aureus* es efectiva, al inducir mejoras en el grado de severidad de la enfermedad con bajo índice de respuestas adversas.

Palabras claves: Inmunoterapia bacteriana; *staphylococcus aureus*; dermatitis atópica.

Introducción

La dermatitis atópica (DA), es una entidad clínica descrita hace varios siglos. En 1891, Brocq y Jaquet la denominaron neurodermatitis diseminada, pero un año después Besnier la llamó prurigo diatésico. Más tarde, en 1923, Coca y Cooke sugirieron el término atopia «respuesta fuera de lugar». En 1933, Hill y Sulzberger la nombran como se conoce actualmente.¹

Es una enfermedad inflamatoria de la piel, crónica recidivante, que generalmente comienza en la infancia o en la adolescencia y se caracteriza por lesiones de morfología y distribución específica según la edad, relacionada con diferentes factores causales.²

Se asocia con frecuencia con un aumento de los niveles séricos de inmunoglobulina E (IgE) y antecedentes personales o familiares de atopia, que se traduce como una tendencia genéticamente predispuesta para reaccionar a ciertos estímulos ambientales irritantes o alérgicos.² La coexistencia con otras enfermedades alérgicas se presenta como un elemento distintivo.³⁻⁵

Los pacientes con DA tienen susceptibilidad para sufrir diversas infecciones cutáneas comunes. La infección de las lesiones por microorganismos se considera la complicación más frecuente. Estas infecciones se pueden clasificar en bacterianas, víricas y fúngicas. Las más frecuentes son las bacterianas que se detectan en la piel en más del 90% de los pacientes. Dentro de estas, son comunes las producidas por *Staphylococcus aureus*, aunque se ha descrito la ocurrencia de infecciones por estreptococos así como por microorganismos fúngicos.⁶

La alta sensibilización cutáneo celular a *Staphylococcus aureus* en los pacientes con DA, está determinada por la alta exposición a este germen en las lesiones cutáneas propias de la enfermedad; situación descrita en varias investigaciones.⁷

Jawetz et al⁸, establecen que la lesión estafilococia por los grupos de *Staphylococcus aureus*, produce necrosis tisular (factor dermonecrótico). De acuerdo con ello, se produce cuagulasas que coagula a la fibrina alrededor de la lesión y dentro de los linfáticos y da por resultado formación de una pared que limita el proceso que queda reforzado por la acumulación de células inflamatorias.⁸

Las células fagocíticas se comportan como presentadoras de antígenos y son capaces de estimular al linfocito T, induciendo al proceso de sensibilización específico de las mismas.

No existe tratamiento curativo para la DA y, hasta el momento, no es posible modificar el curso de la enfermedad. Así, el objetivo se centra básicamente en reducir los síntomas, disminuir el número de recurrencias y controlarla a largo plazo.⁹

Basado en las consideraciones anteriores y por la frecuencia de sensibilización celular específica a los determinantes antigénicos del *Staphylococcus aureus*¹⁰, el objetivo del presente estudio determinar la efectividad de la inmunoterapia (IT) bacteriana específica con extracto de *Staphylococcus aureus* en pacientes con DA.

Material y métodos

Se realizó un estudio cuasi experimental en el Hospital Provincial Clínico Quirúrgico docente "Amalia Simoni" de la Ciudad de Camagüey entre enero de 2014 y enero de 2017.

El universo estuvo constituido por 84 enfermos con DA que asistieron a la Consulta de Alergia de dicho centro Hospitalario. La muestra se confeccionó de forma intencionada por 68 enfermos que cumplieron los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de DA que presentaron pruebas positivas de sensibilización bacteriana específica a *Staphylococcus aureus*.
- Ambos sexos, edad superior a 10 años.
- Consentimiento de participación en el estudio.

Criterios de exclusión:

- Padecimiento de inmunodeficiencias, enfermedades neoplásicas y autoinmunidad.

Criterios de salida:

- Reacción adversa severa o potencialmente fatal.
- Abandono voluntario del estudio.

Al total de los pacientes seleccionados se le aplicó IT bacteriana específica con extracto de *Staphylococcus aureus*, procesado en el Departamento de Alergia del Hospital Amalia Simoni y estandarizado en el Centro de Inmunología y Productos Biológicos (CENIPBI) de la Universidad Médica de Camagüey, con pauta de administración con duración de un año.

La pauta aplicada consistió en la administración de dosis crecientes en concentración:

- Frasco 1 (100 millones de gérmenes/ml): S/C en deltoides desde 0,1 ml hasta 0,5 ml los días martes y viernes.
- Frasco 2 (250 millones de gérmenes/ml): S/C en deltoides desde 0,1 ml hasta 0,5 ml los días martes y viernes.
- Frasco 3 (500 millones de gérmenes/ml): S/C en deltoides desde 0,1 ml hasta 0,5 ml los días martes y viernes.
- Frasco 4 (500 millones de gérmenes/ml): S/C en deltoides, 0,5 ml los días martes a completar un año.

La respuesta clínica se evaluó aplicando los criterios de severidad propuesta por Hanifin y Rajka.¹¹

Las consultas médicas se realizaron en la semana 0 de tratamiento, a los 3, 6, 9, 12 y 18 meses.

La información recopilada se procesó en forma computarizada, para lo cual se creó una base de datos, lo que permitió la confección de tablas estadísticas.

La investigación se llevó a cabo a partir de los presupuestos éticos reflejados en la Declaración de Helsinki.

Resultados

La IT bacteriana específica con extracto de *Staphylococcus aureus* fue aplicada a 68 enfermos con media de edad de 17,6 años y predominio en las edades inferior a veinte

años con 47 para el 69,1% de la muestra. Respecto al sexo existió mayoría en el femenino con 41 (60,3 %).

Tabla 1. Tiempo de evolución de la enfermedad.

Tiempo de evolución de la enfermedad	Frecuencia	Porcentaje
1 a 4 años	16	23,5
5 a 9 años	24	35,3
10 y más años	28	41,2
Total	68	100

Fuente: Registro de datos.

Respecto al tiempo de evolución de la enfermedad se encontró que un 41,2% de la muestra presentaba 10 y más años de evolución de la DA.

Tabla 2. Coexistencia con otras enfermedades alérgicas.

Coexistencia con otras enfermedades alérgicas	Frecuencia	Porcentaje
Rinitis alérgica	24	35,3
Asma	21	30,9
Alergia alimentaria	16	23,5

N=68. *Hubo enfermos con más de una coexistencia.

Fuente: Registro de datos.

La DA coexistió de forma mayoritaria con la rinitis alérgica en un 35,3% y el asma en un 30,9%.

Tabla 3. Respuesta clínica a la IT específica con Staphylococcus aureus.

Grado de severidad	Antes de la IT		Después de la IT	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Sin severidad			23	33,8
Ligera	14	20,6	27	39,7
Moderada	38	55,9	13	19,1
Severa	16	23,5	5	7,4

Total	68	100	100
--------------	-----------	------------	------------

p 0,05

Fuente: Registro de datos.

Antes de aplicada la IT el 55,9% presentaba DA moderada, seguido de un 23,5% de severos. Una vez aplicada la misma un 39,7 % pasó a la clasificación de ligeros y un 33,8% sin severidad.

Tabla 4. Reacciones adversa con el uso de la IT específica.

Reacción adversa	Frecuencia	Porcentaje
Leve	9	13,2
Moderada	4	5,9
Severa	2	2,9
Total	15	22,1

N=68.

Fuente: Registro de datos.

Las reacciones adversas estuvieron presentes en un 22,1 % de los casos con predominio en el porcentaje de las ligeras con un 13,2 %.

Discusión

La DA es una enfermedad compleja, multifactorial, de presentación precoz habitual. Está frecuentemente asociada a otros desórdenes alérgicos. Es un marcador de desarrollo de rinitis y/o asma, señalándose que cerca del 50% de los niños que la padecen, desarrollarán más tarde asma o rinitis, lo que ha contribuido a calificarla como ~~el~~ preludeo de otras enfermedades alérgicas.¹²⁻¹⁴

Está claro que la superficie cutánea posee su propia flora bacteriana. Son parte de ella los gérmenes que no producen infección, constituyendo la flora saprófita. La misma está formada por elementos grampositivos, stafilococcus, micrococcus y corynebacterium.¹⁵

En el caso de la DA es frecuente encontrar infección sobreañadida en las lesiones con Staphylococcus aureus, aspecto descrito en varias investigaciones^{16,17}, lo que se relaciona con el alto grado de sensibilización bacteriana específica.¹⁸

Es reconocido por el gremio alergológico el uso de las vacunas bacterianas desensibilizantes en el tratamiento de la sensibilización bacteriana específica, pero para su confección se requiere un proceso de estandarización que garantice la inmunogenicidad del producto, estabilidad, reproductividad y buena respuesta clínica; oportunidad que se halla en el CENIPBI; centro de investigación científica que posibilita la confección y estandarización de extracto de *Staphylococcus aureus* respondiendo a las Buenas Prácticas de Laboratorio.

Con la administración de la IT, se logra desarrollar la síntesis de anticuerpos neutralizantes que permiten atenuar y finalmente eliminar el *Staphylococcus aureus* y la sensibilización celular específica a los determinantes antigénicos del mismo. También puede estimular la producción de anticuerpos contra la leucocidina (toxina estafilocócica), la cual desempeña un importante papel con relación a la resistencia a las infecciones estafilocócica.¹⁹

Al aplicar la IT a este grupo de enfermos se obtuvo una mejoría significativa, con cambios en la severidad de la enfermedad, pasando un grupo importante a ligeros (39,7%) y sin grado de severidad (33,8%). Resultados que son coincidentes por los descritos en la investigación de Naranjo et al²⁰ quienes emplean la IT en pacientes con sensibilización específica a los determinantes de este microorganismo.

Las reacciones adversas al proceder fueron mínimas con expresión en solo un 22% y en su mayoría leves, las cuales no impidieron la continuación del tratamiento. Resultado similar a los encontrados por Monde et al²¹, al aplicar IT con extractos bacterianos en el asma con componente infeccioso.

Conclusiones

- En la DA la IT bacteriana específica con extracto de *Staphylococcus aureus* es efectiva, al inducir mejoras importantes en el grado de severidad de la enfermedad con bajo índice de respuestas adversas.

Referencias bibliográficas

- 1- Rodríguez de Armas L, Seijas Sendé MC, Daniel Simon R, Abreu Daniel A, Martín Díaz ME. Eficacia del Blue-Cap y Viusid en el tratamiento de la dermatitis atópica.

Folia Dermatol Cubana [Internet] 2008 [citado 10 Mar 2017]; 2(3): [aprox. 10 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/fdc/vol2_3_08/fdc06308.htm.

- 2- Díaz Rodríguez A, Fabr  Ortiz DE, Coutin Marie G, González Méndez T. La sensibilización a hongos ambientales y su relación con enfermedades at picas en escolares. Rev Cubana Med Gen Integr. [Internet] 2010 [citado 10 Mar 2017]; 26(4): 647-55. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252010000400007&lng=es.
- 3- Rodríguez Santos O, Celio Murillo R, Lurrabaquio Miranda AM. Beneficios y riesgos de la inmunoterapia subcutánea con extractos de  caros en rinoconjuntivitis alérgica y en asma bronquial. Vaccimonitor [Internet]. 2014 Dic [citado 2017 Mar 29]; 23(3): 124-32. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2014000300007&lng=es.
- 4- Chang G mez A, Figueroa García I, Lahera Sánchez T, González Hernández O. Sensibilización a  caros domésticos en niños asmáticos severos. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2013 Sep [citado 2017 Mar 29]; 85(3): 311-9. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312013000300005&lng=es.
- 5- Ib n ez Tortajada M, Sorl  Guerola JV. Efecto de la lactancia materna en la calidad de vida y en el desarrollo de la dermatitis at pica. Rev Pediatr Aten Primaria [Internet]. 2015 Jun [citado 2017 Mar 29]; 17(66): 115-24. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322015000300003&lng=es.
- 6- Werfe T, Kapp AD. Atopia. En: Alergia: Barcelona: Harcourt; 2002. p. 138-49.
- 7- Hanifin J. Tacrolimus ointment: Advancing the treatment of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 2004; 44: 1.
- 8- Jawetz E, Melnick J, Adelberg E. Microbiología médica. 14^a ed. La Habana: Ecimed; 2006. p. 111-37.
- 9-  lvarez González K, Delgado Cruz A, Naranjo Ferregut JA, Pérez Martín MM, Valdés del Pino AM. Dermatitis at pica en un infante. MEDISAN [Internet]. 2014 Ene [citado 2017 Mar 29]; 18(1): 120-6. Disponible en:

http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014000100017&lng=es.

- 10-Machado del Risco E, Romero González A, Nicolau Pestana E. Sensibilidad celular a bacterias en pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica. AMC [Internet]. 2009 [citado 2017 Mar 29]; 13 (2): [aprox. 10 p.]. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552009000200003&lng=es&nrm=iso.
- 11-Hanifin J.M. Atopic Dermatitis. New therapeutic considerations. J. Amer. Acad. Dermatol.1991; 24 (6): 1097-101.
- 12-Bieber TH. Atopic dermatitis. The New England Journal of Medicine. 2008;30:1483-94.
- 13- Akdis CA, Akdis M, Bieber T. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Consensus Report. J Allergy Clin Immunol. 2006;118:152-69.
- 14-Varona Pérez P, Fabr e Ortiz D,  guila R, Corona B, Venero Fern andez S, Suárez Medina R. Prevalencia de síntomas de dermatitis at pica en niños y adolescentes en La Habana (2002-2003). Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2012 Mar [citado 2017 Mar 29]; 28(1): 42-51. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252012000100006&lng=es.
- 15-Valarezo A. Piodermatitis. En: Gonzalo H. Dermatología práctica. Actualización y experiencia docente. 2da ed. [Internet] Ecuador: Ollague; 2007 [citado 2017 Mar 29]. Disponible en: [URL:http://www.medicosecuador.com/librodermatolog a/piodermatitis-cap8.htm](http://www.medicosecuador.com/librodermatolog a/piodermatitis-cap8.htm).
- 16-Williams H, Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2006;118:209-13.
- 17-Akdis CA, Akdis M, Bieber T. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Consensus Report. J Allergy Clin Immunol. 2006; 118: 152-69.

- 18-Machado del Risco E, Nicolau Pestana E, Monde Enrique C. Estandarización de extractos bacterianos para el uso en los servicios alergológicos. En: Tecnosalud 2016. [Internet]. Camagüey; 2016 May 19-20 [citado 2017 En 16]; Camagüey: FT. UCM-C; 2016. Disponible en: <http://www.tecnosalud2016.sld.cu/index.php/tecnosalud/2016/paper/view/85/42>.
- 19-Reddin KM, Easterbrook TJ, Eley SM. Comparison of the immunological and protective responses elicited by microencapsulated formulations. *Vaccine*. 2007; 16(8):761-7.
- 20-Naranjo Rodríguez SA, García Menéndez R, Naranjo Rodríguez L, Negret Hernández M. Empleo de inmunoterapia en pacientes con infección producida por *Staphylococcus aureus*. *Rev méd electrón [Internet]* 2011 [citado 2017 Mar 29]; 33(2): [aprox. 10 p.]. Disponible en <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202011/vol2%202011/tema10.htm>.
- 21-Monde Enrique C, Machado del Risco E, Nicolau Pestana E. Inmunoterapia bacteriana en pacientes asmáticos con componente infeccioso. En: Tecnosalud 2016. [Internet]. Camagüey; 2016 May 19-20 [citado 2017 En 16]; Camagüey: FT. UCM-C; 2016. Disponible en: <http://www.tecnosalud2016.sld.cu/index.php/tecnosalud/2016/paper/view/105/52>.